

審議結果報告書

平成 22 年 8 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ジプレキサ錠 2.5mg、同錠 5mg、同錠 10mg、同細粒 1%、同ザイ
 デイス錠 5mg、同ザイデイス錠 10mg

[一 般 名] オランザピン

[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 8 月 5 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 7 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成 22 年 7 月 14 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	ジプレキサ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg、同細粒 1 %、 同ザイデイス錠 5 mg、同ザイデイス錠 10 mg
[一 般 名]	オランザピン
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 21 年 8 月 5 日
[剤 形 ・ 含 量]	ジプレキサ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg 1 錠中にオランザピン 2.5、5 又は 10 mg を含有する錠剤 同細粒 1 % 1 g 中にオランザピン 10 mg を含有する細粒剤 同ザイデイス錠 5 mg、同ザイデイス錠 10 mg 1 錠中にオランザピン 5 又は 10 mg を含有する口腔内崩壊錠
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 22 年 7 月 14 日

[販 売 名] ジブレキサ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg、同細粒 1 %、
同ザイディス錠 5 mg、同ザイディス錠 10 mg

[一 般 名] オランザピン

[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社

[申 請 年 月 日] 平成 21 年 8 月 5 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の双極性障害における躁症状に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、年齢、性別、病型等の患者背景と本剤の有効性及び安全性の関係、前治療抗精神病薬別の有効性及び安全性の関係、気分安定薬、ベンゾジアゼピン系薬剤又は抗コリン剤の併用と本剤の有効性及び安全性の関係、耐糖能異常、錐体外路症状、プロラクチンに関連する有害事象の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効 能 ・ 効 果] 統合失調症、双極性障害における躁症状の改善
(下線部今回追加)

[用 法 ・ 用 量] 統合失調症：
通常、成人にはオランザピンとして 5～10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量として 1 日 1 回 10 mg 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 20 mg を超えないこと。
双極性障害における躁症状の改善：
通常、成人にはオランザピンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量は年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。
(下線部今回追加)

審査報告(1)

平成 22 年 5 月 24 日

・申請品目

[販売名]	ジプレキサ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg、同細粒 1 %、 同ザイデイス錠 5 mg、同ザイデイス錠 10 mg
[一般名]	オランザピン
[申請者名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 8 月 5 日
[剤型・含量]	ジプレキサ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg 1 錠中にオランザピン 2.5、5 又は 10 mg を含有する錠剤 同細粒 1 % 1 g 中にオランザピン 10 mg を含有する細粒剤 同ザイデイス錠 5 mg、同ザイデイス錠 10 mg 1 錠中にオランザピン 5 又は 10 mg を含有する口腔内崩壊錠
[申請時効能・効果]	<u>統合失調症、双極性障害の躁状態</u> （下線部今回追加）
[申請時用法・用量]	<u>統合失調症：</u> 通常、成人にはオランザピンとして 5～10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量として 1 日 1 回 10 mg 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 20 mg を超えないこと。 <u>双極性障害の躁状態：</u> <u>通常、成人にはオランザピンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 20 mg を超えないこと。</u> （下線部今回追加）

・提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見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オランザピン（本薬）は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーにおいて開発されたチエノベンゾジアゼピン骨格を有する非定型抗精神病薬である。本邦では、既に統合失調症の効能・効果で 2000 年 12 月に錠剤、2001 年 11 月に細粒剤及び 2005 年 3 月に口腔内崩壊錠の 3 つの剤形が承認されている。

2010 年 4 月現在、本剤は 112 の国又は地域で承認されており、双極性障害の躁状態の効能・効果については、米国及び欧州を含む 98 の国又は地域で承認されている。その他、双極性障害のうつ状態で 21 の国又は地域、双極性障害の維持治療で 61 の国又は地域、統合失調症の効能・効果で 112 の国又は地域で承認されている。なお、本邦において躁病及び躁うつ病の躁状態に対する効能・効果を有している

薬剤として、炭酸リチウム（リーマス[®]錠等）、バルプロ酸ナトリウム（デパケン[®]錠等）及びカルバマゼピン（テグレトール[®]錠等）があり、躁病に対する効能・効果を有する薬剤として、ハロペリドール（セレネース[®]錠等）がある。

本邦では、2005年6月より臨床試験が開始され、今般申請者は、双極性障害の躁状態に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更申請を行った。

なお、本申請は、新効能及び新用量に係るものであるが、中脳辺縁系ドパミン神経の過活動が躁症状に関与すると考えられており（Gessa G et al editors, *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, Raven Press, 1-17, 1995、武田俊彦, *臨床精神薬理*, 11: 1465-1472, 2008）本剤の薬理作用として、躁病の効能・効果を有するハロペリドール等と同様に、主にドパミン D₂ 受容体の遮断により、中脳辺縁系ドパミン神経の過活動を抑制することによって考えられていること、現時点では適切な双極性障害の動物モデルは確立していないと考えられたことから、新たな薬理試験は実施されておらず、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」については提出されていない。

2. 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

< 提出された資料の概略 >

参考資料として、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験（参考 5.3.2.2.1: ADME68 試験）及び外国人患者を対象とした薬物相互作用試験（参考 5.3.3.4.1: HGGB 試験）の成績が提出された。血漿中未変化体濃度は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法によりバリデートされた方法で測定された（定量下限: 0.25 ng/mL）。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト肝ミクロソームに本薬（0.1 ~ 1 mM）を添加し、バルプロ酸のグルクロン酸抱合に対する本薬の阻害作用を検討した結果、本薬はバルプロ酸のグルクロン酸抱合を競合的に阻害（K_i 値: 884 μM）したが、本薬及びバルプロ酸の治療濃度（本薬: 0.2 μM、バルプロ酸: 500 μM）及びバルプロ酸のグルクロン酸抱合の K_m 値（5.9 mM）から、*in vivo* で本薬を併用した時のバルプロ酸のグルクロン酸抱合阻害率は 0.02 % と算出され、本薬が血漿中バルプロ酸濃度に影響を及ぼす可能性は低いと考えられている（参考 5.3.2.2.1）。

(2) 薬物相互作用の検討

バルプロ酸投与により臨床的に安定している外国人双極 型障害又は統合失調感情障害患者（薬物動態評価例数 25 例: 本剤群 10 例及びプラセボ群 15 例）を対象に、バルプロ酸（血漿中バルプロ酸濃度が 50 ~ 125 μg/mL とする用量（500 ~ 2250 mg/日）で投与）を併用しながら本剤 10 mg 又はプラセボを単回及び 1 日 1 回 13 ~ 22 日間反復経口投与したとき、本剤の血漿中未変化体はそれぞれ 5.8 又は 3.9 時間後に C_{max}（9.3 ± 3.3 又は 25.3 ± 8.5 ng/mL）に達し、37.8 又は 38.7¹⁾ 時間の t_{1/2} で消失した。AUC²⁾ はそれぞれ 423 ± 125 又は 442 ± 129 ng·h/mL であり、健康成人に本剤 10 mg を反復投与した際の薬物動態パラメータ（参考 5.4.16: Macias WL et al, *Pharmacotherapy*, 18: 1237-1248, 1998）と類似していたことから、バルプロ酸との併用により本剤の薬物動態に大きな影響はないと考えられている。また、血漿中バルブ

¹⁾ 本剤の 15 日間反復投与終了以降も投与が継続され、合計 21 日間投与された 1 例を除く 9 例でのデータ。

²⁾ 単回投与時は AUC_{0-∞}、反復投与時は AUC_{0-24h}。

口酸濃度について、本剤の併用前後で統計学的な有意差は認められず、本剤との併用により臨床的に意味のある影響は受けないものと考えられている（参考 5.3.3.4.1）。

< 審査の概略 >

(1) 双極性障害患者における薬物相互作用について

機構は、双極性障害患者で本剤と併用が想定される薬剤について説明した上で、本剤との薬物相互作用が生じる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、双極性障害患者では、気分安定薬としてリチウム、バルプロ酸及びカルバマゼピン等が併用して投与されると想定されること、これらの薬剤との相互作用については、リチウム及びバルプロ酸と本剤の薬物動態学的な相互作用は認められておらず（参へ-17（既承認時資料）：E001 試験、参考 5.3.3.4.1: HGGB 試験）カルバマゼピンとの併用により本剤の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC が 30% 程度低下したものの（参へ-14（既承認時資料）：HGBC 試験）躁病又は混合性エピソードを呈する双極 I 型障害患者を対象とした海外臨床試験成績（参考 5.3.5.1.1.6: HGKR 試験（本剤とカルバマゼピンの併用）及び参考 5.3.5.1.1.5: HGFU 試験（本剤とリチウム又はバルプロ酸の併用））及び国内長期投与試験（5.3.5.2.1: BMEX 試験）において、これらの気分安定薬を併用投与した際に安全性上大きな問題は認められていないことを説明した。なお申請者は、カルバマゼピンとの併用について、既に添付文書の併用注意の項で注意喚起していることを併せて説明した。さらに申請者は、気分安定薬以外に、ベンゾジアゼピン系薬剤及び抗コリン薬の併用が想定されるが、健康成人を対象とした薬物相互作用試験（参へ-11（既承認時資料）：HGAE 試験（ジアゼパムとの相互作用）及び参へ-12（既承認時資料）：E002 試験（ペリデンとの相互作用））において、薬物動態学的な相互作用は認められていないこと、国内臨床試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）において、これらの薬剤の併用の有無により有効性に大きな差異はなく、安全性にも特段の問題はなかったことから、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、気分安定薬、ベンゾジアゼピン系薬剤及び抗コリン薬の併用により、カルバマゼピンを除き薬物動態学的な相互作用が認められておらず、カルバマゼピンも含めてこれらの薬剤と本剤を併用した際の安全性に特に大きな問題は認められていないことから、現時点で本剤とこれらの薬剤との併用により、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、双極性障害患者において、併用薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査においても検討する必要があると考える。

() 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

有効性及び安全性に関する評価資料として、双極 型障害の躁病又は混合性エピソードの患者を対象とした国内臨床試験 2 試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験、5.3.5.2.1: BMEX 試験）の成績が提出され、海外臨床試験 3 試験（5.3.5.1.1.2: HGEH 試験、5.3.5.1.1.3: HGGW 試験、5.3.5.1.4.1: LOBV 試験）の成績も提出された。その他、参考資料として海外で実施された双極 型障害の躁病又は混合性エピソードの患者を対象とした本剤と気分安定薬の併用投与試験（参考 5.3.5.1.1.5: HGFU 試験、参考 5.3.5.1.1.6: HGKR 試験）等が提出された。

(1) 国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験 < 2005 年 6 月 ~ 2009 年 1 月 >）

DSM-IV-TR により現在、双極 型障害の躁病又は混合性エピソードと診断された患者（目標症例数

220 例³⁾(本剤群 100 例、プラセボ群 100 例、ハロペリドール (HAL) 群 20 例)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及び HAL 対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、二重盲検前期⁴⁾として本剤 5~20 mg/日 (開始用量は 10 mg/日、増減幅は 5 mg/日) HAL 2.5~10 mg/日 (開始用量は 5 mg/日、増減幅は 2.5 mg/日) 又はプラセボを 1 日 2 回朝夕 (本剤は 1 日 1 回夕方) に経口投与すると設定され、投与期間は 3 週間と設定された。また、二重盲検後期として、二重盲検前期における本剤群又は HAL 群は投与を継続し、プラセボ群は本剤 5~20 mg/日 (開始用量は 5 又は 10 mg/日、増減幅は 5 mg/日) を 1 日 1 回夕方に投与⁵⁾すると設定され、投与期間は 3 週間と設定された。なお、二重盲検前期の投与 2~3 週目において、効果不十分の理由で中止し、Young Mania Rating Scale (YMRS) 合計点がベースライン値以上であった症例では、長期投与試験 (5.3.5.2.1: BMEX 試験) に移行することが可能と設定された。

総投与症例 221 例 (本剤群 104 例、プラセボ群 97 例及び HAL 群 20 例) 全例が FAS (Full Analysis Set) であり、有効性解析対象であった。なお、プラセボ群に割り付けられた 2 例で処方誤りが認められ、二重盲検前期の治験薬 (プラセボ) が二重盲検前期及び後期の両期間に投与された症例及び二重盲検後期の治験薬 (本剤) を二重盲検前期に投与された症例が存在し、安全性解析対象において前者はプラセボ群、後者は本剤群として取り扱うこととされたため、221 例 (本剤群 105 例、プラセボ群 96 例、HAL 群 20 例) が安全性解析対象であった。

FAS における投与 3 週間 (二重盲検前期) の最終評価時における本剤の投与量 (平均値 ± 標準偏差) は 12.3 ± 5.0 mg/日であり、投与 3 週後の投与量の分布は、5 mg/日 18.3 % (19/104 例)、10 mg/日 35.6 % (37/104 例)、15 mg/日 27.9 % (29/104 例)、20 mg/日 18.3 % (19/104 例) であった。また、FAS における投与 6 週間 (二重盲検前期及び後期) の最終評価時における本剤の投与量 (平均値 ± 標準偏差) は本剤群で 11.8 ± 5.4 mg、プラセボ/本剤群で 11.1 ± 4.6 mg であり、本剤の投与量分布も、二重盲検前期と類似していた。

主要評価項目である投与 3 週後の FAS における YMRS 合計点のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において統計学的な有意差が認められた ($p < 0.001$ 、投与群、入院/外来、被験者の同意取得時点 (中断前/後) を要因、YMRS 合計点のベースライン値を共変量とした共分散分析⁶⁾)。なお、副次解析である投与 6 週後の FAS における本剤群及び HAL 群の YMRS 合計点のベースラインからの変化量はそれぞれ -16.0 ± 11.4 及び -14.7 ± 13.1 であり、両群間の最小二乗平均値の差とその 95% 信頼区間は -0.8 [-6.2, 4.6] であった。

³⁾ 試験開始時 (2005 年 6 月) には、「本剤のプラセボに対する優越性を検証する」ことが主目的、「錐体外路症状の重症度が HAL より軽度であることを評価する」ことが副次目的と設定され、目標症例数は 264 例 (本剤群 125 例、プラセボ群 83 例及び HAL 群 56 例) と設定されたが、20 年 月 月に対照薬であるハロペリドールの有効期限が切れることが判明したため症例登録が中断された。20 年 月 月に試験を再開する際、科学的知見の更新に伴う HAL の躁状態に対する治療薬としての位置付けの低下を考慮し、本試験の副次目的は「錐体外路症状の重症度を HAL と比較して評価する」に変更され、目標症例数は 220 例 (本剤群 100 例、プラセボ群 100 例、HAL 群 20 例) と変更された。

⁴⁾ ベンゾジアゼピン受容体作動性の睡眠薬及び抗不安薬以外の向精神薬を使用している場合、二重盲検前期の開始 2 日前までに投与を中止した。

⁵⁾ 投与開始 3 日間は本剤 5 又は 10 mg/日、投与 4~7 日目は 5、10 又は 15 mg/日、投与 8 日目以降は 5~20 mg/日で投与すると設定された。

⁶⁾ データ固定前の盲検下レビューにおいて、試験中断の前後で入院/外来の割合が異なっており、入院/外来及び YMRS 合計点のベースライン値が YMRS 合計点のベースラインからの変化量に及ぼす影響が統計学的に有意であったことから、有効性の主要解析は「t 検定」から「投与群、入院/外来、被験者の同意取得時点 (中断前/後) を要因、YMRS 合計点のベースライン値を共変量とした共分散分析」に変更された。

表 投与3週後におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量及びその群間差 (FAS、LOCF)

投与群	例数	YMRS合計点			本剤群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
本剤群	104	27.7 ± 5.9	15.1 ± 10.4	-12.6 ± 10.0	-5.6 [-8.9, -2.4]	< 0.001
プラセボ群	97	26.9 ± 5.6	20.1 ± 15.0	-6.8 ± 14.0		

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群、入院/外来、被験者の同意取得時点(中断前/後)を要因、YMRS合計点のベースライン値を共変量とした共分散分析

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、二重盲検前期(投与3週間)で本剤群62.9%(66/105例)、プラセボ群53.1%(51/96例)及びHAL群65.0%(13/20例)に認められた。死亡例は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は、本剤群2例(双極型障害及び自殺念慮各1例)及びプラセボ群3例(てんかん重積状態、双極型障害及び躁病各1例)に認められ、本剤群の双極型障害及び自殺念慮、プラセボ群のてんかん重積状態については因果関係が否定されていない。また、二重盲検前期及び後期(投与6週間)では本剤群74.3%(78/105例)、プラセボ/本剤群67.7%(65/96例)及びHAL群70.0%(14/20例)に認められたが、二重盲検後期において新たな死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、二重盲検前期(投与3週間)で本剤群49.5%(52/105例)、プラセボ群27.1%(26/96例)及びHAL群65.0%(13/20例)に認められた。また、二重盲検前期及び後期(投与6週間)では本剤群59.0%(62/105例)、プラセボ/本剤群41.7%(40/96例)、HAL群65.0%(13/20例)に認められ、二重盲検前期(投与3週間)並びに二重盲検前期及び後期(投与6週間)で認められた主な事象は下表のとおりであった。

表 因果関係が否定されなかった主な有害事象発現率

	本剤群		プラセボ/本剤群		HAL群	
	投与3週間 ^{a)}	投与6週間 ^{b)}	投与3週間 ^{a)}	投与6週間 ^{b)}	投与3週間 ^{a)}	投与6週間 ^{b)}
評価例数	105		96		20	
有害事象	62.9 (66)	74.3 (78)	53.1 (51)	67.7 (65)	65.0 (13)	70.0 (14)
因果関係が否定されなかった有害事象	49.5 (52)	59.0 (62)	27.1 (26)	41.7 (40)	65.0 (13)	65.0 (13)
傾眠	20.0 (21)	23.8 (25)	7.3 (7)	14.6 (14)	15.0 (3)	15.0 (3)
口渇	14.3 (15)	15.2 (16)	2.1 (2)	2.1 (2)	5.0 (1)	5.0 (1)
倦怠感	5.7 (6)	5.7 (6)	1.0 (1)	3.1 (3)	10.0 (2)	10.0 (2)
体重増加	5.7 (6)	9.5 (10)	0.0 (0)	4.2 (4)	5.0 (1)	5.0 (1)
浮動性めまい	4.8 (5)	5.7 (6)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
食欲亢進	4.8 (5)	6.7 (7)	2.1 (2)	4.2 (4)	5.0 (1)	5.0 (1)
便秘	3.8 (4)	7.6 (8)	0.0 (0)	2.1 (2)	10.0 (2)	10.0 (2)

発現率(%) (発現例数)

a) 二重盲検前期

b) 二重盲検前期及び後期

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)及び心電図について、いずれも臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人双極型障害の躁病又は混合性エピソードの患者において、二重盲検前期(投与3週間)で本剤のプラセボに対する優越性が検証され、二重盲検前期及び後期(投与6週間)で本剤がHALより著しく劣ることはないことが確認されたこと、安全性についても大きな問題は認められず、本剤のベネフィットがリスクを上回ると考えることを説明した。

(2) 国内長期投与試験(5.3.5.2.1: BMEX試験<2005年11月~2009年5月>)

第相試験(5.3.5.1.1.1: BMAC試験)を完了した又は投与2~3週後に効果不十分の理由で中止し、

中止時の YMRS 合計点がベースライン値以上であった双極型障害の躁病又は混合性エピソードにある患者（目標症例数 143 例、本剤単剤群 79 例、本剤及び気分安定薬併用群 64 例）を対象に、本剤の長期投与時並びに本剤及び気分安定薬の併用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、第 1 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）を完了した患者では本剤を 5～20 mg/日の範囲⁷⁾で 1 日 1 回経口投与し、投与期間は 18 週間と設定された（単剤群）。また、効果不十分のために第 1 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）において投与 2～3 週時点で中止となった患者では、本剤を 10 mg/日より開始し、5～20 mg/日の範囲で 1 日 1 回経口投与（適宜増減）併用薬として炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム又はカルバマゼピンのうち 1 剤を添付文書に定められた用法・用量により経口投与すると設定され、投与期間は 18 週間と設定された（気分安定薬併用群）。

総投与症例 139 例（単剤群 100 例及び気分安定薬併用群 39 例）全例が FAS であり、有効性及び安全性解析対象であった。

FAS での最終評価時における本剤の投与量（平均値 ± 標準偏差）は、単剤群で 8.5 ± 4.9 mg、気分安定薬併用群で 11.2 ± 5.9 mg であり、本剤の投与量分布は単剤群で 5 mg 58.0 %（58/100 例）、10 mg 25.0 %（25/100 例）、15 mg 7.0 %（7/100 例）及び 20 mg 10.0 %（10/100 例）であり、気分安定薬併用群で 5 mg 38.5 %（15/39 例）、10 mg 20.5 %（8/39 例）、15 mg 20.5 %（8/39 例）及び 20 mg 20.5 %（8/39 例）であった。また、最終評価時における気分安定薬の 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は炭酸リチウム 485.7 ± 321.4 mg（21 例）、バルプロ酸ナトリウム 394.1 ± 230.4 mg（17 例）及びカルバマゼピン 100.0 mg（1 例）であった。

主要評価項目である YMRS 合計点のベースラインから最終評価時までの変化量とその 95 %信頼区間は下表のとおりであり、単剤群及び気分安定薬併用群でそれぞれ -3.0 [-4.1, -1.9]、-19.8 [-25.6, -14.1] であった。

表 単剤群における最終評価時の YMRS 合計点のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

第 1 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）での投与群	例数	YMRS 合計点		
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量 [95%信頼区間]
本剤群 ^{a)}	94	5.4 ± 6.0	2.8 ± 6.0	-2.6 [-3.7, -1.6]
HAL 群	6	9.5 ± 11.0	1.0 ± 2.4	-8.5 [-19.9, 2.9]
全体	100	5.7 ± 6.4	2.7 ± 5.8	-3.0 [-4.1, -1.9]

平均値 ± 標準偏差

a) 第 1 相試験（BMAC 試験）において本剤群又はプラセボ/本剤群で試験を完了した症例

表 気分安定薬併用群における最終評価時の YMRS 合計点のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

気分安定薬	例数	YMRS 合計点		
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量 [95%信頼区間]
炭酸リチウム	21	33.5 ± 6.0	13.3 ± 16.1	-20.2 [-27.6, -12.9]
バルプロ酸ナトリウム	17	33.2 ± 7.3	13.1 ± 19.1	-20.1 [-30.6, -9.7]
カルバマゼピン	1	25.0	19.0	-6.0
全体	39	33.2 ± 6.6	13.4 ± 17.1	-19.8 [-25.6, -14.1]

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、単剤群 59.0 %（59/100 例）、気分安定薬併用群 79.5 %（31/39 例）に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は単剤群 1 例（橈骨骨折）に認められたが、因果関係は否定されている。

⁷⁾ 本剤とハロペリドールの用量比を 1:2 とみなし、原則として第 1 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）の投与薬剤の最終用量と等価の用量で本剤の投与が開始された。ただし、BMEX 試験登録時に本剤の増減の必要を認める場合は、5～20 mg/日の範囲内で適切な用量から開始された。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、単剤群で 41.0 %（41/100 例）、気分安定薬併用群で 59.0 %（23/39 例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 因果関係が否定されなかった主な有害事象発現率

	単剤群	気分安定薬併用群
評価例数	100	39
有害事象	59.0 (59)	79.5 (31)
因果関係が否定されなかった有害事象	41.0 (41)	59.0 (23)
傾眠	13.0 (13)	12.8 (5)
体重増加	9.0 (9)	10.3 (4)
口渇	5.0 (5)	5.1 (2)
抑うつ症状	5.0 (5)	5.1 (2)
血中トリグリセリド増加	4.0 (4)	15.4 (6)
血中コレステロール増加	3.0 (3)	7.7 (3)
便秘	3.0 (3)	5.1 (2)
ALT (GPT) 増加	2.0 (2)	7.7 (3)
低比重リポ蛋白増加	1.0 (1)	5.1 (2)
γ-GTP 増加	0.0 (0)	5.1 (2)

発現率 (%) (発現例数)

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び心電図について、いずれも臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人双極型障害の躁病又は混合性エピソードの患者における本剤長期投与時の効果の持続並びに本剤及び気分安定薬の併用時の有効性が示唆され、安全性についても大きな問題はなく、長期投与時においても本剤のベネフィットがリスクを上回ると考えることを説明した。

< 審査の概略 >

(1) 本剤の有効性について

1) YMRS 日本語版について

機構は、YMRS 日本語版のバリデーション状況を説明した上で、国内臨床試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験及び 5.3.5.2.1: BMEX 試験）において YMRS 日本語版を用いて評価したことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、YMRS 日本語版について、現時点までに国内で、評価者間信頼性及び試験再試験信頼性に関し検討した 2 つの結果及び米国における基準評価との一致率を検討した 1 つの結果が報告されており（稲田俊也ら、*臨床精神薬理*, 5: 425-431, 2002、稲田俊也ら、*ヤング躁病評価尺度日本語版 (YMRS-J) による躁病の臨床評価*, じほう, 2005）、これらの報告では YMRS 合計点の級内相関係数（Interclass Correlation Coefficient: ICC）は 0.82 ~ 0.96 であり、YMRS 日本語版を臨床試験で使用することは可能と考えられていることを説明した。また申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験及び 5.3.5.2.1: BMEX 試験）の実施に際し、YMRS 日本語版の評価に関する講習会を実施し、評価者間における評価を均質化するよう努めたことも併せて説明し、YMRS 日本語版を用いて実施した国内臨床試験の有効性評価は適切であったと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の有効性を検討する国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）で YMRS 日本語版を使用したことに大きな問題はないと考えるが、YMRS による有効性評価が本邦で十分に普及しているとは言えず、本剤の適正使用を推進するためにも、YMRS を用いた評価方法について医師等の医療関係者に啓発していくことが必要と考える。

2) 国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）の評価期間について

機構は、国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）において、プラセボに対する本剤の有効性評価時期を投与3週後と設定したことの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外で双極性障害の躁状態を対象とした本剤における初めてのプラセボ対照試験としてHGEH試験（5.3.5.1.1.2）を実施したが、その試験計画時には、バルプロ酸を用いた躁病エピソードに対するプラセボ対照試験（Pope HG Jr et al, *Arch Gen Psychiatry*, 48: 62-68, 1991）が公表されており、その試験期間が3週間であったことから、HGEH試験（5.3.5.1.1.2）についても3週間の投与期間で実施し、本剤のプラセボに対する優越性が検証されたことを説明した。また申請者は、HGEH試験（5.3.5.1.1.2）に続いて実施したHGGW試験（5.3.5.1.1.3）の投与期間は4週間であり、プラセボに対する優越性が検証されたが、YMRS合計点のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、投与後3週及び4週の時点で大きく異ならず、どちらの週においても本剤群でプラセボ群より統計学的に有意に減少していたことから、国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC試験）における評価時期としては、投与後3週間で十分であると判断したことを説明した。

表 HGGW 試験における投与4週間までのYMRS合計点のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

週	プラセボ群	本剤群	変化量の群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
例数	56	54	-	-
ベースライン ^{a)}	29.4 ± 6.8	28.8 ± 6.7	-	-
1週時	-5.2 ± 8.5	-9.6 ± 10.9	-4.2 [-8.0, -0.4]	0.032
2週時	-6.9 ± 11.3	-12.2 ± 11.6	-6.6 [-11.1, -2.2]	0.004
3週時	-6.5 ± 11.7	-13.9 ± 12.7	-9.1 [-13.6, -4.6]	<0.001
4週時	-8.1 ± 12.7	-14.8 ± 12.5	-8.4 [-13.1, -3.7]	<0.001

平均値 ± 標準偏差

a) ベースライン時のYMRS合計点

b) 治験責任医師、投与群及びこれらの交互作用を要因とした分散分析

機構は、本剤の有効性の評価期間として、海外臨床試験等を踏まえて3週間と設定したことに大きな問題はないと考える。

3) 国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）の試験計画の変更について

機構は、国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）において、試験の実施中に試験計画を変更した理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、試験計画を変更した理由について、本試験の治験実施計画書が作成された20██年██月██日には、国内ガイドラインで双極性障害の躁状態に対する非定型抗精神病薬の有用性が記載され始めたものの（本橋伸高編、*気分障害の薬物治療アルゴリズム*, じほう, 55-63, 2003、上島国利編、*気分障害治療ガイドライン*, 医学書院, 213-233, 2004）、国内では非定型抗精神病薬の双極性障害に対する効能・効果は承認されておらず、普及していないと判断したことから、双極性障害の躁状態に対する代表的治療薬としてはハロペリドールが該当すると考え、国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）開始時には、「本剤のプラセボに対する優越性を検証する」ことを主目的とし、「錐体外路症状の重症度がハロペリドールより軽度であることを評価する」ことを副次目的として、双方の目的を達成するために、検定の多重性を考慮する必要はないと考えたものの、一定の検出力（各80%以上）を担保し、試験全体の症例数を最小限に留めることを考慮して目標症例数（本剤群125例、プラセボ群83例及びHAL群56例）を設定したことを説明した。また申請者は、第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）開始後にHALの溶出試験の結果が日本薬局方外医薬品規格に適合しないことが認められたため、20██年██月に治験を一時中断したこと、溶出試験の脱気方法を変更した結果、HALの品質に問題がないことが確認され、20██年██月に試験を再開するにあたり、双極性障害における非定型抗精神病薬の位置付けを再度検討したところ、

双極性障害及び非定型抗精神病薬に係る本邦での文献数は20■年55件、20■年64件及び20■年94件と増加しているのに対し、躁病エピソード及び双極性感情障害に対するHAL(セレネース®)の処方割合は20■年から20■年で4.9%から2.7%に減少していた(IMSジャパンによるデータ)ことが判明したことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、国内第 相試験(5.3.5.1.1.1: BMAC 試験)の再開時に、双極性障害治療におけるHALの臨床的位置付けが低下したと考え、本試験の副次目的であった「錐体外路症状の重症度がハロペリドールより軽度であることを評価する」を「錐体外路症状の重症度をハロペリドールと比較して評価する」と変更し、本剤のプラセボに対する優越性を検証することのみを試験の目的と変更したことを説明した。また申請者は、試験目的の変更により、HALと本剤の対比較は、参考として評価することとし、被験者に対する治験薬の暴露を最小限にすべきと考え、割付比率を変更することとし、検出力を80%以上担保するための目標症例数を再算出したところ、本剤群及びプラセボ群の目標症例数を各100例と設定することが必要と判断し、HAL群を20例と設定したことを説明した。

機構は、国内第 相試験(5.3.5.1.1.1: BMAC 試験)において、試験の中断に至った経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 相試験(5.3.5.1.1.1: BMAC 試験)において、市販薬と異なった包装形態のHALを治験薬として使用することとしたため、試験開始前及び開始時に実施した安定性試験結果に基づき、暫定有効期間を製造後22ヶ月(20■年■月■日)と設定し、試験実施期間中に有効期間延長のための安定性試験を併せて実施することにより、HALの有効期間を逐次延長する計画であったことを説明した。しかしながら申請者は、20■年■月の時点で、HALの12ヶ月保存品における安定性試験結果から有効期間延長のため詳細なデータを検討した結果、8ヶ月保存品におけるHALの溶出試験結果が日本薬局方外医薬品規格判定基準に適合せず、その要因が明確になっていなかったことから、国内第 相試験(5.3.5.1.1.1: BMAC 試験)の一時中断を決定したことを説明した。

機構は、国内第 相試験(5.3.5.1.1.1: BMAC 試験)において、データ固定前の盲検下レビューで検討された内容について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、データ固定前の盲検下レビューにおいて、患者集団の背景因子及び病態特性⁸⁾が本剤の有効性評価に与える影響について検討した結果、性別及び入院/外来が有効性評価に影響を及ぼす可能性が示唆され、国内第 相試験(5.3.5.1.1.1: BMAC 試験)の主要評価項目であるYMRS合計点のベースラインから投与3週間までの変化量(平均値 ± 標準偏差)は女性で -11.8 ± 11.7 、男性で -8.0 ± 12.8 (平均値の差は -3.8)、入院症例で -6.2 ± 14.1 、外来症例で -12.8 ± 10.3 (平均値の差は -6.6)であり、統計学的に有意な影響が認められたことを説明した(それぞれ $p = 0.029$ 、 $p < 0.0001$ 、YMRS合計点のベースライン値、背景因子(性別又は入院/外来)、被験者の同意取得時点(中断前/後)を要因とした共分散分析)。その上で申請者は、試験開始時に仮定した本剤とプラセボとの差(-5.4)と比較して、男性/女性間の差(-3.8)は小さく、入院/外来間の差(-6.6)は大きく、海外プラセボ対照比較試験(5.3.5.1.1.2: HGEH 試験及び5.3.5.1.1.3: HGGW 試験)では、性別の影響が認められていなかったことから、性別を共変量と設定する必要はないと考えたことを説明した。また申請者は、試験中断前後におけるYMRS合計点のベースライン値を含めた患者集団の背景因子及び病態特性の分布を確認したところ、本試験における入院/外来の割合が試験中断前後で異なっていたこと(中断前: 入院69.1%(38/55例)及び外来: 30.9%(17/55例)、中断後: 入院31.4%(53/169例)及び外来68.6%(116/169例))から、入院/外来の影響を調整す

⁸⁾ 背景因子として、性別、年齢、入院/外来、病態特性として、発症年齢、現在のエピソードの型、精神病症状の有無、現在のエピソードの持続期間、縦断的経過について有効性評価に与える影響が検討された。

る必要があると考え、有効性の主要解析を t 検定から YMRS 合計点のベースライン値、入院/外来、被験者の同意取得時点（中断前/後）投与群を統計モデルに含めた共分散分析に変更することが適切と判断し、治験実施計画書を改訂せず、解析計画書のみを改訂することにより対応したことを説明した。

機構は、国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）において、試験計画及び解析方法が変更されたことにより本剤の有効性評価に及ぼした影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）における主要評価項目である YMRS 合計点のベースラインから投与 3 週後までの変化量について、当初計画されていた t 検定を用いて解析した結果は下表のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において統計学的な有意差が認められ（ $p < 0.001$ ）、共分散分析を用いた主要解析の結果と同様であったことを説明した。

表 国内第 相試験における YMRS 合計点のベースラインから投与 3 週後までの変化量及びその群間差（FAS、LOCF）

投与群	例数	YMRS 合計点			本剤群との対比較	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
本剤群	104	27.7 ± 5.9	15.1 ± 10.4	-12.6 ± 10.0	-	-
プラセボ群	97	26.9 ± 5.6	20.1 ± 15.0	-6.8 ± 14.0	-5.8 [-9.1, -2.4]	< 0.001

平均値 ± 標準偏差

a) t 検定

また申請者は、試験中断前後における入院/外来別の解析結果は下表のとおりであり、いずれの集団においても本剤群の YMRS 合計点の変化量がプラセボ群よりも大きい傾向が示されたことを踏まえると、国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）における主要解析を含む試験計画の変更が本剤の有効性評価に及ぼした影響は小さいと考えることを説明した。

表 国内第 相試験における登録時期及び入院/外来別の YMRS 合計点のベースラインから投与 3 週後までの変化量及びその群間差

登録時期	入院/外来	投与群	例数	YMRS 合計点			本剤群との差 ^{a)} [95%信頼区間]
				ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	
中断前	入院	本剤群	17	26.3 ± 6.9	18.9 ± 10.7	-7.4 ± 10.4	-7.2 [-16.5, 2.2]
		プラセボ群	13	26.8 ± 6.3	26.5 ± 17.6	-0.2 ± 14.6	
	外来	本剤群	9	24.3 ± 4.7	9.0 ± 7.4	-15.3 ± 8.0	-2.6 [-13.9, 8.7]
		プラセボ群	4	24.0 ± 2.0	11.3 ± 9.3	-12.8 ± 9.8	
中断後	入院	本剤群	24	31.2 ± 5.6	19.5 ± 12.1	-11.7 ± 11.5	-10.4 [-18.6, -2.2]
		プラセボ群	25	26.9 ± 6.6	25.6 ± 17.3	-1.3 ± 16.5	
	外来	本剤群	54	27.1 ± 5.3	12.9 ± 9.0	-14.2 ± 9.0	-3.7 [-7.7, 0.3]
		プラセボ群	55	27.2 ± 5.2	16.8 ± 12.5	-10.5 ± 11.6	

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を要因とした分散分析

機構は、国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）は国内で唯一の検証的試験であることを踏まえると、申請者が試験開始後に試験目的、割付比率及び目標症例数等を含む試験計画を変更することは、検証的試験としての質を損ねる懸念があり、長期間の試験中断を伴う試験計画の変更が必要となるような事態が生じることがないように慎重に検討・判断すべきであったと考える。また、有効性の主要な解析方法については、試験計画時に得られている情報を十分に検討した上で決定するべきであり、盲検下レビューの結果から解析方法の変更が必要と判断された場合でも、治験実施計画書を改訂する等の適切な手順を踏むべきであったと考える。しかしながら機構は、解析計画変更前の方法（t 検定）において、プラセボと本剤との比較において統計学的な有意差が認められており、試験計画の変更前後における被験者の背景因子や病態特性の差異及びそれらの因子が有効性に及ぼす影響等を慎重に検討した結果（「4）本剤の有効性に影響を及ぼす因子について」の項参照）本剤の有効性は示されていると判断して差し支えないと考える。

4) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 相試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験) の最終評価時における YMRS 合計点のベースラインからの変化量について、患者背景別の解析結果は下表のとおりであり、女性、40 歳以上、外来患者及び YMRS 合計点のベースライン値 30 以下の各集団では、本剤群とプラセボ群との YMRS 合計点の変化量の差が小さくなる傾向が認められたことを説明した。

表 国内第 相試験における患者背景別の YMRS 合計点のベースラインから投与 3 週間までの変化量 (FAS)

		投与群	例数	ベースライン	変化量	変化量の群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
性別	男性	プラセボ	40	26.1 ± 5.1	-1.8 ± 14.6	-10.6 [-15.7, -5.6]	< 0.001
		本剤	49	27.3 ± 5.7	-12.4 ± 9.1		
	女性	プラセボ	57	27.6 ± 5.9	-10.4 ± 12.6	-2.4 [-6.8, 2.0]	0.283
		本剤	55	28.0 ± 6.2	-12.8 ± 10.8		
年齢	40 歳未満	プラセボ	37	27.0 ± 6.1	-7.3 ± 15.9	-8.1 [-13.9, -2.3]	0.007
		本剤	46	28.9 ± 6.6	-15.4 ± 10.5		
	40 歳以上	プラセボ	60	26.9 ± 5.3	-6.5 ± 12.8	-3.9 [-7.9, 0.2]	0.062
		本剤	58	26.7 ± 5.1	-10.4 ± 9.1		
入院/外来	入院	プラセボ	38	26.8 ± 6.4	-0.9 ± 15.7	-9.0 [-15.0, -2.9]	0.004
		本剤	41	29.2 ± 6.5	-9.9 ± 11.1		
	外来	プラセボ	59	27.0 ± 5.1	-10.6 ± 11.5	-3.7 [-7.4, -0.1]	0.046
		本剤	63	26.7 ± 5.3	-14.3 ± 8.8		
YMRS 合計点のベースライン値	30 以下	プラセボ	78	24.7 ± 3.0	-6.6 ± 13.9	-4.7 [-8.4, -0.9]	0.015
		本剤	75	24.8 ± 3.3	-11.3 ± 9.1		
	30 超	プラセボ	19	36.2 ± 4.3	-7.7 ± 15.1	-8.3 [-16.0, -0.6]	0.036
		本剤	29	35.2 ± 4.1	-16.0 ± 11.4		

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を要因とした分散分析

その上で申請者は、差異が認められた患者背景について検討した結果、海外臨床試験⁹⁾ (5.3.5.1.1.2: HGEH 試験及び 5.3.5.1.1.3: HGGW 試験) では、性別及び年齢により YMRS 合計点の変化量に差異は認められていないこと、国内第 相試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験) のサブグループ解析では、いずれの集団においても本剤群ではプラセボ群との比較において YMRS 合計点の変化量が大きかったことから、これらの因子が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、前治療薬の有無及び種類が有効性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 相試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験) の投与 3 週間における YMRS 合計点のベースラインからの変化量について、前治療薬の有無別の解析結果は下表のとおりであり、前治療薬有りの患者でプラセボとの差が大きく、その傾向は前治療薬の種類によらず同様であったが、いずれの集団においてもプラセボ群と比較して本剤群で YMRS 合計点の変化量は大きかったことから、前治療薬の有無が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

⁹⁾ 海外臨床試験 (5.3.5.1.1.2: HGEH 試験及び 5.3.5.1.1.3: HGGW 試験) については、登録前の患者の状態に関わらず割付時の入院を必須として実施されている。

表 国内第 相試験における前治療薬の有無別の YMRS 合計点のベースラインから投与 3 週後までの変化量 (FAS)

		投与群	例数	ベースライン	変化量	変化量の群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
前治療薬	有	プラセボ	62	26.8 ± 5.9	-3.4 ± 15.2	-7.4 [-12.1, -2.6]	0.003
		本剤	63	28.3 ± 6.3	-10.7 ± 11.2		
	無	プラセボ	35	27.2 ± 5.2	-12.9 ± 8.9	-2.5 [-6.1, 1.1]	0.167
		本剤	41	26.7 ± 5.2	-15.5 ± 6.9		
炭酸リチウム	有	プラセボ	44	26.1 ± 5.8	-1.2 ± 15.5	-8.1 [-14.1, -2.1]	0.009
		本剤	40	27.5 ± 6.2	-9.2 ± 11.6		
	無	プラセボ	51	27.2 ± 4.8	-11.5 ± 10.7	-3.2 [-6.7, 0.3]	0.071
		本剤	64	27.8 ± 5.8	-14.7 ± 8.3		
バルプロ酸 ナトリウム	有	プラセボ	27	27.8 ± 6.2	-2.7 ± 14.9	-6.1 [-13.3, 1.2]	0.098
		本剤	25	27.0 ± 4.7	-8.8 ± 10.5		
	無	プラセボ	69	26.4 ± 4.9	-8.5 ± 13.5	-5.3 [-9.1, -1.5]	0.006
		本剤	79	27.9 ± 6.3	-13.8 ± 9.6		
カルバマゼピン	有	プラセボ	10	28.5 ± 8.0	1.6 ± 14.4	-12.2 [-22.5, -2.0]	0.022
		本剤	15	30.0 ± 7.6	-10.6 ± 10.4		
	無	プラセボ	85	26.5 ± 4.9	-7.7 ± 13.7	-5.1 [-8.7, -1.6]	0.005
		本剤	88	27.3 ± 5.6	-12.8 ± 9.9		
抗精神病薬	有	プラセボ	57	26.7 ± 5.8	-3.3 ± 15.7	-6.8 [-11.8, -1.7]	0.009
		本剤	57	28.2 ± 6.3	-10.1 ± 11.3		
	無	プラセボ	40	27.3 ± 5.4	-11.8 ± 9.4	-3.8 [-7.3, -0.3]	0.034
		本剤	47	27.0 ± 5.4	-15.6 ± 7.1		

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を要因とした分散分析

機構は、ベンゾジアゼピン系薬剤の併用の有無が有効性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 相試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験) では、ベンゾジアゼピン系の薬剤は併用可能¹⁰⁾と設定されており、本剤群で 64.4% (67/104 例)、プラセボ群で 57.7% (56/97 例) に併用投与されていたが、YMRS 合計点のベースラインから投与 3 週後までの変化量について、ベンゾジアゼピン系薬剤の有無別の解析結果は下表のとおりであり、併用なしの集団で YMRS 合計点の変化量が大きかったが、YMRS 合計点の変化量の群間差は併用の有無によらず同程度であり、有効性への影響は認められないと考えることを説明した。

表 国内第 相試験におけるベンゾジアゼピン系薬剤の併用の有無別の YMRS 合計点のベースラインから投与 3 週後までの変化量 (FAS)

ベンゾジアゼピン系 薬剤の併用の有無	投与群	例数	ベースライン	変化量	変化量の群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
有	プラセボ	56	27.0 ± 5.8	-3.8 ± 15.7	-6.7 [-11.4, -2.0]	0.005
	本剤	67	28.1 ± 6.1	-10.5 ± 10.3		
無	プラセボ	41	26.9 ± 5.5	-10.9 ± 10.2	-5.5 [-9.6, -1.3]	0.012
	本剤	37	26.9 ± 5.6	-16.3 ± 8.2		

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を要因とした分散分析

機構は、国内第 相試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験) における有効性について、女性、40 歳以上、外来患者、YMRS 合計点のベースライン値 30 以下及び前治療薬無しの集団において本剤群とプラセボ群との比較において YMRS 合計点の変化量が小さい傾向が認められたものの、いずれの集団でも本剤群の YMRS 合計点の変化量はプラセボ群を上回っており、現時点でこれらの因子が本剤の有効性に及ぼす影響は大きくないと考えるが、有効性に影響を与える因子については、製造販売後調査において引き続き

¹⁰⁾ ジアゼパム換算で以下の範囲で併用可能とされた。

前観察期: 15 mg/日以下

二重盲検前期及び二重盲検後期

投与開始 2 週間: 10 mg/日以下

投与開始 3 週目以降: 5 mg/日以下

検討が必要と考える。

(2) 本剤の安全性について

1) 耐糖能異常及び体重増加について

機構は、双極性障害患者における本剤の耐糖能への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験 2 試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験及び 5.3.5.2.1: BMEX 試験) における HbA_{1c}、血糖値 (空腹時又は随時) の経時推移は下表のとおりであり、各評価時期における実測値は臨床検査値の基準範囲内であり、臨床的に重要な変化ではないと考えられたことを説明した。また申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: BMEX 試験) では、単剤群及び気分安定薬併用群で大きな差異は認められなかったことを併せて説明した。

表 国内第 相試験における各評価時期の HbA_{1c} 及び血糖値 (空腹時、随時) の推移

	HbA _{1c} (%)			空腹時血糖値 (mg/dL)			随時血糖値 (mg/dL)		
	本剤群	プラセボ/ 本剤群	HAL 群	本剤群	プラセボ/ 本剤群	HAL 群	本剤群	プラセボ/ 本剤群	HAL 群
ベースライン	4.8 ± 0.4 (105)	4.9 ± 0.4 (96)	5.0 ± 0.5 (20)	82.9 ± 8.4 (40)	84.0 ± 10.7 (17)	76.3 ± 17.0 (4)	90.6 ± 16.9 (66)	90.8 ± 16.1 (79)	88.9 ± 24.0 (16)
3 週後	5.0 ± 0.4 (78)	4.9 ± 0.4 (63)	5.2 ± 0.4 (12)	86.1 ± 12.5 (29)	87.9 ± 9.4 (20)	80.7 ± 10.3 (6)	89.4 ± 15.0 (49)	91.3 ± 21.6 (43)	87.0 ± 12.3 (6)
6 週後	5.0 ± 0.4 (60)	5.0 ± 0.4 (43)	5.0 ± 0.4 (7)	88.6 ± 13.3 (25)	87.0 ± 10.6 (19)	81.8 ± 3.9 (4)	86.7 ± 9.7 (35)	89.9 ± 17.7 (24)	96.7 ± 17.8 (3)
最終評価時	5.0 ± 0.4 (105)	4.9 ± 0.4 (95)	5.1 ± 0.4 (20)	87.7 ± 12.5 (47)	86.2 ± 9.9 (28)	82.2 ± 7.6 (9)	89.3 ± 14.8 (72)	93.8 ± 18.9 (76)	102.1 ± 21.3 (13)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

表 国内長期投与試験における各評価時期の HbA_{1c} 及び血糖値 (空腹時、随時) の推移

	HbA _{1c} (%)		空腹時血糖値 (mg/dL)		随時血糖値 (mg/dL)	
	単剤群	併用群	単剤群	併用群	単剤群	併用群
ベースライン	5.0 ± 0.4 (100)	4.9 ± 0.4 (39)	87.7 ± 11.3 (45)	91.6 ± 14.1 (7)	87.8 ± 13.5 (70)	90.7 ± 15.6 (32)
6 週後	4.9 ± 0.3 (81)	4.9 ± 0.4 (21)	85.9 ± 8.3 (29)	80.8 ± 10.9 (6)	85.3 ± 11.7 (52)	89.4 ± 27.2 (15)
14 週後	4.9 ± 0.3 (65)	4.9 ± 0.3 (13)	86.0 ± 10.7 (24)	89.3 ± 12.5 (3)	89.0 ± 17.0 (41)	90.8 ± 7.5 (10)
18 週後	4.9 ± 0.3 (61)	5.0 ± 0.3 (12)	85.8 ± 10.7 (26)	84.5 ± 12.1 (4)	85.1 ± 11.3 (35)	93.8 ± 12.6 (8)
最終評価時	5.0 ± 0.4 (100)	5.0 ± 0.4 (39)	87.2 ± 13.2 (54)	84.4 ± 16.7 (16)	87.7 ± 13.9 (69)	93.4 ± 16.2 (30)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

さらに申請者は、海外臨床試験については随時血糖のデータしかないが、海外短期投与試験 (5.3.5.1.1.2: HGEH 試験及び 5.3.5.1.1.3: HGGW 試験) 及び海外長期投与試験 (5.3.5.1.1.2: HGEH 試験、参考 5.3.5.1.4.4: HGHD 試験、参考 5.3.5.4.1: HGHL 試験、参考 5.3.5.1.4.3: HGHQ 試験及び参考 5.3.5.4.2: HGHT 試験) を併合した解析結果は下表のとおりであり、各評価時期における実測値は臨床検査値の基準範囲内であり臨床的に重要な変化ではないと考えることを説明した。

表 海外短期投与試験における各評価時期の随時血糖値 (mg/dL) の推移

	HGEH 試験		HGGW 試験	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
ベースライン	105.3 ± 32.0 (70)	103.3 ± 35.6 (62)	103.1 ± 27.1 (53)	102.6 ± 21.5 (54)
3 又は 4 週後 ^{a)}	97.3 ± 22.5 (38)	93.8 ± 17.8 (24)	109.2 ± 38.0 (36)	101.8 ± 21.1 (25)
最終評価時	107.3 ± 31.8 (70)	101.0 ± 33.6 (62)	110.1 ± 38.1 (53)	100.0 ± 19.0 (54)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) HGEH 試験: 3 週間後、HGGW 試験: 4 週間後

表 海外長期投与試験における各評価時期の随時血糖値 (mg/dL) の推移

評価時期	ベースライン	12 週後	24 週後	36 週後	52 週後	最終評価時
血糖値 (随時)	101.7 ± 33.5 (1106)	107.6 ± 55.4 (424)	111.0 ± 69.9 (263)	108.7 ± 46.0 (178)	111.3 ± 43.3 (181)	105.3 ± 38.9 (1106)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

また申請者は、統合失調症の効能・効果取得時の国内臨床試験では、血糖値に関する検査は実施して

いなかったが、耐糖能異常に関連する有害事象¹¹⁾は統合失調症を対象とした国内臨床試験 10 試験(2001 試験、202E 試験、203E 試験、204E 試験、208E 試験、301 試験、303E 試験、304E 試験、305E 試験及び M01E 試験)で 0.3 % (2/580 例、糖尿病 2 例)、本申請における国内臨床試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験及び 5.3.5.2.1: BMEX 試験)で 0.5 % (1/186 例、尿中ブドウ糖陽性 1 例)であり、対象疾患により異なる傾向は認められていないことを説明した。以上を踏まえ申請者は、双極性障害患者における耐糖能異常のリスクは、統合失調症の場合と同様であり、新たな注意喚起は必要ないと考えられることを説明した。

機構は、本剤による体重増加の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 相試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: BMEX 試験) における体重及びその変化量の推移は下表のとおりであり、国内第 相試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験) では本剤群でのみ体重が増加し、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: BMEX 試験) では単剤群及び気分安定薬併用群ともに経時的に体重が増加したことを説明した。

表 国内第 相試験における体重 (kg) の推移 (FAS、LOCF)

投与群	例数	体重			変化量	
		ベースライン	3 週後	6 週後	3 週後	6 週後
本剤群	105	60.8 ± 11.6	61.5 ± 11.5	62.1 ± 11.5	0.7 ± 1.9	1.2 ± 2.3
プラセボ/本剤群 ^{a)}	96	61.9 ± 13.7	61.0 ± 13.4	61.6 ± 13.4	-0.9 ± 1.7	-0.3 ± 2.3
HAL 群	19	59.4 ± 9.7	59.5 ± 9.9	59.4 ± 9.8	-0.7 ± 1.2	-0.7 ± 1.6

平均値 ± 標準偏差

a) 投与 3 週後までプラセボを投与し、その後 3 週間は本剤が投与された。

表 国内長期投与試験における各評価時期の体重 (kg) の推移

評価時期	ベースライン	6 週後	14 週後	18 週後	最終評価時
単剤群					
体重	61.7 ± 12.4 (100)	62.3 ± 12.3 (81)	63.6 ± 12.5 (65)	63.3 ± 12.9 (61)	62.8 ± 12.1 (100)
変化量	-	0.8 ± 1.8 (81)	1.5 ± 3.1 (65)	1.5 ± 3.1 (61)	1.1 ± 2.8 (100)
気分安定薬併用群					
体重	61.3 ± 13.5 (39)	65.9 ± 16.0 (23)	65.0 ± 10.8 (14)	66.3 ± 12.2 (12)	63.7 ± 14.5 (39)
変化量	-	2.3 ± 2.7 (23)	3.1 ± 4.5 (14)	4.7 ± 5.1 (12)	2.4 ± 3.7 (39)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

また申請者は、国内臨床試験 2 試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験及び 5.3.5.2.1: BMEX 試験) において、7 % 以上の体重増加が認められた症例の割合は、国内第 相試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験) の 6 週治療期において、本剤群で 13.3 % (14/105 例)、プラセボ/本剤群で 5.2 % (5/96 例)、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: BMEX 試験) の投与 18 週後 (本剤の投与期間として最長 6 ヶ月後) において、単剤群で 17.0 % (17/100 例)、気分安定薬併用群で 25.6 % (10/39 例) であったこと、統合失調症患者を対象とした本剤の国内臨床試験のうちデータの入手可能な 5 試験 (202E 試験、204E 試験、301E 試験、304E 試験及び 305E 試験) では、投与 6 ヶ月後に 7 % 以上の体重増加が認められた症例の割合は 43.8 % (74/169 例) であり、体重増加例の割合は、双極性障害患者と統合失調症患者の間で大きく異ならなかったことを説明した。

以上より申請者は、双極性障害患者における体重増加のリスクは、統合失調症患者と同様であり、新たな注意喚起は必要ないと考えられることを説明した。

機構は、本剤投与による耐糖能及び体重増加に及ぼす影響は、既承認効能・効果である統合失調症と比較して大きな差異はないと考えられることから、現時点では、新たな注意喚起を行う必要はないと考

¹¹⁾ MedDRA の PT における以下の事象と定義。

血中ブドウ糖増加、糖尿病を合併する妊娠、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、高浸透圧を伴う糖尿病、糖尿病性昏睡、糖尿病性高血糖昏睡、糖尿病性高浸透圧性昏睡、糖尿病性角膜症、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、妊娠糖尿病、耐糖能障害、妊娠時の耐糖能障害、尿中ブドウ糖陽性、糖尿、妊娠糖尿、グリコヘモグロビン増加、高血糖、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、空腹時血中ブドウ糖不良、インスリン抵抗性、インスリン抵抗性症候群、インスリン抵抗性糖尿病、インスリン必要 2 型糖尿病、ケトアシドーシス、ケトン尿、ケトシス、代謝症候群、新生児糖尿病、尿中ケトン体陽性

える。なお機構は、本剤の耐糖能に及ぼす影響並びに体重増加の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

2) 錐体外路症状について

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

申請者は、錐体外路症状関連の有害事象¹²⁾の発現状況は、国内第 相試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験) において、本剤群で 5.7% (6/105 例、振戦及びアカシジア各 3 例)、プラセボ/本剤群で 2.1% (2/96 例、振戦及びジストニー各 1 例)、HAL 群で 30.0% (6/20 例、ジストニー 2 例、振戦、アカシジア、振戦・アカシジア及びジストニー・アカシジア各 1 例) であり、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: BMEX 試験) では単剤群で 1.0% (1/100 例、アカシジア 1 例)、気分安定薬併用群で 2.6% (1/39 例、運動緩慢 1 例) であり、ほとんどが軽度から中等度であったことを説明した。

また申請者は、国内第 相試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: BMEX 試験) における DIEPSS に基づく錐体外路症状¹³⁾の発現状況は下表のとおりであり、国内第 相試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験) における本剤群での発現率はプラセボ群よりも高く、HAL 群よりも低い傾向が認められたこと、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: BMEX 試験) における発現率は単剤群 (3.0% (3/100 例)) よりも気分安定薬併用群 (15.4% (6/39 例)) で多く認められたが、気分安定薬併用群において錐体外路症状を発現した 6 例中 5 例はバルプロ酸ナトリウム併用例であり、バルプロ酸ナトリウムでは添付文書上で重大な副作用としてパーキンソン症状が注意喚起されていること、認められた錐体外路症状関連の有害事象の程度は、ほとんどが軽度であり、本剤投与時にこれらの事象が臨床上問題となる可能性は低く、新たな注意喚起は必要ないと考えられることを説明した。

表 国内臨床試験における DIEPSS に基づく錐体外路症状の発現率

	第 相試験						長期投与試験			
	プラセボ群		本剤群		HAL 群		単剤群		気分安定薬併用群	
	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率
錐体外路症状	96	1.0 (1)	105	10.5 (11)	20	50.0 (10)	100	3.0 (3)	39	15.4 (6)
パーキンソニズム	95	0.0 (0)	104	4.8 (5)	20	35.0 (7)	100	1.0 (1)	39	7.7 (3)
アカシジア	94	0.0 (0)	104	3.8 (4)	19	26.3 (5)	98	3.1 (3)	38	5.3 (2)
ジストニア	96	1.0 (1)	105	1.9 (2)	20	10.0 (2)	100	0.0 (0)	38	2.6 (1)
ジスキネジア	96	0.0 (0)	105	0.0 (0)	20	0.0 (0)	100	0.0 (0)	39	0.0 (0)

発現率 (%) (発現例数)

さらに申請者は、統合失調症患者を対象とした国内臨床試験 10 試験 (2001 試験、202E 試験、203E 試験、204E 試験、208E 試験、301 試験、303E 試験、304E 試験、305E 試験及び M01E 試験) において認められた錐体外路症状関連の有害事象は、22.2% (129/580 例、アカシジア 62 例、振戦 47 例、筋固縮

¹²⁾ MedDRA の PT における以下の事象と定義。

アカシジア、錐体外路障害、運動過多、新生児運動過多、運動機能障害、運動障害、精神運動亢進、落ち着きのなさ、アテトーゼ、パリズム、頬舌症候群、舞踏病、舞踏病アテトーゼ、ドーパミン調節障害症候群、ジスキネジー、新生児ジスキネジー、食道ジスキネジー、しかめ面、眼球回転発作、舌突出、兔の口症候群、呼吸器ジスキネジー、遅発性ジスキネジー、よだれ、筋攣縮、チック、ジストニー、前弯痙攣、メージ症候群、弓なり緊張、口下顎ジストニー、側反弓、痙攣性発声障害、斜頸、開口障害、歩行不能、眼瞼痙攣、顔面痙攣、咽頭痙攣、不随意性筋収縮、筋痙縮、筋痙直、筋緊張、食道痙攣、口腔咽頭痙攣、姿勢異常、不自然な姿勢、痙攣、舌痙攣、心因性斜頸、口蓋垂痙攣、無動、運動緩慢、歯車様固縮、すくみ現象、筋緊張亢進、新生児筋緊張亢進、仮面状顔貌、筋固縮、オンオフ現象、パーキンソン発症、パーキンソン歩行、パーキンソン病安静時振戦、パーキンソニズム、パーキンソン病、精神緩慢、発声障害、歩行障害、運動低下、新生児運動減退、小字症、運動性低下、筋骨格硬直、姿勢反射障害、振戦、新生児振戦、歩行障害者

¹³⁾ パーキンソニズムの発現は、DIEPSS の「歩行」、「動作緩慢」、「流涎」、「筋強剛」、「振戦」の 5 項目のうち、1 項目で 3 点以上、2 項目で 2 点以上又はパーキンソニズム合計点の投与開始前から 3 点以上の増加のいずれかを満たすことと定義された。また、アカシジア、ジストニア、ジスキネジアの発現は、それぞれの項目で 2 点以上又は投与開始前から 2 点以上の増加のいずれかを満たすことと定義された。

29例等)であり、試験実施期間が異なるため厳密な比較は困難であるものの、双極性障害患者で発現率が上昇する傾向は認められなかったことを説明した。

機構は、国内臨床試験(5.3.5.1.1.1: BMAC 試験及び5.3.5.2.1: BMEX 試験)の結果から、本剤による錐体外路症状関連の有害事象発現のリスクは、双極性障害患者と統合失調症患者で大きな差異はないと考えられ、現時点で新たな注意喚起は必要ないとするが、当該事象については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

3) プロラクチン増加に関連する有害事象について

機構は、本剤による血中プロラクチン値の経時推移及びプロラクチン増加に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 相試験(5.3.5.1.1.1: BMAC 試験)及び国内長期投与試験(5.3.5.2.1: BMEX 試験)におけるベースライン及び最終評価時の血中プロラクチン値並びに臨床検査値異常¹⁴⁾が認められた症例の割合は下表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤投与により血中プロラクチン値の上昇が認められたが、国内長期投与試験(5.3.5.2.1: BMEX 試験)の単剤群においてプロラクチン高値が認められた症例の割合は31.1%(19/61例)で、統合失調症患者を対象とした国内臨床試験10試験(2001試験、202E試験、203E試験、204E試験、208E試験、301試験、303E試験、304E試験、305E試験及びM01E試験)においてプロラクチン高値が認められた症例の割合(31.3%(47/150例))と同様であったこと、プロラクチン高値に関連した有害事象¹⁵⁾は、統合失調症の効能・効果取得時には1.0%(6/580例)(月経障害3例、無月経・乳汁漏出症、無月経及び乳房腫大各1例)に認められ、無月経を除き軽度から中等度であったこと、本申請における国内第 相試験(5.3.5.1.1.1: BMAC 試験)では認められず、国内長期投与試験(5.3.5.2.1: BMEX 試験)では単剤群で1.0%(1/100例、不規則月経1例)、気分安定薬併用群で5.1%(2/39例、高プロラクチン血症及び月経困難症各1例)に認められたものの、いずれも軽度であり、臨床的に問題となる事象ではなかったこと等から、新たな注意喚起は必要ないとするを説明した。なお申請者は、国内長期投与試験(5.3.5.2.1: BMEX 試験)の気分安定薬併用群で血中プロラクチン値の高値が認められた症例の割合が高かったものの、血中プロラクチン値の変化量は大きなものではなく、臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

表 国内第 相試験及び国内長期投与試験における血中プロラクチン値及び血中プロラクチン値の異常が認められた症例の割合

	例数 ^{c)}	血中プロラクチン値 ^{a)} (ng/mL)			血中プロラクチン値の異常が認められた症例の割合 ^{b)}	
		ベースライン	最終評価時	変化量	低値	高値
第 相試験(3週時)						
本剤群	104	18.7 ± 23.2	27.4 ± 26.8	8.7 ± 28.6	0.0 (0/97)	40.2 (33/82)
プラセボ群	94	21.4 ± 27.3	12.9 ± 9.9	-8.5 ± 25.6	5.8 (5/86)	4.2 (3/72)
HAL 群	19	18.2 ± 16.3	33.9 ± 30.0	15.8 ± 30.8	0 (0/18)	45.5 (5/11)
第 相試験(6週時)						
本剤群	105	18.6 ± 23.2	25.2 ± 26.3	6.6 ± 27.0	0.0 (0/98)	43.4 (36/83)
プラセボ/本剤群	95	21.2 ± 27.2	18.9 ± 16.2	-2.3 ± 27.4	5.7 (5/87)	23.3 (17/73)
HAL 群	20	17.5 ± 16.1	28.9 ± 28.2	11.4 ± 31.0	0.0 (0/19)	41.7 (5/12)
長期投与試験						
単剤群	100	23.9 ± 20.6	17.4 ± 12.0	-6.5 ± 15.7	8.2 (8/97)	31.1 (19/61)
気分安定薬併用群	39	24.2 ± 31.3	27.6 ± 26.3	3.4 ± 17.9	0.0 (0/37)	75.9 (22/29)

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 発現率(%) (発現例数/評価例数)

c) ベースライン評価及び1回以上のベースライン後評価を有する例数

¹⁴⁾ 正常範囲(男性3.6~12.8 ng/mL、女性6.1~30.5 ng/mL)を逸脱した場合と定義。

¹⁵⁾ MedDRAのPTにおける以下の事象と定義。

無月経、血中プロラクチン増加、乳房分泌、乳房腫大、乳房腫脹、勃起不全、乳汁漏出症、女性化乳房、高プロラクチン血症、乳汁分泌障害、リビドー減退、リビドー消失、希発月経、女性オルガズム障害、性機能不全、不規則月経、月経障害

機構は、国内臨床試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験及び 5.3.5.2.1: BMEX 試験）における本剤投与時のプロラクチン関連の有害事象の発現頻度やその程度は、統合失調症の場合と同様であり、現時点で新たな注意喚起は必要ないと考える。なお、本剤と気分安定薬を併用した集団では、血中プロラクチン値の異常が認められた症例の割合が高値を示していることから、本剤との併用によるプロラクチン関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

4) 自殺関連有害事象及び他害行為に関連する有害事象について

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

申請者は、国内外で実施されたプラセボ対照試験（対象疾患：統合失調症 6 試験（HGAD 試験、HGAP 試験、HBBI 試験、HBBB 試験、HGBH 試験、HGJZ 試験）、双極型障害 4 試験（5.3.5.1.1.2: HGEH 試験、5.3.5.1.1.3: HGGW 試験、参考 5.3.5.1.4.2: HGKQ 試験、5.3.5.1.1.1: BMAC 試験））の試験成績をもとに、米国 FDA のレビュー¹⁶⁾に基づく分類により自殺関連有害事象¹⁷⁾の発現リスクについて検討した結果は下表のとおりであり、自殺既遂又は自殺念慮の発現率は、本剤群 4.4 %（56/1287 例）、プラセボ群 3.7 %（28/766 例）であり、暴露期間で補正したリスク比とその 95 %信頼区間は 0.84 [0.53, 1.32]（試験を層として暴露期間で補正した Mantel-Haenszel 法）であったこと、いずれの患者背景並びに適応疾患についてもプラセボ群との比較において統計学的な有意差は認めなかったことを説明した。

表 統合失調症及び双極型障害を対象とした国内外臨床試験における自殺関連有害事象の発現率及びリスク比

		本剤	プラセボ	リスク比 ^{a)} [95 %信頼区間]
全症例		4.4 (56/1287)	3.7 (28/766)	0.84 [0.53, 1.32]
性別	男性	4.2 (35/834)	3.5 (16/460)	0.76 [0.42, 1.37]
	女性	4.6 (21/453)	3.9 (12/306)	0.91 [0.45, 1.83]
年齢	18 歳以上 25 歳未満	6.0 (8/133)	4.8 (4/83)	0.69 [0.25, 1.89]
	25 歳以上 65 歳未満	4.2 (48/1144)	3.5 (24/679)	0.85 [0.52, 1.41]
	65 歳以上	0.0 (0/10)	0.0 (0/4)	-
人種	Caucasian	5.4 (47/874)	4.8 (25/526)	0.76 [0.47, 1.25]
	African	1.8 (4/225)	2.0 (2/100)	0.84 [0.22, 3.24]
	Hispanic	5.2 (3/58)	3.1 (1/32)	0.57 [0.14, 2.34]
	East Asian	0.9 (1/118)	0.0 (0/102)	-
	West Asian	0.0 (0/4)	0.0 (0/3)	-
	Other	12.5 (1/8)	0.0 (0/3)	-
疾患別	統合失調症	4.8 (40/842)	3.9 (17/436)	0.75 [0.42, 1.32]
	双極型障害	3.6 (16/445)	3.3 (11/330)	1.01 [0.47, 2.18]

発現率 (%)（発現例数/評価例数）

a) 試験を層として暴露期間で補正した Mantel-Haenszel 法

また申請者は、本剤の国内外市販後データ（19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日、推定使用患者数 19577081 人・年）における自殺関連有害事象の発現率（10 万人・年あたりの発現率）は下表のとおりであり、申請者側で安全性情報データベースを移行する際に、患者背景等については限定された情報のみを移行したため、病態特性、患者背景、対象疾患別で集計することはできず、自殺リスクの高い集団を特定することは困難であったことを説明した。

¹⁶⁾ CLINICAL REVIEW: RELATIONSHIP BETWEEN ANTIDEPRESSANT DRUGS AND SUICIDALITY IN ADULTS、<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf>

¹⁷⁾ 米国 FDA のレビューに基づく分類のうち、'possible suicidal behavior or ideation' に分類される以下の用語にて検索。
accident, attempt, burn, cut, drown, firearm, gas, gun, hang, hung, immolat, injur, jump, monoxide, mutilat, overdos, self-damage, self-harm, self-inflict, self damage, self harm, self-inflict, shoot, slash, suic, poison, asphyxiation, suffocation

表 国内外市販後データにおける自殺関連有害事象の発現率

	合計		重篤		非重篤	
	件数	発現率	件数	発現率	件数	発現率
自殺関連有害事象	2053	10.49	1329	6.79	724	3.70
自殺既遂	395	2.02	395	2.02	0	0
希死念慮を有するうつ病	16	0.08	4	0.02	12	0.06
企图的過量投与	633	3.23	188	0.96	445	2.27
故意の自傷行為	52	0.27	25	0.13	27	0.14
自殺念慮	272	1.39	119	0.61	153	0.78
自殺企図	628	3.21	566	2.89	62	0.32
自傷念慮	12	0.06	5	0.03	7	0.04
企图的多剤過量投与	20	0.10	7	0.04	13	0.07
自傷行動	8	0.04	5	0.03	3	0.02
自殺行為	17	0.09	15	0.08	2	0.01

発現率(件/10万人・年)

機構は、本剤投与時の他害行為に関連する有害事象の発現状況及びリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外で実施されたプラセボ対照試験(対象疾患: 統合失調症 6 試験(HGAD 試験、HGAP 試験、HBBI 試験、HBBD 試験、HGBH 試験、HGJZ 試験)、双極型障害 4 試験(5.3.5.1.1.2: HGEH 試験、5.3.5.1.1.3: HGGW 試験、参考 5.3.5.1.4.2: HGKQ 試験、5.3.5.1.1.1: BMAC 試験))の試験成績をもとに検討した結果、他害行為(敵意/攻撃性)に関連する有害事象¹⁸⁾の発現率は、本剤群で 26.6%(342/1287 例)、プラセボ群で 28.6%(219/766 例)であり、暴露期間で補正した本剤群のプラセボ群に対するリスク比とその 95%信頼区間は 0.70 [0.59, 0.83](試験を層として暴露期間で補正した Mantel-Haenszel 法)であり、本剤群で統計学的に有意に低かったことを説明した。

表 統合失調症及び双極型障害を対象とした国内外臨床試験における他害行為関連の有害事象発現率及びリスク比

		本剤	プラセボ	リスク比 ^{a)} [95%信頼区間]
全症例		26.6 (342/1287)	28.6 (219/766)	0.70 [0.59, 0.83]
性別	男性	30.0 (250/834)	30.2 (139/460)	0.71 [0.57, 0.88]
	女性	20.3 (92/453)	26.1 (80/306)	0.65 [0.48, 0.89]
年齢	18 歳以上 25 歳未満	21.8 (29/133)	24.1 (20/83)	0.65 [0.35, 1.19]
	25 歳以上 65 歳未満	27.0 (309/1144)	29.2 (198/679)	0.70 [0.59, 0.85]
	65 歳以上	40.0 (4/10)	25.0 (1/4)	-
人種	Caucasian	28.7 (251/874)	30.4 (160/526)	0.72 [0.58, 0.88]
	African	28.9 (65/225)	44.0 (44/100)	0.61 [0.41, 0.89]
	Hispanic	27.6 (16/58)	28.1 (9/32)	0.68 [0.31, 1.48]
	East Asian	5.1 (6/118)	4.9 (5/102)	0.59 [0.19, 1.87]
	West Asian	25.0 (1/4)	0.0 (0/3)	-
	Other	37.6 (3/8)	33.3 (1/3)	0.73 [0.15, 3.46]
疾患別	統合失調症	33.0 (278/842)	33.7 (147/436)	0.72 [0.58, 0.88]
	双極型障害	14.4 (64/445)	21.8 (72/330)	0.65 [0.46, 0.92]

発現率(%) (発現例数/評価例数)

a) 試験を層として暴露期間で補正した Mantel-Haenszel 法

また申請者は、本剤の国内外市販後データ(19■■年■■月■■日~20■■年■■月■■日、推定使用患者数 19577081 人・年)における他害行為に関連する有害事象の発現率(10 万人・年あたりの発現率)は下表のとおりであり、申請者における安全性情報データベースを移行する際に、患者背景等については限定された情報のみを移行したため、病態特性、患者背景、対象疾患別で集計することはできず、他害行為リスクの高い集団を特定することは困難であったことを説明した。

¹⁸⁾ MedDRA 標準検索式(Standardised MedDRA Queries: SMQ)の「敵意/攻撃性」に該当する事象及び 2004 年 3 月 22 日付 FDA talk paper (FDA2004)に記載された 4 つの基本語(anxiety、panic attack、insomnia、akathisia)と定義。

表 国内外市販後データにおける他害行為に関連する有害事象の発現率

	合計		重篤		非重篤	
	件数	発現率	件数	発現率	件数	発現率
他害行為関連の有害事象	6166	31.50	1044	5.33	5122	26.16
激越	818	4.18	173	0.88	645	3.29
不眠症	801	4.09	27	0.14	774	3.95
不安	691	3.53	63	0.32	628	3.21
アカシジア	621	3.17	88	0.45	533	2.72
損傷	586	2.99	13	0.07	573	2.93
攻撃性	388	1.98	76	0.39	312	1.59
精神病性障害	370	1.89	171	0.87	199	1.02
躁病	349	1.78	126	0.64	223	1.14
異常行動	305	1.56	49	0.25	256	1.31

発現率（件/10万人・年）

以上より申請者は、自殺関連及び他害行為に関連する有害事象について、国内外プラセボ対照試験での本剤群とプラセボ群との比較において統計学的な有意差は認められず、対象疾患別（双極 型障害及び統合失調症）においても統計学的な有意差は認められなかったことを踏まえると、自殺関連有害事象又は他害行為に関する新たな注意喚起は必要ないと考えを説明した。

機構は、提出された国内外のプラセボ対照試験及び市販後データに基づくと、本剤を双極性障害患者に投与した場合の自殺関連及び他害行為に関連する有害事象の発現リスクは、統合失調症患者に投与した場合に比べ増大する可能性は低く、現時点で新たな注意喚起は必要ないと考え。なお、自殺関連及び他害行為に関連するリスクについては、製造販売後調査においてもさらに検討する必要があると考え。

（3）気分安定薬との併用による有効性及び安全性について

機構は、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: BMEX 試験）において、本剤と気分安定薬を併用投与されていることから、本剤と気分安定薬の併用における有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: BMEX 試験）における単剤群並びに本剤と気分安定薬併用群における YMRS 合計点のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、YMRS 合計点の減少は単剤群よりも気分安定薬併用群で大きかったが、気分安定薬併用群ではベースライン値が高値であったことが要因と考えられたこと、気分安定薬併用群における国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）の投与群別の YMRS 合計点の変化量は下表のとおりであり、国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）での投与群が本剤群又はプラセボ群のいずれであっても、YMRS 合計点の減少が認められていることから、本剤と気分安定薬の併用における有効性が示唆されたと考えることを説明した。

表 国内長期投与試験における YMRS 合計点のベースラインからの変化量（単剤群、気分安定薬併用群、FAS、OC）

	単剤群	気分安定薬併用群			
		炭酸リチウム	パルプロ酸ナトリウム	カルバマゼピン	合計
例数	100	21	17	1	39
ベースライン	5.7 ± 6.4 (100)	33.5 ± 6.0 (21)	33.2 ± 7.3 (17)	25.0 (1)	33.2 ± 6.6 (39)
1 週時	-0.8 ± 3.6 (100)	-7.3 ± 8.3 (21)	-9.1 ± 9.3 (17)	-6.0 (1)	-8.1 ± 8.6 (39)
2 週時	-1.5 ± 5.3 (96)	-16.8 ± 9.2 (17)	-14.1 ± 12.9 (17)	-	-15.4 ± 11.1 (34)
4 週時	-2.4 ± 4.9 (91)	-21.8 ± 5.9 (16)	-20.2 ± 17.4 (15)	-	-21.0 ± 12.6 (31)
6 週時	-3.3 ± 5.3 (81)	-26.6 ± 6.7 (12)	-25.0 ± 12.1 (10)	-	-25.9 ± 9.3 (22)
10 週時	-2.8 ± 5.7 (76)	-30.6 ± 7.2 (10)	-29.9 ± 10.9 (8)	-	-30.3 ± 8.7 (18)
14 週時	-3.7 ± 5.7 (65)	-30.0 ± 7.7 (7)	-30.0 ± 11.4 (7)	-	-30.0 ± 9.4 (14)
18 週時	-4.2 ± 5.3 (61)	-31.0 ± 7.0 (6)	-28.2 ± 4.0 (6)	-	-29.6 ± 5.7 (12)
最終評価時 (LOCF)	-3.0 ± 5.6	-20.2 ± 16.1	-20.1 ± 20.3	-6.0	-19.8 ± 17.8

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

表 国内長期投与試験の気分安定薬併用群における国内第 相試験での投与群別の最終評価時の YMRS 合計点のベースラインからの変化量 (FAS)

気分安定薬	第 相試験での投与群	例数	YMRS 合計点		
			ベースライン ^{a)}	最終評価時	ベースラインからの変化量
炭酸リチウム	本剤群	10	33.0 ± 4.9	17.8 ± 18.6	-15.2 ± 17.1
	プラセボ群	10	34.8 ± 6.9	8.3 ± 13.3	-26.5 ± 14.0
	HAL 群	1	26.0	18.0	-8.0
バルプロ酸ナトリウム	本剤群	5	31.6 ± 5.1	14.0 ± 19.3	-17.6 ± 22.0
	プラセボ群	12	33.9 ± 8.2	12.8 ± 19.9	-21.2 ± 20.5
	HAL 群	0	-	-	-
カルバマゼピン	本剤群	0	-	-	-
	プラセボ群	1	25.0	19.0	-6.0
	HAL 群	0	-	-	-

平均値 ± 標準偏差

a) 国内長期投与試験開始時

また申請者は、本剤と気分安定薬の併用に関して、海外ではリチウム又はバルプロ酸との併用（参考 5.3.5.1.1.5: HGFU 試験）及びカルバマゼピンとの併用（参考 5.3.5.1.1.6: HGKR 試験）の 2 つの臨床試験が実施されていること、その結果、カルバマゼピンを併用した HGKR 試験（参考 5.3.5.1.1.6）における YMRS 合計点のベースラインから最終評価時の変化量は、本剤及び気分安定薬併用群で -15.6 ± 9.0 、気分安定薬単剤群で -14.6 ± 8.3 であり、統計学的な有意差は認められなかった ($p = 0.869$ 、治験責任医師、投与群及びベースライン値を要因とした共分散分析) が、リチウム又はバルプロ酸を併用した HGFU 試験（参考 5.3.5.1.1.5）では、YMRS 合計点のベースラインから最終評価時の変化量は本剤及び気分安定薬併用群で -13.1 ± 8.5 、気分安定薬単剤群で -9.1 ± 9.4 であり、本剤及び気分安定薬併用群で有意に減少しており ($p = 0.003$ 、治験責任医師、投与群及びこれらの交互作用を要因とした分散分析) 併用効果が確認されていることを踏まえると、本剤と気分安定薬の併用が臨床的に有用な場合があると考えられることを説明した。

次に申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: BMEX 試験）において認められた主な有害事象は下表のとおりであり、本剤と気分安定薬を併用した症例が少なく比較は困難ではあるものの、気分安定薬併用群では単剤群と比較して有害事象発現率が高い傾向が認められたものの、認められた事象のほとんどは軽度又は中等度であったことから、本剤と気分安定薬の併用により安全性上特に大きな問題はないと考えられることを説明した。

表 国内長期投与試験における主な有害事象の発現率

事象名	単剤群	気分安定薬併用群		
		合計	炭酸リチウム併用群	バルプロ酸ナトリウム併用群
評価例数	100	39	21	17
全有害事象	59.0 (59)	79.5 (31)	76.2 (16)	88.2 (15)
鼻咽頭炎	17.0 (17)	15.4 (6)	14.3 (3)	17.6 (3)
傾眠	15.0 (15)	17.9 (7)	19.0 (4)	17.6 (3)
体重増加	9.0 (9)	12.8 (5)	14.3 (3)	11.8 (2)
抑うつ症状	7.0 (7)	5.1 (2)	4.8 (1)	5.9 (1)
血中トリグリセリド増加	5.0 (5)	15.4 (6)	14.3 (3)	17.6 (3)
口渇	5.0 (5)	5.1 (2)	4.8 (1)	5.9 (1)
血中コレステロール増加	3.0 (3)	7.7 (3)	4.8 (1)	11.8 (2)
便秘	3.0 (3)	7.7 (3)	9.5 (2)	5.9 (1)
ALT 増加	2.0 (2)	7.7 (3)	9.5 (2)	5.9 (1)

発現率 (%) (発現例数)

カルバマゼピン併用 1 例では、有害事象は認められていない

機構は、本剤と気分安定薬の併用について、非盲検非対照試験での成績であり、少数例での成績ではあるものの、YMRS 合計点の減少が認められており、本剤とリチウム又はバルプロ酸を併用した海外臨

床試験では有効性が示されていること、また安全性については、併用群で有害事象発現率が高いものの、認められた事象に大きな差異はなく、多くは軽度から中等度であったことを踏まえると、実際の医療現場において、本剤と気分安定薬を併用するという選択はあり得ると考えるが、安易に併用するべきでなく、本剤と気分安定薬の併用の必要性については、個々の患者での状況、治療経過等を踏まえて慎重に判断する必要があると考える。なお機構は、本剤と気分安定薬の併用について、現時点で新たに注意喚起する必要はないと考えるが、本剤と気分安定薬を併用した際の有効性及び安全性については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

(4) 本剤の効能・効果について

機構は、本剤の有効性が躁病エピソード又は混合性エピソードで異な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、国内第 相試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験) 及び海外第 相試験 2 試験 (5.3.5.1.1.2: HGEH 試験及び 5.3.5.1.1.3: HGGW 試験) の併合データにおいて、現在の気分エピソード別の解析は下表のとおりであり、YMRS 合計点のベースラインから最終評価時の変化量は、躁病エピソード症例において、国内外とも本剤はプラセボと比較して統計学的な有意差が認められたが ($p = 0.003$ 及び $p < 0.001$)、混合性エピソード症例では国内外ともに統計学的な有意差は認められなかった ($p = 0.174$ 及び $p = 0.253$) ことを説明した。その上で申請者は、混合性エピソード症例は比較的少なく、明確に結論付けることは困難であるが、混合性エピソード症例での YMRS 合計点のベースラインから最終評価時の変化量は、国内外ともプラセボ群と比較して本剤群で大きかったことから、本剤の有効性が躁病エピソードと混合性エピソードの間で大きく異なる可能性は低いと考えることを説明した。

表 現在の気分エピソード別の国内外第 相試験における YMRS 合計点のベースラインからの変化量

	現在の気分エピソード	投与群	例数 ^{a)}	ベースライン	変化量	p 値
国内	躁病	プラセボ	89	27.1 ± 5.7	-6.7 ± 13.7	0.003 ^{b)}
		本剤	95	27.5 ± 5.7	-12.2 ± 10.1	
	混合性	プラセボ	8	25.6 ± 4.5	-7.8 ± 18.1	0.174 ^{b)}
		本剤	9	29.3 ± 7.7	-17.2 ± 8.1	
海外	躁病	プラセボ	87	29.2 ± 7.3	-5.9 ± 12.3	< 0.001 ^{c)}
		本剤	89	29.1 ± 7.0	-12.4 ± 13.5	
	混合性	プラセボ	35	26.6 ± 4.0	-7.5 ± 12.1	0.253 ^{c)}
		本剤	35	27.7 ± 5.7	-11.7 ± 12.4	

平均値 ± 標準偏差

a) ベースライン評価及び 1 回以上のベースライン後評価を有する例数

b) 投与群を要因とした分散分析

c) 投与群、試験及び投与群と試験の交互作用を要因とした分散分析

機構は、本剤の効能・効果について、「双極性障害の躁状態」と設定することの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第 相試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験) 及び長期投与試験 (5.3.5.2.1: BMEX 試験) では、躁病又は混合性エピソードを呈した双極 型障害患者を対象に本剤の有効性及び安全性が検討されているが、DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition) における「双極性障害」の診断名は臨床現場で定着してきているのに対し、「エピソード」による診断基準は臨床現場で定着しておらず、一方で「躁状態」は躁病という単一の病相ではなく、躁状態とうつ状態を繰り返す一連の病相のひとつであるという認識が広まっていることを踏まえると、「躁病エピソード」が「躁状態」とされても大きな混乱はない (加藤忠史, 双極性障害 - 躁うつ病への対処と治療, 筑摩書房, 10-17, 2009) と述べられていることから、臨床現場での現状を考慮し、本剤の効能・効果を「双極性障害の躁状態」

と設定することが適切と考えることを説明するとともに、「双極性障害の躁状態」には、DSM 診断基準の「双極 型障害」、「双極 型障害」及び「気分循環性障害」における「躁病エピソード」、「混合性エピソード」及び「軽躁病エピソード」が該当すると考えることを説明した。

機構は、双極性障害における軽躁病エピソードに対する本剤の有効性及び安全性は検討されていないことを踏まえ、本剤の投与対象を適切に診断し、本剤を投与するための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、軽躁病エピソードは躁病エピソードと同様の症状を呈するものの、重症度及び障害の程度は軽く、エピソード持続期間も短い上、患者自身に病識が欠如しているため、臨床試験で被験者となりにくいことから、双極性障害の躁状態に対する国内外臨床試験では、双極 型障害の躁病エピソードを呈する患者を対象に実施されたことを説明した。また申請者は、公表文献等を検索した結果、軽躁病エピソードを呈する患者を組み入れた臨床試験は存在するが、少数例での検討であり有効性及び安全性について一定の結論を得ることは困難であること、双極 型障害の軽度から中等度の躁状態を呈する患者を対象とした海外臨床試験(5.3.5.1.4.2: HGKQ 試験)の二重盲検急性期治療期(投与3週間)において、YMRS 合計点の変化量は、本剤群で-9.4、バルプロ酸群で-8.2 及びプラセボ群で-7.4 であり、本剤のバルプロ酸に対する優越性は示されなかったものの、本剤のプラセボに対する優越性が示されたこと($p = 0.034$ 、治験責任医師、投与群及びベースライン値を要因とした共分散分析)、二重盲検急性期及び継続期(投与12週間)での YMRS 合計点の変化量は、バルプロ酸群よりも本剤群で統計学的な有意差が認められた($p = 0.004$ 、治験責任医師、投与群及びベースライン値を要因とした共分散分析)ことを説明し、軽症の躁症状に対しても有効である可能性が示唆されたと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の効能・効果を「双極性障害の躁状態」と設定することが適切と考えるが、本剤の適正使用を促すため、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項で、対象患者の選択を適切に行うよう注意喚起するとともに、医師向けに双極性障害の診断、鑑別、特徴に関する教育資料を作成すること、患者向けの教育資料として、双極性障害の疾患理解に関する情報をウェブサイトにて提供することを検討していることを説明した。

機構は、本剤の効能・効果を「双極性障害の躁状態」と設定することについて、医療実態を踏まえた申請者の説明は理解できるものであり、治療の対象とする疾患を DSM 診断基準における「双極性障害」とすることで問題ないとする。しかしながら機構は、「(双極性障害の)躁状態」は従来診断に基づく状態像を示しており、国内外臨床試験で使用された DSM 診断基準とは異なる精神現症のとらえ方に基づく記載であることを踏まえると、本剤の効能・効果を「双極性障害の躁症状の改善」とすることが適切と考えるが、最終的な効能・効果の記載については専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。また機構は、国内外臨床試験成績から、双極 型障害の躁症状に対する有効性及び安全性は確認されたと考えるが、双極 型障害及び気分循環性障害における軽躁病エピソードに対する本剤の有効性及び安全性については、海外臨床試験及び公表文献等における少数例での検討に留まることから、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。さらに機構は、製造販売後に各病相での検討が適切になされるよう、DSM 診断基準に基づく適切な診断が行われるとともに、患者が双極性障害の疾患特性を正しく理解するための教育資料を作成することが適切と考える。

(5) 用法・用量について

機構は、本剤の投与量と有効性の関係について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、有効性について、国内第 相試験(5.3.5.1.1.1: BMAC 試験)の3週治療期における本剤群

の最頻1日投与量の平均値は 11.2 ± 3.0 mg であり、最頻1日投与量が5、10、15及び20 mgであった各患者集団について、YMRS 合計点のベースラインからの変化量、寛解例¹⁹⁾及び反応例²⁰⁾の割合は下表のとおりであり、最頻1日投与量が5~10 mgの患者集団では15~20 mgの患者集団と比較してYMRS 合計点の変化量、反応例及び寛解例の割合はいずれも高かったが、15~20 mg/日の患者集団は10 mg/日の開始用量において効果不十分で増量が必要となった患者²¹⁾であると考えられ、このような患者においても反応例及び寛解例が認められたことから、本剤の15又は20 mgの投与を必要とする患者の存在が示唆され、本剤を5~20 mgの範囲で患者の症状等を考慮し適宜増減することが適切と考えることを説明した。

表 国内第 相試験の投与3週後における最頻1日投与量別のYMRS合計点、反応例及び寛解例の割合

最頻投与量	評価例数	YMRS合計点			反応例 ^{a)}	寛解例 ^{b)}
		ベースライン	最終評価時	変化量		
プラセボ	97	26.9 ± 5.6	20.1 ± 15.0	-6.8 ± 14.0	44.3 (43)	41.2 (40)
5 mg	18	27.3 ± 5.9	10.1 ± 7.2	-17.2 ± 10.1	72.2 (13)	72.2 (13)
10 mg	55	26.9 ± 5.8	14.1 ± 10.3	-12.8 ± 8.5	52.7 (29)	50.9 (28)
15 mg	19	28.3 ± 6.3	19.5 ± 11.2	-8.8 ± 11.7	36.8 (7)	31.6 (6)
20 mg	12	30.6 ± 5.7	20.2 ± 9.9	-10.4 ± 11.5	33.3 (4)	16.7 (2)

YMRS合計点: 平均値 ± 標準偏差、反応例及び寛解例: 達成割合(%) (達成例数)

a) 最終評価時にYMRS合計点がベースラインから50%以上減少した症例の割合

b) 最終評価時にYMRS合計点が12点以下となった症例の割合

機構は、本剤の投与量と安全性の関係について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 相試験(5.3.5.1.1.1: BMAC試験)及び国内長期投与試験(5.3.5.2.1: BMEX試験)における本剤群及びプラセボ群の最頻1日投与量別の有害事象発現率及び主な有害事象は下表のとおりであり、いずれの投与量群でも有害事象の発現率及び種類に大きな差異は認められなかったこと、有害事象の重症度については、国内第 相試験(5.3.5.1.1.1: BMAC試験)の本剤群10 mgで1例(双極型障害)、国内長期投与試験(5.3.5.2.1: BMEX試験)の本剤群5 mgで1例(橈骨骨折・交通事故・骨折内固定)において、高度の有害事象が認められた以外は軽度又は中等度であったことから、投与量の増加により有害事象の発現頻度、重症度及び種類が変化することはないと考えることを説明した。

表 国内臨床試験における最頻投与量別の有害事象発現頻度及び主な有害事象発現率

	第 相試験(投与3週後)					長期投与試験(単剤群)			
	プラセボ	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
評価例数	96	18	56	19	12	56	23	8	13
有害事象	53.1 (51)	66.7 (12)	66.1 (37)	47.4 (9)	66.7 (8)	53.6 (30)	65.2 (15)	62.5 (5)	69.2 (9)
傾眠	8.3 (8)	38.9 (7)	17.9 (10)	15.8 (3)	8.3 (1)	12.5 (7)	17.4 (4)	37.5 (3)	7.7 (1)
倦怠感	1.0 (1)	16.7 (3)	5.4 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)	25.0 (2)	0 (0)
口渇	2.1 (2)	16.7 (3)	16.1 (9)	15.8 (3)	0 (0)	5.4 (3)	4.3 (1)	12.5 (1)	0 (0)
浮動性めまい	0 (0)	11.1 (2)	7.1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)
便秘	1.0 (1)	11.1 (2)	3.6 (2)	5.3 (1)	16.7 (2)	0 (0)	4.3 (1)	25.0 (2)	0 (0)
鼻咽頭炎	8.3 (8)	11.1 (2)	8.9 (5)	5.3 (1)	0 (0)	17.9 (10)	17.4 (4)	12.5 (1)	15.4 (2)
血中トリグリセリド増加	2.1 (2)	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)	16.7 (2)	3.6 (2)	8.7 (2)	12.5 (1)	0 (0)
挫傷	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)	1.8 (1)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)
体重増加	0 (0)	5.6 (1)	7.1 (4)	5.3 (1)	0 (0)	3.6 (2)	17.4 (4)	25.0 (2)	7.7 (1)
食欲亢進	2.1 (2)	5.6 (1)	5.4 (3)	0 (0)	8.3 (1)	1.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現率(%) (発現例数)

機構は、本剤の増量又は減量までの間隔を設定する必要がないか、申請者に説明を求めた。

¹⁹⁾ 最終評価時にYMRS合計点が12点以下になった症例。

²⁰⁾ 最終評価時にYMRS合計点がベースラインから50%以上減少した症例。

²¹⁾ 第 相試験(5.3.5.1.1.1: BMAC試験)においては、安全性又は服薬遵守率上問題がなく、投与量が最高用量未満、YMRS合計点がベースラインより20%以上減少しない、前回のVisitから増量していない、のすべての条件を満たす場合、原則として用量を1段階引き上げることと定められていた。

申請者は、国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）において、本剤群の初回増量までの期間が 8.5 日（中央値）であったことから、本剤群の初回増量までの期間を 8 日で層別したときの有害事象発現率は下表のとおりであり、特に大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）では増量に際して少なくとも 3 日間の間隔をおくことが望ましいと規定しており、3 日以内に初回増量を行った症例は 5 例（いずれも本剤群）で、このうち 3 例に増量後 1 週間以内で有害事象（便秘・皮膚剥脱・胸痛、咽喉頭疼痛及び便秘各 1 例）が認められたが、いずれも軽度であり、臨床上特に問題となる有害事象は認められなかったことを説明し、本剤の用量を調節する上で、特定の間隔を設定する必要はないと考えることを説明した。

表 国内第 相試験における本剤群での初回増量までの期間別の有害事象発現率

	8 日以下	8 日超
評価例数	31	74
全有害事象	71.0 (22)	75.7 (56)
傾眠	12.9 (4)	28.4 (21)
便秘	12.9 (4)	8.1 (6)
口渇	9.7 (3)	17.6 (13)
血中トリグリセリド増加	9.7 (3)	2.7 (2)
挫傷	9.7 (3)	1.4 (1)
体重増加	6.5 (2)	10.8 (8)
鼻咽頭炎	6.5 (2)	9.5 (7)
食欲亢進	6.5 (2)	6.8 (5)
浮動性めまい	6.5 (2)	6.8 (5)
四肢痛	6.5 (2)	0 (0)
頭痛	3.2 (1)	5.4 (4)
倦怠感	0 (0)	8.1 (6)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、本剤の長期使用時における有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: BMEX 試験）において、第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）の完了症例で有効性が認められた症例の継続である単剤群での YMRS 合計点の推移（第 相試験における投与群別）は下表のとおりであり、国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.1: BMEX 試験）で、最長 24 週間の有効性の維持が示されていると考えることを説明した。その上で申請者は、本邦において、本剤は双極性障害の躁症状を呈する患者に対する臨床試験しか実施されておらず、躁状態又は躁症状のあるときに使用すべきであることから、躁症状が改善し、臨床的に投与が不要と判断された場合には、漫然と投与を継続すべきではないと考えることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項にその旨を記載し、適正使用の推進を図る予定であることを説明した。

表 国内長期投与試験の単剤群における YMRS 合計点のベースラインからの変化量（本剤単剤群、FAS、OC）

	国内第 相試験での投与群			
	本剤	プラセボ/本剤	HAL	合計
例数	53	41	6	100
ベースライン ^{a)}	5.5 ± 6.2 (53)	5.4 ± 5.7 (41)	9.5 ± 11.0 (6)	5.7 ± 6.4 (100)
1 週時	-1.0 ± 3.9 (53)	-0.6 ± 2.5 (41)	-0.3 ± 6.7 (6)	-0.8 ± 3.6 (100)
2 週時	-1.5 ± 5.9 (51)	-1.0 ± 3.9 (39)	-4.7 ± 7.8 (6)	-1.5 ± 5.3 (96)
4 週時	-2.2 ± 3.8 (48)	-2.0 ± 4.4 (37)	-6.8 ± 11.5 (6)	-2.4 ± 4.9 (91)
6 週時	-3.1 ± 4.4 (41)	-2.7 ± 4.5 (34)	-7.8 ± 11.0 (6)	-3.3 ± 5.3 (81)
10 週時	-2.2 ± 4.7 (38)	-2.3 ± 5.4 (32)	-8.3 ± 10.5 (6)	-2.8 ± 5.7 (76)
14 週時	-2.7 ± 4.4 (33)	-3.5 ± 5.0 (28)	-13.5 ± 10.8 (4)	-3.7 ± 5.7 (65)
18 週時	-3.3 ± 4.1 (29)	-4.0 ± 4.4 (28)	-12.8 ± 11.2 (4)	-4.2 ± 5.3 (61)
最終評価時 (LOCF)	-2.8 ± 4.7 (53)	-2.4 ± 5.3 (41)	-8.5 ± 10.9 (6)	-3.0 ± 5.6 (100)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) ベースライン時の YMRS 合計点

機構は、本剤の用法・用量について、国内第 相試験（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験）では、本剤 5 ~ 20 mg

の用量でプラセボに対する優越性が検証されており、本剤 15 又は 20 mg への増量により寛解に至っている症例も認められていること、安全性については、用量依存的に発現する有害事象は認められていないことを踏まえると、本剤の開始用量を 10 mg、症状により 5～20 mg で適宜増減することに大きな問題はないと考える。また機構は、双極性障害は、躁病エピソード、うつ病エピソード又は混合性エピソードが周期的に循環する経過をたどることから、患者によってはうつ症状の発現時においても本剤が投与される可能性があり、本剤の双極性障害のうつ症状に対する有効性及び安全性については明確になっていないことを考慮すると、躁症状が改善した後に本剤を漫然と使用されることがないように、添付文書において適切な注意喚起を行うことが適切と考える。なお、具体的な注意喚起の方法については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

(6) 本剤の双極性障害治療における臨床的位置付けについて

機構は、双極性障害の躁症状に対する治療における本剤の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第 相試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験) において、本剤はプラセボに対する優越性が示され、安全性についても大きな問題は認められていないこと、海外では本剤を含む非定型抗精神病薬が双極 型障害の躁病エピソードに対する治療薬として承認されており、海外ガイドライン (American psychiatric association steering committee on practice guidelines, *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder second edition*, 2002、Crismon ML et al, *Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual Bipolar Disorder Algorithm*, 2007、Taylor D et al, *The Maudsley prescribing guidelines 10th edition*, 2009、National Institute for Health and Clinical Excellence, *Bipolar disorder: The management of bipolar disorder in adults, children, and adolescents, in primary and secondary care*, 2006、Goodwin GM, *J Psychopharmacol*, 23: 346-388, 2009、Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guideline Team for Bipolar Disorder, *Aust N Z J Psychiatry*, 38: 280-305, 2004) において、双極性障害の躁症状に対し本剤を含む抗精神病薬 (特に非定型抗精神病薬) が第一選択薬として推奨されていることを踏まえると、本剤は双極性障害の躁症状の治療において、第一選択薬の一つになりうる薬剤であると考えられることを説明した。

機構は、国内第 相試験 (5.3.5.1.1.1: BMAC 試験) において、双極性障害の躁症状における本剤のプラセボに対する有効性が示され、安全性についても大きな問題は認められていないこと、海外ガイドラインでも本剤を含む抗精神病薬が第一選択薬として推奨されていることを踏まえると、本剤は双極性障害の躁症状に対する第一選択薬の一つになりうる薬剤であると考えられるが、双極性障害は躁症状とうつ症状が周期的に循環する経過をたどるものであり、本申請では双極性障害の躁症状のみに対する有効性が示されたのみであることから、躁症状が改善した場合には、漫然と投与しないよう注意喚起し、本剤の適正使用を推進することが重要であると考えられる。

・ 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

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を実施した。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと機構は判断した。

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（5.3.5.1.1.1: BMAC 試験、5.3.5.2.1: BMEX 試験）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験施設支援機関との治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約に不備があったこと、除外基準に抵触する被験者が組み入れられていたこと、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与、中止基準の不遵守）、原資料と症例報告書の不整合（併用薬の未記載）が認められた。また、治験依頼者において、上記の原資料と症例報告書の不整合に関し手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難い事例が認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと機構は判断した。

．総合評価

提出された資料から、本剤の双極性障害の躁症状に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断しており、本剤は双極性障害の躁症状に対して、非定型抗精神病薬としてプラセボに対する優越性が日本人で検証された薬剤であり、海外ガイドライン等でも第一選択薬とされていることから、双極性障害の躁症状に対する新たな治療を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。また機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量に関する記載については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。なお、患者背景等が有効性に及ぼす影響、耐糖能異常及び体重増加、自殺関連有害事象及び他害行為に関連する有害事象、プロラクチン増加に関連する有害事象、錐体外路症状の発現状況及び気分安定薬併用時の有効性及び安全性等については、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。

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

審査報告(2)

平成 22 年 7 月 13 日

・申請品目

[販売名]	ジプレキサ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg、同細粒 1 %、 同ザイディス錠 5 mg、同ザイディス錠 10 mg
[一般名]	オランザピン
[申請者名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 8 月 5 日

・審査内容

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

専門協議では、審査報告(1)に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 製造販売後調査について

機構は、双極性障害の躁症状の患者を対象として、年齢、性別、病型等の患者背景と本剤の有効性及び安全性の関係、前治療抗精神病薬別の有効性及び安全性の関係、気分安定薬、ベンゾジアゼピン系薬剤又は抗コリン剤の併用と本剤の有効性及び安全性の関係、耐糖能異常、錐体外路症状、プロラクチンに関連する有害事象の発現状況、自殺又は他害行為に関連する有害事象の発現状況、本剤の投与量と有効性及び安全性の関係を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、上記事項を検討するため、双極性障害の躁症状の患者を対象に、目標症例数として 500 例、1 症例あたり最長 1 年間を観察期間とした使用成績調査を実施することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の双極性障害の躁症状の患者に対する有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(2) 本剤の効能・効果及び用法・用量について

本剤の効能・効果について、DSM 診断基準を踏まえて、「双極性障害における躁症状の改善」とすることが適切とする機構の考え方は、専門協議でも支持されたことから、機構は、効能・効果を修正するよう指示し、申請者は了承した。

また、双極性障害では躁症状とうつ症状が周期的にあらわれるが、双極性障害のうつ症状に対する有効性及び安全性は明確になっていないことから、躁症状が改善した後に、本剤を漫然と投与しないよう注意喚起することが適切とする機構の考え方も、専門協議で支持されたことから、機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項に「躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、

本剤を漫然と投与しないよう注意すること」を記載するよう指示し、申請者は了承した。

・総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は4年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] 統合失調症、双極性障害における躁症状の改善

(下線部今回追加)

[用法・用量]

統合失調症：

通常、成人にはオランザピンとして5～10 mg を1日1回経口投与により開始する。維持量として1日1回10 mg 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20 mg を超えないこと。

双極性障害における躁症状の改善：

通常、成人にはオランザピンとして10 mg を1日1回経口投与により開始する。維持量は年齢、症状により適宜増減するが、1日量は20 mg を超えないこと。

(下線部今回追加)