

審議結果報告書

平成 29 年 6 月 13 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 ビプレッソ徐放錠50mg、同徐放錠150mg
〔一 般 名〕 クエチアピンプマル酸塩
〔申 請 者 名〕 アステラス製薬株式会社
〔申 請 年 月 日〕 平成 28 年 8 月 9 日

〔審 議 結 果〕

平成 29 年 6 月 9 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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 4 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 29 年 5 月 24 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〕	ビプレッソ徐放錠 50 mg、同徐放錠 150 mg
〔一 般 名〕	クエチアピンプマル酸塩
〔申 請 者〕	アステラス製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 8 月 9 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にクエチアピンプマル酸塩 57.56 mg 又は 172.69 mg（クエチアピンとして 50 mg 又は 150 mg）を含有する錠剤
〔申請区分〕	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（5）新剤形医薬品
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第三部
〔審 査 結 果〕	

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の双極性障害におけるうつ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。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

〔効能又は効果〕	双極性障害におけるうつ症状の改善
〔用法及び用量〕	通常、成人にはクエチアピンとして 1 回 50 mg より投与を開始し、2 日以上 の間隔をあけて 1 回 150 mg へ増量する。その後、さらに 2 日以上の間隔を あけて、推奨用量である 1 回 300 mg に増量する。なお、いずれも 1 日 1 回 就寝前とし、食後 2 時間以上あけて経口投与すること。
〔承認条件〕	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 29 年 3 月 28 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	ビプレッソ錠 50 mg、同錠 150 mg
〔一 般 名〕	クエチアピンプマル酸塩
〔申 請 者〕	アステラス製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 8 月 9 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にクエチアピンプマル酸塩 57.56 mg 又は 172.69 mg（クエチアピンとして 50 mg 又は 150 mg）を含有する錠剤
〔申請時の効能又は効果〕	双極性障害におけるうつ症状の改善
〔申請時の用法及び用量〕	通常、成人にはクエチアピンとして 1 日 50 mg より投与を開始する。その後、1 日 150 mg へ増量した後、1 日 300 mg を投与する。 なお、いずれも 1 日 1 回就寝前に投与し、増量は 2 日以上の間隔をあけて行うこと。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	12
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	22
8. 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	43
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	43

〔略語等一覧〕

略語	英語	日本語
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
■	■	■
AP	AstraZeneca Pharmaceuticals	
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度－時間曲線下面積
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
CGI-BP-C	Clinical Global Impression-BP-Change	臨床全般印象尺度-双極性障害 改善度
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL/F		みかけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CRL	Charles River Laboratories	
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision	精神疾患の診断・統計マニュアル第4版（解説改定）
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FMO	Flavin-containing Monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	－	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号）
JDS	The Japan Diabetes Society	日本糖尿病学会
k _a	Absorption Rate Constant	吸収速度定数
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LOCF	Last Observation Carried Forward	
M1	7-hydroxy N-desalkyl quetiapine	クエチアピン N-脱アルキル-7-水酸化体
M5	N-desalkyl quetiapine	ノルクエチアピン
M819,006		クエチアピン N-脱アルキル-S-酸化体
M+16		構造不明のクエチアピン代謝物（分子量はM5+16）
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	Montgomery-Åsberg うつ病評価尺度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
m-ITT	modified-Intention to Treat	
NET	Norepinephrine transporter	ノルエピネフリントランスポーター
OC	Observed Case	
PBPK	Physiologically Based Pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
PTP	Press Through Packaging	
QTc	Corrected QT	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RH	Relative Humidity	相対湿度

SD	Sprague-Dawley	
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination Half-life	消失半減期
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
Vd/F		みかけの分布容積
Vd _{ss}		定常状態における分布容積
YMRS	Young Mania Rating Scale	ヤング躁病評価尺度
γ-GTP	Gamma-Glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
含量違い BE ガイドライ ン		「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）
本剤		ビプレッソ錠 50 mg、同錠 150 mg
本薬		クエチアピンフマル酸塩
本薬即放性 製剤		セロクエル 25 mg 錠、同 100 mg 錠、同 200 mg 錠、同細粒 50%

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国 Zeneca 社（現 AstraZeneca 社）で合成されたジベンゾチアゼピン骨格を有する非定型抗精神病薬である。本邦においては、本薬即放性製剤が 2000 年 12 月に統合失調症¹⁾の効能・効果で承認されている。

本剤は、本薬を有効成分として含有する徐放性の経口投与製剤²⁾であり、海外では 2007 年 5 月に米国で承認されて以降、2016 年 11 月現在、主に統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害及び全般性不安障害に関連する効能・効果で、米国、欧州等 94 の国又は地域で承認されている。そのうち、双極性障害におけるうつ症状に関連する効能・効果で、本薬即放性製剤は 67 の国又は地域、本剤は 75 の国又は地域で、それぞれ承認されている。

本邦での本薬の申請効能・効果に対する開発については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において医療上の必要性が高いと評価され、2010 年 12 月に申請者に対して開発要請が行われた（平成 22 年 12 月 13 日付け医政研発 1213 第 1 号、薬食審査発 1213 第 1 号）。本邦では、2012 年 2 月より双極性障害患者を対象とした臨床試験が開始され、今般、「双極性障害におけるうつ症状」に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。

本邦では、「双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善」を効能・効果として、オランザピンが承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬は、既承認の本薬即放性製剤の原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 57.56 mg 又は 172.69 mg（それぞれクエチアピンとして 50 mg 又は 150 mg）を含有するマトリックス型徐放錠である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース ■■■、クエン酸ナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース ■■■、マクロゴール ■■■、酸化チタン、黄色三酸化鉄（50 mg 錠のみ）及び三酸化鉄（50 mg 錠のみ）が添加剤として含まれる。なお、■■■で■■■した■■■が得られるよう、■■■ ■■■ は■■■ ■■■（■■■及び■■■）の■■■の■■■を■■■に■■■して製造している。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は■■■、■■■、■■■、■■■、フィルムコーティング■■■、フィルムコーティング、充てん、包装・表示・保管及び試験からなり、重要工程として、■■■工程が設定されている。また、■■■、■■■及び■■■の工程に工程管理が設定されている。

さらに、クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、主に以下の検討もなされている。

- ・ 重要品質特性として、■■■、■■■、■■■を特定。

1) 承認時の効能・効果は「精神分裂病」であったが、「医薬品の効能又は効果等における「統合失調症」の呼称の取扱いについて」（平成 16 年 4 月 6 日付け薬食審査発第 0406005 号、薬食安発第 0406001 号）を踏まえ、効能・効果が「統合失調症」に変更されている。

2) 本邦における本薬の「双極性障害におけるうつ症状」に対する開発開始時点で、本邦では本剤の大うつ病性障害を対象とした開発が開始されており、双極性障害におけるうつ症状と大うつ病性障害で異なる製剤を開発した場合、診断が変更された場合等に切替えが必要となり医療現場での混乱が生じること、適正使用の観点でも問題が生じる可能性があることから、「双極性障害におけるうつ症状」については本薬即放性製剤ではなく本剤の開発を行うことが適切と申請者は判断した。

- ・ 50 mg 錠については、重要と考えられる製造パラメータが██████に与える影響について検討し、標準操作条件を設定。
- ・ 150 mg 錠については、重要品質特性のうち、特に品質リスクが高いと考えられた██████について品質リスクアセスメントを実施し、リスクの高い欠陥モードとして「██████の██████」、「██████の██████」、「██████の██████」、「██████の██████」、「██████の██████」を特定。当該欠陥モードを含む██████、██████、██████及び██████工程の製造パラメータについて、実験計画法により██████への影響を検討し、標準操作条件を設定。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質＜HPLC＞）、製剤均一性（50 mg 錠：含量均一性試験＜HPLC＞、150 mg 錠：質量偏差試験）、溶出性及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3 ロット	25℃	60%RH	ポリ塩化ビニル/アルミニウム箔、アルミニウム袋 高密度ポリエチレン製ボトル	18 カ月
加速試験		40℃	75%RH	ポリ塩化ビニル/アルミニウム箔、アルミニウム袋 高密度ポリエチレン製ボトル	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリ塩化ビニル/アルミニウム箔から構成される PTP に包装し、アルミニウム袋に入れて室温保存するとき、又は高密度ポリエチレン製ボトルに入れて室温保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は █████ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 █████ の異なる █████ の █████ を █████ させる管理戦略について

機構は、本剤では一貫した██████を担保するために、使用する██████ █████ の██████に応じて、██████ █████ █████ の██████の██████を変動させる管理戦略を選択した理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ・ 本剤の開発にあたり、マトリックス型徐放錠及び██████について、██████を用いて██████を検討した結果、マトリックス型徐放錠がより優れた██████を示したことから、マトリックス型徐放錠を選択した。
- ・ 開発段階の██████に、██████ █████ の██████の██████により██████の██████が大きく変動することが明らかになった。██████を選択、管理しても、██████ █████ の██████を██████で厳密に管理することは困難であったことから、██████ █████ █████ の██████の██████ █████ の██████を調整することとした。

機構は、██████ █████ █████ の██████の██████を確立するまでの経緯及び██████の概略について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、██████ █████ の██████の██████への影響について検討したところ、██████ █████ が最も強く影響したこと、██████及び██████と██████の██████も影響したことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] の [redacted] については [redacted] [redacted] に基づく管理が必要と判断し、[redacted] の [redacted] モデルを用いて [redacted] を検討した結果、最も [redacted] [redacted] が [redacted] モデルとして [redacted] モデルを特定したことを説明した。

その上で申請者は、[redacted] モデルを用いた管理戦略の概略について、以下のように説明した。

- [redacted] モデルは、[redacted] の [redacted] と [redacted] の間にある [redacted] の [redacted] をモデル化する手法である。本剤の [redacted] の予測には、[redacted] 等でも [redacted] のある [redacted] (図1) を選択した。
- [redacted] ([redacted])、[redacted] 及び [redacted] ([redacted]) の [redacted] から [redacted] され、[redacted] は [redacted] [redacted] [redacted] の [redacted]、[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] の [redacted]、[redacted] [redacted] 等から選択されており、[redacted] は、[redacted] 及び [redacted] の [redacted] を算出する。[redacted] [redacted] [redacted] は、[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] が [redacted] される [redacted] に [redacted] を行い、[redacted] する。
- [redacted] された [redacted] を用いて、[redacted] の [redacted] から [redacted] の [redacted]、かつ [redacted] の [redacted] の製剤からなる [redacted] を抜き取り [redacted] の [redacted] による [redacted] と [redacted] の [redacted] を [redacted] する。これを [redacted] の全ての [redacted] について [redacted] 行い、[redacted] と [redacted] の [redacted] から、[redacted] を算出し、[redacted] モデルが [redacted] の [redacted] [redacted] を十分に [redacted] であることを確認する。
- [redacted] においては、[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] の [redacted] を [redacted] [redacted] の範囲で [redacted] [redacted] で [redacted] させて、得られる [redacted] 及び [redacted] の [redacted] が [redacted] となる [redacted] を選択する。
- [redacted] と、実際に製造された [redacted] の [redacted] が [redacted] する傾向が認められた場合には、[redacted] について [redacted] を行い、[redacted] モデルの [redacted] を行う。
- [redacted] される [redacted] [redacted] [redacted] の [redacted] によっては、これまでに [redacted] のない [redacted] [redacted] の [redacted] が製造される [redacted] がある。[redacted] が確認されている [redacted] の [redacted] の [redacted] が製造され、[redacted] に [redacted] される場合には、適切に [redacted] を実施し、十分な [redacted] を有することを確認する。

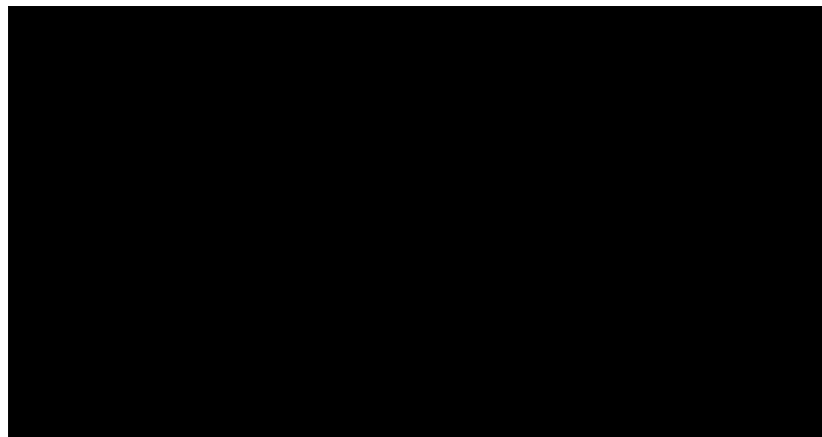


図1 [redacted] モデルの概念図

なお申請者は、上記の製造管理により、海外向けに約 [redacted] 年間にわたって、[redacted] を超える製剤ロットが製造されているが、製剤の [redacted] 及び [redacted] は適切に管理できていることから、品質管理上大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、製剤の製造工程に対し一定の検討が行われ、当該検討結果に基づき適切な管理戦略が策定されていると判断した。

また機構は、その他の製剤の製造方法、規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間は適切に規定、管理されていると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請にあたり、本薬即放性製剤の承認申請時以降にヒト血漿中で同定された代謝物 M5 について、各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター等に対する作用を検討した *in vitro* 試験成績が参考資料として提出された。また、クエチアピンについても同様の *in vitro* 試験が実施され、参考資料として提出された。

なお、本申請は新効能及び新剤形に係るものであり、副次的薬理及び安全性薬理は本薬即放性製剤の承認申請時に評価済みであること、現時点では適切な双極性障害のモデル動物は確立していないと考えられることから、その他の新たな薬理試験は実施されていない。

3.1 代謝物 M5 及びクエチアピンの各種受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する親和性 (参考 CTD 4.2.1.1-1~10)

各種受容体、トランスポーター及びイオンチャネル³⁾に対する M5 及びクエチアピンの結合親和性を検討した結果、主要な受容体及びトランスポーターに対する結合阻害定数は表 3 のとおりであった。M5 はセロトニン受容体、ドパミン受容体、ヒスタミン受容体、ムスカリン受容体及びアドレナリン受容体サブタイプに親和性があった。また M5 は、受容体では特に 5-HT_{1A} 受容体活性化 (EC₅₀: 160 nmol/L) 及び H₁ 受容体抑制 (IC₅₀: 190 nmol/L) 作用を有し、トランスポーターでは特に NET (IC₅₀: 13.4 nmol/L) に対して高い阻害作用を示した。

3) M5: ドパミン受容体 (D₁, D_{2L}, D_{2S}, D₃, D_{4.2}, D₅)、アドレナリン受容体 (α_1 , α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_2 , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C})、ムスカリン受容体 (M₁, M₂, M₃, M₄, M₅, オキシトレモリン M 部位)、セロトニン受容体 (5-HT, 5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT₆)、ヒスタミン (H₁, H₂)、セロトニントランスポーター、ドパミントランスポーター、ナトリウムチャネル (サイト 2)、グリシン受容体ストリキニーネ感受性部位、オピエート δ 、NET、モノアミントランスポーター、L 型カルシウムチャネル (ベンゾチアゼピン結合部位、フェニルアルキルアミン結合部位)、中枢性イミダゾリン受容体 I₂、末梢性イミダゾリン受容体 I₂、シグマ受容体 (σ_1 , σ_2)

クエチアピン: ムスカリン受容体 (M₁, M₂, M₄, オキシトレモリン M 部位)、セロトニン受容体 (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT_{5A}, 5-HT₆)、セロトニントランスポーター、ドパミントランスポーター、モノアミントランスポーター、NET、アドレナリン受容体 (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2B} , α_{2C})、ドパミン受容体 (D₃, D_{4.2}, D₅)、ヒスタミン受容体 (H₁, H₂)、中枢性イミダゾリン受容体 I₂、末梢性イミダゾリン受容体 I₂、オピエート μ 、シグマ受容体 (σ_1 , σ_2)、ナトリウムチャネルサイト 2

表3 M5及びクエチアピンの主要な受容体及びトランスポーターに対する結合阻害定数

受容体等	結合阻害定数 (nmol/L)		資料番号
	M5	クエチアピン	
5-HT _{1A}	191	1040	参考 CTD 4.2.1.1-2、参考 CTD 4.2.1.1-10
5-HT _{1B}	50.1	>10000 ^{a)}	参考 CTD 4.2.1.1-7、参考 CTD 4.2.1.1-8
5-HT _{2A}	2.93	37.9	参考 CTD 4.2.1.1-3、参考 CTD 4.2.1.1-10
5-HT _{2B}	20.1	221	参考 CTD 4.2.1.1-2、参考 CTD 4.2.1.1-8
5-HT _{2C}	27.1	1410	
5-HT ₆	506	2360	参考 CTD 4.2.1.1-7、参考 CTD 4.2.1.1-8
D ₁	99.8	-	参考 CTD 4.2.1.1-1
D _{2L}	489	-	
D _{2S}	748	-	
D ₃	861	769	参考 CTD 4.2.1.1-7、参考 CTD 4.2.1.1-8
H ₁	1.15	4.41	参考 CTD 4.2.1.1-2、参考 CTD 4.2.1.1-10
M ₁	38.3	1860	参考 CTD 4.2.1.1-7、参考 CTD 4.2.1.1-8
M ₂	675	4010	参考 CTD 4.2.1.1-5、参考 CTD 4.2.1.1-6
M ₃	8.91	-	参考 CTD 4.2.1.1-1
M ₄	158	3100	参考 CTD 4.2.1.1-7、参考 CTD 4.2.1.1-8
M ₅	58.8	-	参考 CTD 4.2.1.1-7
オキシトレモリン M 部位	131	1240	参考 CTD 4.2.1.1-7、参考 CTD 4.2.1.1-8
α ₁	37.2	-	参考 CTD 4.2.1.1-1
α _{1A}	108	32.5	参考 CTD 4.2.1.1-2、参考 CTD 4.2.1.1-8
α _{1B}	75	14.6	
α _{1D}	185	114	
α _{2B}	206	98.7	
α _{2C}	820	81.9	
σ ₁	1290	265	参考 CTD 4.2.1.1-7、参考 CTD 4.2.1.1-8
NET	34.8	>10000 ^{a)}	
SERT	358	>10000 ^{a)}	参考 CTD 4.2.1.1-2、参考 CTD 4.2.1.1-8

a) IC₅₀ 値、-: 新たに提出された測定結果なし

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 NET 阻害作用に関連した安全性について

機構は、代謝物 M5 において NET 阻害作用が認められたことを踏まえ、当該作用に起因して生じ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、NET 阻害作用に起因して生じる有害事象について、選択的セロトニン再取込み阻害薬⁴⁾とセロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬⁵⁾の添付文書における注意喚起内容の差分から、頻脈、血圧上昇（高血圧クリーゼ）、尿閉及び排尿困難の発現が想定されることを説明した。その上で申請者は、各事象について以下のように説明した。

- 本剤の臨床試験において、頻脈及び高血圧の発現割合はプラセボと比較して高い傾向が認められ、本薬即放性製剤においても発現が認められた（7.R.2.1.2 参照）。また、国内外製造販売後安全性情報⁶⁾における血圧上昇（高血圧クリーゼ）関連の有害事象⁷⁾の報告件数は本剤で 345 件（8.16 件/10 万人年）、本薬即放性製剤で 1565 件（11.73 件/10 万人年）であったものの、認められた事象の多くは高血圧、血圧上昇等であり、両製剤を併せても高血圧クリーゼの報告は 10 件、悪性高血圧は 6 件、進行性高血圧は 5 件、高血圧緊急症は 1 件と限られていた。さらに、代謝物 M5 と同様に NET 阻害作用を有する三環系抗うつ薬等では添付文書の「その他の副作用」に頻脈に関する記載があるのみであることを踏まえ、本剤でも添付文書の「その他の副作用」に頻脈、高血圧を記載することで十分と考える。

4) フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩

5) ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、ベンラファキシン塩酸塩

6) 集計期間 1997 年 7 月 31 日～2016 年 7 月 31 日、総曝露量: 本剤: 4,229,544 人年、本薬即放性製剤: 13,343,249 人年

7) MedDRA SMQ 「高血圧（狭域）」に含まれる事象

- 尿閉及び排尿困難関連の有害事象⁸⁾の発現状況について、本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験）では治療Ⅰ期の本剤 300 mg/日群において 1/179 例（0.6%）で認められた。また、国内外製造販売後安全性情報⁹⁾における尿閉及び排尿困難関連の有害事象の報告件数は本剤で 149 件（3.52 件/10 万人年）、本薬即放性製剤で 573 件（4.29 件/10 万人年）であり、両製剤で報告された尿閉 443 件のうち本薬との因果関係が否定されていない重篤な事象は 211 件であった。しかしながら、一般的な健康成人男性における尿閉の発現率は 3.06～6.8 件/1000 人程度（J Urol 1997; 158: 481-7、J Urol 2006; 176: 200-4）とされており、①健康成人女性ではこれより低いと考えられること、②調査方法が異なるデータを直接比較することは困難であることを加味しても、本剤投与時に尿閉の発現リスクが高くなるとは考えがたい。さらに、代謝物 M5 と同様に NET 阻害作用を有する三環系抗うつ薬等では、アミトリプチリン塩酸塩で添付文書の「その他の副作用」に尿閉に関する記載があるが、他剤では特段の記載がないことも踏まえ、本剤及び本薬即放性製剤では添付文書の「その他の副作用」に尿閉を記載し、情報提供することが適切と考える。なお、欧州の添付文書では、副作用として尿閉が認められた旨が記載されているものの、米国の添付文書では尿閉及び排尿困難については特に注意喚起されていない。

機構は、以下のように考える。

- 頻脈及び血圧上昇（高血圧クリーゼ）について、CL-0021 試験及び国内外製造販売後安全性情報⁹⁾における発現状況を踏まえると、本剤投与時には頻脈及び高血圧が発現する可能性を否定できないことから、血圧上昇及び脈拍数増加が認められる可能性がある旨を添付文書に追記することが適切である。なお、高血圧クリーゼについては、報告数が限られていることを踏まえ、添付文書で注意喚起しないことに現時点で大きな問題はない。
- 尿閉及び排尿困難について、本薬即放性製剤の国内外における使用実績を踏まえると、現時点で本薬による尿閉及び排尿困難が臨床で大きな問題となる可能性は低く、添付文書に新たな注意喚起をする必要はない。ただし、国内外製造販売後安全性情報⁹⁾では本薬との因果関係が否定されていない重篤な尿閉が一定数集積していることを踏まえ、医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に尿閉を設定し、本剤投与時のリスクについて引き続き検討する必要がある。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬即放性製剤の承認申請時以降、ヒト血漿中代謝物として M5 が新たに同定され、本薬未変化体と同程度に曝露していることが明らかとなったことから、本薬即放性製剤の承認申請時に提出された非臨床安全性試験において M5 の安全性が適切に評価されていたことを確認するため、ラットにおける吸収及び代謝に関する試験成績が新たに提出された。生体試料中の未変化体及び代謝物濃度は、LC-MS/MS（定量下限: 1 ng/mL）を用いて測定された。なお、特に記載のない限り、本薬の投与量はクエチアピンの量で示されている。

8) MedDRA PT で排尿困難、尿閉、尿流量減少、排尿躊躇、有痛性排尿困難、腹圧性排尿、残尿量増加、尿量減少、膀胱カテーテル留置及び一時的膀胱カテーテル留置に該当する事象

4.1 吸収

雌雄ラット（3 例又は 4 例/群）に本薬 150～250 mg/kg/日を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、1 及び 28 日目における血漿中未変化体及び M5 の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、ラットにおける M5 の曝露量は臨床曝露量⁹⁾を上回っていた（参考 CTD 4.2.2.4-1）。

表 4 雌雄ラットに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体及び M5 の薬物動態パラメータ

動物種 投与量	評価 時期	性	評価 例数	未変化体			M5		
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
AP Wistar ラット 150 mg/kg	1 日目	雄	3	180 ± 41.3	4.0	1740 ± 270	151 ± 52.8	4.0	2100 ± 878
		雌	4	733 ± 908	1.0	1630 ± 876 ^{b)}	51.8 ± 12.5	1.5	406 ± 99.6 ^{b)}
	28 日目	雄	3	735 ± 142	1.0	2740 ^{c)}	528, 635 ^{d)}	1.0, 2.0 ^{d)}	5870 ^{c)}
		雌	4	1490 ± 627	1.0	2980 ^{c)}	210 ± 113	1.5	594 ^{c)}
SD ラット 150 mg/kg	1 日目	雄	3	190 ± 50.2	8.0	2480 ± 694	157 ± 75.8	8.0	2190 ± 1110
		雌	2	315, 649	1.0, 8.0	3290, 8420	26.6, 45.6	1.0, 8.0	389, 676
	28 日目	雄	2	1500, 1750	1.0, 1.0	6000, 6750	204, 300	1.0, 2.0	2160, 2250
		雌	3	1910 ± 927	1.0	10100 ± 5340	176 ± 73.7	1.0	1740 ± 1160
CRL Wistar ラット 250 mg/kg	1 日目	雄	3	416 ± 238	8.0	3560 ± 1240	167 ± 71.5	8.0	2410 ± 592
		雌	2	416, 431	1.0, 8.0	3660, 6840	30.1, 110	4.0, 8.0	547, 1510
	28 日目	雄	4	1520 ± 960	1.5	5070, 8400 ^{d)}	834 ± 198	2.0	7130, 7870 ^{d)}
		雌	4	2900 ± 1170	1.5	14400 ± 2590 ^{b)}	988 ± 418	2.0	10810 ± 4140 ^{b)}

平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個別値を記載

a) 中央値、b) 3 例、c) 1 例、d) 2 例

4.2 代謝

本薬即放射性製剤の承認申請時に提出されたラット、イヌ及びカニクイザルにおけるマスバランス試験（セロクエル 25 mg 錠他 承認申請時資料 へ-8、10、19 及び 20）、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 代謝試験（セロクエル 25 mg 錠他 承認申請時資料 へ-34）、並びに本申請において新たに提出されたヒト生体試料を用いた *in vitro* 代謝試験（CTD 5.3.2.2-1: DMX85 試験）の結果から、クエチアピンの代謝経路は図 2 のように推定されている。

9) 日本人に本剤 300 mg/日を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの M5 における C_{max} は 130.7±46.8 ng/mL、AUC_{0-24h} は 2064±609 ng·h/mL であった（CTD 5.3.3.2-1: CL-0009 試験）。

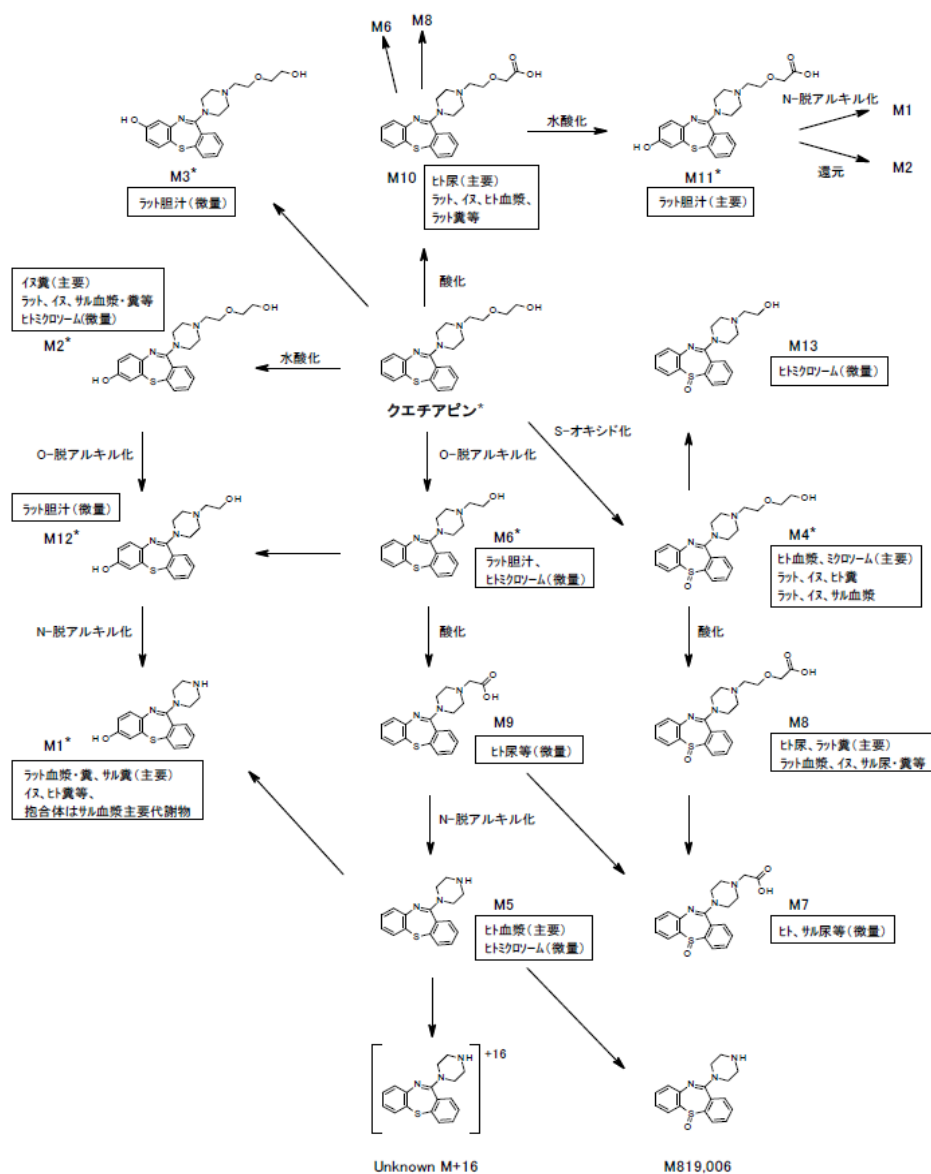


図2 クエチアピンの推定代謝経路 (CTD 2.7.2.2.1.1)

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された検討結果に特段の問題はないものとする。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新剤形に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

評価資料として、日本人健康成人を対象とした食事の影響に関する試験 (CTD 5.3.1.1-1: CL-0003 試験) 及び日本人患者を対象とした含量違い製剤間の薬物動態比較試験 (CTD 5.3.1.2-3: CL-0006 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、外国人患者を対象とした本剤と本薬即放射性製剤の薬物動態比較試験 (参考 CTD 5.3.1.2-4: 5077IL/0097 試験、参考 CTD 5.3.1.1-2: D1444C00001 試験)、外国人健康成人及び患者を対象とした食事の影響に関する試験 (参考 CTD 5.3.1.1-3: D1444C00003 試験、参考 CTD 5.3.3.2-

4: 5077IL/0086 試験、参考 CTD 5.3.3.2-5: 5077IL/0118 試験)の成績が提出された。血漿中未変化体及び代謝物 (M5) 濃度は、LC-MS/MS (定量下限: 未変化体: 2.5 ng/mL、M5: 0.5 ng/mL) を用いて測定された。特に記載のない限り、本薬の投与量はクエチアピンの量で示されている。なお、本剤の臨床試験では申請製剤とは処方異なる臨床試験用製剤¹⁰⁾が使用されているが、申請製剤と臨床試験用製剤の生物学的同等性は溶出試験によって確認されている。

以下、主要な生物薬剤学試験成績のみ記載する。

6.1.1 含量違い製剤間の薬物動態比較試験 (CTD 5.3.1.2-3: CL-0006 試験)

日本人大うつ病性障害患者 (薬物動態評価例数 16 例) を対象に、本剤 50 mg 錠 3 錠又は 150 mg 錠 1 錠を朝食の 2 時間以上後に 1 日 1 回 4 日間反復経口投与¹¹⁾し、交叉比較法にて両製剤の薬物動態を検討したとき、投与 4 日目における血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 (150 mg 錠 1 錠 / 50 mg 錠 3 錠) とその 90%信頼区間は、それぞれ 1.22 [1.03, 1.44] 及び 1.05 [0.95, 1.15] であった。

6.1.2 食事の影響 (CTD 5.3.1.1-1: CL-0003 試験)

日本人健康成人 (薬物動態評価例数 24 例) を対象に、本剤 50 mg 錠 1 錠を空腹時、低脂肪食¹²⁾摂取後又は高脂肪食¹³⁾摂取後に単回経口投与し、交叉比較法にて本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、空腹時に対する血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、低脂肪食摂取後ではそれぞれ 1.82 [1.60, 2.07] 及び 1.06 [0.94, 1.20]、高脂肪食摂取後では 2.14 [1.88, 2.43] 及び 1.18 [1.04, 1.34] であり、低脂肪食摂取後、高脂肪食摂取後のいずれにおいても C_{max} は高値を示した。

6.1.3 本剤と本薬即放性製剤の薬物動態比較試験 (参考 CTD 5.3.1.2-4: 5077IL/0097 試験)

外国人患者¹⁴⁾ (薬物動態評価例数 24 例) を対象に、本剤 300 mg を 1 日 1 回 2 日間反復投与した後、本剤 300 mg を 1 日 1 回又は本薬即放性製剤 (錠剤) 150 mg/回を 1 日 2 回 4 日間反復経口投与し、交叉比較法にて本剤と本薬即放性製剤 (錠剤) の薬物動態を比較したとき、投与 4 日目における血漿中未変化体の C_{max} (平均値±標準偏差) はそれぞれ 528.3 ± 197.1 及び 617.1 ± 248.0 ng/mL、 t_{max} (中央値) はそれぞれ 5.0 及び 2.0 時間、 AUC_{0-24h} (平均値±標準偏差) はそれぞれ 6608.3 ± 2588.2 及び 6659.7 ± 3412.8 ng·h/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人患者を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 及び 5.3.3.2-2: CL-0009 試験、CTD 5.3.3.3-1: CL-0002 試験)、第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験) 及び長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1.1: CL-0022 試験) 並びに日本人健康成人を対象とした薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-1: CL-0004 試験) の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (CTD 5.3.2.2-1: DMX85 試験、CTD 5.3.2.2-2: AZ_1909-14 試験) の成績も提出された。また、参考資料として、日本人患者を対象とした第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.2-3: CL-0001 試験)、日本人患者を対象とした第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.4-1: CL-0005 試験) 及び外国人患者を対象とした本薬即放性製剤の薬力学試験 (参考 CTD 5.3.3.3-3:

10) 申請製剤と内核は同一で、フィルムコーティング中の []、 []、 []、 [] 製剤

11) 本剤 50 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回 2 日間反復投与した後、本剤 50 mg 錠 3 錠又は 150 mg 錠 1 錠をそれぞれ 1 日 1 回 4 日間反復経口投与した。

12) 700 kcal 以下かつ総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 20%以下

13) 900 kcal 以上かつ総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 35%以上

14) DSM-IV により統合失調症、統合失調感情障害又は双極性障害と診断された患者

5077IL/0093 試験)の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本薬の投与量はクエチアピンの量で、薬物動態パラメータのうち $t_{\max}$ は中央値で、その他は平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

以下、主要な薬物動態試験成績のみ記載する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト肝ミクロソームに M5 を 3 $\mu\text{mol/L}$ 添加し、37°C で 30 分間インキュベートしたとき、M1、M819,006 及び M+16 への代謝におけるミカエリス定数はそれぞれ 20.1、15.1 及び 6.3 $\mu\text{mol/L}$ であった (CTD 5.3.2.2-1: DMX85 試験)。

ヒト肝ミクロソームにおいて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A) の阻害剤¹⁵⁾を用いて M5 (3 $\mu\text{mol/L}$) の代謝について検討したとき、M1 の生成は CYP2D6 の阻害剤により、M819,006 の生成は CYP3A の阻害剤により、M+16 の生成は CYP3A の阻害剤によりそれぞれ阻害された (CTD 5.3.2.2-1: DMX85 試験)。

ヒト CYP 分子種発現系 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5) 及び FMO 分子種発現系 (FMO1、FMO3 及び FMO5) に M5 (3 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、37°C で 30 分間インキュベートしたとき、M1 及び M819,006 はそれぞれ CYP2D6 及び CYP3A4 発現系で認められた。M+16 は主に CYP2B6 及び FMO3 発現系で認められたほか、CYP2C19、CYP3A4 及び FMO1 発現系でも認められた。また、ヒト CYP2B6 発現系及びヒト肝ミクロソームに抗 CYP2B6 モノクローナル抗体存在下で M5 (3 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、37°C で 30 分間インキュベートしたとき、ヒト CYP2B6 発現系では M1、M819,006 及び M+16 への代謝は阻害されたのに対し、ヒト肝ミクロソームでは代謝は阻害されなかった (CTD 5.3.2.2-1: DMX85 試験)。

ヒト肝ミクロソームに M5 (3 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、45°C で 4 分間又は 55°C で 4 分間インキュベートしたとき、FMO が失活すると考えられる 45°C でのインキュベーションでは M1、M819,006 及び M+16 への代謝は阻害されなかった (CTD 5.3.2.2-1: DMX85 試験)。

CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する特異的基質¹⁶⁾を用いて、ヒト肝ミクロソームに対する M5 (0.14~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害活性を検討したとき、M5 は CYP2C19 (IC_{50} : 21.1 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2D6 (IC_{50} : 41.3 $\mu\text{mol/L}$) 及び CYP3A4 (IC_{50} : 6.5~18.9 $\mu\text{mol/L}$) による代謝を阻害した (CTD 5.3.2.2-2: AZ_1909-14 試験)。

6.2.2 患者における検討 (CTD 5.3.3.2-1 及び 5.3.3.2-2: CL-0009 試験)

日本人大うつ病性障害患者 (薬物動態評価例数 30 例) を対象に、本剤 150、300 又は 600 mg を朝食の 2 時間以上後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与¹⁷⁾したとき、血漿中未変化体及び M5 の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は用量比を下回って増加した。この理由について、本試験では各投与群に異なる症例が組み入れられており、各投与群の 50 mg/日初回投与時の $C_{\max}$ 及び AUC との比は用量に比例して増加したことから、偶発的なばらつきによるものと申請者は考察している。また、M5 では反復投与による累積が認められた。

15) CYP1A2: Furafylline、CYP2B6: Orphenadrine、CYP2C9: Sulfaphenazole、CYP2C19: チクロピジン、CYP2D6: キニジン、CYP3A: ケトコナゾール

16) CYP1A2: フェナセチン、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-mephenytoin、CYP2D6: デキストロメトルファン、CYP3A4: ミダゾラム、ニフェジピン、テストステロン

17) 150 mg 群では 1~2 日目に 50 mg を 1 日 1 回反復投与した後、1 日 1 回 150 mg を 7 日間反復投与した。300 mg 群では 1~2 日目に 50 mg、3~4 日目に 150 mg を 1 日 1 回反復投与した後、1 日 1 回 300 mg を 7 日間反復投与した。600 mg 群では 1~2 日目に 50 mg、3~4 日目に 150 mg、5~6 日目に 300 mg を 1 日 1 回反復投与した後、1 日 1 回 600 mg を 7 日間反復投与した。

表 5 日本人大うつ病性障害患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体及び M5 の薬物動態パラメータ

	評価 時期	評価 例数	未変化体				M5			
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{b)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{b)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
50 mg/日投与時 ^{a)}	1 日目	30	31.0±15.8	8.0	7.5±3.1 ^{g)}	382±159	4.7±1.7	5.0	22.7±12.6 ^{h)}	67±19
150 mg/日投与時	1 日目	8	151.2±67.0	6.0	7.9±5.5 ^{g)}	1583±633	25.0±7.1	5.0	26.3±24.0 ^{g)}	370±95
	7 日目	8	131.2±65.7	6.0	8.0±2.5 ^{g)}	1513±431	42.7±8.7	4.0	22.6±9.7	674±113
300 mg/日投与時	1 日目	9	243.8±110.6	4.0	7.9±3.2 ^{g)}	2572±1239	77.7±29.1	4.0	18.7±3.3 ^{g)}	1181±406
	7 日目	9	313.8±150.6	6.0	6.5±2.9 ^{g)}	3728±2159	130.7±46.8	4.0	26.6±17.3 ^{h)}	2064±609
600 mg/日投与時	1 日目	9	317.6±84.0	4.0	8.2±2.6 ^{h)}	4079±982	167.8±40.6	4.0	32.3±22.9 ^{g)}	2748±509
	7 日目	8	335.5±74.8	4.0	7.9±2.1 ^{g)}	4181±852	225.7±60.5	4.0	18.9±4.6 ^{h)}	3787±958

平均値±標準偏差

a) 各投与群の初回用量投与時の併合

b) 中央値、c) 12 例、d) 14 例、e) 5 例、f) 6 例、g) 8 例、h) 7 例

6.2.3 年齢の影響 (CTD 5.3.3.3-1: CL-0002 試験)

日本人大うつ病性障害高齢患者（65 歳以上、薬物動態評価例数 19 例）を対象に本剤 300 mg を朝食の 2 時間以上後又は標準食摂取後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与¹⁸⁾したとき、血漿中未変化体及び M5 の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、高齢患者の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は非高齢患者（表 5）と比較して高値を示した。

表 6 日本人大うつ病性障害高齢患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体及び M5 の薬物動態パラメータ

投与 方法	投与量	評価 時期	評価 例数	未変化体				M5			
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
朝食の 2 時間 以上後	50 mg	1 日目	8	44.0±18.4	8.9	7.1±0.7 ^{b)}	581±199	5.5±1.7	5.9	16.2, 16.2 ^{c)}	90±24
	300 mg	1 日目	8	390.6±173.5	7.8	8.0±2.8 ^{d)}	4589±1747	122.7±42.6	8.8	34.2±23.2 ^{e)}	1917±498
		7 日目	8	434.4±184.2	4.0	7.9±2.3 ^{f)}	4912±1996	202.2±48.9	6.0	25.7±9.5 ^{g)}	3202±715
食後	50 mg	1 日目	11	68.4±29.9	5.9	4.8±1.1	585±242	- ^{j)}	- ^{j)}	- ^{j)}	- ^{j)}
	300 mg	1 日目	11	494.5±163.5	6.0	5.2±1.0 ^{h)}	4163±1608	- ^{j)}	- ^{j)}	- ^{j)}	- ^{j)}
		7 日目	11	483.6±169.9	6.0	5.3±0.7 ^{h)}	4091±1510	- ^{j)}	- ^{j)}	- ^{j)}	- ^{j)}

平均値±標準偏差

a) 中央値、b) 3 例、c) 2 例（個別値を記載）、d) 7 例、e) 4 例、f) 6 例、g) 5 例、h) 10 例、i) 測定せず

6.2.4 薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-1: CL-0004 試験)

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 22 例）を対象に、本剤 50 mg を単回経口投与、又はフルボキサミン 50～100 mg/日を 1 日 2 回 8 日間反復投与し、8 日目に本剤 50 mg を併用経口投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均値の比（フルボキサミン併用時/非併用時）とその 90%信頼区間はそれぞれ 1.32 [1.15, 1.52] 及び 1.33 [1.16, 1.52]、血漿中 M5 ではそれぞれ 1.07 [0.94, 1.23] 及び 1.05 [0.92, 1.20] であった。

6.2.5 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-1: 6949-PK-0005 解析)

日本人双極性障害患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験）から得られた本剤 150 又は 300 mg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与し、投与 28 週までの血漿中未変化体濃度（322 例、1162 点）を用いて PPK 解析が実施された¹⁹⁾。CL/F に対する共変量として体重、年齢、性別、ALT、AST、ビリルビン、γ-GTP、血小板、総タンパク及びアルブミン、Vd/F に対する共変量として体重、年齢、性別及びアルブミンが検討された。その結果、本薬未変化体の薬物動態は 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述され、CL/F に対して γ-GTP が、Vd/F に対して体重が有意な共変量であった。

18) 朝食の 2 時間以上後に投与する場合、1～2 日目に 50 mg、3～4 日目に 150 mg を 1 日 1 回反復投与した後、1 日 1 回 300 mg を 7 日間反復投与した。食後に投与する場合、1～2 日目に 50 mg、3～4 日目に 100 mg、5～6 日目に 150 mg、7～8 日目に 200 mg、9～10 日目に 250 mg を 1 日 1 回反復投与した後、1 日 1 回 300 mg を 7 日間反復投与した。

19) NONMEM ver 7.3 が使用された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 含量違い製剤間の BE について

機構は、本剤 50 mg 錠と 150 mg 錠の BE について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤 50 mg 錠と 150 mg 錠については、含量違い BE ガイドラインに記載された製剤間の処方変更水準は 1 水準であり、本来であれば、製剤間の BE を検証するためにはヒト BE 試験の実施が必要となるものの、① [REDACTED]

[REDACTED] こと、② [REDACTED] こと、③ [REDACTED]

[REDACTED] ことから、薬物動態試験に基づき本剤 50 mg 錠と 150 mg 錠の BE を確認することは困難と考えたことを説明した。その上で申請者は、以下の検討を行った結果、両製剤は切り替えて使用することは可能と考えることを説明した。

- 本剤 50 mg 錠と 150 mg 錠は、含量違い BE ガイドラインに記載された溶出試験条件において溶出挙動が同等であった。
- 本剤 50 mg 錠と 150 mg 錠の薬物動態の類似性を確認するために実施した第 I 相試験（CTD 5.3.1.2-3: CL-0006 試験）において、本剤 50 mg 錠 3 錠又は本剤 150 mg 錠 1 錠を 16 例の被験者に反復投与し、交叉比較法にて両製剤の薬物動態を検討したとき、150 mg 錠で C_{max} が約 1.2 倍高値を示す可能性が示唆されたものの、製剤間で C_{max} と AUC_{0-24h} に著しい差異は認められなかった。
- 本剤 50 mg 錠と 150 mg 錠を切り替えて使用した場合の有効性及び安全性について検討した国内臨床試験（CTD 5.3.5.2-2: CL-0023 試験、評価例数 20 例）²⁰⁾において、本剤 50 mg 錠又は 150 mg 錠投与時の MADRS 合計スコア²¹⁾の製剤間差は表 7 のとおりであり、製剤の切替えによる有効性への影響は認められなかった。また、本剤 50 mg 錠又は 150 mg 錠投与時の有害事象の発現状況は表 8 のとおりであり、本剤 150 mg 錠投与時に発現割合が高い傾向が認められたものの、限られた症例数での検討結果であり、高度な事象、中止に至った事象及び重篤な事象は認められなかったことを踏まえると、製剤間で安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められなかった。

表 7 本剤 50 mg 錠又は 150 mg 錠投与時の MADRS 合計スコアの製剤間差 (FAS)

	MADRS 合計スコア		投与製剤別の 調整済平均値 ^{a)}	調整済平均値の製剤間差 [95%信頼区間] ^{a)}
	第 II 期終了時	第 III 期終了時		
50 mg 錠投与時	9.2 ± 6.9 (9)	5.9 ± 5.6 (10)	7.4	-0.5 [-3.4, 2.3]
150 mg 錠投与時	9.1 ± 7.2 (11)	6.8 ± 5.4 (9)	7.9	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 先行群、時期及び製剤を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析モデルに基づく

表 8 本剤 50 mg 錠又は 150 mg 錠投与時の有害事象発現状況

	第 II 期		第 III 期	
	50 mg 錠投与	150 mg 錠投与	150 mg 錠投与	50 mg 錠投与
評価例数	9	11	9	11
有害事象発現例数	1 (11.1)	2 (18.2)	5 (55.6)	2 (18.2)
有害事象発現件数	1	5	10	2
副作用発現例数	0	1 (9.1)	2 (22.2)	0

発現例数 (発現割合) 又は発現件数

20) 大うつ病エピソードと診断された双極性障害患者を対象に本剤 150 mg 又は 300 mg/日まで漸増投与した後 (第 I 期)、150 mg 錠先行群と 50 mg 錠先行群に無作為割付けし、それぞれ 150 mg 錠 (1 若しくは 2 錠) 又は 50 mg 錠 (3 若しくは 6 錠) を 8 週間経口投与した後 (第 II 期)、50 mg 錠 (3 若しくは 6 錠) 又は 150 mg 錠 (1 若しくは 2 錠) を 8 週間経口投与した (第 III 期)。

21) 精神症状を重視するうつ症状の評価指標で、外見に表出される悲しみ、言葉で表現された悲しみ、内的緊張、睡眠減少、食欲減退、集中困難、制止、感情をもてないこと、悲観的思考及び自殺思考の 10 項目で構成され、各項目は、0 (なし、正常) ~ 6 (最重度) の 7 段階で評価される。

機構は、以下のように考える。

- 限られた症例数での検討結果ではあるものの、CL-0023 試験では本剤 150 mg 錠投与時に有害事象が多く認められていること（表 8）、CL-0006 試験では本剤 150 mg 錠投与時に $C_{\max}$ が高くなる傾向が認められていること（6.1.1 項参照）を踏まえると、本剤 50 mg 錠と 150 mg 錠の安全性が同等であると判断することは困難である。したがって、これらの臨床試験成績は情報提供資材等に記載した上で、医療現場に情報提供することが適切である。
- しかしながら、CL-0023 試験の第Ⅱ期及び第Ⅲ期では高度な事象、中止に至った事象及び重篤な事象が認められなかったこと、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験）では維持期に本剤 150 mg 錠が投与され、有効性及び安全性が確認されていることを踏まえると、CL-0023 試験における本剤 50 mg 錠投与時と 150 mg 投与時の有害事象発現状況の違い（表 8）が臨床上大きな問題となる可能性は低い。

6.R.2 本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響について

機構は、本剤の薬物動態に対する食事の影響を踏まえ、用法・用量において投与と食事のタイミングを規定する必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人健康成人を対象とした食事の影響に関する試験（CTD 5.3.1.1-1: CL-0003 試験）において、食後に本剤 50 mg 錠を投与した場合に空腹時投与時と比較して血漿中本薬未変化体の $C_{\max}$ が約 2 倍に上昇したこと（6.1.2 項参照）、AUC に対する影響は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、本剤は抗精神病薬であり、短期間での血漿中濃度上昇は安全性上の問題を引き起こす可能性を否定できないこと、また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験）では食事から 2 時間以上空けて本剤を服用することを推奨していたため、食後に本剤が投与された被験者数はわずかであり、安全性及び有効性は明確になっていないことを踏まえ、用法・用量に空腹時投与を規定することを説明した。

機構は、以上について了承した。

6.R.3 本剤の薬物動態に影響を及ぼす内因性要因について

6.R.3.1 肝機能障害患者における本剤の用法・用量について

機構は、本薬は主に CYP3A4 により代謝されるため（セロクエル 25 mg 錠他 審査報告書）、本薬即放性製剤の添付文書では肝機能障害患者における用量調節について注意喚起されていること、肝機能障害患者における本剤の薬物動態は体系的に評価されていないことを踏まえ、肝機能障害患者における本剤の用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬即放性製剤では肝硬変をもつ被験者を対象とした薬物動態試験（セロクエル 25 mg 錠他 承認申請時資料 参へ-4）の成績に基づき、肝機能の程度によらず肝機能障害患者に対して少量から投与を開始し、1 日増量幅も少量にするよう注意喚起していること、本剤では肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していないことから、肝機能の程度別に本剤の薬物動態を考察することは困難かつ不要と考えていることを説明した。その上で申請者は、健康成人又は肝機能障害患者に本剤を投与

したときの血漿中未変化体濃度推移をシミュレーション²²⁾により推定し、肝機能障害患者における本剤の用法・用量（開始用量、漸増方法、維持用量及び最高用量）の適切性について以下のように説明した。

- 開始用量について、肝機能障害患者又は肝機能正常患者に本剤 50 mg（肝機能正常患者における申請用法・用量）を単回投与したときの血漿中未変化体の $C_{\max}$ （推定値）はそれぞれ 60.7 ± 22.8 及び 51.4 ± 18.4 ng/mL、 AUC_{0-24h} （推定値）はそれぞれ 731 ± 233 及び 567 ± 182 ng·h/mL であり、肝機能障害患者では肝機能正常患者と比較して $C_{\max}$ 及び AUC が高値を示すと考えられた。しかしながら、本薬即放性製剤申請時に実施された 2 試験²³⁾において、肝機能正常被験者（薬物動態評価例数: 8 例/試験）に本薬即放性製剤の添付文書記載の開始用量（本薬即放性製剤 25 mg を 8 時間間隔で 3 回）を投与したときの血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} ²⁴⁾ はそれぞれ 53.0 ± 9.8 ng/mL 及び 589 ± 106 ng·h/mL（セロクエル 25 mg 錠他 承認申請時資料 参へ-4）、並びに 78.7 ± 34.3 ng/mL 及び 802 ± 363 ng·h/mL（セロクエル 25 mg 錠他 承認申請時資料 参へ-5）であり、肝機能障害患者に開始用量として本剤 50 mg を投与したときの曝露量と同程度と考えられた。したがって、肝機能障害患者の開始用量を 50 mg と設定することに安全性上大きな問題はない。
- 漸増方法について、肝機能障害患者又は肝機能正常患者に本剤 50 mg を 1 日 1 回 2 日間反復投与した後、それぞれ本剤 100 又は 150 mg/日（肝機能正常患者における申請用法・用量）を 1 回投与したときの投与 3 日目における血漿中未変化体の $C_{\max}$ （推定値）はそれぞれ 126.3 ± 45.2 及び 156.8 ± 55.1 ng/mL、 AUC_{0-24h} （推定値）はそれぞれ 1539 ± 490 及び 1743 ± 560 ng·h/mL であった。したがって、肝機能障害患者では 2 日間以上の間隔を空けて 100 mg/日に増量すること、以降の増量についても増量間隔を 2 日、増量幅を 50 mg/日と設定することで、安全性上大きな問題はない。
- 維持用量及び最高用量について、肝機能障害患者又は肝機能正常患者に本剤 300 mg（肝機能正常患者における申請用法・用量）を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における血漿中未変化体の $C_{\max}$ （推定値）はそれぞれ 394.1 ± 129.6 及び 325.2 ± 106.5 ng/mL 及び AUC_{0-24h} （推定値）はそれぞれ 4886 ± 1670 及び 3662 ± 1252 ng·h/mL であり、肝機能障害患者では肝機能正常患者と比較して $C_{\max}$ 及び AUC が高値を示すと考えられた。しかしながら、肝機能正常患者に本薬即放性製剤の添付文書記載の最高用量（本薬即放性製剤 375 mg を 1 日 2 回）を投与したときの定常状態における血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} ²⁵⁾ はそれぞれ 1135.0 ± 396.1 ng/mL 及び 11020 ± 3353 ng·h/mL（セロクエル 25 mg 錠他 承認申請時資料 参へ-31）であり、肝機能障害患者に本剤 300 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における曝露量を上回ると考えられた。したがって、肝機能障害患者においては患者の状態を確認しながら慎重に漸増を行った上で、最高用量を 300 mg/日とすることに安全性上大きな問題はない。

以上を踏まえ申請者は、肝機能障害患者では増量幅を 100～150 mg/日から 50 mg/日に減量した上で、患者の状態を観察しながら慎重に投与するよう添付文書において注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

22) PPK 解析より得られたパラメータ (CL/F 、 Vd/F 、 k_a) の母集団推定値に基づきシミュレーションを行った。なお、肝機能障害患者については、吸収は肝機能正常患者と同様であると仮定した上で、 CL/F は肝機能正常患者の CL/F の母集団推定値に、健康成人又は肝機能障害患者に本薬即放性製剤を投与した試験（セロクエル 25 mg 錠他 承認申請時資料 参考へ-4）から得られた CL/F の比（肝機能障害患者群/健康成人群）を乗じた値を用いてシミュレーションを行った。薬物動態パラメータの算出は、PPK モデルから 10000 例分のデータを発生させて推定した。

23) セロクエル 25 mg 錠他 承認申請時資料 参へ-4、セロクエル 25 mg 錠他 承認申請時資料 参へ-5

24) 本薬即放性製剤 25 mg 単回投与時の AUC_{0-8h} の個別値 $\times 3$

25) 本薬即放性製剤 375 mg/回を 1 日 2 回反復投与時の AUC_{0-12h} の個別値 $\times 2$

6.R.3.2 高齢患者における本剤の用法・用量について

機構は、本薬即放性製剤は非高齢患者と比較して高齢患者で血漿中未変化体の AUC_{0-12h} が約 1.5 倍上昇するため（セロクエル 25 mg 錠他 審査報告書）、本薬即放性製剤の添付文書では高齢患者における用量調節について注意喚起されていること、本剤においても同様に高齢患者の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} （表 6）は非高齢患者（表 5）と比較して高値を示したことを踏まえ、高齢患者における本剤の用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、高齢患者における本剤の用法・用量（開始用量、漸増方法、維持用量及び最高用量）の適切性について以下のように説明した。

- 開始用量について、高齢患者に本剤 50 mg（非高齢患者における申請用法・用量）を単回投与したときの血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} （表 6）は、肝機能が正常な非高齢被験者に本薬即放性製剤の添付文書記載の開始用量（本薬即放性製剤 25 mg を 8 時間間隔で 3 回）を反復投与したときの血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} （6.R.3.1 参照）を大きく上回らなかったことから、高齢患者の開始用量を 50 mg/日と設定することに安全性上大きな問題はない。
- 漸増方法について、高齢患者対象の薬物動態試験（CTD 5.3.3.3-1: CL-0002 試験）では漸増中の薬物動態評価を行わなかったものの、朝食の 2 時間以上後に投与する場合の増量幅を 100 又は 150 mg/日（非高齢患者における申請用法・用量）、食後に投与する場合の増量幅を 50 mg/日¹⁸⁾として試験を実施した結果、重篤な有害事象は 1 例で認められたものの治験薬との因果関係は否定されており、投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、高齢患者を対象とした長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1.1: CL-0022 試験）では、投与開始 1 週間以内において、重篤な有害事象は 1 例で認められたものの治験薬との因果関係は否定されており、投与中止に至った有害事象は 2/20 例（浮動性めまい、倦怠感・傾眠各 1 例）で認められた。本薬は大部分が肝で代謝されること、高齢者では一般に生理機能が低下していることを踏まえ、高齢患者では増量幅を 50 mg/日に減量する等、患者の状態を観察しながら慎重に増量するよう注意喚起することで、安全性上大きな問題はない。
- 維持用量及び最高用量について、高齢患者に本剤 300 mg/日（非高齢患者における申請用法・用量）を 1 日 1 回 7 日間反復投与¹⁸⁾したときの血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} （表 6）は、肝機能が正常な非高齢被験者に本薬即放性製剤の添付文書記載の最高用量（本薬即放性製剤 375 mg を 1 日 2 回）を反復投与したときの定常状態における血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} （6.R.3.1 参照）を下回っていた。したがって、高齢患者における最高用量を 300 mg/日と設定することに安全性上大きな問題はない。

以上を踏まえ申請者は、高齢患者では増量幅を 100～150 mg/日から 50 mg/日に減量する等、患者の状態を観察しながら慎重に投与するよう添付文書において注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、肝機能障害患者及び高齢患者における安全性及び有効性については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

6.R.4 QT/QTc 間隔延長作用について

機構は、本剤の QT/QTc 間隔延長作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 外国人統合失調症患者を対象に本薬即放性製剤を投与した QT/QTc 評価試験において、本薬即放性製剤 375 mg/回を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与したとき、 Δ QTcF 間隔は 7.88 ms、片側 95%信頼区間の上限は 11.2 ms であり、QT/QTc 間隔延長作用が認められている (J Clin Pharmacol 2009; 49: 1297-308)。したがって、本薬には QT/QTc 間隔延長作用があるものと考えられる。
- 国内臨床試験²⁶⁾において、本剤 50～300 mg/日又はプラセボを 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中未変化体及び M5 濃度と Δ QTcF 間隔との関係は図 3 のとおりであり、血漿中未変化体濃度の増加に伴い Δ QTcF 間隔が有意に増加する傾向が認められた。しかしながら、国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 及び 5.3.3.2-2: CL-0009 試験) で得られた本剤 300 mg/日反復投与時の C_{max} (313.8 ng/mL、表 5) における Δ QTcF 間隔の片側 95%信頼区間の上限は 6.78 ms であり、本剤投与時に得られる血漿中未変化体濃度の範囲における Δ QTcF 間隔の延長は通常、顕著ではないと考える。なお、本剤 300 mg/日を強い CYP3A4 阻害剤 (イトラコナゾール) と併用した場合の C_{max} の推定値²⁷⁾は 1254 ng/mL であったことから、CYP3A4 阻害剤併用時に QT/QTc 間隔延長の発現が問題となる可能性は否定できないと考えるため、添付文書において注意喚起を行う。

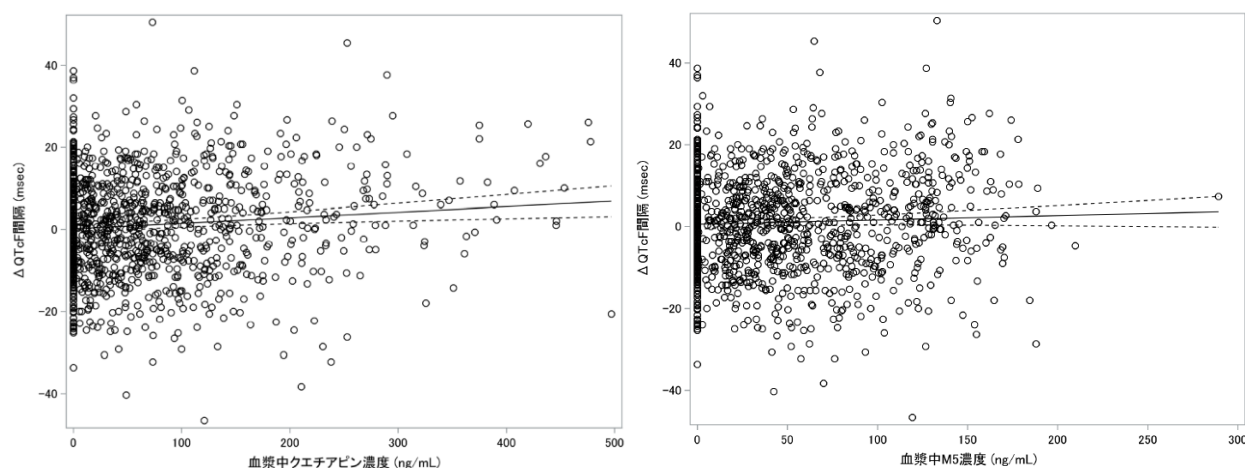


図 3 Δ QTcF と血漿中未変化体 (左図) 及び M5 (右図) 濃度との関係

- 大うつ病性障害患者を対象とした国内第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.4-1: CL-0005 試験) 及び双極性障害患者を対象とした国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験) の二重盲検期における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果は表 9 のとおりであり、顕著な QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。また、CL-0021 試験における QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象²⁸⁾の発現状況について、治療 I 期では認められず、治療 II 期では心電図 QT 延長及び意識消失がそれぞれ 2/307 例 (0.7%) で認められたのみであり、本薬即放性製剤を上回るリスクは示唆されなかった。以上より、本剤投与時の QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用に関し、安全性上の大きな問題はない。

26) CTD 5.3.1.2-3: CL-0006 試験、CTD 5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験、CTD 5.3.5.2-1.1: CL-0022 試験、CTD 5.3.5.2-2: CL-0023 試験、参考 CTD 5.3.5.4-1: CL-0005 試験

27) フルボキサミンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-1: CL-0004 試験) の薬物動態データから、1 次吸収のある 1-コンパートメントモデルにより flip-flop を仮定して k_a 、 V_{dss} 、 CL/F を推定した。これを用いて、Simcyp simulation ver12.2 の 1 次吸収を仮定した minimal PBPK モデルを作成し、予測した。

28) MedDRA SMQ 「トルサード ド ポアント/QT 延長 (広域)」及び PT でてんかんに該当する事象

表 9 国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の二重盲検期における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果

		CL-0005 試験				CL-0021 試験		
		プラセボ	本剤			プラセボ	本剤	
			50 mg/日	150 mg/日	300 mg/日		150 mg/日	300 mg/日
評価例数		44	44	39	42	172 ^{a)}	72 ^{b)}	168
最終評価時の QTcF 間隔 (ms)	> 450	0	2 (4.5)	0	1 (2.4)	5 (2.9)	2 (2.8)	1 (0.6)
	> 480	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0
	> 500	0	0	0	0	0	0	0
ΔQTcF 間隔 (ms)	> 30	2 (4.5)	2 (4.5)	2 (5.1)	4 (9.5)	10 (5.8)	2 (2.8)	7 (4.2)
	> 60	0	0	0	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) ΔQTcF 間隔については 171 例、b) ΔQTcF 間隔については 71 例

- 本剤及び本薬即放性製剤の国内外製造販売後安全性情報⁶⁾における QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の報告状況は表 10 のとおりであり、本剤において本薬即放性製剤を上回るリスクは示唆されていない。

表 10 国内外製造販売後安全性情報における QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の報告状況

	本剤	本薬即放性製剤
QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象	577 (13.64)	2200 (16.49)
主な事象		
意識消失	165 (3.90)	518 (3.88)
失神	148 (3.50)	532 (3.99)
心電図 QT 延長	139 (3.29)	426 (3.19)
てんかん	42 (0.99)	103 (0.77)
心停止	29 (0.69)	187 (1.40)
心肺停止	12 (0.28)	188 (1.41)

報告件数 (10 万人年あたりの報告件数)

- なお、米国及び欧州の添付文書では、QT/QTc 延長作用を有する他の薬剤との併用や、ハイリスク集団への投与を避けるよう注意喚起している。

以上を踏まえ申請者は、強い CYP3A4 阻害剤を併用している患者における QT/QTc 間隔延長リスクについて添付文書で注意喚起を行うこと、一方で CYP3A4 阻害剤を併用していない患者については、本剤 300 mg/日を投与した時の QT/QTc 間隔延長の程度は顕著とはいえないこと、現時点で本剤投与時の QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用に関するリスクが本薬即放性製剤を上回る可能性は低いと考えることから、添付文書に新たな注意喚起を追記する必要はないと考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

強い CYP3A4 阻害剤を併用したときの QT/QTc 間隔延長の発現リスクについて、添付文書で注意喚起を行うことに大きな問題はない。しかしながら、本薬即放性製剤の最高用量 (375 mg を 1 日 2 回) の反復投与により QT/QTcF 間隔の延長作用が認められていることから、本薬は QT/QTc 間隔延長作用を有するものとする。また、本剤の国内外製造販売後安全性情報において QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象が一定数集積していること及び欧米の添付文書における注意喚起の状況を踏まえると、本邦における本剤の添付文書においても、QT/QTc 延長作用を有する他の薬剤との併用や、ハイリスク集団への投与に関する注意喚起を追加する必要があると考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。なお、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用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引き続き検討する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人双極性障害患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験）、高齢患者対象試験（CTD 5.3.5.2-1.1: CL-0022 試験）及び製剤切替え試験（CTD 5.3.5.2-2: CL-0023 試験）²⁰⁾の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、食事の影響に関する試験（CTD 5.3.1.1-1: CL-0003 試験）、薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-1: CL-0004 試験）、第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-1 及び 5.3.3.2-2: CL-0009 試験、CTD 5.3.3.3-1: CL-0002 試験）及び製剤間の薬物動態比較試験（CTD 5.3.1.2-3: CL-0006 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、日本人大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験（参考 CTD 5.3.3.2-3: CL-0001 試験及び参考 CTD 5.3.5.4-1: CL-0005 試験）及び海外臨床試験²⁹⁾の成績が提出された。なお、以下においては主要な試験成績のみを記載する。

7.1 第Ⅰ相試験

7.1.1 第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-1 及び 5.3.3.2-2: CL-0009 試験＜2010 年 11 月～2011 年 5 月＞）

DSM-IV-TR により大うつ病性障害と診断された患者（目標症例数 40 例：本剤 150 及び 300 mg/日群各 12 例、本剤 600 mg/日群 16 例（各群とも投与完了例として 8 例））を対象に、本剤を反復経口投与したとき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（薬物動態については、6.2 参照）。

用法・用量は、本剤 150、300 又は 600 mg を 1 日 1 回 7 日間、朝空腹時又は朝食の 2 時間以上後に反復経口投与すると設定された¹⁷⁾。

総投与症例 32 例（本剤 150 及び 300 mg/日群各 10 例、600 mg/日群 12 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団であった。中止例は 7 例（2 例、1 例、4 例）であり、中止理由は有害事象（2 例、1 例、3 例）及び同意の撤回（0 例、0 例、1 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、各投与群の全例に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

本剤との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、各投与群の全例に認められた。主な事象は傾眠（本剤 150 mg/日群 9 例、300 mg/日群 10 例、600 mg/日群 11 例、以下同順）、起立性低血圧（5 例、4 例、10 例）、口内乾燥（6 例、7 例、6 例）、体位性めまい（4 例、1 例、6 例）、鼻閉（0 例、5 例、1 例）、血中プロラクチン増加（3 例、4 例、2 例）、便秘（4 例、1 例、1 例）、下痢（2 例、3 例、0 例）等であった。

バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍数）について、収縮期血圧、拡張期血圧（安全性解析対象集団における測定値の平均）の低下及び脈拍数（安全性解析対象集団における測定値の平均）の増加が認められ、投与 8 時間後に変化量は最大となった。また、心電図について、臨床的に重要な変動として本剤 600 mg/日群で心電図 QT 延長（1 例）が認められた。

以上より申請者は、本剤 150～600 mg/日を 7 日間反復経口投与したとき、多くの有害事象が認められたが、高頻度に認められた有害事象はいずれも既知の事象であったことを説明した。

29) 参考 CTD 5.3.1.1-2: D1444C00001 試験、参考 CTD 5.3.1.1-3: D1444C00003 試験、参考 CTD 5.3.1.2-4: 5077IL/0097 試験、参考 CTD 5.3.3.2-4: 5077IL/0086 試験、参考 CTD 5.3.3.2-5: 5077IL/0118 試験、参考 CTD 5.3.3.3-3: 5077IL/0093 試験、参考 CTD 5.3.5.1-2: D144CC00002 試験

7.1.2 高齢患者対象の第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.3-1: CL-0002 試験＜2010 年 2 月～2011 年 9 月＞）

DSM-IV-TR により大うつ病性障害と診断された高齢患者（65～79 歳、目標症例数 16 例）を対象に、本剤を反復経口投与したとき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（薬物動態については、6.2 参照）。

用法・用量は、本剤 300 mg を 1 日 1 回 7 日間、朝食後（グループ 1）又は朝食の 2 時間以上後（グループ 2）に反復経口投与すると設定された¹⁸⁾。

総投与症例 19 例（グループ 1: 11 例、グループ 2: 8 例）全例が安全性解析対象集団であった。中止例は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、両グループの全例に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、グループ 2 の 1 例（パニック障害）に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

本剤との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、両グループの全例に認められ、主な事象は傾眠（グループ 1: 11 例、グループ 2: 8 例、以下同順）、起立性低血圧（5 例、6 例）、口内乾燥（7 例、4 例）等であった。

バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍数）について、収縮期血圧、拡張期血圧（安全性解析対象集団における測定値の平均）の低下及び脈拍数（安全性解析対象集団における測定値の平均）の増加が認められ、投与 6～8 時間後に変化量は最大となった。なお、心電図について、臨床的に重要な変動は認められなかった。

以上より申請者は、高齢者に本剤 300 mg/日を 7 日間反復経口投与したとき、多くの有害事象が認められたが、高頻度に認められた有害事象はいずれも既知の事象であり、発現状況についても非高齢者と大きな差異はないと考えることを説明した。

7.2 第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験＜2012 年 2 月～2016 年 7 月＞）

DSM-IV-TR により現在、双極Ⅰ型障害又は双極Ⅱ型障害の大うつ病エピソードと診断された患者（目標症例数〔治療Ⅰ期〕340 例: 各群 170 例、〔治療Ⅱ期〕（治療Ⅰ期と合わせて本剤 1 年投与例として）100 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、6.2 参照）。なお、試験開始時には、本試験はプラセボ群、本剤 150 mg/日群及び 300 mg/日群の 3 群による群間比較試験（治療Ⅰ期の目標症例数 600 例: 各群 200 例）として計画、実施されていたが、患者登録が大幅に遅延していたことから、■■■■ 年 ■■ 月作成の治験実施計画書第 3.0 版において本剤 150 mg/日群への割付けが中止された（7.R.1.1 参照）。

〔治療Ⅰ期（二重盲検期）〕

用法・用量は、プラセボ又は本剤 150（割付け中止）若しくは 300 mg/日（本剤 50 mg/日から開始し、3 日目から 150 mg/日に増量し、5 日目から 300 mg/日に増量）を 1 日 1 回就寝前に経口投与すると設定され、投与期間は 8 週間と設定された。また、割付け前に、単盲検下でプラセボを投与する 2 週間の前観察期が設定された。治療Ⅰ期終了後、希望する患者では治療Ⅱ期への移行が可能とされ、移行しない患者では漸減期として本剤 150 mg/日群及び 300 mg/日群では本剤 150 mg/日、プラセボ群ではプラセボを 1 週間投与すると設定された。

無作為化症例 431 例（プラセボ群 178 例、本剤 150 mg/日群 74 例、300 mg/日群 179 例、以下同順）のうち、治験薬未投与例 1 例（プラセボ群）を除いた 430 例（177 例、74 例、179 例）が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 98 例（43 例、14 例、41 例）であり、主な

中止理由は有害事象 30 例（5 例、4 例、21 例）、同意撤回 24 例（12 例、7 例、5 例）、効果不十分 12 例（7 例、0 例、5 例）、対象疾患の悪化 10 例（8 例、0 例、2 例）等であった。

主要評価項目である、FAS における最終評価時の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 11 のとおりであり、本剤 300 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた ($p=0.034$ 、ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量、投与群及び双極性障害診断（I 型/II 型）を固定効果とする共分散分析モデルに基づく）。

表 11 最終評価時の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

投与群	評価 例数	MADRS 合計スコア		ベースライン からの変化量	プラセボ群との比較 ^{a),b)}	
		ベースライン	最終評価時		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	177	30.8 ± 6.4	20.6 ± 11.9	-10.1 ± 10.9	-2.4 [-4.7, -0.2]	0.034
本剤 300 mg/日群	179	30.9 ± 6.9	18.2 ± 11.2	-12.6 ± 11.4		
本剤 150 mg/日群	74	30.2 ± 6.8	15.8 ± 8.8	-14.4 ± 11.4		

平均値 ± 標準偏差

a) 本剤 300 mg/日群とプラセボ群の比較はベースラインの MADRS 合計スコアを共変量、投与群及び双極性障害診断（I 型/II 型）を固定効果とする共分散分析モデルに基づく

b) 本剤 150 mg/日群は試験実施中に割付けが中止されていることから、プラセボ群との比較は行われていない

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 45.8%（81/177 例）、本剤 150 mg/日群の 74.3%（55/74 例）、300 mg/日群の 83.2%（149/179 例）に認められた。死亡はプラセボ群 1 例（自殺既遂）、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例（アナフィラキシー反応）、本剤 150 mg/日群の 1 例（網膜剥離）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との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、プラセボ群の 29.4%（52/177 例）、本剤 150 mg/日群の 67.6%（50/74 例）、300 mg/日群の 74.3%（133/179 例）（以下同順）に認められ、主な事象は傾眠（4 例、26 例、80 例）、口渇（5 例、9 例、50 例）、アカシジア（4 例、7 例、15 例）、便秘（3 例、9 例、14 例）、倦怠感（2 例、3 例、15 例）、血中プロラクチン増加（5 例、4 例、11 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に重要な変動としてプラセボ群で収縮期血圧上昇（1 例）、拡張期血圧低下（2 例）、脈拍数増加（1 例）、本剤 150 mg/日群で収縮期血圧低下（1 例）、拡張期血圧低下（1 例）、脈拍数増加（1 例）、本剤 300 mg/日群で収縮期血圧低下（6 例）、拡張期血圧上昇（2 例）、拡張期血圧低下（2 例）及び脈拍数増加（2 例）が認められた。また、心電図について、臨床的に重要な変動として本剤 300 mg/日群で心房粗動（1 例）が認められた。

〔治療 II 期（長期継続投与期）〕

用法・用量は、二重盲検下で治療 I 期と同じ治験薬を 4 週間反復経口投与後（移行期）、プラセボ群では本剤 50 mg/日を 2 日間及び本剤 150 mg/日を 5 日間、本剤 300 mg/日群では本剤 150 mg/日を 1 週間反復経口投与し（用量調整期）、以降は本剤 150 又は 300 mg/日³⁰⁾を 1 日 1 回 39 週間反復経口投与する（継続投与期）と設定され、いずれも就寝前に投与すると設定された。52 週間の投与終了時に本剤 300 mg/日が投与されていた患者では、本剤 150 mg/日を 1 週間投与した後（漸減期）、本剤を中止すると設定された。

30) 継続投与期 1 週時に下記の 1~3 を全て満たす場合、又は継続投与期 1 週時に来院せず、継続投与期 3 週目に下記の 1 及び 2 を満たす場合、300 mg/日へ増量した。300 mg/日への増量後、治験薬との因果関係が否定できない中等度以上の有害事象が認められた場合には 150 mg/日への減量が可能とされ、以降の再増量及び再減量は回数を問わず可能とされた。

1. 治療 I 期の開始時から治療 II 期の移行期終了時まで、治験薬との因果関係を否定できない中等度以上の有害事象が発現していない、又は、治験薬との因果関係を否定できない中等度以上の有害事象が発現したが、処置なく治療 II 期の移行期までに軽快又は回復し、増量判断時まで悪化が認められない。
2. 治療 II 期の移行期終了時以降に、治験薬との因果関係を否定できない新たな中等度以上の有害事象の発現が認められない。
3. CGI-BP-C（Depression）が 4 以上である。

総投与症例 307 例（プラセボ群からの移行例 124 例並びに本剤 150 及び 300 mg/日群からの移行例 53 及び 130 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団であった。中止例は 123 例（45 例、22 例、56 例）であり、主な中止理由は有害事象 38 例（13 例、7 例、18 例）、同意撤回 37 例（20 例、1 例、16 例）、効果不十分 13 例（3 例、4 例、6 例）等であった。

安全性解析対象集団における用量調整期及び継続投与期の最頻投与量の分布は、本剤 150 mg/日 43.3%（127/293 例）、300 mg/日 56.7%（166/293 例）であった。

有効性評価項目である、MADRS 合計スコアの推移は表 12 のとおりであった。

表 12 MADRS 合計スコアの推移（FAS、OC）

	プラセボ/本剤	本剤 150 mg/日/本剤	本剤 300 mg/日/本剤
用量調節期開始時	17.4 ± 10.4 (119)	15.2 ± 9.2 (49)	15.1 ± 10.2 (120)
1 週	15.9 ± 9.8 (120)	13.5 ± 8.2 (51)	15.2 ± 10.2 (120)
4 週	13.3 ± 9.8 (109)	14.8 ± 9.0 (48)	13.9 ± 10.2 (117)
8 週	10.2 ± 8.6 (102)	13.6 ± 9.3 (47)	12.8 ± 10.1 (115)
12 週	9.8 ± 8.5 (101)	11.0 ± 7.7 (42)	12.6 ± 10.3 (111)
24 週	9.2 ± 8.5 (85)	9.0 ± 7.3 (35)	12.0 ± 10.5 (92)
36 週	9.5 ± 8.9 (81)	8.2 ± 7.0 (32)	10.0 ± 9.5 (76)
40 週	9.2 ± 9.1 (79)	7.9 ± 9.1 (32)	9.1 ± 8.7 (74)
最終評価時（LOCF）	10.9 ± 10.3 (120)	12.1 ± 11.2 (51)	12.3 ± 10.9 (122)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ/本剤群の 89.5%（111/124 例）、本剤 150 mg/日/本剤群の 88.7%（47/53 例）、本剤 300 mg/日/本剤群の 88.5%（115/130 例）に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象はプラセボ/本剤群の 1 例（意識消失・自殺企図）、本剤 150 mg/日/本剤群の 3 例（自殺企図、横紋筋融解症、自殺企図・各種物質毒性各 1 例）、本剤 300 mg/日/本剤群の 6 例（脊椎圧迫骨折、躁病、虫垂炎、心房粗動、自殺企図、喘息・意識状態変容各 1 例）に認められ、本剤 150 mg/日/本剤群の自殺企図及び横紋筋融解症、本剤 300 mg/日/本剤群の躁病及び心房粗動については本剤との因果関係が否定されていない。

治験薬との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、プラセボ/本剤群の 82.3%（102/124 例）、本剤 150 mg/日/本剤群の 75.5%（40/53 例）、本剤 300 mg/日/本剤群の 73.1%（95/130 例）（以下同順）に認められ、主な事象は傾眠（61 例、12 例、32 例）、体重増加（19 例、5 例、14 例）、口渇（18 例、3 例、5 例）、倦怠感（13 例、2 例、8 例）、アカシジア（9 例、4 例、7 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に重要な変動としてプラセボ/本剤群で収縮期血圧低下（3 例）、拡張期血圧低下（3 例）、脈拍数増加（4 例）、本剤 150 mg/日/本剤群で拡張期血圧低下（2 例）、拡張期血圧低下（3 例）、脈拍数増加（2 例）、本剤 300 mg/日/本剤群で収縮期血圧低下（8 例）、拡張期血圧上昇（1 例）、収縮期血圧低下（3 例）、脈拍数増加（2 例）が認められた。また、心電図について、臨床的に重要な変動はプラセボ/本剤群で 4 例（洞性頻脈・洞性脈、心房期外収縮、QT 間隔延長、洞性頻脈各 1 例）、本剤 300 mg/日/本剤群で 3 例（QT 延長・完全右脚ブロック・平低 T 波・I 度 AV ブロック・不完全右脚ブロック・陰性 T 波、心房粗動・心室期外収縮（単発）・心室内変行伝導を伴う上室期外収縮、洞性脈各 1 例）が認められた。

以上より申請者は、双極 I 型障害及び双極 II 型障害の大うつ病エピソードの患者において、本剤 300 mg/日のプラセボに対する優越性が示され、安全性にも大きな問題はないと考えることを説明した。

7.3 高齢患者を対象とした長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1.1: CL-0022 試験＜2012 年 10 月～2016 年 6 月＞）

DSM-IV-TR により現在、双極Ⅰ型障害又は双極Ⅱ型障害の大うつ病エピソードと診断された 65 歳以上の患者（目標症例数 10 例）を対象に、本剤を長期間反復投与したときの安全性、有効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（薬物動態については、6.2 参照）。

用法・用量は、本剤 150 又は 300 mg/日³¹⁾をそれぞれ 1 日 1 回就寝前に、52 週間反復経口投与すると設定された。投与終了後、本剤 300 mg/日が投与されていた患者では、本剤 150 mg/日を 1 週間投与した後（漸減期）、本剤を中止すると設定された。

総投与症例 20 例全例が安全性解析対象集団であり、1 週目の評価及び検査実施前に原疾患の悪化により治験中止となった 1 例を除外した 19 例が有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 9 例であり、主な中止理由は有害事象 6 例、対象疾患の悪化 2 例等であった。

本剤の最終投与量の分布は、50 mg/日 5.0%（1/20 例；中止例）、150 mg/日 60.0%（12/20 例）、300 mg/日 35.0%（7/20 例）であった。

有効性評価項目である、MADRS 合計スコアの推移は、表 13 のとおりであった。

表 13 MADRS 合計スコアの推移（FAS、OC）

評価時期	ベースライン	12 週	24 週	36 週	52 週	最終評価時 (LOCF)
評価例数	19	12	11	11	11	19
MADRS 合計スコア	25.1 ± 6.4	9.8 ± 9.2	9.8 ± 9.5	8.3 ± 9.8	8.6 ± 9.3	12.1 ± 11.0
ベースラインからの変化量 平均値 ± 標準偏差		-15.1 ± 11.5	-14.2 ± 9.3	-15.7 ± 10.3	-15.4 ± 9.5	-13.1 ± 11.0

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、90.0%（18/20 例）に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 2 例（倦怠感、うつ病各 1 例）に認められ、倦怠感 1 例については本剤との因果関係が否定されていない。

本剤との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、90.0%（18/20 例）に認められ、主な事象は傾眠（11 例）、口渇（7 例）、倦怠感（4 例）、血中プロラクチン増加（4 例）、浮動性めまい（4 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び心電図について、臨床的に重要な変動は認められなかった。

以上より申請者は、双極Ⅰ型障害及び双極Ⅱ型障害の大うつ病エピソードの高齢患者に本剤 150 又は 300 mg/日を投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も期待できると考えることを説明した。

31) 治療期開始時の本薬服用量が 50 mg/日未満（未服薬を含む）の場合は、治療期 1～2 日目に本剤 50 mg/日、治療期 3 日目以降は本剤 150 mg/日を投与した。本薬服用量が 50 mg/日以上 300 mg/日未満の場合は、治療期 1 日目から本剤 150 mg/日を投与した。本薬服用量が 300 mg/日の場合は、治療期 1～2 日目に本剤 150 mg/日、治療期 3 日目以降は本剤 300 mg/日を投与した。治療期 2 週時に下記の 1 及び 2 を全て満たす場合、又は治療期 2 週時に増量せず、治療期 4 週時に下記の 1 を満たす場合、300 mg/日へ増量した。300 mg/日への増量後、治験薬との因果関係を否定できない中等度以上の有害事象が認められた場合には 150 mg/日への減量が可能とされ、以降の再増量及び再減量は回数を問わず可能とされた。

1. 治験薬との因果関係を否定できない中等度以上の有害事象が発現していない、又は、治験薬との因果関係を否定できない中等度以上の有害事象が発現したが、処置なく軽快又は回復している。
2. CGI-BP-C（Depression）が 4 以上である。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の有効性について

7.R.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験計画の変更について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験）では、試験開始後に本剤 150 mg/日群への割付けを中止していることから、試験の計画時に検討した内容及び変更の経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CL-0021 試験の計画時に以下の点を検討した結果、本剤 150 及び 300 mg/日群を治療Ⅰ期の用量に設定した上で、第Ⅱ/Ⅲ相試験として実施することが適切と考えたことを説明した。

- 双極性障害の大うつ病エピソードの患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-2: D144CC00002 試験）³²⁾において、m-ITT 集団における最終評価時の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 14 のとおりであり、本剤 300 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められたことから、添付文書において本剤 300 mg/日が推奨用量として記載されていた。また、本薬は主に CYP3A4 による代謝を受けること、日本人健康成人に本剤 50 mg を単回経口投与したときの CL/F（140.12 L/h; CTD 5.3.1.1-1: CL-0003 試験）は、外国人健康成人（120.6 L/h; 参考 CTD 5.3.1.1-3: D1444C00003 試験）と類似していたことから、日本人と外国人の本薬未変化体の曝露量に大きな差異はないと考えられた。さらに、本薬即放性製剤の統合失調症に対する承認用量は国内外ともに 150～750 mg/日で類似していた。以上より、日本人双極性障害患者においても、本剤 300 mg/日を推奨用量として位置付けることが適切と考えた。

表 14 海外第Ⅲ相試験における最終評価時の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（m-ITT 集団、LOCF）

投与群	評価例数	MADRS 合計スコア		ベースラインからの変化量	プラセボ群との比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	137	30.1 ± 5.5	18.0 ± 12.2	-12.1 ± 11.8	-5.5 [-7.9, -3.2]	< 0.001
本剤 300 mg/日群	133	29.8 ± 5.2	12.1 ± 9.4	-17.7 ± 9.4		

平均値 ± 標準偏差

a) ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量、投与群及び双極性障害診断（Ⅰ型/Ⅱ型）を固定効果、施設をランダム効果とした線形混合効果モデルに基づく

- 本邦では、双極性障害に対し本薬即放性製剤が適応外使用されていたことから、医学専門家への意見聴取を行ったところ、本邦では本薬即放性製剤 150～300 mg/日が双極性障害の大うつ病エピソードに対して使用されているとの結果であった。海外では、双極性障害の躁病エピソードの患者を対象とした本薬即放性製剤のプラセボ対照試験（5077IL/0105 試験）において本薬 300 mg/日未満の有効性が明確ではなかったこと³³⁾から、本剤 300 mg/日未満では躁転のリスクがあると考えられていたものの、国内の医療実態を踏まえ、本剤 150 mg/日の有効性及び安全性についても検討することが適切と考えた。
- 米国及び欧州では、双極性障害の大うつ病エピソードに対してそれぞれ本剤 300 及び 600 mg/日が最高用量として位置付けられている。また、本薬即放性製剤を用いて実施された海外第Ⅲ相試験におい

32) 双極Ⅰ型障害又は双極Ⅱ型障害の大うつ病エピソードと診断された患者（目標症例数 266 例: 各群 133 例）を対象に、プラセボ又は本剤 300 mg/日を 1 日 1 回夕方に 8 週間反復経口投与したときの有効性及び安全性について検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

33) 双極Ⅰ型障害の躁病エピソードの患者に対し、プラセボ、本薬 200～800 mg/日又はリチウムが 12 週間反復経口投与された。投与 3 週における反応例（YMRS 合計スコアがベースラインから 50%以上改善した患者）はプラセボ群 26.8%（26/97 例）、本薬群 53.3%（57/107 例）であった。本薬群の反応例のうち、投与量が 200 mg/日以上 300 mg 未満の被験者が占める割合は 7.0%（4/57 例）とわずかであった。

て、本薬 300 mg/日を超える用量での増量意義は明確にならなかったこと³⁴⁾、欧州の添付文書においても本剤 600 mg/日には 300 mg/日を上回る有用性がない旨が記載されていることを踏まえると、国内の承認用法・用量に 600 mg/日を含める必要はないと考えた。

次に申請者は、CL-0021 試験の開始前に実施した実施可能性調査では目標症例数である 600 例（各群 200 例）の集積は■年■カ月で達成可能と考えられたが、以下の理由から被験者登録が難渋し、試験開始後■カ月が経過した時点で前観察期を終了し無作為化された症例数は目標症例数の■%に留まっており、目標症例数の集積のためには■年■カ月の試験期間の延長が必要と想定されたことを説明した。

- CL-0021 試験では、気分安定薬、抗精神病薬、抗うつ薬の併用を禁止していたため、試験の対象である一定以上のうつ症状を有し、一定期間気分安定薬、抗精神病薬、抗うつ薬を併用していない患者を組み入れることが困難であった。
- CL-0021 試験では、プラセボ反応例を除外することを目的として 2 週間の前観察期に単盲検下でプラセボの投与を行ったところ、前観察期で症状改善又は悪化、同意撤回等により中止する被験者が想定より多く認められ（想定:■%、実際:■%）、同意取得が必要な被験者数が増加した。
- 実施可能性調査は医師の印象や記憶によるところが大きく、実態を正確に収集できていなかった。

その上で申請者は、本剤が開発要請を受けた品目であることも考慮し、試験期間を可能な限り短縮できるよう試験計画の変更が適切と考えたこと、申請者としては本剤の臨床推奨用量は 300 mg/日であると考えたことから、本剤 150 mg/日群への割付けを中止する判断をしたこと、検定方法の変更³⁵⁾に伴い目標症例数を 340 例（各群 170 例）に変更したことを説明した。

機構は、試験計画の変更が CL-0021 試験における有効性評価に与えた影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤 150 mg/日群への割付中止前後で選択・除外基準は変更しておらず、割付け中止前後で被験者の背景因子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、治療 I 期の最終評価時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 15 のとおりであり、プラセボ群と本剤 300 mg/日群の群間差の絶対値は試験計画の変更前と比較して変更後で大きい傾向が認められたことを説明した上で、患者背景、併用薬、中止例等が影響した可能性について検討したものの、このような傾向が認められた理由については明確にならなかったことを説明した。その上で申請者は、試験計画の変更前後のいずれもプラセボ群と比較して本剤 300 mg/日群で改善する傾向が認められていることから、試験計画の変更が有効性評価に与えた影響は小さく、本試験の全体集団における試験成績を基に有効性を評価することに大きな問題はないと考えることを説明した。

表 15 試験計画変更前後の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

		評価 例数	ベースラインからの変化量 (調整済み平均値±標準誤差) ^{a)}	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
変更前	プラセボ群	72	-10.9 ± 1.3	-1.1 [-4.6, 2.5]
	本剤 300 mg/日群	73	-11.9 ± 1.3	
変更後	プラセボ群	105	-10.0 ± 1.1	-3.5 [-6.4, -0.6]
	本剤 300 mg/日群	106	-13.5 ± 1.1	

a) ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量、投与群及び双極性障害診断（I 型/II 型）を固定効果とする共分散分析モデルに基づく

34) 双極性障害の大うつ病エピソードの患者に対し、プラセボ又は本薬 300 若しくは 600 mg/日が 8 週間反復経口投与された。主要評価項目である、最終評価時の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値）は、5077US/0049 試験において本薬 300 及び 600 mg/日群でそれぞれ-16.39 及び-16.73、D1447C00135 試験でそれぞれ-16.94 及び-16.0 であった。

35) 試験開始時には、主たる解析として本剤各用量群とプラセボ群との対比較を行うため、検定の多重性を考慮し Dunnett の逐次棄却型検定を用いる計画であったが、本剤 150 mg 群への割付中止とともに、本剤 300 mg 群とプラセボ群の対比較のみを主たる解析として実施する計画に変更された。

機構は、以下のように考える。

- CL-0021 試験は検証的位置付けの試験であることを考慮すると、試験開始後に計画の変更が必要となることがないよう、実施可能性について事前に十分な検討を行った上で試験を計画及び実施すべきであった。
- CL-0021 試験では試験計画の変更前に組み入れられた患者で MADRS の群間差の絶対値が小さい傾向が認められており、その原因については明確にならなかった。しかしながら、試験計画の変更前後の集団で患者背景に大きな差異は認められなかったこと、試験計画の変更前後の集団ともに改善傾向が認められていることを踏まえると、試験計画の変更が試験成績に大きな影響を与えたとはまではいえない。よって、D144CC00002 試験において本剤 300 mg/日の有効性が確認されていることも考慮し、CL-0021 試験の全体集団における試験成績を中心に本剤の有効性を評価することは可能である。

7.R.1.2 有効性評価に対する鎮静及び食欲増加の影響について

機構は、本剤は抗精神病薬であることから、本剤投与時に鎮静、食欲増加等が現われることにより、見かけ上 MADRS 合計スコアの改善が認められた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Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験）の治療Ⅰ期における MADRS 下位スコアのベースラインからの変化量（表 16）を提示し、「睡眠減少」、「食欲減退」以外の下位項目スコアにおいても一定の改善が認められたことから、本剤の有効性は本剤による鎮静、食欲増加のみによるものではないと考えることを説明した。

表 16 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（治療Ⅰ期）における MADRS 下位スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	プラセボ群（177 例）			本剤 300 mg/日群（179 例）		
	ベースライン	最終評価時	変化量	ベースライン	最終評価時	変化量
MADRS 合計スコア	30.8 ± 6.4	20.6 ± 11.9	-10.1 ± 10.9	30.9 ± 6.9	18.2 ± 11.2	-12.6 ± 11.4
下位項目						
外見に表出される悲しみ	3.6 ± 1.1	2.3 ± 1.5	-1.3 ± 1.6	3.6 ± 1.0	2.2 ± 1.4	-1.4 ± 1.7
言葉で表現された悲しみ	3.8 ± 1.1	2.5 ± 1.7	-1.3 ± 1.7	3.9 ± 1.1	2.3 ± 1.7	-1.6 ± 1.8
内的緊張	2.6 ± 1.2	1.9 ± 1.4	-0.7 ± 1.4	2.8 ± 1.1	1.6 ± 1.4	-1.2 ± 1.5
睡眠減少	3.2 ± 1.4	2.1 ± 1.6	-1.0 ± 1.7	3.1 ± 1.4	1.5 ± 1.5	-1.6 ± 1.8
食欲減退	2.3 ± 1.8	1.4 ± 1.7	-0.9 ± 2.0	2.3 ± 1.8	1.1 ± 1.6	-1.2 ± 1.9
集中困難	3.9 ± 1.0	2.7 ± 1.6	-1.2 ± 1.6	3.7 ± 1.1	2.3 ± 1.5	-1.4 ± 1.7
制止	3.5 ± 1.1	2.3 ± 1.6	-1.2 ± 1.8	3.5 ± 1.2	2.3 ± 1.6	-1.2 ± 1.8
感情を持てないこと	3.7 ± 1.1	2.5 ± 1.7	-1.3 ± 1.6	3.6 ± 1.2	2.3 ± 1.7	-1.3 ± 1.8
悲観的思考	2.7 ± 1.1	1.8 ± 1.4	-0.9 ± 1.4	2.9 ± 1.1	1.7 ± 1.3	-1.2 ± 1.5
自殺思考	1.5 ± 1.1	1.0 ± 1.2	-0.4 ± 1.2	1.4 ± 1.2	0.8 ± 1.0	-0.6 ± 1.1

平均値 ± 標準偏差

機構は、以上について了承した。

7.R.1.3 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Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験）における治療Ⅰ期最終時での MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、背景因子別の部分集団解析結果（表 17）を提示し、極端に患者数が少ない部分集団を除いてプラセボ群と比較して本剤群で変化量の絶対値が大きかったことを説明した上で、群間差の絶対値が小さい傾向が認められた部分集団についてそれぞれ以下のように説明した。

- 体重が 62 kg（中央値）以上の患者について、本剤 300 mg/日群における変化量の絶対値が 62 kg 未満の患者と比べて小さかったために、群間差の絶対値が小さい傾向が認められた。このような傾向が認められた理由は明確になっていないが、62 kg 以上の患者においても本剤群において症状が改善する傾向は認められていること、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-2: D144CC00002 試験）では、体重の中央値（86 kg）以上及び未満の患者で、本剤群とプラセボ群の群間差とその 95%信頼区間は同程度であった（86 kg 以上：-5.2 [-8.2, -2.2]、86 kg 未満：-5.1 [-8.7, -1.4]）ことから、体重は本剤の有効性に著しい影響を及ぼすものではないと考える。
- ベースラインの MADRS 合計スコアが 31 未満の患者について、本剤 300 mg/日群では MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は 4 週目以降低下しなかったのに対し、プラセボ群は最終評価時まで徐々に低下した結果、群間差の絶対値が小さい傾向が認められた。大うつ病性障害患者を対象とした試験においても、重症度の高い患者を対象とした試験の方が有効性評価項目に係る実薬群とプラセボ群の群間差の絶対値が大きいとの報告（JAMA 2010; 303: PLoS Med 47-53、PLoS Med 2008; 5: 261-8、J Clin Psychopharmacol 2002; 22: 40-5）もあり、対象患者は異なるものの、本剤でも同様の傾向が認められた可能性がある。

表 17 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の治療Ⅰ期における背景因子別の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

		ベースラインからの変化量 ^{a)}		プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
		プラセボ群	本剤 300 mg/日群	
性別	男性	-10.7 ± 1.4 (76)	-11.4 ± 1.3 (86)	-0.8 [-4.2, 2.7]
	女性	-10.0 ± 1.1 (101)	-14.0 ± 1.2 (93)	-4.0 [-7.0, -1.0]
年齢	40 歳未満	-11.2 ± 1.1 (102)	-13.1 ± 1.2 (103)	-1.9 [-4.9, 1.1]
	40 歳以上	-9.2 ± 1.3 (75)	-12.6 ± 1.3 (76)	-3.4 [-6.9, 0.2]
体重	62 kg ^{b)} 未満	-9.7 ± 1.2 (90)	-14.0 ± 1.2 (90)	-4.3 [-7.5, -1.1]
	62 kg ^{b)} 以上	-10.8 ± 1.2 (87)	-11.4 ± 1.2 (89)	-0.5 [-3.7, 2.6]
診断名	双極Ⅰ型障害	-11.2 ± 1.7 (51)	-13.6 ± 1.7 (51)	-2.3 [-7.0, 2.3]
	双極Ⅱ型障害	-9.9 ± 0.9 (126)	-12.0 ± 0.9 (128)	-2.1 [-4.6, 0.5]
ベースラインの MADRS 合計スコア	31 ^{b)} 未満	-8.4 ± 1.1 (85)	-9.0 ± 1.1 (91)	-0.6 [-3.5, 2.3]
	31 ^{b)} 以上	-12.4 ± 1.3 (92)	-16.8 ± 1.3 (88)	-4.4 [-7.9, -0.9]
罹病期間	88 カ月 ^{b)} 未満	-11.3 ± 1.3 (86)	-12.8 ± 1.3 (81)	-1.5 [-4.6, 1.6]
	88 カ月 ^{b)} 以上	-9.1 ± 1.2 (85)	-12.1 ± 1.2 (86)	-2.9 [-6.3, 0.4]
	不明	-13.5 ± 4.9 (6)	-19.5 ± 3.8 (12)	-6.1 [-19.3, 7.1]
現在のエピソードの 期間	3 カ月 ^{b)} 未満	-12.1 ± 1.3 (79)	-13.0 ± 1.2 (101)	-0.9 [-4.1, 2.3]
	3 カ月 ^{b)} 以上	-8.7 ± 1.1 (98)	-12.3 ± 1.2 (78)	-3.6 [-6.7, -0.5]
過去 12 カ月以内の 気分エピソード回数	4 回未満	-10.2 ± 0.9 (156)	-12.7 ± 0.9 (157)	-2.5 [-4.8, -0.1]
	4 回以上	-13.3 ± 3.1 (13)	-14.1 ± 3.2 (14)	-0.8 [-9.8, 8.3]
	不明	-11.8 ± 6.5 (8)	-10.5 ± 4.3 (8)	1.3 [-15.6, 18.3]
前治療薬 (気分安定薬)	なし	-11.0 ± 1.1 (98)	-12.8 ± 1.1 (103)	-1.9 [-4.7, 1.0]
	あり	-9.5 ± 1.3 (79)	-12.6 ± 1.4 (76)	-3.1 [-6.7, 0.5]
前治療薬 (抗精神病薬)	なし	-10.7 ± 1.0 (118)	-13.2 ± 1.0 (121)	-2.5 [-5.1, 0.0]
	あり	-9.6 ± 1.6 (59)	-11.7 ± 1.6 (58)	-2.1 [-6.5, 2.4]
前治療薬 (抗うつ薬)	なし	-11.9 ± 1.0 (116)	-13.5 ± 1.0 (114)	-1.7 [-4.4, 1.1]
	あり	-6.8 ± 1.5 (61)	-11.0 ± 1.4 (65)	-4.3 [-8.0, -0.6]

調整済み平均値±標準誤差（評価例数）

a) ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量、投与群及び双極性障害診断（Ⅰ型/Ⅱ型）を固定効果とする共分散分析モデルに基づく

b) 中央値

機構は、以上について了承するが、本剤の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も引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2 本剤の安全性について

7.R.2.1 本薬即放性製剤との安全性プロファイルの差異について

機構は、本薬即放性製剤が統合失調症を適応として承認されていることから、対象疾患又は製剤の違いにより安全性プロファイルに差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験³⁶⁾及び国内長期投与試験³⁷⁾における主な有害事象の発現状況は表 18 及び表 19 のとおりであり、傾眠、口渇、鼻咽頭炎、アカシジア及び血中プロラクチン増加の発現割合は本剤の臨床試験で高く、特に傾眠及び口渇については海外臨床試験においても統合失調症患者を対象とした臨床試験と比較して双極性障害患者を対象とした試験で発現割合が高い傾向が認められたものの、傾眠、口渇、アカシジア及び血中プロラクチン増加は本薬の薬理作用から予想される事象であり、本薬即放性製剤でもよく知られた事象であること、鼻咽頭炎はほとんどの事象で治験薬との因果関係が否定されていることから、安全性プロファイルに臨床上問題となる大きな差異はないと考えることを説明した。

表 18 本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験における主な有害事象の発現状況

	本剤		本薬即放性製剤	
	プラセボ	本剤 150～300 mg/日	ハロペリドール 4.5～18 mg/日	本薬即放性製剤 150～600 mg/日
評価例数	177	253	97	100
有害事象	81 (45.8)	204 (80.6)	90 (92.8)	87 (87.0)
主な事象				
傾眠	4 (2.3)	106 (41.9)	16 (16.5)	21 (21.0)
口渇	5 (2.8)	59 (23.3)	0	0
鼻咽頭炎	19 (10.7)	38 (15.0)	0	0
便秘	3 (1.7)	24 (9.5)	8 (8.2)	10 (10.0)
アカシジア	4 (2.3)	22 (8.7)	0	0
倦怠感	2 (1.1)	19 (7.5)	16 (16.5)	21 (21.0)
血中プロラクチン増加	5 (2.8)	17 (6.7)	0	0
浮動性めまい	1 (0.6)	9 (3.6)	22 (22.7)	14 (14.0)
頻脈	0	3 (1.2)	10 (10.3)	17 (17.0)
発熱	0	1 (0.4)	9 (9.3)	19 (19.0)
振戦	0	1 (0.4)	39 (40.2)	13 (13.0)
食欲減退	2 (1.1)	1 (0.4)	17 (17.5)	13 (13.0)
無力症	0	1 (0.4)	15 (15.5)	13 (13.0)
不眠症	0	0	42 (43.3)	39 (39.0)
神経過敏	0	0	35 (36.1)	36 (36.0)
不安	1 (0.6)	0	32 (33.0)	24 (24.0)
言語障害	0	0	12 (12.4)	11 (11.0)
流涎過多	0	0	20 (20.6)	10 (10.0)

発現例数（発現割合（％））

36) 本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の治療Ⅰ期（CTD 5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験）、統合失調症患者を対象とした本薬即放性製剤の国内第Ⅲ相試験（セロクエル 25 mg 錠他 承認申請時資料 ト-4）

37) 本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の治療Ⅰ期及びⅡ期（CTD 5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験）、統合失調症患者を対象とした本薬即放性製剤の国内長期投与試験（セロクエル 25 mg 錠他 承認申請時資料 ト-10、11 及び 12）

表 19 本剤及び本薬即放性製剤の国内長期投与試験における主な有害事象の発現状況

	本剤 150～300 mg/日	本薬即放性製剤 150～750 mg/日
評価例数	373	122
有害事象	344 (92.2)	109 (89.3)
主な事象		
傾眠	190 (50.9)	26 (21.3)
鼻咽頭炎	134 (35.9)	0
口渇	80 (21.4)	0
便秘	43 (11.5)	23 (18.9)
体重増加	43 (11.5)	4 (3.3)
倦怠感	40 (10.7)	22 (18.0)
アカシジア	39 (10.5)	0
血中プロラクチン増加	32 (8.6)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	30 (8.0)	1 (0.8)
頭痛	24 (6.4)	14 (11.5)
悪心	21 (5.6)	7 (5.7)
食欲亢進	21 (5.6)	4 (3.3)
ALT 増加	20 (5.4)	1 (0.8)
浮動性めまい	19 (5.1)	18 (14.8)
頻脈	10 (2.7)	15 (12.3)
不眠症	9 (2.4)	58 (47.5)
食欲減退	6 (1.6)	24 (19.7)
発熱	5 (1.3)	20 (16.4)
腹痛	5 (1.3)	13 (10.7)
口内乾燥	5 (1.3)	13 (10.7)
ジスキネジア	2 (0.5)	14 (11.5)
神経過敏	0	62 (50.8)
不安	0	37 (30.3)
運動過多	0	15 (12.3)
言語障害	0	14 (11.5)

発現例数（発現割合（％））

その上で申請者は、本剤及び類薬において特徴的な有害事象等を考慮し、個別の事象として、錐体外路症状、心血管系の有害事象、体重増加、耐糖能異常、脂質代謝異常、血中プロラクチン増加、自殺関連の有害事象、敵意・攻撃性関連の有害事象、血液障害及び離脱症状について、以下のように説明した。

7.R.2.1.1 錐体外路症状について

申請者は、本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験³⁶⁾及び国内長期投与試験³⁸⁾における錐体外路症状関連の有害事象³⁹⁾の発現状況は表 20 のとおりであり、プラセボ投与時と比較して本剤投与時に発現割合が高くなる傾向が認められたものの、いずれの事象も軽度又は中等度の事象であったこと、本剤投与開始初期に多く発現する傾向が認められたことを説明した。また申請者は、本剤ではアカシジアが多く認められた一方で、本薬即放性製剤では振戦及び運動過多が多く認められていることから、本剤投与による錐体外路症状のリスクが本薬即放性製剤を上回る可能性は低いと考えることを説明した。

38) 本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の治療Ⅱ期（CTD 5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験）、統合失調症患者を対象とした本薬即放性製剤の国内長期投与試験（セロクエル 25 mg 錠他 承認申請時資料 ト-10、11 及び 12）

39) MedDRA PT で以下に該当する事象

アカシジア、錐体外路障害、運動過多、運動障害、精神運動亢進、落ち着きのなさ、アテトーゼ、頬舌症候群、舞蹈病、舞蹈病アテトーゼ、ジスキネジア、食道ジスキネジア、しかめ面、眼球回転発作、よだれ、ジストニア、弓なり緊張、側反弓、斜頸、不随意性筋収縮、不自然な姿勢、無動、運動緩慢、歯車様固縮、すくみ現象、筋緊張亢進、仮面状顔貌、筋固縮、パーキンソン歩行、パーキンソニズム、運動低下、小字症、振戦、項部硬直、遅発性ジスキネジア、筋攣縮、前弯痙攣、開口障害、眼瞼痙攣、顔面痙攣、筋痙縮、筋緊張、筋骨格硬直、痙攣、舌痙攣、オンオフ現象、パーキンソン発症、パーキンソン病安静時振戦、パーキンソン病、歩行障害、構語障害、関節硬直、流涎過多、筋骨格不快感、ミオトニー、構音障害、会話障害、眉間反射異常、舌の麻痺、筋拘縮、ミオクローヌス、周期性四肢運動障害、下肢静止不能症候群、本態性振戦、企図振戦、注視麻痺、瞬目過多

表 20 本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験及び国内長期投与試験における錐体外路症状関連の有害事象の発現状況

	短期投与試験			長期投与試験	
	プラセボ	本剤 300 mg/日	本薬即放性製剤 150～600 mg/日	本剤 150～300 mg/日	本薬即放性製剤 150～750 mg/日
評価例数	177	179	100	307	122
錐体外路症状関連の有害事象 ^{a)}	7 (4.0)	22 (12.3)		38 (12.4)	
主な事象					
アカシジア	4 (2.3)	15 (8.4)	0	20 (6.5)	0
錐体外路障害	1 (0.6)	3 (1.7)	7 (7.0)	1 (0.3)	9 (7.4)
運動緩慢	0	2 (1.1)	0	3 (1.0)	0
ジスキネジア	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (1.0)	0	14 (11.5)
ジストニア	0	1 (0.6)	2 (2.0)	6 (2.0)	2 (1.6)
筋骨格硬直	1 (0.6)	0	0	6 (2.0)	0
振戦	0	1 (0.6)	13 (13.0)	1 (0.3)	8 (6.6)
流涎過多	0	0	10 (10.0)	1 (0.3)	7 (5.7)
運動過多	0	0	9 (9.0)	0	15 (12.3)
歩行障害	0	0	8 (8.0)	1 (0.3)	9 (7.4)
筋緊張亢進	0	0	8 (8.0)	0	8 (6.6)

発現例数（発現割合（％））

a) 本薬即放性製剤の臨床試験は、総括報告書しか残っておらず算出不可

次に申請者は、本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験³⁶⁾及び国内長期投与試験³⁸⁾における悪性症候群関連の有害事象⁴⁰⁾の発現状況は表 21 のとおりであり、プラセボ投与時と比較して本剤投与時に発現割合が高くなる傾向が認められたものの、ほとんどの事象が軽度又は中等度の事象であり、本薬即放性製剤を上回るリスクは示唆されなかったと考えることを説明した。また申請者は国内外製造販売後安全性情報⁶⁾における悪性症候群関連の有害事象の報告件数は本剤で 3544 件（83.79 件/10 万人年）、本薬即放性製剤で 12577 件（94.26 件/10 万人年）であり、報告率は大きく異ならなかったことを説明した。

表 21 本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験及び国内長期投与試験における悪性症候群関連の有害事象の発現状況

	短期投与試験			長期投与試験	
	プラセボ	本剤 300 mg/日	本薬即放性製剤 150～600 mg/日	本剤 150～300 mg/日	本薬即放性製剤 150～750 mg/日
評価例数	177	179	100	307	122
悪性症候群関連の有害事象 ^{a)}	3 (1.7)	18 (10.1)		55 (17.9)	
主な事象					
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	5 (2.8)	2 (2.0)	25 (8.1)	1 (0.8)
錐体外路障害	1 (0.6)	3 (1.7)	7 (7.0)	1 (0.3)	9 (7.4)
頻脈	0	2 (1.1)	17 (17.0)	7 (2.3)	15 (12.3)
ジスキネジア	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (1.0)	0	14 (11.5)
低血圧	0	2 (1.1)	1 (1.0)	0	0
ジストニア	0	1 (0.6)	2 (2.0)	6 (2.0)	2 (1.6)
高血圧	0	1 (0.6)	2 (2.0)	3 (1.0)	3 (2.5)
振戦	0	1 (0.6)	13 (13.0)	1 (0.3)	8 (6.6)
発熱	0	0	19 (19.0)	5 (1.6)	20 (16.4)
白血球数増加	0	0	0	3 (1.0)	0
多汗症	0	0	8 (8.0)	2 (0.7)	7 (5.7)
運動過多	0	0	9 (9.0)	0	15 (12.3)
筋緊張亢進	0	0	8 (8.0)	0	8 (6.6)

発現例数（発現割合（％））

a) 本薬即放性製剤の臨床試験は、総括報告書しか残っておらず算出不可

その上で申請者は、本薬投与による錐体外路症状及び悪性症候群の発現については既に本薬即放性製剤の添付文書において注意喚起しており、本剤でも同様の注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

40) MedDRA SMQ「悪性症候群（広域）」に含まれる事象

7.R.2.1.2 心血管系の有害事象について

申請者は、本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験³⁶⁾及び国内長期投与試験³⁸⁾における心血管系有害事象⁴¹⁾の発現状況は表 22 のとおりであり、プラセボ投与時と比較して本剤投与時に発現割合が高くなる傾向が認められたものの、いずれも軽度又は中等度の事象であり、本薬即放性製剤を上回るリスクは示唆されなかったと考えることを説明した。また申請者は、CL-0021 試験の治療Ⅱ期において、重篤な有害事象として心房粗動が認められており、因果関係が否定されていないことを説明した。

表 22 本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験及び国内長期投与試験における心血管系有害事象の発現状況

	短期投与試験			長期投与試験	
	プラセボ	本剤 300 mg/日	本薬即放性製剤 150～600 mg/日	本剤 150～300 mg/日	本薬即放性製剤 150～750 mg/日
評価例数	177	179	100	307	122
心血管系有害事象 ^{a)}	3 (1.7)	12 (6.7)		27 (8.8)	
主な事象					
起立性低血圧	0	5 (2.8)	4 (4.0)	4 (1.3)	5 (4.1)
頻脈	0	2 (1.1)	17 (17.0)	7 (2.3)	15 (12.3)
低血圧	0	2 (1.1)	1 (1.0)	0	0
高血圧	0	1 (0.6)	2 (2.0)	3 (1.0)	3 (2.5)
動悸	2 (1.1)	0	5 (5.0)	4 (1.3)	6 (4.9)

発現例数（発現割合（％））

a) 本薬即放性製剤の臨床試験は、総括報告書しか残っておらず算出不可

次に申請者は、塞栓症関連の有害事象⁴²⁾について、本剤の国内臨床試験（CL-0021 試験、高齢患者対象の長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1.1: CL-0022 試験））では認められなかったことを説明した上で、国内外製造販売後安全性情報⁶⁾における塞栓症関連の有害事象の報告件数は本剤で 458 件（10.83 件/10 万人年）、本薬即放性製剤で 1650 件（12.37 件/10 万人年）であり、報告率は大きく異ならなかったこと、認められた主な事象も、脳血管発作、肺塞栓症、心筋梗塞等であり同様であったことを説明した。

その上で申請者は、本薬投与による血圧低下のリスク及び塞栓症関連の有害事象の発現については既に本薬即放性製剤の添付文書において注意喚起しており、本剤でも同様の注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

7.R.2.1.3 体重増加について

申請者は、体重増加に関連する有害事象⁴³⁾の発現状況について、本剤の CL-0021 試験の治療Ⅰ期のプラセボ群で 0/177 例（0％）、本剤 300 mg/日群で 8/179 例（4.5％）、治療Ⅱ期で 39/307 例（12.7％）、本薬即放性製剤の短期投与試験³⁶⁾で 0/100 例（0％）、長期投与試験³⁸⁾で 4/122 例（3.3％）であり、本剤投与によって体重増加が認められたこと、本薬即放性製剤と比較して体重増加の発現割合が本剤で高くなる傾向であったことを説明した。また申請者は、CL-0021 試験における最終評価時の体重のベースラインからの変化率（表 23）を提示し、7%以上体重が増加した被験者の割合は、治療Ⅱ期で高い傾向が認められたことを説明した。

41) MedDRA SOC「心臓障害」及び「血管障害」並びに HLGT「心血管系検査（酵素検査を除く）」に含まれる事象

42) MedDRA SMQ「動脈の塞栓および血栓（狭域）」、「静脈の塞栓及び血栓（狭域）」及び「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（狭域）」に含まれる事象

43) MedDRA PT で肥満、過体重、体重変動、体重増加、異常体重増加、体重異常及び体重減少不良に該当する事象

表 23 CL-0021 試験における最終評価時の体重のベースライン（治療Ⅰ期）からの変化率

	治療Ⅰ期		治療Ⅱ期 (150～300 mg/日)
	プラセボ群	本剤 300 mg/日群	
評価例数	173	176	307
+7%以上	2 (1.2)	11 (6.3)	69 (22.5)
+0%以上、+7%未満	70 (40.5)	108 (61.4)	137 (44.6)
-7%超、+0%未満	97 (56.1)	55 (31.3)	81 (26.4)
-7%以下	4 (2.3)	2 (1.1)	20 (6.5)

該当例数（割合（％））

その上で申請者は、本薬投与による体重増加については既に本薬即放性製剤の添付文書において注意喚起していること、本剤投与時に著しい体重増加が認められている状況ではないことを踏まえ、本剤でも本薬即放性製剤と同様の注意喚起を行うことで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。

7.R.2.1.4 耐糖能異常について

申請者は、本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験³⁶⁾及び国内長期投与試験³⁸⁾における耐糖能異常関連の有害事象⁴⁴⁾の発現状況は表 24 のとおりであり、本剤投与時にのみ事象が認められたこと、いずれの事象も軽度であったことを説明した。また申請者は、CL-0021 試験において血糖値及び HbA1c が基準値⁴⁵⁾上限を超えた被験者の割合は表 25 のとおりであり、本剤投与時に血糖値の上昇が認められたことを説明した。

表 24 本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験及び国内長期投与試験における耐糖能異常関連の有害事象の発現状況

	短期投与試験			長期投与試験	
	プラセボ	本剤 300 mg/日	本薬即放性製剤 150～600 mg/日	本剤 150～300 mg/日	本薬即放性製剤 150～750 mg/日
評価例数	177	179	100	307	122
耐糖能異常関連の有害事象 ^{a)}	0	2 (1.1)		3 (1.0)	
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	0
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.6)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	2 (0.7)	0

発現例数（発現割合（％））

a) 本薬即放性製剤の臨床試験は、総括報告書しか残っておらず算出不可

表 25 CL-0021 試験において血糖値及び HbA1c が基準値上限を超えた被験者の割合

	治療Ⅰ期		治療Ⅱ期 (150～300 mg/日)
	プラセボ群	本剤 300 mg/日群	
血糖値	43/151 (28.5)	64/153 (41.8)	163/269 (60.6)
HbA1c	2/176 (1.1)	2/177 (1.1)	7/305 (2.3)

試験期間中に基準値の上限を上回った被験者数 / ベースラインにおいて基準値上限以下であった被験者数（割合％）

次に申請者は、国内外製造販売後安全性情報⁶⁾における耐糖能異常関連の有害事象の報告件数は本剤で 641 件（15.16 件/10 万人年）、本薬即放性製剤で 35556 件（266.47 件/10 万人年）であり、本薬即放性製剤を上回るリスクは示唆されなかったことを説明した。

その上で申請者は、本薬投与による耐糖能異常のリスクについては既に本薬即放性製剤の添付文書において注意喚起しており、本剤でも同様の注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

7.R.2.1.5 脂質代謝異常について

申請者は、本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験³⁶⁾及び国内長期投与試験³⁸⁾における脂質代謝異常関連の有害事象⁴⁶⁾の発現状況は表 26 のとおり、プラセボ及び本薬即放性製剤と比較して本剤で発現

44) MedDRA SMQ「高血糖/糖尿病の発症（狭域）」に含まれる事象

45) 空腹時血糖: 70～109 mg/dL、HbA1c: 4.3～5.8%（JDS）

46) MedDRA SMQ「脂質異常症（狭域）」に含まれる事象

割合が高い傾向が認められたものの、いずれの事象も軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、国内外製造販売後安全性情報⁹⁾における脂質代謝異常関連の有害事象の報告件数は本剤で 501 件（11.85 件/10 万人年）、本薬即放性製剤で 4174 件（31.28 件/10 万人年）であり、本薬即放性製剤を上回るリスクは示唆されなかったことを説明した。

表 26 本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験及び国内長期投与試験における脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況

	短期投与試験			長期投与試験	
	プラセボ	本剤 300 mg/日	本薬即放性製剤 150～600 mg/日	本剤 150～300 mg/日	本薬即放性製剤 150～750 mg/日
評価例数	177	179	100	307	122
脂質代謝異常関連の有害事象 ^{a)}	2 (1.1)	4 (2.2)		20 (6.5)	
血中トリグリセリド増加	2 (1.1)	3 (1.7)	0	14 (4.6)	0
脂質異常症	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	0
高脂血症	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.8)
脂質異常	0	0	0	1 (0.3)	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (0.3)	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (0.3)	0

発現例数（発現割合（%））

a) 本薬即放性製剤の臨床試験は、総括報告書しか残っており算出不可

その上で申請者は、本薬投与による脂質代謝異常のリスクについては既に本薬即放性製剤の添付文書において注意喚起しており、本剤でも同様の注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

7.R.2.1.6 血中プロラクチン増加について

申請者は、本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験³⁶⁾及び国内長期投与試験³⁸⁾における血中プロラクチン増加関連の有害事象⁴⁷⁾の発現状況は表 27 のとおりであり、プラセボ及び本薬即放性製剤と比較して本剤で発現割合が高い傾向が認められたこと、いずれの事象も軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、国内外製造販売後安全性情報⁶⁾における血中プロラクチン増加関連の有害事象の報告件数は本剤で 359 件（8.49 件/10 万人年）、本薬即放性製剤で 1546 件（11.59 件/10 万人年）であり、本薬即放性製剤を上回るリスクは示唆されなかったことを説明した。

表 27 本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験及び国内長期投与試験における血中プロラクチン増加関連の有害事象の発現状況

	短期投与試験			長期投与試験	
	プラセボ	本剤 300 mg/日	本薬即放性製剤 150～600 mg/日	本剤 150～300 mg/日	本薬即放性製剤 150～750 mg/日
評価例数	177	179	100	307	122
血中プロラクチン増加関連の有害事象 ^{a)}	7 (4.0)	18 (10.1)		27 (8.8)	
血中プロラクチン増加	5 (2.8)	13 (7.3)	0	19 (6.2)	0
高プロラクチン血症	1 (0.6)	4 (2.2)	0	4 (1.3)	1 (0.8)
乳汁漏出症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.7)	0
不規則月経	0	0	0	2 (0.7)	0
無月経	1 (0.6)	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

a) 本薬即放性製剤の臨床試験は、総括報告書しか残っており算出不可

その上で申請者は、本剤による血中プロラクチン値への影響については既に本薬即放性製剤の添付文書において注意喚起しており、本剤でも同様の注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

47) MedDRA PT で以下に該当する事象

血中プロラクチン増加、高プロラクチン血症、乳汁漏出症、無月経、女性化乳房、乳房腫脹、過少月経、リビドー消失、リビドー減退、勃起不全、男性型多毛症、性機能不全、乳汁漏出無月経症候群、無オルガズム症、血中プロラクチン、血中プロラクチン異常、乳房分泌、射精障害、女性性機能不全、乳汁分泌障害、リビドー障害、男性性機能不全、不規則月経、希発月経、オルガズム異常、オルガズム感減少、月経障害、乳房腫大

7.R.2.1.7 自殺関連の有害事象について

申請者は、本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験³⁶⁾及び国内長期投与試験³⁸⁾における自殺関連の有害事象⁴⁸⁾の発現状況は表 28 のとおりであり、双極性障害患者を対象とした本剤の臨床試験において、発現割合が全般的に高めであったこと、自殺関連の有害事象のリスク因子について検討した結果、自傷行為等の既往を有する患者で発現リスクが高くなる可能性が示唆されたが、限られた症例数での検討結果であり、詳細については明確にならなかったことを説明した。

表 28 本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験及び国内長期投与試験における自殺関連の有害事象の発現状況

	短期投与試験			長期投与試験	
	プラセボ	本剤 300 mg/日	本薬即放性製剤 150～600 mg/日	本剤 150～300 mg/日	本薬即放性製剤 150～750 mg/日
評価例数	177	179	100	307	122
自殺関連の有害事象 ^{a)}	4 (2.3)	4 (2.2)		10 (3.3)	
自傷行動	0	2 (1.1)	0	0	0
故意の自傷行為	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (1.0)	0
自殺念慮	0	1 (0.6)	0	2 (0.7)	0
自殺企図	2 (1.1)	0	1 (1.0)	6 (2.0)	2 (1.6)
自傷念慮	0	0	0	1 (0.3)	0
自殺既遂	1 (0.6)	0	0	0	0

発現例数（発現割合（％））

a) 本薬即放性製剤の臨床試験は、総括報告書しか残っておらず算出不可

次に申請者は、国内外製造販売後安全性情報⁶⁾における自殺関連の有害事象の報告件数は本剤で 1000 件（23.64 件/10 万人年）、本薬即放性製剤で 3586 件（26.88 件/10 万人年）であり、報告率は大きく異ならなかったことを説明した。また申請者は、「双極性障害におけるうつ症状の改善」の効能・効果を有するオランザピンと比較して本剤で自殺リスクが高くなるとの報告は認められなかったことを説明した。

その上で申請者は、本剤がうつ症状を有する患者に対して投与されること、当該患者では希死念慮を有する場合があることから、既存の抗うつ薬及びオランザピンにおける注意喚起内容を踏まえ、本剤では自殺に関連する注意喚起を添付文書に追記することを説明した。

7.R.2.1.8 敵意・攻撃性関連の有害事象について

申請者は、本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験³⁶⁾及び国内長期投与試験³⁸⁾における敵意・攻撃性関連の有害事象⁴⁹⁾の発現状況は表 29 のとおりであり、本剤投与により有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内外製造販売後安全性情報⁶⁾における敵意・攻撃性関連の有害事象の報告件数は本剤で 2685 件（63.48 件/10 万人年）、本薬即放性製剤で 6462 件（48.43 件/10 万人年）であり、本剤で発現率がわずかに高い可能性が示唆されたものの、報告された事象は激越、双極性障害等同様であったことから、本薬即放性製剤を上回るリスクは示唆されなかったと考えることを説明した。

48) MedDRA SMQ「自殺／自傷（狭域）」に含まれる事象

49) MedDRA SMQ「敵意／攻撃性（広域）」に含まれる事象

表 29 本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験及び国内長期投与試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況

	短期投与試験			長期投与試験	
	プラセボ	本剤 300 mg/日	本薬即放性製剤 150～600 mg/日	本剤 150～300 mg/日	本薬即放性製剤 150～750 mg/日
評価例数	177	179	100	307	122
敵意・攻撃性関連の有害事象 ^{a)}	5 (2.8)	2 (1.1)		9 (2.9)	
双極 1 型障害	0	1 (0.6)	0	0	0
軽躁	4 (2.3)	1 (0.6)	0	5 (1.6)	0
躁病	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.8)
易刺激性	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0
損傷	0	0	0	1 (0.3)	0
裂傷	0	0	0	1 (0.3)	0
攻撃性	0	0	0	0	3 (2.5)
感情不安定	0	0	0	0	1 (0.8)
パーソナリティ障害	0	0	0	0	1 (0.8)

発現例数（発現割合（％））

a) 本薬即放性製剤の臨床試験は、総括報告書しか残っておらず算出不可

その上で申請者は、本剤がうつ症状を有する患者に対して投与されることから、既存の抗うつ薬及びオランザピンにおける注意喚起内容を踏まえ、本剤では敵意・攻撃性に関連する注意喚起を添付文書に追記することを説明した。

7.R.2.1.9 血液障害について

申請者は、本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験³⁶⁾及び国内長期投与試験³⁸⁾における血液障害関連の有害事象⁵⁰⁾の発現状況は表 30 のとおりであり、本剤群でのみ事象が認められたものの、いずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。また申請者は、CL-0021 試験の治療 I 期において、血液検査（白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値）がベースラインで正常だった患者において、治験薬投与後に異常高値又は異常低値を示した患者の割合はプラセボ群と本剤群で大きく異ならなかったことを説明した。さらに申請者は、国内外製造販売後安全性情報⁶⁾における血液障害関連の有害事象の報告件数は本剤で 793 件（18.75 件/10 万人年）、本薬即放性製剤で 3068 件（22.99 件/10 万人年）と同程度であり、認められた主な事象も好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症等であり、同様であったことを説明した。

表 30 本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験及び国内長期投与試験における血液障害関連の有害事象の発現状況

	短期投与試験			長期投与試験	
	プラセボ	本剤 300 mg/日	本薬即放性製剤 150～600 mg/日	本剤 150～300 mg/日	本薬即放性製剤 150～750 mg/日
評価例数	177	179	100	307	122
血液障害関連の有害事象 ^{a)}	0	3 (1.7)		8 (2.6)	
白血球数減少	0	3 (1.7)	0	3 (1.0)	0
白血球数増加	0	0	0	3 (1.0)	0
貧血	0	0	0	1 (0.3)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (0.3)	0

発現例数（発現割合（％））

a) 本薬即放性製剤の臨床試験は、総括報告書しか残っておらず算出不可

その上で申請者は、本薬投与による血液障害のリスクについては既に本薬即放性製剤の添付文書において注意喚起しており、本剤でも同様の注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

7.R.2.1.10 離脱症状について

申請者は、本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験³⁶⁾及び国内長期投与試験³⁸⁾における離脱症状関連の有害事象⁵¹⁾の発現状況について、本剤では CL-0021 試験の治療 I 期の本剤 300 mg/日群で離脱症

50) MedDRA SOC「血液およびリンパ系障害」、HLGT「血液学的検査（血液型検査を含む）」に含まれる事象

51) MedDRA PT で薬剤離脱症候群、離脱症候群、薬物離脱性頭痛、薬物離脱性痙攣、離脱性不整脈及びリバウンド効果に該当する事象

候群 1/179 例 (0.6%)、治療Ⅱ期の継続投与期終了後に薬剤離脱症候群 3/307 例 (1.0%) 及び離脱症候群 3/307 例 (1.0%) が認められたこと、本薬即放性製剤では当該事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内外製造販売後安全性情報⁶⁾における離脱症状関連の有害事象の報告件数は本剤で 422 件 (9.98 件/10 万人年)、本薬即放性製剤で 825 件 (6.18 件/10 万人年) であり、本剤によるリスクは本薬即放性製剤を大きく上回るものではないと考えることを説明した。

その上で申請者は、欧州及び米国の添付文書において離脱症状の発現リスク及び漸減の必要性について注意喚起されていることを踏まえ、本薬投与による離脱症状の発現リスクと漸減の必要性については本剤で新たに注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の投与対象患者を踏まえると、自殺関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクについては本剤の添付文書において十分に注意喚起する必要がある。
- その他の有害事象について、提示されたデータを踏まえると、本剤の安全性プロファイルが本薬即放性製剤と比較して大きく異なる可能性は低い。なお、本剤投与時には血圧上昇及び脈拍数増加が認められる可能性があること (3.R.1 参照)、並びに離脱症状の発現リスク及び漸減の必要性について添付文書で新たに注意喚起を行う必要がある。
- 本剤と本薬即放性製剤の安全性プロファイルの差異、錐体外路症状及び悪性症候群、心血管系有害事象及び塞栓症、体重増加、耐糖能異常、脂質代謝異常、自殺、敵意・攻撃性関連の有害事象、血液障害、離脱症状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する必要がある。

7.R.2.2 躁転のリスクについて

機構は、双極性障害患者では疾患特性として、エピソードの交代により躁病エピソードと大うつ病エピソードが繰り返される可能性があることから、大うつ病エピソードの患者に本剤を投与することで、躁病エピソードの発現を誘発す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Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験) における YMRS 合計点⁵²⁾の推移は表 31 のとおりであり、治療Ⅱ期の本剤 300 mg/日/本剤群を除き治験薬投与により YMRS 合計点が悪化する傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、治療Ⅱ期の本剤 300 mg/日/本剤群でベースラインと比較して最終評価時に YMRS 合計点の増加が認められた理由について、当該患者集団では重篤な有害事象「躁病」を発現し、YMRS 合計点が 46 点まで悪化して試験を中止した被験者が含まれたことが影響した可能性があることを説明した上で、治療Ⅱ期においてベースラインから YMRS 合計点が悪化した被験者の割合はプラセボ/本剤群で 20/124 例 (16.1%)、本剤 300 mg/日/本剤群で 29/130 例 (22.3%) と大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 31 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における YMRS 合計点の推移 (有効性解析対象集団、LOCF)

		評価例数	ベースライン	最終評価時
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (治療Ⅰ期)	プラセボ群	177	1.9 ± 1.5	1.7 ± 2.3
	本剤 300 mg/日群	179	2.1 ± 1.7	1.2 ± 2.1
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (治療Ⅱ期)	プラセボ/本剤 ^{a)}	124	1.4 ± 1.6	1.0 ± 2.1
	本剤 300 mg/日/本剤 ^{a)}	130	1.1 ± 1.6	1.7 ± 4.7

平均値 ± 標準偏差、a) 治療Ⅰ期での投与群

52) 気分高揚、活動の量的・質的增加、性的関心、睡眠、易怒性、会話 (速度と量)、言語・思考障害、思考内容、破壊的・攻撃的行為、身なり及び病識の 11 項目で構成された躁症状の評価尺度であり、各項目はいずれも 5 段階 (0~4 点 [1 点刻み] 又は 0~8 点 [2 点刻み]、いずれも 0 点が正常で、点数が大きいほど症状の重症度が高い) で評価される。

次に、申請者は、CL-0021 試験における躁病エピソード関連の有害事象⁵³⁾の発現状況は表 32 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 32 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における躁病エピソード関連の有害事象の発現状況

	治療Ⅰ期		治療Ⅱ期
	プラセボ	本剤 300 mg/日	本剤 150～300 mg/日
評価例数	177	179	307
躁病エピソード関連の有害事象	6 (3.4)	2 (1.1)	20 (6.5)
軽躁	4 (2.3)	1 (0.6)	5 (1.6)
会話障害	0	1 (0.6)	0
不眠症	0	0	9 (2.9)
注意力障害	0	0	2 (0.7)
初期不眠症	2 (1.1)	0	2 (0.7)
躁病	0	0	1 (0.3)
睡眠障害	0	0	1 (0.3)

発現例数（発現割合（％））

以上を踏まえ申請者は、本剤による躁転のリスクが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上で、抗うつ薬等における注意喚起の状況を踏まえ、本剤の添付文書において「軽躁」及び「躁病」を含めて、敵意・攻撃性に関連する注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤投与時の躁転リスクについては、製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.3 膵炎について

機構は、申請時に提出された最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告において膵炎が多く認められたことを踏まえ、本剤投与時の膵炎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、本剤及び本薬即放性製剤の国内短期投与試験³⁶⁾及び国内長期投与試験³⁸⁾において、膵炎・急性膵炎⁵⁴⁾は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内外製造販売後安全性情報⁶⁾における膵炎の報告件数は本剤で 52 件（1.23 件/10 万人年、うち重篤事象 45 件）、本薬即放性製剤で 2918 件（21.87 件/10 万人年、うち重篤事象 2890 件）、急性膵炎の報告件数は本剤で 15 件（0.35 件/10 万人年、うち重篤事象 15 件）、本薬即放性製剤で 378 件（2.83 件/10 万人年、うち重篤事象 375 件）であり、重篤事象が一定数報告されていたこと、いずれの報告も本剤又は本薬即放性製剤との因果関係は否定されていないことを説明した。さらに申請者は、欧州の添付文書では、膵炎の発現リスクについて添付文書で注意喚起していること、米国の添付文書では製造販売後に膵炎が認められた旨が記載されていることを説明した。その上で申請者は、症例報告に基づき非定型抗精神病薬と急性膵炎との関連性はあるとした報告（J Clin Psychopharmacol 2016; 36: 169-72）はあるものの、国内外製造販売後安全性情報における報告のうち約 2900 件は訴訟に伴うもので自発報告ではないこと、急性膵炎の発現頻度は一般的に 10 万人あたり 5～80 人と報告されていること（Pancreatitis. Springer; 1998）を踏まえると、現時点で本剤の膵炎・急性膵炎の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

53) MedDRA PT で以下に該当する事象

感情不安定、激越、妄想、現実感消失、解離、注意力障害、高揚状態、活力増進、多幸気分、観念奔逸、幻覚、幻聴、混合性幻覚、運動過多、軽躁、衝動行為、初期不眠症、不眠症、判断力低下、リビドー亢進、躁病、中期不眠症、気分変化、気分動揺、妄想症、睡眠の質低下、談話促進、精神運動亢進、落ち着きのなさ、睡眠障害、睡眠期リズム障害、会話障害、疑い深さ、早朝覚醒型不眠症、思考異常

54) MedDRA PT で膵炎及び急性膵炎に該当する事象

機構は、本薬即放性製剤の国内外における使用実績を踏まえると、現時点で本薬による腭炎・急性腭炎が臨床で大きな問題となる可能性は低いと考えるものの、国内外製造販売後安全性情報では本薬との因果関係が否定されていない重篤な腭炎・急性腭炎が一定数集積していることを踏まえると、少なくとも添付文書の「その他の副作用」に腭炎を追加した上で、医薬品リスク管理計画の安全性検討事項にも腭炎を設定し、本剤投与時のリスクについて引き続き検討する必要があると考える。なお機構は、腭炎・急性腭炎に関する注意喚起内容の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.3 効能又は効果について

機構は、申請効能・効果（双極性障害におけるうつ症状の改善）について、特段の問題はないものとする。なお機構は、本剤は双極性障害における躁症状や気分エピソードの再発・再燃に対する効能・効果は有していないことから、うつ症状の改善後にも本剤が漫然と投与されることのないよう、適正使用の観点から十分に情報提供を行うことが適切と考える。

7.R.4 用法及び用量について

機構は、本剤の開始用量及び漸増間隔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、双極性障害患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-2: D144CC00002 試験）では、開始用量として1日目に50 mg/日を投与した後、2日目に100 mg/日、3日目に200 mg/日を投与し、4日目以降300 mg/日が投与され、忍容性に大きな問題は認められなかったこと、一方で大うつ病性障害患者を対象とした海外第Ⅲ相試験では、開始用量として1及び2日目に50 mg/日を投与した後、3及び4日目に150 mg/日を投与し、5日目以降300 mg/日が投与されたことを説明した。その上で申請者は、当時国内で実施していた大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験では、大うつ病性障害患者の海外第Ⅲ相試験を参考に、開始用量として1及び2日目に50 mg/日を投与した後、3及び4日目に150 mg/日を投与し、5日目以降300 mg/日を投与する漸増方法が選択されたことを説明した。また申請者は、本剤の双極性障害に対する開発を開始するにあたり、大うつ病性障害と双極性障害で漸増方法が異なった場合には医療現場で混乱が生じると考え、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験）では、国内大うつ病性障害患者対象臨床試験と同一の開始用量及び漸増方法を設定することが適切と考えたことを説明した。

次に申請者は、CL-0021 試験における投与7日目までの有害事象の発現状況は表33のとおりであり、本剤群の投与2日目に特に有害事象発現割合が高かったこと、認められた主な事象は傾眠（42/179 例）及び口渇（19/179 例）であったこと、いずれも軽度又は中等度の事象であり投与継続に支障はなかったことを説明した。さらに申請者は、投与3日目以降は有害事象の発現割合が低下していることを説明し、CL-0021 試験で設定した開始用量及び漸増法に安全性上大きな問題はないと考えることを説明した。

表 33 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における投与後7日目までの有害事象の発現状況

	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目
プラセボ群	0/177 (0)	7/177 (4.0)	1/176 (0.6)	2/176 (1.1)	4/176 (2.3)	0/174 (0)	2/174 (1.1)
本剤 300 mg/日群	4/179 (2.2)	54/179 (30.2)	11/179 (6.1)	13/179 (7.3)	9/179 (5.0)	6/179 (3.4)	3/178 (1.7)

発現例数/評価例数（発現割合（％））

以上より申請者は、CL-0021 試験における用量選択の経緯（7.R.1.1 参照）を踏まえると、本剤の推奨用量及び最高用量は 300 mg/日と設定することが適切と考えることを説明した上で、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響（6.R.2 参照）も踏まえ、用法・用量を以下のとおり整備することが適切と考えることを説明した。

[用法・用量]

通常、成人にはクエチアピンとして 1 日 50 mg より投与を開始する。その後、1 日 150 mg へ増量した後、1 日 300 mg を投与する。

なお、いずれも 1 日 1 回就寝前に投与し、食後の投与は避けること。増量は 2 日以上の間隔をあけて行うこと。

機構は、本剤の開始用量、漸増方法及び推奨用量に大きな問題はないものと考えているが、用法・用量の記載については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.5 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、双極性障害のうつ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説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内の双極性障害に関する治療ガイドライン⁵⁵⁾において、本薬は非定型抗精神病薬であるオランザピン、気分安定薬であるリチウムとともに、既に双極性障害のうつ症状の治療薬として推奨されていること、海外の治療ガイドライン（World J Biol Psychiatry 2010;11 :81-109 等）においても、本薬は双極性障害のうつ症状に対する第一選択薬として位置付けられていることを説明した。その上で申請者は、本剤を用いた国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験）において本剤の有効性及び安全性が確認されていることを説明し、本邦において本剤は、既にガイドラインに記載されているとおり、双極性障害のうつ症状に対する治療薬として治療選択肢を提供するものであると考えることを説明した。

なお申請者は、本剤は海外で双極性障害の躁症状及び再発・再燃抑制に関する効能・効果を有しており、日本うつ病学会治療ガイドライン⁵⁵⁾においても本薬は双極性障害の躁症状及び再発・再燃抑制に対する治療薬としても推奨されていることを説明した。その上で申請者は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において「双極性障害におけるうつ状態」に対する医療上の必要性が高いと判断され、開発要請がなされたこと、本剤の開発開始時点では双極性障害のうつ症状にかかる効能を有する薬剤は承認されていなかったことから、双極性障害のうつ症状に係る開発を優先して進めることが適切と判断したことを説明した上で、双極性障害の躁症状及び再発・再燃抑制に関する開発の必要性については、双極性障害のうつ症状の効能取得後に医療上の必要性を確認の上、検討することが適切と考えたことを説明した。また申請者は、現時点では日本人双極性障害患者の躁症状及び再発・再燃抑制に対する本剤の有効性及び安全性について検討されていないことから、うつ症状が改善した後の本剤の投与については、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喚起を行うことを説明した。

55) 日本うつ病学会治療ガイドライン、日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン作成委員会;2012、気分障害治療ガイドライン、第2版、医学書院;2010. p.276-7、臨床精神医学 2008; 37: 397-404

機構は、以上について了承し、本剤は双極性障害のうつ症状に対する治療選択肢の一つとなる薬剤であるとする。また機構は、現時点で本剤の効能・効果が双極性障害におけるうつ症状に限定されていることから、本剤が効能・効果に即して使用されるよう十分な情報提供が必要であり、本剤が双極性障害の躁症状及び再発・再燃抑制に対して使用される医療実態が認められた場合には、同効能に対する開発の必要性について速やかに検討する必要があるとする。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、双極性障害の躁症状及び再発・再燃抑制に対して、日本人患者での本剤の有効性及び安全性は確認されていないことを踏まえると、製造販売後には本剤が効能・効果に即して使用され、漫然と投与されることがないように、医療現場に対し適正使用に関して周知徹底する必要があるとする。また機構は、本剤は本薬即放性製剤と同一の有効成分を含有するものの、薬物動態が異なり、「双極性障害におけるうつ症状の改善」のみの効能・効果及び用法・用量を有する製剤であることから、医療現場において混乱を招くことがないように、医療従事者向けの情報提供資料等を作成し、十分に情報提供することが重要とする。

その上で機構は、提示された臨床試験成績、国内外製造販売後安全性情報等を踏まえると、本剤と本薬即放性製剤の安全性プロファイルの差異、錐体外路症状及び悪性症候群、心血管系有害事象及び塞栓症、体重増加、耐糖能異常、脂質代謝異常、自殺、敵意・攻撃性関連の有害事象、血液障害、離脱症状の発現状況について、製造販売後調査において引き続き検討する必要があるとする。また機構は、本剤の有効性に影響を与える因子、肝機能障害患者及び高齢患者における安全性及び有効性、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現状況、躁転のリスクについても、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があるとする。

申請者は、双極性障害におけるうつ症状を有する患者を対象とする使用成績調査（目標症例数 300 例、観察期間 12 週）を実施する予定であると説明している。

機構は、適正使用推進のための方策並びにこれらの製造販売後調査における検討事項及び調査内容の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいとする。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「双極性障害におけるうつ症状の改善」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する。本剤は、双極性障害におけるうつ症状に対する新たな選択肢を提供するものであるとする。なお、用法・用量の記載、肺炎・急性肺炎に関する注意喚起内容等については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したいとする。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 29 年 5 月 23 日

申請品目

[販 売 名] ビプレッソ徐放錠 50 mg、同徐放錠 150 mg
[一 般 名] クエチアピンフマル酸塩
[申 請 者] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 8 月 9 日

1. 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 日付け 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専門委員から支持された。
機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

なお、本剤の申請時の販売名（「ビプレッソ錠 50 mg」他）については、リスクマネジメントの観点から徐放性製剤である旨が明確になるよう申請者に変更を指示したところ、申請者より「ビプレッソ徐放錠 50 mg、同徐放錠 150 mg」に変更する旨の説明がなされ、機構は了承した。

1.1 用法・用量について

専門協議では、本剤の開始用量を 50 mg/日とし、2 日以上の間隔をあけて 150 mg/日に増量した後、さらに 2 日以上の間隔をあけて 300 mg/日に増量すること、本剤の推奨用量を 300 mg/日とすること、いずれも就寝前投与とすることが適切であるとの機構の考え（審査報告 (1) 7.R.4）は専門委員から支持された。また専門協議では、用法・用量に空腹時投与を規定することの必要性は支持されたが、「空腹時」と記載した場合に具体的な投与時期が不明確である、「就寝前」と「空腹時」が併記されることには違和感がある等の意見が示され、用法・用量を以下のように整備することが適切とされた。以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人にはクエチアピンとして 1 回 50 mg より投与を開始し、2 日以上の間隔をあけて 1 回 150 mg へ増量する。その後、さらに 2 日以上の間隔をあけて、推奨用量である 1 回 300 mg に増量する。なお、いずれも 1 日 1 回就寝前とし、食後 2 時間以上あけて経口投与すること。

1.2 安全性について

専門協議では、QT/QTc 間隔延長の発現リスク、自殺関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスク、離脱症状の発現リスク並びに漸減の必要性について添付文書で注意喚起を行うこと、臍

炎について添付文書の「その他の副作用」に追加すること、高血圧クリーゼ、尿閉及び排尿困難について現時点で注意喚起しないことに問題はないとの機構の考え（審査報告（1）3.R.1、6.R.4、及び 7.R.2）は、専門委員から支持された。なお、頻脈及び高血圧が発現する可能性について、機構において更なる検討を行った結果、心血管系への影響については添付文書で既に一定の注意喚起が行われていることから、添付文書の「その他の副作用」に頻脈及び高血圧を追記することで、新たな注意喚起は不要と判断した。

以上を踏まえ機構は、本剤の添付文書を整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の 7.R.6 における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 34 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 35 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 34 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡 ・ 低血糖 ・ 悪性症候群 ・ 横紋筋融解症 ・ 痙攣 ・ 無顆粒球症・白血球減少 ・ 肝機能障害・黄疸 ・ 麻痺性イレウス ・ 遅発性ジスキネジア ・ 肺塞栓症・深部静脈血栓症 ・ 離脱症候 ・ 脂質代謝異常	・ 自殺念慮・自殺行動 ・ 敵意・攻撃性 ・ 尿閉 ・ QT 延長 ・ 膵炎	なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性		

表 35 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材の作成と提供 ・ 患者向け資材の作成と提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項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。

申請者は双極性障害におけるうつ症状を有する患者を対象として、表 36 に示す使用成績調査を実施することを説明した。

表 36 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	双極性障害におけるうつ症状を有し、過去にクエチアピンフマル酸塩製剤を投与されたことがない患者
観察期間	12 週間
予定症例数	300 例
主な調査項目	・ 患者背景（性別、年齢、体重、初発エピソードの発症時期、過去 12 カ月以内のエピソード回数、既往症・合併症、肝・腎機能障害の程度等） ・ 本剤の投与方法（1 日投与量、1 日投与回数、投与量変更理由等） ・ 前治療薬、併用薬、併用療法 ・ 全般改善度、Montgomery-Åsberg うつ病評価尺度 ・ 有害事象の発現状況 ・ 臨床検査値、バイタルサイン、体重

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
8	脚注 3)	セロトニン受容体 (5-HT ₁ 、5-HT _{1A} 、5-HT _{1B} 、5-HT _{2A} 、5-HT _{2B} 、5-HT _{2C} 、5-HT ₃ 、5-HT ₄ 、5-HT _{5A} 、5-HT ₆)	セロトニン受容体 (5-HT _{1A} 、5-HT _{1B} 、5-HT _{2A} 、5-HT _{2B} 、5-HT _{2C} 、5-HT ₃ 、5-HT _{5A} 、5-HT ₆)
19	14	高齢患者対象の薬物動態試験（CTD 5.3.3.3-1: CL-0002 試験）では漸増中の薬物動態評価を行わなかったものの、朝食の 2 時間以上後	高齢患者対象の薬物動態試験（CTD 5.3.3.3-1: CL-0002 試験）では朝食の 2 時間以上後
24	脚注 30)	継続投与期 1 週時に下記の 1～3 を全て満たす場合、又は継続投与期 1 週時に来院せず	継続投与期 1 週時に下記の 1～3 を全て満たす場合、又は継続投与期 1 週時に増量せず
25	下から 9	本剤 150 mg/日/本剤群で拡張期血圧低下（2 例）	本剤 150 mg/日/本剤群で収縮期血圧低下（2 例）
30	12	JAMA 2010; 303: PLoS Med 47-53、PLoS Med 2008; 5: 261-8	JAMA 2010; 303: 47-53、PLoS Med 2008; 5: 260-8

3. 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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1⁵⁶⁾、CTD 5.3.5.1-1.1、CTD 5.3.5.2-1⁵⁷⁾、CTD 5.3.5.2-1.1、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

56) 承認申請時に提出された国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1.1: CL-0021 試験）の 28 週投与時の試験報告書

57) 承認申請時に提出された高齢患者を対象とした長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1.1: CL-0022 試験）の 28 週投与時の試験報告書

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（条件付併用可能薬に係る規定の不遵守）

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法及び用量を以下のように整備し、以下の効能又は効果で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新効能・新剤形医薬品に該当することから再審査期間は4年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

〔効能又は効果〕	双極性障害におけるうつ症状の改善
〔用法及び用量〕	通常、成人にはクエチアピンとして1回50mgより投与を開始し、2日以上の間隔をあけて1回150mgへ増量する。その後、さらに2日以上の間隔をあけて、推奨用量である1回300mgに増量する。なお、いずれも1日1回就寝前とし、食後2時間以上あけて経口投与すること。
〔承認条件〕	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上