

審議結果報告書

平成 24 年 2 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23年3月3日

[審 議 結 果]

平成 24 年 1 月 27 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 24 年 1 月 19 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 23 年 3 月 3 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]	(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 24 年 1 月 19 日

[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 23 年 3 月 3 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。なお、年齢、性別、病型及び急速交代型の有無等の患者背景と有効性及び安全性の関係、気分安定薬又は抗うつ薬の併用時の有効性及び安全性、体重及び耐糖能に及ぼす影響（摂食行動の変化を含む）、錐体外路症状、血中プロラクチン値の変動に関連する有害事象、躁転に関連する有害事象、自殺又は他害行為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及びうつ症状の改善
(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。
なお、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。
双極性障害におけるうつ症状の改善:
通常、成人にはオランザピンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与により開始し、その後 1 日 1 回 10 mg に増量する。なお、いずれも就寝前に投与することとし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。
(下線部今回変更、追加)

審査報告 (1)

平成 23 年 11 月 24 日

I. 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 23 年 3 月 3 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]	統合失調症、双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善 (下線部今回追加)
[申 請 時 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。 <u>双極性障害におけるうつ症状の改善:</u> <u>通常、成人にはオランザピンとして 5 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 を経口投与する。維持量は年齢、症状に応じ適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。</u> (下線部今回追加)

II. 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。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、双極性障害のうつ症状を呈する患者では、脳内におけるセロトニン (5-HT) 代謝物濃度の低下等からセロトニン神経系の異常が示唆され、ノルアドレナリン (NA) 及びドパミン (DA) 神経系の活性の低下も示唆されており (Yatham LN et al, *J Clin Psychiatry*, 66: 40-48, 2005)、本薬の薬理作用である 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用並びに大脳皮質前頭前野の NA 及び DA 遊離作用が抗うつ作用に寄与すると考えられていること、現時点では適切な双極性障害モ

デル動物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いない。また、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

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、2000年12月に「統合失調症」を効能・効果として承認されており、2010年10月に「双極性障害における躁症状の改善」に対する効能・効果が追加承認されている。

海外では、2011年10月現在、本剤は114の国又は地域で統合失調症の効能・効果で承認されている。双極性障害におけるうつ症状の改善に係る効能・効果について、本剤の単独治療が承認されている国又は地域はないが、本剤と Fluoxetine (FLX) の併用療法又は本薬と FLX の配合剤が米国を含む11の国又は地域で承認されている。その他、双極性障害における躁症状について105の国又は地域、双極性障害の維持治療について68の国又は地域で承認されている。なお、本邦において双極性障害におけるうつ症状の効能・効果を有する薬剤はないが、うつ病・うつ状態の効能・効果を有する薬剤として選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI) (パロキセチン塩酸塩水和物 (パキシル[®]錠)、フルボキサミンマレイン酸塩 (ルボックス[®]錠等)、塩酸セルトラリン (ジェイゾロフト[®]錠) 及びエスシタロプラムシュウ酸塩 (レクサプロ[®]錠)) 等がある。

双極性障害のうつ症状に対する開発について、本邦においては、2007年8月から臨床試験が開始され、今般申請者は、双極性障害におけるうつ症状に対する本剤の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承認申請を行った。

2. 臨床に関する資料

(i) 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 I 型障害の大うつ病エピソードの患者を対象とした国際共同試験 (5.3.5.1.1: HGMP 試験) 及び国内臨床試験 (5.3.5.2.1: HGMS 試験) の成績が提出され、海外臨床試験 (5.3.5.1.2: HGGY 試験 (試験 1 及び 2)) の成績も提出された。なお、以下においては主要な試験として HGMP 試験 (5.3.5.1.1) 及び HGMS 試験 (5.3.5.2.1) の概略を記載する。

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: HGMP 試験<2007年8月～2010年7月>)

DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, Text Revision) により現在、双極 I 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 510 例: 本剤群 340 例及びプラセボ群 170 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (二重盲検期) 及び継続投与例を対象に非盲検非対照試験 (非盲検継続投与期) が日本、中国、韓国、台湾及び米国の 5 つの国又は地域の 64 施設 (日本 28 施設、中国 12 施設、韓国 6 施設、台湾 6 施設及び米国 12 施設) で実施された。

用法・用量は、二重盲検期では本剤 5～20 mg (5 mg を開始用量として 1 週間以内に 10 mg に増量し、以後の増減幅は 5 mg¹⁾) 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に経口投与すると設定され、投与期間は 6 週間

¹⁾ 安全性に問題がなく、CGI-BP (うつ病) スコアが 4 (中等度) ～7 (最重症) の場合は原則として増量し、治療薬の増量が有害事象

と設定された。また、非盲検継続投与期では二重盲検期完了例を対象として、本剤 5~20 mg (1 週間の用量調節期 (二重盲検下) を経て 5 mg で開始し、増減幅は 5 mg) を 1 日 1 回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。

二重盲検期では、総投与症例 514 例 (プラセボ群 171 例及び本剤群 343 例) 全例が ITT (Intent-to-Treat) 集団であり、有効性及び安全性解析対象であった。また、非盲検継続投与期では、二重盲検期を完了した 389 例 (二重盲検期の投与群: 本剤群 267 例及びプラセボ群 122 例) 全例が非盲検継続投与期に移行し、全例が ITT 集団であり、有効性及び安全性解析対象であった。

二重盲検期の ITT 集団における最終評価時の 1 日投与量 (平均値 ± 標準偏差) は 11.9 ± 5.2 mg であり、1 日投与量の分布は 0 mg 1.7 % (6/343 例)、5 mg 19.5 % (67/343 例)、10 mg 35.9 % (123/343 例)、15 mg 25.9 % (89/343 例)、20 mg 16.6 % (57/343 例)、30 mg 0.3 % (1/343 例) であった。また、非盲検継続投与期における最終評価時の ITT 集団における 1 日投与量 (平均値 ± 標準偏差) は 9.5 ± 5.2 mg であり、1 日投与量の分布は 0 mg 0.3 % (1/383 例)、5 mg 45.2 % (173/383 例)、10 mg 32.6 % (125/383 例)、15 mg 9.7 % (37/383 例)、20 mg 12.0 % (46/383 例)、35 mg 0.3 % (1/383 例) であった。

主要評価項目である二重盲検期の ITT 集団での最終評価時における MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) 合計点のベースラインからの変化量は表 1 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた ($p = 0.018$ 、投与群及び地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析)。

表 1 二重盲検期の最終評価時における MADRS 合計点のベースラインからの変化量及びその群間差 (ITT, LOCF)

投与群	評価例数	MADRS 合計点			プラセボ群との対比較 ^{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
プラセボ群	169	28.69 ± 6.33	16.98 ± 10.21	-11.71 ± 11.09	-2.15 [-3.93, -0.36]	0.018
本剤群	339	29.36 ± 5.71	15.10 ± 9.79	-14.26 ± 9.73		

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群及び地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

また、非盲検継続投与期における MADRS 合計点の推移は、表 2 のとおりであった。

表 2 非盲検継続投与期の MADRS 合計点の推移 (ITT, OC)

評価時期	ベースライン(6週)	12 週	24 週	最終評価時
評価例数	385	349	295	385
MADRS 合計点	14.00 ± 9.05	10.10 ± 8.37	7.61 ± 7.20	9.59 ± 8.99
ベースラインからの変化量		-3.76 ± 8.50	-6.34 ± 9.43	-4.41 ± 10.35

平均値 ± 標準偏差

二重盲検期における有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 54.4 % (93/171 例)、本剤群 69.7 % (239/343 例) に認められた。死亡は認められなかったが、その他の重篤な有害事象はプラセボ群 7 例 (双極 I 型障害 2 例、うつ病、自殺念慮、不眠症・不安、抑うつ症状・自殺念慮及び妊娠時の薬物曝露各 1 例)、本剤群 6 例 (双極 I 型障害、麻痺、胆嚢炎、自殺念慮、膵炎及び高血圧各 1 例) に認められ、プラセボ群の双極 I 型障害 1 例、うつ病、不眠症・不安及び抑うつ症状・自殺念慮については因果関係は否定されていない。

二重盲検期における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 36.8 % (63/171 例)、本剤群 55.7 % (191/343 例) に認められ、主な事象は、体重増加 (プラセボ群 6 例、本剤群 54 例)、傾眠 (プラセボ群 10 例、本剤群 52 例)、食欲亢進 (プラセボ群 4 例、本剤群 41 例)、

の発現の原因になる場合又は CGI-BP (うつ病) スコアが 1 (正常) ~ 3 (軽症) の場合には増量しないことと設定された。なお、安全性に問題がある場合には減量することと設定されたが、減量幅に関する規定は設定されていない。

鎮静（プラセボ群 4 例、本剤群 24 例）等であった。

二重盲検期におけるバイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）²⁾ について、拡張期血圧（坐位）低値（プラセボ群 2 例、本剤群 6 例）、拡張期血圧（坐位）高値（プラセボ群 4 例、本剤群 1 例）、収縮期血圧（坐位）低値（プラセボ群 7 例、本剤群 12 例）、脈拍数（坐位）高値（プラセボ群 2 例、本剤群 1 例）、体温高値（プラセボ群 0 例、本剤群 1 例）が認められた。

二重盲検期における心電図³⁾ について、PR 間隔高値（プラセボ群 0 例、本剤群 1 例）、QRS 間隔高値（プラセボ群 9 例、本剤群 16 例）、QT 間隔高値（プラセボ群 2 例、本剤群 2 例）が認められた。

非盲検継続投与期における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、56.0% (218/389 例) に認められた。死亡は 2 例（自殺既遂 2 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は 12 例（自殺企図 2 例、脳梗塞、麻痺、虫垂炎、双極 I 型障害、膵炎・胆道障害、高血圧・幻聴、自殺念慮、うつ病、適応障害及び躁病各 1 例）に認められ、麻痺、双極 I 型障害及び躁病については因果関係は否定されていない。

非盲検継続投与期における因果関係が否定されなかった有害事象は、38.3% (149/389 例) に認められ、主な事象は、体重増加 62 例、食欲亢進及び傾眠各 15 例、過眠症 12 例、ALT 上昇 10 例等であった。

非盲検継続投与期におけるバイタルサイン（血圧、心拍数及び体温）²⁾ について、拡張期血圧（坐位）低値及び高値各 3 例、収縮期血圧（坐位）低値 6 例が認められた。

非盲検継続投与期における心電図³⁾ について、PR 間隔高値 7 例、QRS 間隔高値 30 例、QT 間隔高値 10 例、心拍数高値 1 例が認められた。

以上より申請者は、双極 I 型障害の大うつ病エピソードの患者に対して、二重盲検期（6 週間）において本剤のプラセボに対する優越性が検証され、安全性についても大きな問題はないと考えること、非盲検継続投与期（18 週間）においても本剤の有効性は示唆され、安全性についても大きな問題はない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: HGMS 試験<2008 年 3 月～2010 年 9 月>)

DSM-IV-TR により現在、双極 I 型障害の大うつ病エピソードと診断された患者（新規症例）及び HGMP 試験（5.3.5.1.1）の非盲検継続投与期完了症例（継続症例）（目標症例数 100 例）を対象に、本剤を長期投与したときの有効性及び安全性を検討するため、日本人症例を対象とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5～20 mg（新規症例では 5 mg を開始用量、継続症例では HGMP 試験（5.3.5.1.1）における最終用量を開始用量とし、患者の症状に応じて 5 mg の増減幅で増減⁴⁾）を 1 日 1 回就寝時に経口投与すると設定された。投与期間は新規症例では 48 週間、継続症例では 24 週間と設定された。

総投与症例 101 例（新規症例 20 例、継続症例 81 例）全例が FAS（Full Analysis Set）であり、有効性及び安全性解析対象であった。

FAS における最終評価時の本剤の 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、新規症例で 5.3 ± 1.1 mg、継続症例で 8.2 ± 4.4 mg であり、1 日投与量の分布は新規症例で 5 mg 95.0% (19/20 例)、10 mg 5.0% (1/20

²⁾ 本項においては、異常変動の基準に合致した症例の割合について記載しており、認められた変動が臨床的に問題となる場合には有害事象として集計されている。

³⁾ 本項においては、臨床的に重要な心電図異常と判定された症例（本剤投与により新たに認められた事象）について記載しており、認められた所見が臨床的に問題となる場合には、有害事象として集計されている。

⁴⁾ 安全性の問題により減量する場合の減量幅については規定されていない。

例)、継続症例で 5 mg 56.8 % (46/81 例)、10 mg 27.2 % (22/81 例)、15 mg 11.1% (9/81 例)、20 mg 4.9 % (4/81 例) であった。

有効性評価項目である FAS での MADRS 合計点の推移は表 3 のとおりであった。

表 3 MADRS 合計点の推移 (FAS)

評価時期	新規症例	継続症例
ベースライン	16.5 ± 9.0 (20)	8.6 ± 7.2 (81)
12 週	9.9 ± 8.7 (14)	8.7 ± 8.1 (73)
24 週	10.6 ± 9.6 (11)	6.9 ± 6.8 (65)
36 週	8.3 ± 8.1 (7)	
48 週	7.3 ± 9.5 (6)	
最終評価時 (LOCF)	10.7 ± 9.8 (20)	8.3 ± 9.8 (81)

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、新規症例 100.0 % (20/20 例)、継続症例 58.0 % (47/81 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新規症例 1 例 (急性胆嚢炎・急性膵炎)、継続症例 1 例 (抑うつ症状) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

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、新規症例 90.0 % (18/20 例)、継続症例 28.4 % (23/81 例) に認められ、主な事象は、体重増加 (新規症例 14 例、継続症例 4 例)、食欲亢進 (新規症例 9 例、継続症例 0 例)、傾眠 (新規症例 4 例、継続症例 2 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、心拍数及び体温)²⁾ について、拡張期血圧 (坐位) 低値 (新規症例 2 例、継続症例 3 例)、拡張期血圧 (坐位) 高値 (新規症例 1 例、継続症例 0 例)、収縮期血圧 (坐位) 低値 (新規症例 2 例、継続症例 2 例)、脈拍数 (坐位) 低値 (新規症例 0 例、継続症例 1 例)、脈拍数 (坐位) 高値 (新規症例 0 例、継続症例 1 例) が認められた。

心電図³⁾ について、PR 間隔高値 (新規症例 1 例、継続症例 2 例)、QRS 間隔高値 (新規症例 1 例、継続症例 13 例)、QT 間隔高値 (新規症例 0 例、継続症例 1 例) が認められた。

以上より申請者は、双極 I 型障害の大うつ病エピソードの患者において、本剤長期投与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いと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 国際共同試験 (5.3.5.1.1: HGMP 試験) による評価について

1) 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、HGMP 試験 (5.3.5.1.1) は国際共同試験 (日本、中国、韓国、台湾及び米国) として実施されているが、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、内因性要因について、本剤の代謝には主に UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A4、フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) 3 及び CYP1A2 が関与すると推定されているが、UGT1A4 については、本剤の薬物動態に影響を与える遺伝多型について民族差の報告はなされていないこと、FMO3 については、遺伝多型に民族差が存在すると報告されているものの (Mao M et al, *Pharmacogenomics*, 10: 1447-1455, 2009)、発現量に個体差が認められていることから (Nagashima S et al, *Drug Metab Pharmacokinet*, 24: 218-225, 2009)、本剤の薬物動態に重要な影響を及ぼすものではないと考えることを説明した。また申請者は、CYP1A2 についても遺伝多型に民族差が報告されているが、喫煙等種々の要因によって発現量の変動し大きな個体差が存在すると推定されることから、遺伝多型の民族差が本剤の代謝に与える影響は小さいと考えることを説明した。その上で申請者は、日本人及び外国人健康成人に

おける薬物動態に大きな差異は認められておらず（統合失調症承認申請時資料へ-32: HGAX 試験）、日本人及び外国人統合失調症患者を対象とした母集団薬物動態解析（日本人 113 例、白人 706 例、アフリカ系 110 例、ラテンアメリカ系 44 例、東南アジア/東アジア系 14 例、西アジア系 5 例、その他の人種 31 例）において、本剤の薬物動態に対する人種の影響は大きくないものと考えられたことを説明した。また申請者は、HGMP 試験（5.3.5.1.1）における地域別の患者背景を比較した結果、日本では他の地域と比較してベンゾジアゼピン系抗不安薬/睡眠薬を併用した患者が多い傾向、米国では他の地域と比較して体重が重く、発症年齢がやや若い傾向が認められ、メラニコリー型の特徴を有する患者の割合には地域間でばらつきが認められる等の差異があったが、これらの因子は本剤の有効性評価に大きな影響を及ぼすものではないと考えること（「(2) 本剤の有効性について、2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について」の項参照）を説明した。

次に申請者は、外因性の民族的要因について、HGMP 試験（5.3.5.1.1）開始時（2007 年 8 月）には、双極性障害のうつ症状に対し日本及び中国では適応を有する薬剤は存在していなかったが、韓国ではクエチアピン、台湾ではラモトリギン、米国では本薬と Fluoxetine の配合剤が承認されていたこと、気分安定薬として、いずれの地域においても炭酸リチウム及びカルバマゼピンが承認されており、その他にバルプロ酸ナトリウム又はラモトリギンが承認されている地域があったことを説明した上で、これらの薬剤が前治療薬として用いられている場合には、その影響を最小限とするため、ウォッシュアウト期間を設定したことを説明した。また申請者は、双極性障害の診断について、米国、中国、韓国及び台湾の専門施設では DSM-IV-TR の使用が浸透しており、本邦でも大学病院等では DSM-IV-TR の使用が一般化しつつあったことを説明した上で、HGMP 試験（5.3.5.1.1）の実施にあたっては、構造化診断面接である M.I.N.I.（Mini-International Neuropsychiatric Interview）により診断を行うこととし、参加医師間の診断一致率を高めるために講習会を実施したことを説明した。さらに申請者は、本試験で使用する評価尺度（MADRS、HAM-D-17（Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression）、YMRS（Young Mania Rating Scale）、DIEPSS（Drug Induced Extra-Pyramidal Symptom Scale）等）については、すべての治験担当医師を対象として評価方法に関するトレーニングを実施し、患者もしくは模擬患者の診察場面を収録した同一のビデオを視聴して実際に採点を行ったこと、特に MADRS 及び HAM-D17 については、標準点数として定められた範囲内の評点がつけられるようになるまでトレーニングを反復し、評価の統一を図ったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、内因性及び外因性の民族的要因について、試験に参加した地域間で大きな差異はなく、HGMP 試験（5.3.5.1.1）は国際共同試験として適切に実施されたと考えることを説明した。

2) 国際共同試験における有効性及び安全性の地域間での異同について

機構は、HGMP 試験（5.3.5.1.1）における各地域間での有効性及び安全性の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、HGMP 試験（5.3.5.1.1）の二重盲検期での最終評価時における MADRS 合計点のベースラインからの変化量について、地域別の解析結果は表 4 のとおりであり、日本での結果は試験全体と同様の傾向が認められたことを説明した。

表4 HGMP 試験 (5.3.5.1.1) における地域別の MADRS 合計点のベースラインからの変化量 (ITT、LOCF)

地域	投与群	評価例数	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 ^{a)} [95%信頼区間]
全体	プラセボ群	169	28.69 ± 6.33	16.98 ± 10.21	-11.71 ± 11.09	-2.15 ^{b)}
	本剤群	339	29.36 ± 5.71	15.10 ± 9.79	-14.26 ± 9.73	[-3.93, -0.36]
日本	プラセボ群	52	28.62 ± 8.01	18.10 ± 11.59	-10.52 ± 13.33	-4.26
	本剤群	104	29.00 ± 6.15	13.99 ± 9.73	-15.01 ± 9.33	[-7.63, -0.89]
中国	プラセボ群	70	29.19 ± 5.29	16.87 ± 9.74	-12.31 ± 10.08	-1.05
	本剤群	136	29.66 ± 4.97	16.01 ± 9.38	-13.65 ± 9.58	[-3.75, 1.65]
韓国	プラセボ群	10	30.50 ± 6.43	17.40 ± 10.19	-13.10 ± 8.82	2.33
	本剤群	20	25.65 ± 6.18	16.30 ± 8.04	-9.35 ± 7.28	[-4.24, 8.90]
台湾	プラセボ群	9	26.78 ± 5.52	19.78 ± 11.14	-7.00 ± 11.06	-5.62
	本剤群	19	31.74 ± 7.96	16.05 ± 10.86	-15.68 ± 11.70	[-15.10, 3.85]
米国	プラセボ群	28	27.57 ± 5.41	14.14 ± 8.24	-13.43 ± 9.65	-0.99
	本剤群	60	29.80 ± 5.05	14.25 ± 10.95	-15.55 ± 10.45	[-5.59, 3.62]

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

b) 投与群及び地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

次に申請者は、HGMP 試験 (5.3.5.1.1) における主な有害事象の地域別の発現率は表 5 及び表 6 のとおりであり、日本とその他の地域での発現状況は、中国における有害事象発現率が低かったこと及び台湾では高度の有害事象の発現率が高かったことを除き大きく異ならなかったことを説明した。なお申請者は、中国で有害事象発現率が低い傾向が認められた理由は不明であること、台湾では症例数が少なかったことから重度の有害事象の発現率が偶発的に高くなったと考えられることを説明した上で、認められた有害事象は地域間で類似していること、ほとんどの事象が軽度から中程度の事象であり、台湾以外の地域で重度の事象が偏る傾向は認められなかったことから、各地域間で本剤の安全性プロファイルに大きな差異はないと考えることを説明した。

表5 HGMP 試験 (5.3.5.1.1) の二重盲検期における地域別の主な有害事象

	日本		中国		韓国		台湾		米国	
	P 群	本剤群	P 群	本剤群	P 群	本剤群	P 群	本剤群	P 群	本剤群
評価例数	52	104	70	140	10	20	9	19	30	60
有害事象	59.6 (31)	87.5 (91)	38.6 (27)	45.0 (63)	80.0 (8)	95.0 (19)	66.7 (6)	73.7 (14)	70.0 (21)	86.7 (52)
体重増加	1.9 (1)	28.8 (30)	2.9 (2)	6.4 (9)	0	20.0 (4)	11.1 (1)	15.8 (3)	6.7 (2)	21.7 (13)
傾眠	13.5 (7)	38.5 (40)	4.3 (3)	3.6 (5)	0	10.0 (2)	0	5.3 (1)	3.3 (1)	18.3 (11)
食欲亢進	3.8 (2)	16.3 (17)	1.4 (1)	3.6 (5)	0	30.0 (6)	11.1 (1)	10.5 (2)	0	26.7 (16)
鎮静	0	0	0	0	10.0 (1)	60.0 (12)	0	5.3 (1)	10.0 (3)	26.7 (16)
鼻咽頭炎	3.8 (2)	14.4 (15)	0	2.1 (3)	20.0 (2)	5.0 (1)	11.1 (1)	0	3.3 (1)	8.3 (5)
口内乾燥	0	2.9 (3)	1.4 (1)	3.6 (5)	20.0 (2)	10.0 (2)	0	10.5 (2)	10.0 (3)	10.0 (6)
頭痛	1.9 (1)	2.9 (3)	0	1.4 (2)	20.0 (2)	0	0	10.5 (2)	16.7 (5)	13.3 (8)

発現率 (%) (発現例数)

P 群: プラセボ群

表6 HGMP 試験 (5.3.5.1.1) の非盲検継続投与期における地域別の主な有害事象

	日本	中国	韓国	台湾	米国
評価例数	127	156	24	18	64
有害事象	73.2 (93)	37.2 (58)	66.7 (16)	61.1 (11)	62.5 (40)
体重増加	26.8 (34)	11.5 (18)	20.8 (5)	22.2 (4)	9.4 (6)
傾眠	11.0 (14)	0	0	0	4.7 (3)
食欲亢進	7.9 (10)	0	4.2 (1)	0	6.3 (4)
鼻咽頭炎	10.2 (13)	0.6 (1)	4.2 (1)	0	7.8 (5)
頭痛	2.4 (3)	0.6 (1)	0	5.6 (1)	7.8 (5)

発現率 (%) (発現例数)

以上 1) 及び 2) を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因について、国内外で大きな差異はないと考えられること、双極 I 型障害における大うつ病エピソードの診断及び臨床評価について、評価者間で可能な限り統一化できるよう対策を講じて試験を実施したこと、実施された国際共同試験の結果から、MADRS 合計点のベースラインからの変化量について

全体集団と日本人集団で同様の傾向が認められ、安全性についても地域間で大きな差異はないと考えられることから、これらの国際共同試験成績をもとに、日本人における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、国際共同試験として実施された HGMP 試験 (5.3.5.1.1) において、本剤の有効性は検証されており、日本人集団における MADRS 合計点のベースラインからの変化量は全体集団と同様の傾向にあること、安全性については日本人で発現率が高い有害事象が認められるものの、地域間で発現傾向が大きく異なるものではないと考えることから、実施された HGMP 試験成績をもとに日本人における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

(2) 本剤の有効性について

1) 海外における開発の経緯と HGMP 試験 (5.3.5.1.1) のデザインの適切性について

機構は、海外において本薬と Fluoxetine (FLX) の配合剤 (OFC) 及び本剤と FLX の併用療法は双極性障害のうつ症状に対する効能・効果を有するが、本剤の単剤治療は適応を有していないことから、海外における本剤単剤の開発の経緯を説明し、併せて本剤単剤での有効性について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、双極 I 型障害の大うつ病エピソードの患者を対象に、本剤 5~20 mg 及び OFC (本薬 6 mg 及び FLX 25 mg~本薬 12 mg 及び FLX 50 mg) の有効性及び安全性の検討を目的として、海外臨床試験 (5.3.5.1.2: HGGY 試験 (試験 1 及び 2)) が実施されたが、投与 8 週間における MADRS 合計点のベースラインからの変化量は表 7 のとおりであり、当該試験結果に基づき FDA と議論を行った結果、OFC については一貫した結果が得られているとの結論に至ったものの、本剤単剤については有効性に関するデータが不十分であると判断されたことから、OFC についてのみ承認申請を行ったことを説明した。

表 7 投与 8 週間における MADRS 合計点のベースラインからの変化量 (5.3.5.1.2: HGGY 試験) (ITT)

投与群	MADRS 合計点			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
	ベースライン	投与 8 週間後	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p 値
試験 1					
プラセボ群	31.21 ± 5.67 (181)	14.32 ± 9.74 (72)	-16.97 ± 9.22	-	-
本剤群	32.35 ± 6.31 (182)	14.64 ± 10.19 (91)	-17.33 ± 11.31	-1.10 [-3.79, 1.59]	0.422
OFC 群	29.88 ± 5.04 (40)	9.96 ± 9.20 (27)	-19.44 ± 10.12	-5.46 [-9.45, -1.46]	0.008
試験 2					
プラセボ群	31.42 ± 6.55 (174)	15.29 ± 11.24 (79)	-15.19 ± 11.16	-	-
本剤群	32.78 ± 6.05 (169)	13.37 ± 9.71 (101)	-18.73 ± 10.02	-5.14 [-7.67, -2.60]	<0.001
OFC 群	31.69 ± 6.83 (42)	12.58 ± 8.92 (31)	-19.35 ± 8.51	-7.77 [-11.49, -4.05]	<0.001

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 投与群、施設、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル

その上で申請者は、試験 1 で本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められなかった要因について、HGGY 試験 (5.3.5.1.2) においては治験薬最終投与日から 5 日以上後に最終評価が実施された症例 (不遵守例⁵⁾) が存在し、試験 1 においては試験 2 と比較して不遵守例が多く含まれていたこと (試験 1: 10 例 (プラセボ群 4 例、本剤群 6 例、OFC 群 0 例)、試験 2: 4 例 (プラセボ群 2 例、本剤群 1 例、OFC 群 1 例)) を説明した。また申請者は、これらの観測値を除外した結果は表 8 のとおりであり、試験 1 における本剤群とプラセボ群との群間差は大きくなったことから、当該症例における有効性評価が影響した可能性があることを説明し、試験 2 と同様の傾向が認められていることを踏

⁵⁾ HGGY 試験 (5.3.5.1.1) においては、服薬不遵守の定義の一つとして、「治験薬を連続 5 日間服薬していない」と規定していたことから、最終投与から 4 日を超えて評価された症例が「不遵守例」と定義された。

まえると、本剤の双極性障害のうつ症状に対する有効性を否定するものではないと考えることを説明した。

表8 不遵守例を除外した場合の投与8週後におけるMADRS合計点のベースラインからの変化量 (5.3.5.1.2: HGGY 試験)

投与群	MADRS 合計点			プラセボ群との 群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
	ベースライン	投与8週後	ベースライン からの変化量	
試験1				
プラセボ群	31.21 ± 5.67 (181)	14.32 ± 9.74 (72)	-16.97 ± 9.22	-
本剤群	32.35 ± 6.31 (182)	14.43 ± 10.06 (90)	-17.48 ± 11.28	-1.39 [-4.08, 1.30]
OFC 群	29.88 ± 5.04 (40)	9.96 ± 9.20 (27)	-19.44 ± 10.12	-5.57 [-9.56, -1.58]
試験2				
プラセボ群	31.42 ± 6.55 (174)	15.29 ± 11.24 (79)	-15.19 ± 11.16	-
本剤群	32.78 ± 6.05 (169)	13.37 ± 9.71 (101)	-18.73 ± 10.02	-5.12 [-7.66, -2.58]
OFC 群	31.69 ± 6.83 (42)	12.58 ± 8.92 (31)	-19.35 ± 8.51	-7.71 [-11.44, -3.99]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 投与群、施設、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル

機構は、HGGY 試験 (5.3.5.1.2) の試験1において本剤の有効性が検証されなかった要因について、HGMP 試験 (5.3.5.1.1) の立案に際しどのように考慮されたのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、HGGY 試験 (5.3.5.1.2) の試験1においては、二重盲検期6週から8週にかけて、MADRS 合計点のベースラインからの変化量の群間差が小さくなり、投与8週後に統計学的な有意差が認められなかったが、その要因は、上述の通り評価時期の不遵守例が存在したこと、また当該試験においては、症状の改善が認められないと判断された症例が二重盲検期完了前に試験を中止し、非盲検継続投与期へ移行することを許容していたが、試験1と2では中止率が異なっていた (試験1: プラセボ群 64.2% (124/193 例)、本剤群 55.5% (106/191 例)、試験2: プラセボ群 58.7% (108/184 例)、本剤群 47.5% (85/179 例)) こと等が複合的に影響したことによる可能性が考えられるが、明確な理由については不明であることを説明した。その上で申請者は、HGGY 試験 (5.3.5.1.2) の各試験においては、投与1週目からプラセボ群と比較して本剤群でMADRS合計点の統計学的に有意な減少が認められ、本剤投与6週後までに50%以上の症例が寛解 (MADRS合計点が12点以下に減少) に達していること、双極性障害のうつ症状を呈する患者における自殺の危険性を考慮し、プラセボの投与期間は可能な限り短くするのが望ましいと考えたことから、HGMP 試験 (5.3.5.1.1) の二重盲検期の投与期間を6週間と設定し、より適切な有効性評価が可能となるよう、評価時期逸脱を防止する規定を設けたこと、非盲検継続投与期への早期移行を認めないこと等の対応を施したことを説明した。

機構は、HGGY 試験 (5.3.5.1.2) の試験1においては本剤のプラセボに対する優越性は検証されていないものの、その要因に関する検討内容及び試験2の結果等を踏まえると、HGGY 試験 (5.3.5.1.2) の成績について、本剤の有効性を否定するものではないとの申請者の見解に大きな問題はないと考える。また機構は、HGGY 試験 (5.3.5.1.2) の成績を踏まえて立案したHGMP 試験 (5.3.5.1.1) の試験デザインについて大きな問題はなく、当該試験において本剤のプラセボに対する優越性は検証されていることから、本剤の有効性は示されたものと判断して差し支えないと考える。

2) 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のある因子について申請者に説明を求めた。

申請者は、HGMP 試験 (5.3.5.1.1) の二重盲検期におけるMADRS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表9のとおりであり、体重が軽い集団、現在のエピソード期間が短い集団においては、それ以外の集団と比較してプラセボ群と本剤群のMADRS合計点の変化量の群間差が小さくなる傾向が認められたが、いずれも本剤の有効性の差異によるものではなく、プラセボ反応

性が高かったことに起因するものであると考えることを説明した。

表9 HGMP 試験 (5.3.5.1.1) における患者背景別の MADRS 合計点のベースラインからの変化量

		MADRS 変化量		群間差 ^{a)}
		プラセボ群	本剤群	[95%信頼区間]
性別	男性	-9.82 ± 10.11 (76)	-13.28 ± 9.56 (137)	-3.42 [-6.04, -0.80]
	女性	-13.26 ± 11.66 (93)	-14.93 ± 9.81 (202)	-1.04 [-3.48, 1.40]
体重	63 kg 未満	-14.47 ± 10.62 (77)	-14.21 ± 9.54 (171)	0.29 [-2.24, 2.83]
	63 kg 以上	-9.40 ± 11.01 (92)	-14.32 ± 9.95 (168)	-3.92 [-6.47, -1.38]
罹病期間	5.5 年未満	-12.59 ± 9.13 (82)	-15.16 ± 9.15 (172)	-2.39 [-4.66, -0.13]
	5.5 年以上	-10.89 ± 12.66 (87)	-13.34 ± 10.24 (167)	-1.62 [-4.29, 1.05]
現在のエピソード	49 日未満	-13.28 ± 11.15 (89)	-13.87 ± 10.58 (162)	-0.73 [-3.32, 1.86]
	49 日以上	-9.96 ± 10.83 (80)	-14.62 ± 8.89 (177)	-4.16 [-6.61, -1.71]
発症年齢	25.5 歳未満	-12.56 ± 11.87 (89)	-13.64 ± 10.08 (165)	-1.22 [-3.82, 1.38]
	25.5 歳以上	-10.76 ± 10.15 (80)	-14.85 ± 9.38 (174)	-3.12 [-5.59, -0.65]
精神病性	なし	-11.63 ± 11.24 (154)	-14.12 ± 9.66 (288)	-2.24 [-4.11, -0.37]
	あり	-12.53 ± 9.78 (15)	-15.08 ± 10.19 (51)	-2.85 [-9.31, 3.60]
メランコリー型	なし	-11.70 ± 11.44 (57)	-12.61 ± 9.97 (93)	-0.98 [-4.22, 2.27]
	あり	-11.71 ± 10.96 (112)	-14.89 ± 9.58 (246)	-2.78 [-4.93, -0.64]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 投与群及び地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

機構は、HGMP 試験 (5.3.5.1.1) においては、急速交代型の患者は除外されていることから、急速交代型の患者における本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、HGGY 試験 (5.3.5.1.2) には急速交代型の患者が組み入れられており、投与 8 週間における MADRS 合計点のベースラインからの変化量について、急速交代型及びそれ以外の患者での結果は表 10 のとおりであり、試験 1 の急速交代型の患者においては、プラセボ群と比較して本剤群での変化量が小さかったが、その主な理由として、急速交代型の患者ではプラセボに対する反応性が高く、本剤に対する反応性が若干低かったことが影響したと考えられるが、本剤の有効性を否定するものではないと考えることを説明した。

表 10 HGGY 試験 (5.3.5.1.2) における急速交代型及びそれ以外の患者での MADRS 合計点のベースラインからの変化量

		MADRS 変化量		群間差 ^{a)}
		プラセボ群	本剤群	[95%信頼区間]
試験 1	急速交代型	-17.48 ± 8.28 (33)	-13.78 ± 11.17 (32)	3.95 [-0.21, 8.11]
	急速交代型以外	-16.32 ± 10.08 (38)	-19.26 ± 11.14 (57)	-4.34 [-7.98, -0.71]
試験 2	急速交代型	-16.10 ± 9.61 (21)	-18.44 ± 10.36 (25)	-3.81 [-9.11, 1.50]
	急速交代型以外	-14.82 ± 11.83 (57)	-18.83 ± 9.97 (76)	-5.71 [-8.60, -2.81]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 投与群、施設、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル

機構は、本剤の有効性に対する前治療薬又は併用薬の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、HGMP 試験 (5.3.5.1.1) の二重盲検期における MADRS 合計点のベースラインからの変化量について、前治療薬又は併用薬別の解析結果は表 11 のとおりであり、ベンゾジアゼピン系抗不安薬/睡眠薬を前治療薬として使用していなかった集団において、プラセボ群と本剤群の MADRS 合計点の変化量の群間差が小さくなる傾向が認められたが、いずれの集団においてもプラセボ群よりも本剤群で MADRS 合計点の変化量は大きかったことを説明した。

表 11 HGMP 試験 (5.3.5.1.1) における前治療薬・併用薬別の MADRS 合計点のベースラインからの変化量

			MADRS 変化量		群間差 ^{a)}	
			プラセボ群	本剤群	[95%信頼区間]	
前治療薬	SSRI	なし	-12.15 ± 11.04 (128)	-14.43 ± 9.58 (258)	-1.72 [-3.76, 0.33]	
		あり	-10.34 ± 11.26 (41)	-13.73 ± 10.25 (81)	-3.17 [-6.93, 0.59]	
	抗精神病薬	なし	-11.85 ± 10.94 (126)	-14.23 ± 9.83 (252)	-1.92 [-3.98, 0.15]	
		あり	-11.30 ± 11.65 (43)	-14.34 ± 9.50 (87)	-2.45 [-5.92, 1.02]	
	その他の抗うつ薬	なし	-11.81 ± 11.40 (140)	-14.32 ± 9.61 (285)	-2.14 [-4.10, -0.18]	
		あり	-11.21 ± 9.61 (29)	-13.98 ± 10.44 (54)	-1.54 [-5.94, 2.87]	
	気分安定薬	なし	-12.30 ± 11.49 (123)	-14.28 ± 9.16 (242)	-1.37 [-3.43, 0.69]	
		あり	-10.13 ± 9.89 (46)	-14.23 ± 11.09 (97)	-3.35 [-6.97, 0.27]	
	ベンゾジアゼピン系抗不安薬/睡眠薬	なし	-13.60 ± 10.33 (119)	-14.35 ± 9.39 (247)	-0.31 [-2.33, 1.71]	
		あり	-7.22 ± 11.65 (50)	-14.03 ± 10.65 (92)	-6.78 [-10.34, -3.23]	
	併用薬	ベンゾジアゼピン系抗不安薬/睡眠薬	なし	-12.90 ± 10.82 (111)	-14.74 ± 9.37 (240)	-1.66 [-3.74, 0.41]
			あり	-9.43 ± 11.34 (58)	-13.11 ± 10.52 (99)	-2.98 [-6.42, 0.46]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 投与群及び地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

機構は、本剤群においてプラセボ群よりも変化量が小さい集団について、プラセボ反応性が高かったことに起因するものであり本剤の有効性に差異はないと説明されているが、有効性評価の際にはプラセボとの群間差に基づき評価すべきであると考ええる。その上で機構は、部分集団解析に基づく検討から明確に結論付けることは困難であるが、HGMP 試験 (5.3.5.1.1) 及び HGGY 試験 (5.3.5.1.2) における本剤群とプラセボ群の群間差に基づけば、体重、現在のエピソード期間、前治療薬及び急速交代型の有無が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性について否定できないと考えることから、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。なお、他の背景因子については現時点で有効性に影響を与える可能性は小さいと考えられるが、製造販売後調査において併せて検討する必要があると考える。

(3) 本剤の安全性について

1) 双極性障害のうつ症状及び躁症状を呈する患者での安全性プロファイルの異同について

機構は、双極性障害のうつ症状を呈する患者における本剤の安全性について、双極性障害の躁症状を呈する患者と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、双極 I 型障害の大うつ病エピソード並びに躁病又は混合性エピソードの患者を対象としたプラセボ対照試験 (大うつ病エピソード: HGMP 試験 (5.3.5.1.1) (二重盲検期)、躁病又は混合性エピソード: BMAC 試験 (双極性障害の躁症状に係る承認申請時資料 5.3.5.1.1.1) (二重盲検前期)) 及び長期投与試験 (大うつ病エピソード: HGMP 試験 (5.3.5.1.1) (非盲検継続投与期) 及び HGMS 試験 (5.3.5.2.1)、躁病又は混合性エピソード: BMEX 試験 (双極性障害の躁症状に係る承認申請時資料 5.3.5.2.1)) において認められた主な有害事象は表 12 及び表 13 のとおりであり、認められた事象の種類及び重症度は大きく異ならなかったことを説明した。また申請者は、大うつ病エピソードを対象とした臨床試験では体重増加、鎮静、食欲亢進及び口内乾燥が多く認められているが、鎮静については、躁病又は混合性エピソードの患者を対象とした場合には、本剤の有効性が発揮されたと評価され、有害事象として収集されなかった可能性が考えられること、口内乾燥については、同様の症状を表す有害事象である口渇も含めて集計した場合には、大うつ病エピソード及び躁病又は混合性エピソードの患者間で同様の発現率であったことから、両患者集団で発現状況に大きな差異はないと考えることを説明した (食欲亢進及び体重増加については、「2) 耐糖能異常及び体重増加について」の項参照)。

表 12 双極 I 型障害の大うつ病エピソード並びに躁病又は混合性エピソードにおける主な有害事象（プラセボ対照試験）

	大うつ病エピソード ^{a)}		躁病又は混合性エピソード ^{b)}	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	171	343	96	105
有害事象	54.4 (93)	69.7 (239)	53.1 (51)	62.9 (66)
傾眠	6.4 (11)	17.2 (59)	8.3 (8)	20.0 (21)
体重増加	3.5 (6)	17.2 (59)	0	5.7 (6)
食欲亢進	2.3 (4)	13.4 (46)	2.1 (2)	4.8 (5)
鎮静	2.3 (4)	8.5 (29)	0	1.9 (2)
鼻咽頭炎	3.5 (6)	7.0 (24)	8.3 (8)	7.6 (8)
便秘	2.9 (5)	5.5 (19)	1.0 (1)	6.7 (7)
口内乾燥	3.5 (6)	5.2 (18)	0	0
浮動性めまい	3.5 (6)	3.8 (13)	0	5.7 (6)
倦怠感	0.6 (1)	2.3 (8)	1.0 (1)	5.7 (6)

発現率 (%) (発現例数)

a) HGMP 試験 (5.3.5.1.1) (二重盲検期)

b) BMAC 試験 (双極性障害の躁症状に係る承認申請時資料 5.3.5.1.1.1) (二重盲検前期)

表 13 双極 I 型障害の大うつ病エピソード並びに躁病又は混合性エピソードにおける主な有害事象（長期投与試験）

	大うつ病エピソード				躁病又は混合性エピソード (BMEX 試験)	
	HGMP 試験 (5.3.5.1.1)		HGMS 試験 (5.3.5.2.1)		なし	あり
気分安定薬	なし	あり	なし	あり	なし	あり
評価例数	340	49	83	18	100	39
有害事象	55.0 (187)	63.3 (31)	62.7 (52)	83.3 (15)	59.0 (59)	79.5 (31)
体重増加	16.2 (55)	24.5 (12)	13.3 (11)	38.9 (7)	9.0 (9)	12.8 (5)
鼻咽頭炎	5.0 (17)	6.1 (3)	10.8 (9)	11.1 (2)	17.0 (17)	15.4 (6)
傾眠	5.0 (17)	0	6.0 (5)	11.1 (2)	15.0 (15)	17.9 (7)
食欲亢進	3.5 (12)	6.1 (3)	8.4 (7)	11.1 (2)	1.0 (1)	2.6 (1)
頭痛	2.9 (10)	0	9.6 (8)	5.6 (1)	0	0
ALT 増加	3.2 (11)	2.0 (1)	2.4 (2)	16.7 (3)	2.0 (2)	7.7 (3)
過眠症	3.2 (11)	6.1 (3)	1.2 (1)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	2.4 (8)	2.0 (1)	2.4 (2)	11.1 (2)	5.0 (5)	15.4 (6)
便秘	1.2 (4)	4.1 (2)	0	5.6 (1)	3.0 (3)	7.7 (3)
血中プロラクチン増加	0.3 (1)	0	6.0 (5)	0	0	0
血中コレステロール増加	0.6 (2)	0	0	5.6 (1)	3.0 (3)	7.7 (3)
抑うつ症状	0	0	0	11.1 (2)	7.0 (7)	5.1 (2)
口渇	0.3 (1)	0	1.2 (1)	0	5.0 (5)	5.1 (2)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、双極 I 型障害の大うつ病エピソードの患者を対象とした臨床試験における投与量及び投与期間は、躁病又は混合性エピソードの患者を対象とした臨床試験と異なることから、厳密な比較は困難であるものの、現時点で得られているデータからは有害事象の発現プロファイルが両者で大きく異なるものではないと考える。なお、個別の有害事象等については、次項以降で議論することとする。また、双極性障害のうつ症状を呈する患者における安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

2) 耐糖能異常及び体重増加について

機構は、双極性障害のうつ症状を呈する患者における本剤の耐糖能への影響について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、HGMP 試験 (5.3.5.1.1) 及び HGMS 試験 (5.3.5.2.1) における HbA1c 及び空腹時血糖値の経時推移は表 14 及び表 15 のとおりであり、本剤投与により大きな変動は認められなかったこと、日本とそれ以外の地域で同様の傾向であったことを説明した。

表 14 HGMP 試験 (5.3.5.1.1) における HbA1c 及び空腹時血糖値の推移

	HbA1c (%)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	プラセボ群 ^{a)}	本剤群 ^{a)}	プラセボ群 ^{a)}	本剤群 ^{a)}
ベースライン	5.37 ± 0.37 (151)	5.34 ± 0.37 (316)	92.58 ± 10.90 (155)	91.87 ± 10.30 (322)
6 週	5.33 ± 0.39 (120)	5.37 ± 0.39 (264)	92.56 ± 9.75 (123)	93.42 ± 10.37 (262)
24 週	5.39 ± 0.39 (99)	5.38 ± 0.41 (191)	94.56 ± 11.56 (98)	95.17 ± 11.62 (190)
最終評価時	5.37 ± 0.39 (151)	5.39 ± 0.42 (316)	93.44 ± 11.07 (155)	94.76 ± 12.13 (322)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 二重盲検期の投与群

表 15 HGMS 試験 (5.3.5.2.1) における HbA1c 及び空腹時血糖値の推移

	HbA1c (%)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	継続症例	新規症例	継続症例	新規症例
試験開始時	5.47 ± 0.36 (81)	5.25 ± 0.37 (20)	93.68 ± 9.02 (81)	93.68 ± 7.53 (20)
12 週	5.41 ± 0.33 (72)		95.60 ± 9.40 (72)	98.84 ± 15.79 (15)
24 週	5.49 ± 0.34 (65)	5.30 ± 0.49 (11)	96.17 ± 10.90 (65)	94.58 ± 7.12 (10)
36 週		5.37 ± 0.38 (7)		97.28 ± 9.19 (7)
48 週		5.45 ± 0.39 (6)		96.68 ± 8.42 (6)
最終評価時	5.47 ± 0.35 (81)	5.43 ± 0.41 (20)	96.17 ± 10.65 (81)	105.84 ± 20.93 (20)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

また申請者は、HGMP 試験 (5.3.5.1.1) 及び HGMS 試験 (5.3.5.2.1) における耐糖能異常に関連する有害事象⁶⁾ の発現状況は表 16 のとおりであり、いずれも軽度又は中等度であったこと、特定の地域に発現が偏る傾向は認められなかったことを説明した。

表 16 HGMP 試験 (5.3.5.1.1) 及び HGMS 試験 (5.3.5.2.1) における耐糖能異常に関連する有害事象

	HGMP 試験			HGMS 試験	
	二重盲検期		非盲検 継続投与期	継続症例	新規症例
	プラセボ群	本剤群			
評価例数	171	343	389	81	20
耐糖能異常に関連する有害事象	0.6 (1)	0.3 (1)	0.8 (3)	6.2 (5)	5.0 (1)
高血糖	0	0.3 (1)	0.3 (1)	0	0
グリコヘモグロビン増加	0.6 (1)	0	0	1.2 (1)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.3 (1)	2.5 (2)	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0.3 (1)	2.5 (2)	0
耐糖能障害	0	0	0	0	5.0 (1)

発現率 (%) (発現例数)

なお申請者は、双極 I 型障害の大うつ病エピソードの患者における HbA1c 及び血糖値の推移並びに耐糖能異常に関連する有害事象の発現状況は、双極 I 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 (双極性障害の躁症状に関する承認申請時資料 5.3.5.1.1.1: BMAC 試験及び 5.3.5.2.1: BMEX 試験) と大きく異なる傾向は認められていないことを説明した。

機構は、本剤投与時の体重への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は HGMP 試験 (5.3.5.1.1) 及び HGMS 試験 (5.3.5.2.1) における体重の経時推移は図 1 のとおりであり、いずれの試験においても、本剤投与により体重の増加が認められたことを説明した。

⁶⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

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、糖尿病性角膜炎、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、2 型糖尿病、尿中ケトン体陽性

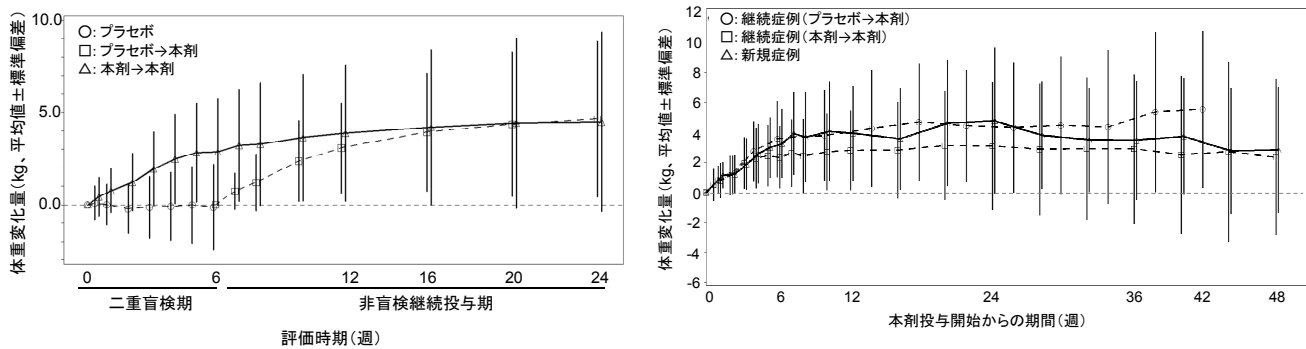


図1 HGMP試験（左図）及び日本人におけるHGMP試験及びHGMS試験併合（右図）における体重変化量の推移

さらに申請者は7%以上の体重増加が認められた患者の割合及び体重増加に関連する有害事象⁷⁾の発現状況は表17のとおりであり、本剤投与時に体重増加及び関連する有害事象が認められたが、最頻投与量別の発現率を比較した結果、発現率が用量依存的に上昇する傾向は示されなかったことを説明した。なお申請者は、7%以上の体重増加が認められた患者の割合については、地域間で大きな差異は認められなかったこと、体重増加に関連する有害事象⁷⁾について、日本とそれ以外の地域で発現傾向に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表17 HGMP試験（5.3.5.1.1）及びHGMS試験（5.3.5.2.1）における体重増加に関連する有害事象

	HGMP試験			HGMS試験	
	二重盲検期		非盲検 継続投与期	継続症例	新規症例
	プラセボ群	本剤群			
評価例数	171	343	389	81	20
体重増加に関連する有害事象	6.4 (11)	25.4 (87)	19.5 (76)	4.9 (4)	85.0 (17)
体重増加	3.5 (6)	17.2 (59)	17.2 (67)	4.9 (4)	70.0 (14)
食欲亢進	2.3 (4)	13.4 (46)	3.9 (15)	0	45.0 (9)
過食	0.6 (1)	0.3 (1)	0.3 (1)	0	0
摂食障害	0	0.3 (1)	0	0	0
過体重	0	0.3 (1)	0.5 (2)	0	0
食物渴望	0.6 (1)	0	0.3 (1)	0	0
空腹	0	0	0.3 (1)	0	0
7%以上の体重増加が認められた症例 ^{a)}	1.2 (2/169)	23.2 (79/341)	52.3 (201/384)	56.8 (46/81)	65.0 (13/20)

発現率 (%) (発現例数)

a) 本剤投与前と比較した増加: 発現率 (%) (発現例数/評価例数)

また申請者は、双極I型障害の躁病及び混合性エピソードの患者を対象とした国内臨床試験と比較して、大うつ病エピソードの患者を対象とした臨床試験においては、食欲亢進及び体重増加が多く認められているが（「1）双極性障害のうつ症状及び躁症状を呈する患者での安全性プロファイルの異同について」の項参照）、各臨床試験における試験開始前の日本人症例のHAMD-17食思不振のスコアについて検討した結果は表18のとおりであり、大うつ病エピソードの患者においては本剤投与前に食欲不振を呈する患者が多かったことを説明した。

⁷⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

食欲障害、気晴らし食、体脂肪異常、BMI 増加、中心性肥満、摂食障害、摂食障害症状、脂肪織増加、食物渴望、食物のためこみ、空腹、過食、食欲亢進、代謝障害、代謝症候群、肥満、過体重、ウエスト周囲径増加、体重管理、体重変動、体重増加、体重減少不良

表 18 双極 I 型障害の大うつ病エピソード並びに躁病又は混合性エピソードにおける投与前 HAMD-17 食思不振スコアの分布 (例数)

HAMD-17 食思不振スコア	大うつ病エピソード ^{a)}		躁病又は混合性エピソード ^{b)}	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	52	104	96	105
0	18	28	87	98
1	25	68	6	6
2	9	8	3	1

a) HGMP 試験 (5.3.5.1.1) (二重盲検期)

b) BMAC 試験 (双極性障害の躁症状に係る承認申請時資料 5.3.5.1.1.1) (二重盲検前期)

さらに申請者は、大うつ病エピソードの患者における HAMD-17 食思不振スコア、体重増加及び食欲亢進の有害事象と MADRS 合計点の変化量の関係は表 19 のとおりであり、7%以上の体重増加が認められた患者ではベースラインにおける食思不振のスコアが高かったこと、開始時の HAMD-17 食思不振スコアが 1 又は 2 の症例において、体重増加ありの集団では体重増加なしと比較して食欲亢進の発現率、食思不振スコアの変化量及び MADRS 合計点の改善が大きかったことを説明した。

表 19 HGMP 試験 (5.3.5.1.1) (二重盲検期) の本剤群における HAMD-17 食思不振スコア、体重増加及び食欲亢進と MADRS 合計点変化量の関係

開始時の HAMD-17 食思不振スコア	0	1 又は 2
評価例数	28	76
体重増加あり ^{a)}	0	27.6 (21)
食欲亢進の発現率 ^{a)b)}	0	28.6 (6)
食思不振スコアの変化量 ^{c)}	-	-0.81 ± 0.60
MADRS 合計点の変化量 ^{c)}	-	-17.19 ± 10.17
体重増加なし ^{a)}	28 (100)	72.4 (55)
食欲亢進の発現率 ^{a)b)}	17.9 (5)	10.9 (6)
食思不振スコアの変化量 ^{c)}	0.11 ± 0.31	-0.78 ± 0.54
MADRS 合計点の変化量 ^{c)}	-14.79 ± 8.65	-14.29 ± 9.38

a) 発現率 (%) (発現例数)

b) 分母は体重増加あり/なしのそれぞれの集団

c) 平均値 ± 標準偏差

これらの解析結果を踏まえ申請者は、双極 I 型障害の大うつ病エピソードの患者を対象とした臨床試験では躁病又は混合性エピソードの患者を対象とした臨床試験と比較して食欲亢進及び体重増加が多く認められているが、この要因として、大うつ病エピソードの患者は食欲不振を来していることが多く、本剤投与により症状が改善し、その結果食欲亢進及び体重増加が生じた可能性があると考えられることを説明した。

以上より申請者は、耐糖能異常のリスクは、双極性障害の躁症状を呈する患者と比較して大きく異なるのではないと考えること、また食欲亢進及び体重増加については、うつ症状を呈する患者で多く認められる可能性があるが、すでに添付文書上において注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

機構は、双極性障害のうつ症状を呈する患者における本剤の耐糖能への影響については、双極性障害の躁症状を呈する患者と大きな差異はないとの申請者の説明に大きな問題はないと考える。また、食欲亢進及び体重増加については、既に添付文書上での注意喚起が行われており新たな注意喚起を行う必要性は低いと考えるが、双極性障害のうつ症状を呈する患者では躁症状を呈する患者と比較して食欲亢進及び体重増加が多く認められる可能性があることから、医師等の医療従事者及び患者向けの情報提供資料等において、本剤投与中の体重の推移には十分注意を払うよう周知することが適切と考える。なお機構は、本剤の耐糖能及び体重に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

3) 錐体外路症状について

機構は、本剤による錐体外路症状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、HGMP 試験（5.3.5.1.1）及び HGMS 試験（5.3.5.2.1）における錐体外路症状に関連する有害事象⁸⁾の発現状況は表 20 のとおりであり、ほとんどは軽度又は中等度の事象であったこと、日本において他の地域より発現率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、最頻投与量別の錐体外路症状に関連する有害事象⁸⁾の発現状況について、HGMP 試験（5.3.5.1.1）の非盲検継続投与期では 0 又は 5 mg 6.3 % (11/176 例)、10 mg 7.3 % (9/123 例)、15 mg 7.3 % (3/41 例)、20 mg 11.6 % (5/43 例) であり、投与量の増加に伴い発現率が高くなる傾向であったが、最頻投与量が 20 mg の集団における有害事象は 1 例が中等度、4 例が軽度であったこと、HGMP 試験（5.3.5.1.1）の二重盲検期及び HGMS 試験（5.3.5.2.1）においては用量依存的な有害事象の発現は認められなかったことを説明した。

表 20 HGMP 試験（5.3.5.1.1）及び HGMS 試験（5.3.5.2.1）における錐体外路症状に関連する主な有害事象

	HGMP 試験			HGMS 試験	
	二重盲検期		非盲検 継続投与期	継続症例	新規症例
	プラセボ群	本剤群			
評価例数	171	343	389	81	20
錐体外路症状に関連する有害事象	7.0 (12)	11.1 (38)	7.2 (28)	0	10.0 (2)
振戦	2.9 (5)	4.1 (14)	1.8 (7)	0	0
アカシジア	1.2 (2)	4.1 (14)	2.3 (9)	0	5.0 (1)
筋固縮	2.3 (4)	0.9 (3)	0.3 (1)	0	0
歩行障害	0	0.9 (3)	0	0	0
筋骨格硬直	1.2 (2)	0.6 (2)	0.5 (2)	0	0
落ち着きのなさ	0.6 (1)	0.6 (2)	0.8 (3)	0	0
錐体外路障害	0	0.3 (1)	0.5 (2)	0	0
筋痙縮	0	0.3 (1)	0.5 (2)	0	0

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、HGMP 試験（5.3.5.1.1）及び HGMS 試験（5.3.5.2.1）における DIEPSS に基づく錐体外路症状⁹⁾の発現状況は表 21 のとおりであったが、長期投与時に発現率が増加する傾向は認められなかったこと、日本において他の地域より発現率が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 21 HGMP 試験（5.3.5.1.1）及び HGMS 試験（5.3.5.2.1）における DIEPSS に基づく錐体外路症状

	HGMP 試験			HGMS 試験	
	二重盲検期		非盲検 継続投与期	継続症例	新規症例
	プラセボ群	本剤群			
錐体外路症状	5.3 (9/169)	8.3 (28/339)	5.2 (20/385)	2.5 (2/81)	5.0 (1/20)
パーキンソニズム	2.4 (4/169)	4.1 (14/338)	2.3 (9/385)	2.5 (2/81)	5.0 (1/20)
アカシジア	3.6 (6/169)	5.1 (17/336)	3.2 (12/378)	0 (0/80)	0 (0/20)
ジストニア	0 (0/169)	0.6 (2/338)	0.3 (1/385)	0 (0/81)	0 (0/20)
ジスキネジア	0.6 (1/169)	0.3 (1/338)	0.3 (1/385)	0 (0/81)	0 (0/20)

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

⁸⁾ 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、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、バリズム、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、姿勢反射異常、振戦、新生児振戦、歩行障害者

⁹⁾ 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。

さらに申請者は、双極 I 型障害の大うつ病エピソードの患者を対象とした臨床試験における錐体外路症状に関連する有害事象の発現状況は、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（双極性障害の躁症状に関する承認申請時資料 5.3.5.1.1.1: BMAC 試験及び 5.3.5.2.1: BMEX 試験）と大きく異なることから、新たな注意喚起は必要ないと考えを説明した。

機構は、本剤による錐体外路症状の発現状況については、双極性障害の躁症状を呈する患者とうつ症状を呈する患者で特に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えるが、錐体外路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が必要と考える。

4) 血中プロラクチン増加に関連する有害事象について

機構は、本剤投与時の血中プロラクチン値の推移及び血中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、HGMP 試験（5.3.5.1.1）及び HGMS 試験（5.3.5.2.1）における血中プロラクチン値の推移は表 22 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤投与群において血中プロラクチン値は増加したが、長期投与において継続して増加する傾向は認められなかったこと、日本人集団での推移は全体集団での推移と同様であったことを説明した。

表 22 HGMP 試験（5.3.5.1.1）及び HGMS 試験（5.3.5.2.1）における血中プロラクチン値の推移

	HGMP 試験		HGMS 試験	
	プラセボ群 ^{a)}	本剤群 ^{a)}	継続症例	新規症例
ベースライン	15.72 ± 21.23 (152)	15.43 ± 16.84 (320)	16.59 ± 11.59 (81)	16.56 ± 17.75 (20)
6 週	13.34 ± 16.17 (120)	26.42 ± 19.51 (269)		20.16 ± 22.61 (19)
24 週	18.71 ± 16.78 (98)	18.93 ± 14.33 (192)	14.78 ± 10.78 (65)	12.32 ± 9.86 (11)
48 週				36.14 ± 58.35 (6)
最終評価時	19.11 ± 18.96 (152)	21.68 ± 23.20 (320)	15.32 ± 10.49 (81)	19.94 ± 32.80 (20)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 二重盲検期の投与群

また申請者は、HGMP 試験（5.3.5.1.1）及び HGMS 試験（5.3.5.2.1）における血中プロラクチン増加に関連する有害事象¹⁰⁾の発現状況は表 23 のとおりであり、いずれの事象も軽度又は中等度であったこと、特定の地域で発現が偏る傾向は認められなかったことを説明した。

表 23 HGMP 試験（5.3.5.1.1）及び HGMS 試験（5.3.5.2.1）における血中プロラクチン増加に関連する主な有害事象

	HGMP 試験			HGMS 試験	
	二重盲検期		非盲検 継続投与期	継続症例	新規症例
	プラセボ群	本剤群			
評価例数	171	343	389	81	20
血中プロラクチン増加 に関連する有害事象	0.6 (1)	1.2 (4)	2.1 (8)	9.9 (8)	5.0 (1)
リビドー減退	0	0.9 (3)	0.3 (1)	0	0
不規則月経	0	0.3 (1)	0.3 (1)	0	5.0 (1)
無月経	0	0	0.5 (2)	1.2 (1)	0
月経障害	0	0	0.5 (2)	0	0
血中プロラクチン増加	0	0	0.3 (1)	6.2 (5)	0
高プロラクチン血症	0	0	0	3.7 (3)	0

発現率 (%) (発現例数)

さらに申請者は、双極 I 型障害の大うつ病エピソードの患者を対象とした臨床試験における血中プロラクチン増加に関連する有害事象の発現状況は、躁病又は混合エピソードの患者を対象とした国内臨床

¹⁰⁾ MedDRA PT で無月経、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、月経障害に該当する事象

試験（双極性障害の躁症状に関する承認申請時資料 5.3.5.1.1.1: BMAC 試験及び 5.3.5.2.1: BMEX 試験）と大きく異なること、血中プロラクチン値の推移についても大きな差異は認められていないことから、双極性障害のうつ症状を呈する患者に対し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。

機構は、本剤による血中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は、双極性障害の躁症状を呈する患者とうつ症状を呈する患者で特に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えるが、血中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。

5) 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が、大うつ病エピソードにある患者に本剤を投与することにより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、HGMP 試験（5.3.5.1.1）及び HGMS 試験（5.3.5.2.1）における YMRS 合計点の推移は表 24 のとおりであり、本剤投与により YMRS 合計点が増加する傾向は認められなかったこと、地域間で同様の推移を示したことを説明した。

表 24 HGMP 試験（5.3.5.1.1）及び HGMS 試験（5.3.5.2.1）における YMRS 合計点

		評価例数	ベースライン	最終評価時
HGMP 試験 (二重盲検期)	プラセボ群	169	1.95 ± 2.18	2.27 ± 4.35
	本剤群	339	2.14 ± 2.10	1.36 ± 2.62
HGMP 試験 (非盲検継続期)	プラセボ群 ^{a)}	122	1.48 ± 2.44	1.31 ± 4.01
	本剤群 ^{a)}	267	1.00 ± 1.86	1.03 ± 2.15
HGMS 試験	継続症例	81	0.38 ± 1.01	0.63 ± 1.36
	新規症例	20	0.45 ± 0.83	0.40 ± 1.39

平均値 ± 標準偏差

a) 二重盲検期での投与群

また申請者は、HGMP 試験（5.3.5.1.1）及び HGMS 試験（5.3.5.2.1）における躁病エピソードに関連する有害事象¹¹⁾の発現状況は表 25 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高くなる傾向は認められなかったこと、HGMP 試験（5.3.5.1.1）の二重盲検期における躁病エピソードに関連する有害事象が発現するまでの時間について、本剤群とプラセボ群で統計学的な有意差は認められなかったことを説明した（ $p = 0.425$ 、ログランク検定）。

表 25 HGMP 試験（5.3.5.1.1）及び HGMS 試験（5.3.5.2.1）における躁病エピソードに関連する主な有害事象

	HGMP 試験			HGMS 試験	
	二重盲検期		非盲検 継続投与期	継続症例	新規症例
	プラセボ群	本剤群			
評価例数	171	343	389	81	20
躁病エピソード に関連する有害事象	9.4 (16)	7.3 (25)	4.9 (19)	1.2 (1)	10.0 (2)
不眠症	5.3 (9)	3.2 (11)	2.1 (8)	1.2 (1)	10.0 (2)
初期不眠症	0.6 (1)	0.6 (2)	0.3 (1)	0	0
睡眠障害	0.6 (1)	0.6 (2)	0.5 (2)	0	0
注意力障害	0.6 (1)	0.6 (2)	0	0	0
落ち着きのなさ	0.6 (1)	0.6 (2)	0.8 (3)	0	0

発現率 (%) (発現例数)

¹¹⁾ 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、談話促迫、精神運動亢進、落ち着きのなさ、睡眠障害、睡眠リズム障害、会話障害、疑い深さ、早朝覚醒型不眠症、思考異常

機構は、提示されている試験成績からは、双極性障害のうつ症状を呈する患者に対し本剤を投与した場合に、躁転を誘発するリスクは小さいと考えるが、日本人双極性障害患者における本剤の維持治療におけ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から、本剤投与によりうつ症状が改善した場合には、本剤投与継続の要否について慎重に検討すべきと考える。なお、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検討が必要と考える。

6) 自殺関連事象及び他害行為に関連する事象について

機構は、本剤による自殺関連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、HGMP 試験 (5.3.5.1.1) 及び HGMS 試験 (5.3.5.2.1) において認められた自殺関連有害事象¹²⁾ は、HGMP 試験 9 例 (二重盲検期 1 例 (本剤群)、非盲検継続投与期 8 例)、HGMS 試験 2 例であったことを説明した。また申請者は、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 I 型障害の躁病又は混合性エピソード 4 試験 (HGEH 試験、HGGW 試験、HGKQ 試験、BMAC 試験)、双極 I 型障害の大うつ病エピソード 2 試験 (5.3.5.1.1: HGMP 試験、5.3.5.1.2: HGGY 試験)) の試験成績をもとに、自殺関連有害事象¹²⁾ のリスクについて検討した結果は表 26 のとおりであり、いずれの患者背景及び適応疾患についてもプラセボと比較して本剤で統計学的に有意に高いものではなかったことを説明した。

表 26 統合失調症並びに双極 I 型障害の躁病又は混合性エピソード及び大うつ病エピソードの患者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およびリスク比

		本剤	プラセボ	リスク比 ^{a)} [95%信頼区間]
全症例		3.7 (74/2000)	4.0 (52/1314)	0.76 [0.52, 1.09]
性別	男性	3.4 (38/1111)	4.0 (27/677)	0.57 [0.34, 0.97]
	女性	4.1 (36/889)	3.9 (25/637)	0.96 [0.58, 1.59]
年齢	18 歳以上 25 歳未満	3.9 (9/233)	3.9 (6/156)	0.62 [0.25, 1.54]
	25 歳以上 65 歳未満	3.7 (65/1743)	4.0 (45/1138)	0.78 [0.53, 1.16]
	65 歳以上	0 (0/24)	5.0 (1/20)	N/A
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	0.8 (3/401)	1.7 (4/243)	0.46 [0.12, 1.75]
	West Asian	0 (0/4)	0 (0/3)	-
	Other	3.9 (17/438)	4.9 (20/410)	0.69 [0.36, 1.33]
疾患別	統合失調症	4.8 (40/842)	3.9 (17/436)	0.75 [0.42, 1.32]
	双極 I 型障害 (躁病又は混合性エピソード)	3.6 (16/445)	3.3 (11/330)	1.01 [0.47, 2.18]
	双極 I 型障害 (大うつ病エピソード)	2.5 (18/713)	4.4 (24/548)	0.64 [0.35, 1.17]

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

a) 試験を層として曝露期間で補正した Mantel-Haenszel 法

また申請者は、本剤の国内外の市販後データ (19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日、推定曝露患者数 217600 人年) における自殺関連有害事象¹³⁾ の報告率は表 27 のとおりであり、患者背景については限定的な情報しか有していないため、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。

¹²⁾ 米国 FDA のレビュー (CLINICAL REVIEW: RELATIONSHIP BETWEEN ANTIDEPRESSANT DRUGS AND SUICIDALITY IN ADULTS, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01FDA.pdf>) 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し、特定された事象。

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

¹³⁾ MedDRA PT で自殺既遂、希死念慮を有するうつ病、企図的過量投与、故意の自傷行為、故意の中毒、自殺念慮、自殺企図、自傷念慮、企図的多剤過量投与、自傷行為及び自殺行為に該当する事象。

表 27 国内外市販後データにおける自殺関連有害事象

	合計		重篤		非重篤	
	件数	報告率	件数	報告率	件数	報告率
自殺関連有害事象	2192	10.07	1440	6.62	752	3.46
自殺既遂	424	1.95	424	1.95	0	0
希死念慮を有するうつ病	16	0.07	4	0.02	12	0.06
企图的過量投与	669	3.07	204	0.94	465	2.10
故意の自傷行為	56	0.26	28	0.13	28	0.13
企图的多剤過量投与	20	0.09	7	0.03	13	0.06
自傷行為	12	0.06	8	0.04	4	0.02
自傷念慮	13	0.06	6	0.03	7	0.03
自殺行為	22	0.10	20	0.09	2	0.01
自殺念慮	297	1.36	138	0.63	159	0.73
自殺企図	663	3.05	601	2.76	62	0.28

報告率 (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について説明するよう申請者に求めた。申請者は、HGMP 試験 (5.3.5.1.1) 及び HGMS 試験 (5.3.5.2.1) における他害行為に関連する有害事象¹⁴⁾ の発現状況は表 28 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高くなる傾向は認められなかったこと、地域間での発現状況に明確な差異は認められなかったことを説明した。

表 28 HGMP 試験 (5.3.5.1.1) 及び HGMS 試験 (5.3.5.2.1) における他害行為に関連する主な有害事象

	HGMP 試験			HGMS 試験	
	二重盲検期		非盲検 継続投与期	継続症例	新規症例
	プラセボ群	本剤群			
評価例数	171	343	389	81	20
他害行為に関連する有害事象	11.1 (19)	11.7 (40)	7.7 (30)	1.2 (1)	20.0 (4)
アカシジア	1.2 (2)	4.1 (14)	2.3 (9)	0	5.0 (1)
不眠症	5.3 (9)	3.2 (11)	2.1 (8)	1.2 (1)	10.0 (2)
不安	2.9 (5)	3.2 (11)	2.6 (10)	0	0
易刺激性	1.2 (2)	0.9 (3)	0.5 (2)	0	10.0 (2)
パニック発作	1.2 (2)	0.6 (2)	0	0	0

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、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 I 型障害の躁病又は混合性エピソード 4 試験 (HGEH 試験、HGGW 試験、HGKQ 試験、BMAC 試験)、双極 I 型障害の大うつ病エピソード 2 試験 (5.3.5.1.1: HGMP 試験、5.3.5.1.2: HGGY 試験)) の試験成績をもとに検討した結果、他害行為に関連する有害事象¹⁴⁾ の発現率及びリスク比は表 29 のとおりであり、いずれの患者背景及び適応疾患についてもプラセボと比較して本剤で統計学的に有意に高いものではなかったことを説明した。

¹⁴⁾ MedDRA SMQ「敵意/攻撃性」に該当する事象及び 2004 年 3 月 22 日付 FDA talk paper (FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children, (issued 3/22/2004)) に記載された 4 つの事象 (anxiety, panic attack, insomnia, akathisia)。

表 29 統合失調症並びに双極 I 型障害の躁病又は混合性エピソード症状及び大うつ病エピソードの患者を対象とした国内外臨床試験における他害行為に関連する有害事象の発現率およびリスク比

		本剤	プラセボ	リスク比 ^{a)} [95%信頼区間]
全症例		24.0 (479/2000)	27.2 (357/1314)	0.74 [0.64, 0.85]
性別	男性	27.0 (300/1111)	28.7 (194/677)	0.71 [0.59, 0.86]
	女性	20.1 (179/889)	25.6 (163/637)	0.77 [0.62, 0.96]
年齢	18 歳以上 25 歳未満	17.6 (41/233)	19.9 (31/156)	0.74 [0.46, 1.20]
	25 歳以上 65 歳未満	24.7 (431/1743)	28.0 (319/1138)	0.74 [0.64, 0.86]
	65 歳以上	29.2 (7/24)	35.0 (7/20)	0.63 [0.22, 1.82]
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	9.2 (37/401)	10.7 (26/243)	0.71 [0.43, 1.17]
	West Asian	25.0 (1/4)	0.0 (0/3)	N/A
	Other	24.9 (109/438)	28.8 (118/410)	0.84 [0.65, 1.09]
疾患別	統合失調症	33.0 (278/842)	33.7 (147/436)	0.72 [0.58, 0.88]
	双極 I 型障害 (躁病又は混合性エピソード)	14.4 (64/445)	21.8 (72/330)	0.65 [0.46, 0.92]
	双極 I 型障害 (大うつ病エピソード)	19.2 (137/713)	25.2 (138/548)	0.82 [0.65, 1.04]

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

a) 試験を層として曝露期間で補正した Mantel-Haenszel 法

また申請者は、本剤の国内外の市販後データ（19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日、推定曝露患者数 217600 人年）における他害行為に関連する有害事象¹⁴⁾の報告率は表 30 のとおりであり、患者背景については限定的な情報しか有していないため、他害行為の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。

表 30 国内外市販後データにおける他害行為に関連する主な有害事象

	合計		重篤		非重篤	
	件数	報告率	件数	報告率	件数	報告率
他害行為関連有害事象	6796	31.23	1203	5.53	5593	25.70
激越	906	4.16	202	0.93	704	3.24
不眠症	898	4.13	31	0.14	867	3.98
不安	782	3.59	79	0.36	703	3.23
アカシジア	680	3.13	102	0.47	578	2.66
損傷	593	2.73	12	0.06	581	2.67
攻撃性	432	1.99	92	0.42	340	1.56
精神病性障害	424	1.95	205	0.94	219	1.01
躁病	376	1.73	136	0.63	240	1.10
異常行動	352	1.62	60	0.28	292	1.34

報告率 (件/10 万人年)

以上を踏まえ申請者は、本剤と自殺関連事象及び他害行為に関連する有害事象の明確な関連は認められていないが、双極性障害患者では自殺リスクが高いことが報告されていることから (Hawton K et al, *J Clin Psychiatry*, 66: 693-704, 2005、Gao K et al, *J Clin Psychiatry*, 70: 1032-1040, 2009、Valtonen H et al, *J Clin Psychiatry*, 66: 1456-1462, 2005)、原疾患に関連した注意喚起として、双極性障害のうつ症状により自殺リスクを増加させるおそれがある旨を添付文書上に新たに記載することを予定していることを説明した。なお申請者は、他害行為に関連する有害事象については、一部の事象（アカシジア及び不安）が本剤群で多く認められたものの、これらの事象については既に添付文書上において注意喚起を行っていることから、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。

機構は、提出されたデータからは、双極性障害のうつ症状を呈する患者に本剤を投与した場合の自殺及び他害行為に関連する有害事象の発現リスクは、双極性障害の躁症状を呈する患者及び統合失調症患者に投与した場合と比較して著しく増大する可能性は低いと考えるが、双極性障害のうつ症状を呈する患者は潜在的に自殺リスクを有していると考えられることから、投与にあたっては患者及びその家族等に対して十分な情報提供及び注意喚起を行う必要があると考える。なお、自殺及び他害行為に関連する

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さらに検討する必要があると考える。

(4) 高齢者における有効性及び安全性について

機構は、HGMP 試験 (5.3.5.1.1) 及び HGMS 試験 (5.3.5.2.1) においては、高齢者が組み入れられていないことから、高齢者における本剤の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、高齢者 (65 歳以上) の患者が組み入れられた海外臨床試験 (5.3.5.1.2: HGGY 試験) の二重盲検期における MADRS 合計点のベースラインからの変化量について、年齢別の結果は表 31 のとおりであり、少数例での検討ではあるものの、高齢者の患者における有効性は非高齢者 (65 歳未満) の患者と大きく異ならないと考えることを説明した。

表 31 海外臨床試験 (5.3.5.1.2: HGGY 試験) における年齢別の MADRS 合計点の変化量

	非高齢者		高齢者	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
評価例数	341	337	14	14
ベースライン	31.35 ± 6.13	32.66 ± 6.23	30.36 ± 5.83	30.14 ± 4.55
最終評価時	21.77 ± 12.37	19.93 ± 11.83	24.86 ± 11.25	17.07 ± 10.67
変化量	-9.59 ± 11.59	-12.73 ± 11.67	-5.50 ± 13.97	-13.07 ± 10.18

平均値 ± 標準偏差

また申請者は、海外臨床試験 (5.3.5.1.2: HGGY 試験) における主な有害事象の年齢別の発現状況は表 32 のとおりであり、末梢性浮腫及び尿路感染の発現率が高齢者で高い傾向が認められたものの、少数例での検討結果であり、明確に結論付けることは困難であること、他の有害事象の発現率に大きな差異は認められなかったことから、高齢者における本剤の安全性は非高齢者と比較して大きく異ならないと考えることを説明した。

表 32 海外臨床試験 (5.3.5.1.2: HGGY 試験) における年齢別の主な有害事象

	二重盲検期				非盲検継続投与期 (単剤投与例)	
	非高齢者		高齢者		非高齢者	高齢者
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤		
評価例数	361	356	16	14	135	11
有害事象	72.9 (263)	76.1 (271)	68.8 (11)	78.6 (11)	68.1 (92)	63.6 (7)
鎮静	4.4 (16)	12.1 (43)	0	21.4 (3)	2.2 (3)	0
口内乾燥	5.8 (21)	10.4 (37)	6.3 (1)	14.3 (2)	4.4 (6)	0
食欲亢進	3.9 (14)	11.5 (41)	6.3 (1)	14.3 (2)	5.9 (8)	0
体重増加	2.8 (10)	17.4 (62)	0	14.3 (2)	14.8 (20)	0
末梢性浮腫	0.6 (2)	3.9 (14)	0	14.3 (2)	0	0
尿路感染	0.6 (2)	1.4 (5)	0	0	3.7 (5)	18.2 (2)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、双極性障害のうつ症状を呈する日本人高齢患者における有効性及び安全性は検討されていないものの、HGGY 試験 (5.3.5.1.2) 成績を踏まえると、現時点で日本人高齢患者において臨床上大きな問題が生じる可能性は小さいと考える。なお、高齢者における有効性及び安全性については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

(5) 気分安定薬及び抗うつ薬との併用による有効性及び安全性について

機構は、国内外ガイドラインの記載等を踏まえると (「(8) 本剤の臨床的位置付け及び適正使用について」の項参照)、本剤と気分安定薬又は抗うつ薬等との併用が想定されることから、併用時の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、HGMS 試験 (5.3.5.2.1) においては抗うつ薬及び抗精神病薬についてはそれぞれ 1 剤、気分安定薬については 3 剤の併用を可能としていたことを説明した上で、併用薬別の MADRS 合計点のベ

ースラインからの変化量は表 33 のとおりであり、新規症例については検討された例数が少なく、有効性への影響を評価することは困難であること、継続症例については、先行する HGMP 試験 (5.3.5.1.1) で既にスコアの改善が認められていたために、HGMS 試験 (5.3.5.2.1) でさらなる改善が認められなかったものと考えられることを説明した。

表 33 HGMS 試験 (5.3.5.2.1) における MADRS 合計点のベースラインからの変化量

	単剤	気分安定薬/抗うつ薬併用					
		気分安定薬	リチウム	SSRI	三環系抗うつ薬	他の抗うつ薬	多剤併用
継続症例							
評価例数	45	4	3	23	0	1	8
ベースライン ^{a)}	4.8±4.7	11.8±3.3	11.0±3.6	13.1±7.0	-	2.0	15.9±8.2
最終評価時	5.0±8.0	6.5±5.3	6.7±6.5	12.3±9.5	-	17.0	14.8±12.2
変化量	0.2±6.5	-5.3±4.4	-4.3±4.9	-0.8±9.8	-	15.0	-1.1±7.2
新規症例							
評価例数	4	1	0	4	2	1	8
ベースライン ^{a)}	15.0±8.9	18.0	-	23.0±10.2	14.0	28.0	12.9±8.9
最終評価時	6.0±3.8	29.0	-	6.3±5.6	14.5	12.0	11.8±11.6
変化量	-9.0±8.4	11.0	-	-16.8±12.0	0.5	-16.0	-1.1±7.5

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) HGMS 試験 (5.3.5.2.1) 開始時

また申請者は、HGMS 試験 (5.3.5.2.1) における併用薬別の有害事象の発現状況は表 34 のとおりであり、単剤及び SSRI 併用の集団以外については、例数が少なく厳密な比較は困難であること、SSRI 併用の集団については、単剤の集団と比較して有害事象の発現率が高かったものの、認められた事象の種類は同様であったことを説明した。

表 34 HGMS 試験 (5.3.5.2.1) における併用薬別の有害事象

	単剤	気分安定薬/抗うつ薬併用					
		気分安定薬	リチウム	SSRI	三環系抗うつ薬	他の抗うつ薬	多剤併用
継続症例							
評価例数	45	4	3	23	0	1	8
有害事象	48.9 (22)	50.0 (2)	33.3 (1)	65.2 (15)	0	100 (1)	87.5 (7)
体重増加	4.4 (2)	0	0	8.7 (2)	0	0	0
血中プロラクチン増加	8.9 (4)	0	0	4.3 (1)	0	0	0
頭痛	6.7 (3)	0	0	17.4 (4)	0	0	0
鼻咽頭炎	4.4 (2)	0	0	17.4 (4)	0	0	25.0 (2)
新規症例							
評価例数	4	1	0	4	2	1	8
有害事象	100 (4)	100 (1)	0	100 (4)	100 (2)	100 (1)	100 (8)
体重増加	75.0 (3)	100 (1)	0	75.0 (3)	0	100 (1)	75.0 (6)
傾眠	0	0	0	75.0 (3)	0	0	25.0 (2)
食欲亢進	25.0 (1)	0	0	75.0 (3)	100 (2)	100 (1)	25.0 (2)
ALT 上昇	25.0 (1)	0	0	0	0	0	37.5 (3)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、抗うつ薬については自殺及び他害行為のリスクが報告されていることを踏まえ、併用時の自殺及び他害行為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、海外臨床試験 (5.3.5.1.2: HGGY 試験) におけるプラセボ群、本剤群及び OFC 群における自殺関連有害事象¹²⁾ の発現率とそのリスク比は表 35 のとおりであり、自殺念慮については本剤群と比較して OFC 群で発現率が高かったものの、検討された例数が少ないため厳密な評価は困難であること、その他の事象について本剤群と比較して OFC 群で発現率が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 35 海外臨床試験（5.3.5.1.2: HGGY 試験）における自殺関連有害事象の発現リスク

	有害事象発現率			リスク比 [95%信頼区間]	
	プラセボ	本剤	OFC	本剤 ^{a)}	OFC ^{b)}
評価例数	377	370	86		
自殺関連有害事象	5.0 (19)	3.8 (14)	4.7 (4)	0.72 [0.36, 1.44]	1.08 [0.35, 3.23]
自殺行為及び自殺念慮	4.5 (17)	3.0 (11)	4.7 (4)	0.63 [0.30, 1.35]	1.37 [0.43, 4.35]
自殺行動	1.6 (6)	0.8 (3)	0	0.49 [0.12, 1.95]	0.53 [0.03, 10.00]
自殺念慮	2.9 (11)	2.2 (8)	4.7 (4)	0.71 [0.29, 1.77]	1.89 [0.56, 6.25]

発現率 (%) (発現例数)

a) 曝露期間で補正した Mantel-Haenszel 法によるプラセボ群に対する本剤群のリスク比

b) 曝露期間で補正した Mantel-Haenszel 法による本剤群に対する OFC 群のリスク比

また申請者は、海外臨床試験（5.3.5.1.2: HGGY 試験）におけるプラセボ群、本剤群及び OFC 群における他害行為に関連する有害事象¹⁴⁾の発現率は表 36 のとおりであり、OFC 群で本剤群と比較して他害行為に関連した有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 36 海外臨床試験（5.3.5.1.2: HGGY 試験）における他害行為に関連する主な有害事象

	プラセボ	本剤	OFC
評価例数	377	370	86
他害行為関連有害事象	25.7 (97)	21.9 (81)	19.8 (17)
感情不安定	0.3 (1)	0.5 (2)	1.2 (1)
攻撃性	0.3 (1)	0.5 (2)	0
激越	2.9 (11)	3.2 (12)	2.3 (2)
アカシジア	0.8 (3)	2.7 (10)	2.3 (2)
怒り	1.6 (6)	1.4 (5)	0
不安	8.8 (33)	6.5 (24)	8.1 (7)
軽躁	0.3 (1)	0.5 (2)	1.2 (1)
不眠症	12.7 (48)	6.8 (25)	4.7 (4)
易刺激性	6.1 (23)	7.0 (26)	5.8 (5)
パニック発作	0.8 (3)	0.5 (2)	0

発現率 (%) (発現例数)

以上を踏まえ申請者は、本剤を気分安定薬又は抗うつ薬と併用した場合の有効性及び安全性は、本剤単剤投与時と大きく異ならないと考えることを説明した。

機構は、国内外臨床試験において、本剤を気分安定薬又は抗うつ薬と併用した場合の有効性及び安全性については、限定的な検討しかなされておらず、これらの薬剤の併用が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については明確になっていないと考えることから、本剤と気分安定薬、抗うつ薬等を併用した場合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検討する必要があると考える。

(6) 本剤の効能・効果について

機構は、「双極性障害におけるうつ症状」の開発において実施された臨床試験はすべて双極 I 型障害の大うつ病エピソードの患者を対象に実施されていることから、双極 I 型障害以外の双極性障害のうつ症状を呈する患者における本剤の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、DSM-IV-TR における「双極性障害」には、双極 I 型障害の他に、双極 II 型障害、気分循環性障害、特定不能の双極性障害が含まれるが、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定義は同一であり、国内の治療ガイドライン（山田和男ら、*臨床精神医学*, 37: 397-404, 2008、上島国利ら編集、*気分障害治療ガイドライン第 2 版*, 医学書院, 276-277, 2010、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編、*日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害*, 2011）においては、双極 II 型障害に関する報告が少ないこともあり、双極 I 型障害及び双極 II 型障害の大うつ病エピソードに対する治療を区別していないことを説明した。その上で申請者は、国内外臨床試験においては、双極性障害のうつ症状を呈する集団の代表として、双極 I 型障害の大うつ病エピソードの患者を対象としたことを

説明した。また申請者は、本剤による「双極性障害におけるうつ症状の改善」については、双極 I 型障害及び双極 II 型障害の大うつ病エピソードに対して効果が期待できると考えるが、その対極である双極性障害の躁病、軽躁病及び混合性エピソードに対する本剤の効能・効果は「双極性障害における躁症状の改善」とされていることから、臨床現場での混乱を招かないために、「大うつ病エピソード」という用語を用いず、「双極性障害におけるうつ症状の改善」という効能・効果を設定したことを説明した。

機構は、本剤の効能・効果を「双極性障害のうつ症状の改善」と設定することに大きな問題はないと考えるが、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。

(7) 用法・用量について

機構は、用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、開始用量について、双極 I 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臨床試験においては、躁症状を速やかに軽減する必要があると考えたことから、開始用量を 10 mg/日と設定したのに対し、双極 I 型障害の大うつ病エピソードの患者においては、忍容性を確認しながら低用量から増量する必要があると考えたことから、海外臨床試験（5.3.5.1.2: HGGY 試験）においては 5 mg を開始用量としたこと、HGMP 試験（5.3.5.1.1）についても海外臨床試験（5.3.5.1.2: HGGY 試験）との比較可能性の観点から同一の設定としたことを説明した。また申請者は、漸増方法について、5～20 mg の可変用量で実施した海外臨床試験（5.3.5.1.2: HGGY 試験）の二重盲検期における最頻 1 日投与量の分布は、0～5 mg 44.6 % (161/361 例)、10 mg 29.1 % (105/361 例)、15 mg 12.7 % (46/361 例)、20 mg 13.6 % (49/361 例) であり、半数以上の患者で 10 mg 以上の用量が必要とされていたことから、HGMP 試験（5.3.5.1.1）においては、本剤 5 mg に忍容性を示した患者については 10 mg まで増量し、その後 5～20 mg の間で適宜増減を行う設定としたことを説明した。

機構は、本剤の投与量と有効性及び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、HGMP 試験（5.3.5.1.1）の二重盲検期における最頻 1 日投与量別の MADRS 合計点のベースラインからの変化量は表 37 のとおりであり、最頻 1 日投与量が 10～20 mg の範囲でプラセボと比較して MADRS 合計点が減少していたことを説明した。

表 37 HGMP 試験（5.3.5.1.1）（二重盲検期）における最頻 1 日投与量別の MADRS 合計点の変化量

	評価例数	MADRS 合計点			群間差 ^{b)} [95%信頼区間]
		ベースライン	最終評価時	変化量	
0 又は 5 mg	プラセボ ^{a)}	21	26.9 ± 6.0	16.2 ± 9.8	1.0 [-4.1, 6.2]
	本剤	64	27.6 ± 6.2	17.7 ± 11.6	
10 mg	プラセボ ^{a)}	81	28.3 ± 6.6	15.2 ± 9.6	-1.4 [-3.8, 1.1]
	本剤	157	29.1 ± 5.9	13.9 ± 9.0	
15 mg	プラセボ ^{a)}	25	29.6 ± 5.0	18.5 ± 11.5	-4.7 [-9.0, -0.5]
	本剤	70	30.1 ± 5.1	13.6 ± 8.8	
20 mg	プラセボ ^{a)}	42	29.8 ± 6.6	19.9 ± 10.3	-2.4 [-6.6, 1.7]
	本剤	48	31.7 ± 4.6	17.6 ± 10.1	

平均値 ± 標準偏差

a) プラセボ錠として該当する投与量

b) 投与群及び地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

また申請者は、HGMP 試験（5.3.5.1.1）及び HGMS 試験（5.3.5.2.1）における最頻 1 日投与量別の有害事象の発現率は表 38 及び表 39 のとおりであり、いずれの投与量においても認められた有害事象の種類は類似しており、発現率及び重症度についても大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 38 HGMP 試験 (5.3.5.1.1) における最頻 1 日投与量別の主な有害事象

	二重盲検期					非盲検継続投与期			
	プラセボ	0 又は 5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	0 又は 5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
評価例数	171	68	157	70	48	176	123	41	43
有害事象	54.4 (93)	72.1 (49)	73.2 (115)	70.0 (49)	54.2 (26)	59.1 (104)	56.9 (70)	58.5 (24)	44.2 (19)
傾眠	6.4 (11)	27.9 (19)	17.8 (28)	12.9 (9)	6.3 (3)	2.8 (5)	8.9 (11)	2.4 (1)	0
体重増加	3.5 (6)	19.1 (13)	18.5 (29)	12.9 (9)	16.7 (8)	15.9 (28)	14.6 (18)	26.8 (11)	23.3 (10)
食欲亢進	2.3 (4)	13.2 (9)	15.3 (24)	10.0 (7)	12.5 (6)	4.5 (8)	3.3 (4)	7.3 (3)	0
鎮静	2.3 (4)	16.2 (11)	7.0 (11)	7.1 (5)	4.2 (2)	0.6 (1)	1.6 (2)	0	0
鼻咽頭炎	3.5 (6)	5.9 (4)	7.0 (11)	10.0 (7)	4.2 (2)	7.4 (13)	4.1 (5)	0	4.7 (2)
便秘	2.9 (5)	7.4 (5)	4.5 (7)	8.6 (6)	2.1 (1)	1.7 (3)	1.6 (2)	0	2.3 (1)
口内乾燥	3.5 (6)	5.9 (4)	6.4 (10)	5.7 (4)	0	0.6 (1)	1.6 (2)	0	2.3 (1)

発現率 (%) (発現例数)

表 39 HGMS 試験 (5.3.5.2.1) における最頻 1 日投与量別の主な有害事象

	継続症例				新規症例	
	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	5 mg	10 mg
評価例数	45	21	11	4	17	3
有害事象	51.1 (23)	57.1 (12)	72.7 (8)	100 (4)	100 (17)	100 (3)
体重増加	8.9 (4)	0	0	0	70.6 (12)	66.7 (2)
鼻咽頭炎	8.9 (4)	0	18.2 (2)	50.0 (2)	11.8 (2)	33.3 (1)
頭痛	6.7 (3)	4.8 (1)	27.3 (3)	0	11.8 (2)	0
食欲亢進	0	0	0	0	47.1 (8)	33.3 (1)
傾眠	2.2 (1)	0	9.1 (1)	0	23.5 (4)	33.3 (1)
ALT 増加	2.2 (1)	0	0	0	23.5 (4)	0
血中プロラクチン増加	8.9 (4)	4.8 (1)	0	0	0	0

発現率 (%) (発現例数)

以上を踏まえ申請者は、本剤の用法・用量として、5 mg より開始し、10 mg に増量した後、患者の症状に応じて 5~20 mg の範囲で適宜増減することが適切と考えることを説明した。

機構は、HGMP 試験 (5.3.5.1.1) において本剤の有効性が示されていること、最頻 1 日投与量の増加に伴って発現率が上昇又は重症度が悪化する有害事象は認められていないことを踏まえると、双極性障害のうつ症状を呈する患者に対する本剤の開始用量を 5 mg とし、忍容性に問題が認められない場合に 10 mg に増量した後、年齢、症状に応じ、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。

(8) 本剤の臨床的位置付け及び適正使用について

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、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内の治療ガイドライン (山田和男ら、臨床精神医学, 37: 397-404, 2008、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編、日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害, 2011) では本剤単独投与は第二選択として位置付けられており、海外の治療ガイドライン (Yatham LN et al, Bipolar Disord, 11: 225-255, 2009) においても、本剤と SSRI の併用が第一選択、本剤単剤治療は第三選択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、このような位置付けとなっている要因としては、ガイドライン作成時には、本剤単独投与の有効性が示されているのが海外臨床試験 (5.3.5.1.2: HGGY 試験) 1 試験のみであったこと、海外において OFC が承認されていることが影響していると考えられるが、SSRI を併用することで本剤単独投与よりも有害事象が増える可能性があること、また HGMP 試験 (5.3.5.1.1) の結果も踏まえると、本剤単独投与による治療は考慮に値するものであり、双極性障害のうつ症状の治療に必要な薬剤数を減らすことができる可能性があると考えられることを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤の単独投与は双極性障害のうつ症状に対する治療の第一選択となりうることを説明した。

さらに申請者は、現在の国内外治療ガイドラインの記載を踏まえると、本剤は気分安定薬及び SSRI

との併用が想定され、検討された例数は限られているものの、HGMS 試験（5.3.5.2.1）において併用時の安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。また申請者は、併用が想定される SSRI 及び気分安定薬について、ジアゼパム、ピペリデン、イミプラミン、カルバマゼピン、リチウム、フルボキサミン及びバルプロ酸については、薬物相互作用試験が実施されており（統合失調症承認申請時資料 参考へ-11: HGAE 試験、参考へ-12: E002 試験、参考へ-13: HGAQ 試験、参考へ-14: HGBC 試験、参考へ-17: E001 試験、参考へ-21: HGDC 試験、双極性障害の躁症状に係る承認申請時資料 参考 5.3.3.4.1: HGGB 試験）、その結果を踏まえた注意喚起が添付文書上で行われていること、セルトラリン及びラモトリギンについては公表文献（Weigmann H et al, *Ther Drug Monit*, 23: 410-413, 2001、Sidhu J et al, *Br J Clin Pharmacol*, 61: 420-426, 2006）において、臨床上問題となる相互作用は認められないことが報告されていることを説明した。なお申請者は、エスタロプラム、ミルナシプラン及びデュロキセチンと本剤の薬物相互作用については検討しておらず、公表文献等による報告もないものの、薬物動態学的考察より、これらの薬剤と本剤との間で薬物相互作用が認められる可能性は低いと考えること、国内外市販後報告においても、これらの薬剤との相互作用が強く疑われる事例は報告されていないことを説明した。以上を踏まえ申請者は、SSRI 及び気分安定薬との併用について、得られている知見は限定的であることから、併用に関しては個々の患者において医師がリスクとベネフィットを慎重に評価し、適正に使用することが重要と考えることを説明した。

機構は、本剤の適正使用の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、双極性障害のうつ症状は単極性うつ病との鑑別診断が困難であると考えられ、双極性障害のうつ症状に対して SSRI を単独投与した場合には躁転を誘発する可能性がある等、単極性うつ病に対する治療とは異なることから、両者の鑑別診断が重要であると考えたことを説明した。その上で申請者は、必要に応じて関連学会等と協力の上、診断を補助するスクリーニングツールの普及、鑑別診断のための資料提供、学会での講演会等を通じて、適切な診断が行われるよう啓発活動を行うこと、患者及びその家族に対しても情報提供資料を作成することを説明した。

機構は、HGMP 試験（5.3.5.1.1）において、本剤単剤投与時のプラセボに対する優越性が検証され、安全性についても大きな問題が認められていないこと、国内外ガイドラインにおいて、本剤は一定の臨床的位置付けを得ていることを踏まえると、本邦において、本剤は双極性障害のうつ症状に対する治療において選択肢の一つになり得る薬剤であると考えた。

なお機構は、本剤は既に双極性障害の躁症状に対する効能・効果を有しており、うつ症状に対する効能・効果を取得することで、双極性障害の急性期症状全般に対する適応を取得することとなるが、日本人双極性障害患者における本剤の維持療法（気分エピソードの再発・再燃予防）としての有効性及び安全性については検討されていないことから、急性期の症状が改善した後の本剤の投与については、リスク・ベネフィットを踏まえ、その可否を慎重に判断すべきであり、適切な注意喚起を行うとともに、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。また機構は、本剤による双極性障害に対する治療が適切に行われるよう、DSM 診断基準に基づく適切な診断が行われるとともに、医師による鑑別診断のための資料提供等を行うとともに、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等を作成、提供することが重要と考える。

Ⅲ. 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、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。

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、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（除外基準に抵触する被験者の組み入れ、臨床検査検体の未提出）、原資料と症例報告書との不整合（有害事象及び併用薬の未記載又は誤記）等が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱の一部及び原資料と症例報告書との不整合についてモニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤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。本剤は双極性障害のうつ症状に対してプラセボに対する優越性が検証された薬剤であり、国内外ガイドライン等でも単剤投与又は SSRI 及び気分安定薬との併用投与が選択肢の一つとされていることから、新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。また、本剤の効能・効果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、錐体外路症状の発現状況、血中プロラクチン増加に関連する有害事象、躁転のリスク、自殺関連有害事象及び他害行為に関連する有害事象並びに抗うつ薬又は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 24 年 1 月 18 日

I. 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 23 年 3 月 3 日

II. 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) 本剤の効能・効果及び適正使用について

本剤の効能・効果について、DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 診断基準及び既承認効能・効果との整合性を踏まえて、「双極性障害におけるうつ症状の改善」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。また、本効能・効果を取得することにより、本剤は双極性障害の急性期症状全般に対する適応を有することになるが、日本人において、双極性障害の維持療法における有効性及び安全性は明確になっていないことから、急性期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、機構は、添付文書にその旨を記載するよう申請者に求めた。

申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意の項に「躁症状及びうつ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 [双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない]」と記載することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の適正使用にあたっては添付文書上における注意喚起だけでなく、情報提供資料等を用いて上記の内容を周知することが重要と考える。

(2) 自殺関連有害事象及び他害行為に関する注意喚起について

本剤の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、双極性障害のうつ症状を呈する患者を対象とした国内外臨床試験においては、本剤の明確なリスクは示されていない(審査報告(1)「II. 提出された資料の概略及び審査の概略、2. 臨床に関する資料、(i) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 本剤の安全性について、6) 自殺関連事象及び他害行為に関連する事象について」

の項参照)。しかしながら、既存のうつ症状に係る効能・効果を有する薬剤においては、自殺関連有害事象及び他害行為に関連する事象についての注意喚起が添付文書上でなされていることを踏まえ、機構は、双極性障害のうつ症状を呈する患者に対する本剤の投与についても同様の注意喚起を行うことが適切であると判断し、申請者に記載するよう指示したところ、申請者は了解した。

なお機構は、双極性障害のうつ症状を呈する患者における自殺関連有害事象及び他害行為に関連する有害事象のリスクについては、類薬も含めた国内外での安全性情報を注視し、随時必要な安全対策を講じることが重要と考える。

(3) 製造販売後調査について

機構は、双極性障害のうつ症状を呈する患者を対象として、年齢、性別、病型及び急速交代型の有無等の患者背景と有効性及び安全性の関係、気分安定薬又は抗うつ薬の併用時の有効性及び安全性、体重及び耐糖能に及ぼす影響（摂食行動の変化を含む）、錐体外路症状、血中プロラクチン値の変動に関連する有害事象、躁転に関連する有害事象、自殺又は他害行為に関連する有害事象の発現状況等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、双極性障害のうつ症状を呈する患者を対象に、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特定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うつ症状を呈する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。

III. 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
10	12	海外において本薬と Fluoxetine (FLX) の配合剤 (OFC) 及び本剤と FLX の併用療法は双極性障害のうつ症状に対する効能・効果を有する	海外において本薬と Fluoxetine (FLX) の配合剤及び本剤と FLX の併用療法 (OFC) は双極性障害のうつ症状に対する効能・効果を有する

IV. 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及びうつ症状の改善
 (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。
なお、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。

双極性障害におけるうつ症状の改善:

通常、成人にはオランザピンとして5 mgを1日1回経口投与により開始し、その後1日1回10 mgに増量する。なお、いずれも就寝前に投与することとし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1日量は20 mgを超えないこと。

(下線部今回変更、追加)