目次

2.5 臨床に関する概括評価 2
2.5.1 製品開発の根拠....4
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価....29
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 31
2.5.4 有効性の概括評価 34
2.5.5 安全性の概括評価 45
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論....54
2.5.7 参考文献....59

2.5　臨床に関する概括評価

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.5-1 に示す。

表 2.5-1　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
ALT	Alanine aminotransferase（GPT）：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Asparate aminotransferase（GOT）：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	AUC from the time of dosing to the last measurable concentration：時間 0 から濃度定量可能最終時点までの AUC
AUC_{24h}	AUC from the time of dosing to 24 h after dosing：時間 0 から投与後 24 時間までの AUC
CGI-BP	Clinical Global Impression-Bipolar Version：臨床全般印象尺度-双極性障害
CGI-BP-C	Clinical Global Impression-BP- Change：CGI-BP 改善度
CGI-BP-S	Clinical Global Impression BP-Severity of illness：CGI-BP 重症度
CI	Confidence interval：信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{trough}	Concentration immediately prior to dosing at multiple dosing：投与直前血漿中濃度（トラフ濃度）
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale：コロンビア自殺評価スケール
CYP	Cytochrome protein 450：チトクロム P450
DIEPSS	Drug Induced Extra Pyramidal Symptoms Scale：薬原性錐体外路症状評価尺度
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition：精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版
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（解説改訂）
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition：精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
FK949E	2-[2-(4-Dibenzo[*b*,*f*][1,4]thiazepin-11-ylpiperazin-1-yl)ethoxy]ethanol hemifumarate 一般名 INN:quetiapine，JAN:(和名)クエチアピンフマル酸塩，(英名)Quetiapine Fumarate の Extended release 錠（徐放性製剤）
γ-GTP	γ-glutamyltransferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
$HAM\text{-}D_{17}$	Hamilton Depression Scale：ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版
HbA1c	Hemoglobin A1c：ヘモグロビン A1c
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision：疾病及び関連保健問題の国際統計分類 第 10 改訂版
IR 錠	Immediate release 錠：即放錠
LOCF	Last observation carried forward
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale：Montgomery-Åsberg うつ病評価尺度
M.I.N.I.	The Mini-International Neuropsychiatric Interview：精神疾患簡易構造化面接法
M1	クエチアピン代謝物：*N*-脱アルキル-7-水酸化体，M236,303
M2	クエチアピン代謝物：7-水酸化体，M214,227
M4	クエチアピン代謝物：*S*-酸化体，M213,841
M5	クエチアピン代謝物：*N*-脱アルキル体，M211,803，ノルクエチアピン
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report：定期的ベネフィット・リスク評価報告
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔

略号及び用語	定義
SD	Standard deviation：標準偏差
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitors：選択的セロトニン再取り込み阻害薬
T-Bil	Total bilirubin：総ビリルビン
t_{max}	Time of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life：消失半減期
ULN	Upper limit of normal：基準値上限
XR 錠	Extended release 錠：徐放性製剤
YMRS	Young Mania Rating Scale：ヤング躁病評価尺度

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

クエチアピンフマル酸塩は，米国 Zeneca 社（現：AstraZeneca 社）で合成，開発されたジベンゾチアゼピン系誘導体であり，5-HT_{2A} 受容体及び D_2 受容体並びにその他のセロトニン，ドパミン，ヒスタミン及びアドレナリン受容体サブタイプに対して高い親和性を有し，特に，5-HT_{2A} 受容体に対する親和性は D_2 受容体に比して高い。代謝物 M5（ノルクエチアピン）は 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用のみならず，5-HT_{1A} 受容体に対する部分活性化作用及びノルエピネフリン取り込み阻害作用も有する。

クエチアピン即放錠（以下，クエチアピン IR 錠，製品名：セロクエル®）は，本邦では統合失調症（承認時においては精神分裂病）を適応症とする非定型抗精神病薬である。セロクエル錠（セロクエル 25 mg 錠，同 100 mg 錠）が 2001 年 2 月より販売されており，2003 年 2 月には，輸入承認がアストラゼネカ株式会社から藤沢薬品工業株式会社（現：アステラス製薬株式会社）に承継され，次いで，同適応で，2004 年 6 月よりセロクエル細粒 50%（クエチアピンとして 50%含有），2009 年 11 月よりセロクエル 200 mg 錠が販売されている。

AstraZeneca 社は，1 日 1 回の投与を目的とした徐放性製剤である FK949E 錠（以下，クエチアピン XR 錠又は本剤）を開発した。クエチアピン XR 錠は，[redacted]を徐放化基剤とする楕円形のマトリックス錠であり，クエチアピン IR 錠と同一の有効成分を含有しており，1 日 1 回の服用によるアドヒアランスの向上が期待されている。

海外では，クエチアピン IR 錠，クエチアピン XR 錠ともに統合失調症，双極性障害の躁状態，双極性障害のうつ状態，双極性障害の維持療法の適応で承認を取得している。加えて，クエチアピン XR 錠は大うつ病性障害，全般性不安障害の適応でも承認を取得している。

2.5.1.2　目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1　双極性障害のうつ状態の臨床的・病態生理学的側面

双極性障害は，気分あるいは感情の変化を基本的な障害とする精神疾患であり，躁状態，うつ状態を繰り返す。双極性障害の疾患の定義，概念，診断等が記載されている気分障害治療ガイドライン第 2 版[上島, 2010a]では，双極性障害は，少なくとも 1 回以上の躁病ないし軽躁病エピソードからなる症候群とされている。躁病エピソードだけを経験する患者もいるが，ほとんどの患者はいずれか 1 回かそれ以上の大うつ病エピソードを経験する。交互の，あるいは周期的なエピソードを数多く繰り返す間に，約 1/3 の患者がうつ病の症状と躁病の症状を同時期に含む混合状態を呈する。双極性障害は，かつては躁病エピソードと大うつ病エピソードの両方を伴う精神病性気分障害（現在の双極 I 型障害）とされたが，最近の臨床研究により，完全な躁病エピソードの代わりに，より軽症で持続期間も少ない軽躁病エピソードと一時的な大うつ病エピソードが入れ替わる双極 II 型障害の存在が広く認知され始めている。双極性障害の大きなグループの中でこのよ

うな下位分類を設けることによって，双極性障害全体の範囲に注意が向けられることとなった。なお，双極性障害の診断は，本剤の開発計画立案時には，米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（解説改訂）（DSM-IV-TR）（2000 年）が用いられていたが，2013 年 5 月に DSM-5 に改訂された。DSM-5 では，多軸診断の廃止等大きな変更点はあるが，DSM-IV-TR では気分障害としてまとめられていたうつ病性障害，双極性障害の診断基準においては基本的に大きな変更はない[川嵜, 2013]。

本邦における双極性障害の生涯有病率は，2002 年～2006 年の間に 6 県 11 区市町村の地域住民から無作為に抽出された 4,134 名を対象に DSM-IV に従って調査を行った結果が報告されており，双極 I 型障害 0.08%（男性 0.1%，女性 0.06%），双極 II 型障害 0.13%（男性 0.11%，女性 0.16%）であった[川上, 2007]。双極性障害は再発が多く，およそ 90%の患者が再発する。経過はさまざまで，10%～15%の患者は一生のうちに 10 回以上再発すると言われている[Müller-Oerlinghausen, 2002]。双極性障害患者は，自殺行動及び自殺念慮が発現するリスクが高いことが知られており，最悪の予後として自殺に至るケースもある[寺尾, 2010]。双極性障害患者の自殺既遂の生涯発症率は 15%であり，双極性障害患者の 25%～50%は少なくとも 1 回の自殺企図の経験がある[Jamison, 2000]。自殺は躁病相ではほとんど生じず，主にうつ病相に生じることから[Isometsä, 1993]，自殺の危険性が高い大うつ病エピソードは双極性障害で特に問題である。

2.5.1.2.2 双極性障害のうつ状態の治療と問題点

双極性障害のうつ状態の治療における国内外の主な治療ガイドラインを表 2.5.1-1 及び表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-1 双極性障害のうつ状態の治療における主な治療ガイドライン（国内）

ガイドライン	双極性障害のうつ状態に対する推奨治療
日本うつ病学会 治療ガイドライン I.双極性障害 2012 [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]	クエチアピン リチウム オランザピン ラモトリギン リチウム+ラモトリギン 電気けいれん療法
気分障害治療ガイドライン 第 2 版 [上島, 2010b]	重症（精神症状を伴う） 気分安定薬+抗うつ薬+抗精神病薬 電気けいれん療法 軽症／中等症／重症（精神症状を伴わない） 気分安定薬 気分安定薬+抗うつ薬
エビデンスに基づいた双極性うつ病急性期の薬物治療ガイドライン [山田, 2008]	〈第 1 選択〉 リチウム クエチアピン 〈第 2 選択〉 SSRI の追加 オランザピン リチウム+クエチアピン又はオランザピン 電気けいれん療法 バルプロ酸又はカルバマゼピンの追加

表 2.5.1-2　双極性障害のうつ状態の治療における主な治療ガイドライン（海外）

ガイドライン	双極性障害のうつ状態に対する推奨治療
The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines [Yatham, 2013]	〈第 1 選択〉 リチウム ラモトリギン クエチアピン，クエチアピン XR リチウム又は Divalproex + SSRI[a] オランザピン ＋SSRI[a] リチウム ＋Divalproex リチウム又は Divalproex + Bupropion 〈第 2 選択〉 Divalproex Lurasidone クエチアピン ＋SSRI[a] モダフィニルの追加 リチウム又は Divalproex＋ ラモトリギン リチウム又は Divalproex + Lurasidone
The British Association for Psychopharmacology (BAP) guidelines [Goodwin, 2016]	クエチアピン オランザピン，オランザピン ＋Fluoxetine 抗うつ薬 Lurasidone ラモトリギンの併用
The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines [Grunze, 2010]	〈第 1 選択〉 クエチアピン 〈第 2 選択〉 ラモトリギン Fluoxetine オランザピン バルプロ酸 OFC（オランザピン-Fluoxetine combination） ラモトリギン+リチウム モダフィニルの追加 N-acetylcysteine＋ リチウム又はバルプロ酸 加味逍遥散+カルバマゼピン

a：パロキセチンは除く

日本うつ病学会の気分障害の治療ガイドライン作成委員会により作成された双極性障害治療ガイドライン[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]では, 双極性障害の大うつ病エピソードの治療薬として推奨される薬剤として，クエチアピン，リチウム，オランザピン，ラモトリギンによる単独治療が挙げられている。クエチアピンは国内外のガイドラインにて双極性障害のうつ状態の治療薬として推奨される薬剤となっており，なかには第一選択薬として位置づけられているものもある。

本邦において双極性障害に対する治療として適応を取得している抗精神病薬は，オランザピン及びアリピプラゾールである。オランザピンは「双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善」の適応を取得している。アリピプラゾールは「双極性障害における躁症状の改善」として適応を取得しているが，「双極性障害におけるうつ症状の改善」の適応は取得していない。また，ラモトリギンは「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」の適応を取得しているが，「双極性障害におけるうつ症状の改善」の適応は取得していない。医療現場では，各種ガイドライン

に挙げられているリチウム，バルプロ酸，カルバマゼピンといった気分安定薬が使用されているが，双極性障害における躁状態に対し適応を有するのみであり，双極性障害におけるうつ症状に対する適応は取得していない。クエチアピンは国内外の治療ガイドラインにて双極性障害治療で推奨される薬剤となっているものの，本邦では双極性障害に対する適応は取得していない。このように双極性障害の治療は，適応外で使用されている薬剤も少なくない。

2.5.1.3　臨床開発の科学的・臨床的背景

クエチアピンは，2010 年 11 月 10 日開催の「第 6 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討の結果,「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，2010 年 12 月 13 日に厚生労働省から開発要請が発出された（平成 22 年 12 月 13 日 医政研発 1213 第 1 号，薬食審査発 1213 第 1 号)。本剤の開発計画立案時は，双極性障害のうつ状態に対する適応を有する薬剤は存在していなかったが，本剤の開発中に，オランザピンが「双極性障害におけるうつ症状の改善」として適応を取得した。しかし，2.5.1.2.2 にも記載したとおり，クエチアピンは国内外の治療ガイドラインにて双極性障害のうつ状態の治療薬として推奨される薬剤となっており, なかには第一選択薬として位置づけられているものもある。本邦においても，双極性障害の治療のためクエチアピンは適応外で使用されている。その一方で，処方を受ける一般患者層においては，自身が診断を受けた疾患とは異なる分類の薬剤が処方された場合に不安や混乱を生じることが少なくない[近藤, 2015]。各種治療ガイドラインにて推奨されているクエチアピンが，双極性障害のうつ状態に奏効する治療薬として医療上の必要性が高い状況において，適応外使用されている実態を解消するために，双極性障害のうつ状態における適応を取得することが望まれている。

2.5.1.4　臨床試験計画

2.5.1.4.1　臨床試験計画

2.5.1.4.1.1　開発製剤の選択

本邦では，クエチアピン IR 錠（製品名：セロクエル）が統合失調症を適応症として承認されており，医療現場で使用されている。一方，海外では，クエチアピン IR 錠，クエチアピン XR 錠ともに統合失調症，双極性障害の躁状態，双極性障害のうつ状態，双極性障害の維持療法の適応で承認を取得している。加えて，クエチアピン XR 錠は大うつ病性障害，全般性不安障害の適応でも承認を取得している。

クエチアピン製剤で新たな適応症に対して開発を行う際の開発製剤の選択では，1 日 2 又は 3 回の投与が必要なクエチアピン IR 錠よりも，1 日 1 回の投与を目的として開発されたクエチアピン XR 錠の方が良好なアドヒアランスが期待されるため，クエチアピン XR 錠を選択する方が望ましいと考えられた。また，双極性障害のうつ状態の適応取得を目指した開発に先駆けて開始し

ていた大うつ病性障害を対象とした開発では，上記のとおり，1 日 1 回の服用とすることでアドヒアランスの向上が期待されること，また，抗うつ薬の多くが 1 日 1 回の服用であることから，他剤からの切り替え又は併用が必要となった場合でも，服薬習慣を変更することなく，良好なアドヒアランスが維持されると期待されたことから，クエチアピン IR 錠ではなく，クエチアピン XR 錠での開発を選択した。加えて，クエチアピン XR 錠及び IR 錠の両製剤で開発を行い，同一適応症で承認を得た場合，同一投与量における 1 日あたりの投与回数が異なるため，医療現場における処方ミスに配慮しなければならないことから，クエチアピン IR 錠での開発は行わないこととした。

双極性障害の治療においては，大うつ病エピソードの治療開始時に，大うつ病性障害と双極性障害の大うつ病エピソードの鑑別が容易ではない場合もあり，実際の診療では，治療開始当初，大うつ病性障害と診断された患者において，治療継続中に双極性障害へ診断が変更されることもある。大うつ病性障害に対してクエチアピン XR 錠，双極性障害に対してクエチアピン IR 錠で適応を取得し，この様な患者で，大うつ病性障害に対する治療薬としてクエチアピン XR 錠が投与され，その後，双極性障害に診断が変更された場合，クエチアピン XR 錠からクエチアピン IR 錠への切り替えが必要となり医療現場での混乱が予想された。また，有効成分が同じであることを理由に，双極性障害に診断が変更された後も，適応外でクエチアピン XR 錠が継続投与されるなど，適正使用の観点で好ましくない状況も生じ得た。

以上のように，大うつ病性障害に対する開発も鑑み，大うつ病性障害と同じく気分障害である双極性障害の大うつ病エピソードに対する開発では，服薬の利便性に加え，診断が変更された場合でも処方変更を必要としないクエチアピン XR 錠を選択することが望ましいと考えた。なお，本剤の大うつ病性障害を対象とした開発は，本剤の双極性障害のうつ状態に対する製造販売承認申請前に中止している。

2.5.1.4.1.2　臨床試験

[redacted]，[redacted]について独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と医薬品[redacted]相談を[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。その結果，[redacted]，[redacted]こととした。

本製造販売承認申請において，評価資料又は参考資料と位置付けた臨床試験のうち，国内及び海外で実施した臨床試験の一覧を，表 2.5.1-3 及び表 2.5.1-4 に示した。

国内で実施した臨床試験には，大うつ病性障害患者を対象とした第 I 相試験（[CL-0009] 及び [CL-0001]），高齢の大うつ病性障害患者を対象とした高齢者第 I 相試験 [CL-0002]，食事の影響試験 [CL-0003]，フルボキサミンとの薬物相互作用試験 [CL-0004]，製剤間の薬物動態比較試験 [CL-0006]，双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした第 II/III 相試験 [CL-0021]，高齢の双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした高齢者試験 [CL-0022]，双極性障害患者の

大うつ病エピソードを対象とした製剤切替試験［CL-0023］及び大うつ病性障害患者を対象とした第 II 相試験［CL-0005］がある。

海外で実施した臨床試験には，海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0086］，海外薬物動態比較試験［5077IL/0097］，海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0118］，海外食事の影響試験［D1444C00003］，海外薬物動態比較試験［D1444C00001］，海外 QT/QTc 評価試験［5077IL/0093］及び双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした海外第 III 相試験［D144CC00002］がある。

表 2.5.1-3　臨床試験の一覧（国内）

試験	試験区分	使用製剤	対象	投与例数	用量	投与期間	デザイン	添付資料番号
第 I 相試験［CL-0009］	大うつ病性障害患者における安全性及び薬物動態の検討	XR 錠	大うつ病性障害	32 例	本剤 150，300，600 mg/日	150 mg/日：9 日 300 mg/日：11 日 600 mg/日：13 日	非盲検 漸増法	5.3.3.2-1 評価資料
第 I 相試験［CL-0001］	大うつ病性障害患者における安全性及び薬物動態の検討	XR 錠	大うつ病性障害	17 例	本剤 300，600 mg/日	300 mg/日：11 日 600 mg/日：13 日	非盲検 漸増法	5.3.3.2-3 参考資料
高齢者第 I 相試験［CL-0002］	高齢大うつ病性障害患者における安全性及び薬物動態の検討	XR 錠	大うつ病性障害	19 例	本剤 300 mg/日	グループ 1：17 日 グループ 2：11 日	非盲検 漸増法	5.3.3.3-1 評価資料
食事の影響試験［CL-0003］	健康成人における食事の影響の検討	XR 錠	健康成人	24 例	本剤 50 mg/日	単回	非盲検 無作為化 クロスオーバー	5.3.1.1-1 評価資料
フルボキサミンとの薬物相互作用試験［CL-0004］	FK949E とフルボキサミンの薬物相互作用の検討	XR 錠	健康成人	24 例	本剤 50 mg/日 フルボキサミン 100 mg/日	本剤：単回 フルボキサミン：9 日	非盲検	5.3.3.4-1 評価資料
製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］	50 mg 錠と 150 mg 錠の薬物動態の比較	XR 錠	大うつ病性障害	16 例	本剤 150 mg/日	10 日	非盲検 無作為化 クロスオーバー	5.3.1.2-3 評価資料
第 II/III 相試験［CL-0021］	双極性障害患者の大うつ病エピソードに対する有効性，安全性及び薬物動態の検討	XR 錠	双極性障害の大うつ病エピソード	430 例 [a]	〈治療 I 期〉 本剤 300 mg/日 [a]，プラセボ 〈治療 II 期〉 本剤 150～300 mg/日	〈治療 I 期〉 8 週 〈治療 II 期〉 44 週	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 並行群間比較	5.3.5.1-1（28 週時） 5.3.5.1-1.1（治験終了時） 評価資料
高齢者試験［CL-0022］	高齢双極性障害患者の大うつ病エピソードに対する安全性，有効性及び薬物動態の検討	XR 錠	双極性障害の大うつ病エピソード	20 例	本剤 150～300 mg/日	52 週	非盲検	5.3.5.2-1（28 週時） 5.3.5.2-1.1（治験終了時） 評価資料
製剤切替試験［CL-0023］	双極性障害患者の大うつ病エピソードに対する製剤切り替え時の影響の検討	XR 錠	双極性障害の大うつ病エピソード	22 例	本剤 150～300 mg/日	20 週	非盲検 無作為化 クロスオーバー	5.3.5.2-2 評価資料
第 II 相試験［CL-0005］	大うつ病性障害患者における有効性，安全性及び薬物動態の検討	XR 錠	大うつ病性障害	172 例	本剤 50，150，300 mg/日， プラセボ	6 週	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 並行群間比較	5.3.5.4-1 参考資料

XR 錠（Extended release 錠）：クエチアピン徐放性製剤，本剤

a：治験開始時は，プラセボ群 200 例，FK949E 150 mg 群 200 例，FK949E 300 mg 群 200 例の合計 600 例が目標症例数であったが，治験実施計画の変更により，FK949E 150 mg 群への割付中止を行い，プラセボ群 170 例，FK949E 300 mg 群 170 例の合計 340 例を目標症例数とした。投与例数は，治験実施計画変更前に組み入れられた症例も含めた合計（プラセボ群 177 例，FK949E 150 mg 群 74 例，FK949E 300 mg 群 179 例）。

表 2.5.1-4　臨床試験の一覧（海外）

試験	試験区分	使用製剤	対象	投与例数	用量	投与期間	デザイン	添付資料番号
海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0086］	薬物動態の用量相関性及び食事（高脂肪食）の影響の検討	XR 錠	統合失調症 [a]	16 例	本剤 50～800 mg/日	19 日	非盲検 漸増法	5.3.3.2-4 参考資料
海外薬物動態比較試験［5077IL/0097］	XR 錠と IR 錠の薬物動態の比較（300 mg/日）	XR 錠 IR 錠	統合失調症 [a]	28 例	本剤及びクエチアピン IR 錠 300 mg/日	10 日	非盲検 無作為化 クロスオーバー	5.3.1.2-4 参考資料
海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0118］	薬物動態の用量相関性及び食事（高脂肪食）の影響の検討	XR 錠 IR 錠	統合失調症 [b]	30 例	本剤 50～400 mg/日， クエチアピン IR 錠 300 mg/日	17 日	非盲検 漸増法	5.3.3.2-5 参考資料
海外食事の影響試験［D1444C00003］	精神障害患者及び健康成人における食事（軽食）の影響の検討	XR 錠	統合失調症 [a]，健康成人	13 例（患者） 20 例（健康成人）	本剤 300 mg/日（患者）， 50 mg/日（健康成人）	6 日	非盲検 無作為化 クロスオーバー	5.3.1.1-3 参考資料
海外薬物動態比較試験［D1444C00001］	XR 錠と IR 錠の薬物動態の比較（400 mg/日）	XR 錠 IR 錠	統合失調症 [a]	18 例	本剤及びクエチアピン IR 錠 400 mg/日	15 日	非盲検 無作為化 クロスオーバー	5.3.1.1-2 参考資料
海外 QT/QTc 評価試験［5077IL/0093］	QT/QTc 間隔への影響を検討	IR 錠	統合失調症 [a]	13 例	クエチアピン IR 錠 50～800 mg/日	10 日	非盲検 漸増法	5.3.3.3-3 参考資料
海外第 III 相試験［D144CC00002］	双極性障害患者の大うつ病エピソードに対する有効性・安全性の検討	XR 錠	双極性障害の大うつ病エピソード	277 例	本剤 300 mg/日， プラセボ	8 週	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 並行群間比較	5.3.5.1-2 参考資料

XR 錠（Extended release 錠）：クエチアピン徐放性製剤，本剤

IR 錠（Immediate release 錠）：クエチアピン即放錠

a：統合失調感情障害，双極性障害を含む

b：統合失調感情障害を含む

2.5.1.5　臨床試験デザインの設定

2.5.1.5.1　治験相談

[redacted]，[redacted]。[redacted]。[redacted]。
そのため，[redacted]，[redacted]であれば，以下に記載した。

2.5.1.5.1.1　医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]に関して，機構と医薬品[redacted]相談（以下，本治験相談）を[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。本治験相談では，[redacted]，[redacted]，[redacted]について相談を行った。

2.5.1.5.1.2　医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]に関して，機構と医薬品[redacted]相談（以下，本治験相談）を[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。本治験相談では，[redacted]について相談を行った。

2.5.1.5.1.3　医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]に関して，機構と医薬品[redacted]相談（以下，本治験相談）を[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。本治験相談では，[redacted]について相談を行った。

- [redacted]
[redacted]，[redacted]こととした。

- [redacted]
[redacted]について，以下の助言を得た。

- [redacted]と考える。
- [redacted]である。[redacted]については，[redacted]であり，[redacted]と考える。
- [redacted]について，[redacted]と考える。
- [redacted]である。
- [redacted]ことから，[redacted]。

- [redacted]

「[redacted]」との助言を得た。

上記の機構の助言及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]における機構の助言をもとに，[redacted]。

また，[redacted]については，[redacted]。

2.5.1.5.1.4　医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]について，機構と医薬品[redacted]相談（以下，本治験相談）を実施した。なお，本治験相談は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに[redacted]により実施された。

機構からは，[redacted]，また，[redacted]ついて，[redacted]

[redacted]との助言を得た。

上記の機構の助言を踏まえて，[redacted]を行った。

2.5.1.5.1.5 医薬品[redacted]相談（[redacted]について）

2.5.1.5.1.5.1 医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]事項について，機構と医薬品[redacted]相談（以下，本治験相談）を[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行った。

[redacted]に関しては，機構より主に下記の意見を得た。

[redacted]

[redacted]

上記の機構の助言を踏まえて，以下を実施することとした。

[redacted]

2.5.1.5.1.5.2 医薬品[redacted]相談（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.5.1.5.1.5.1 に記載したとおり，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談での機構の助言に基づき[redacted]，[redacted]については[redacted]とした。そのため，[redacted]について，機構と医薬品[redacted]相談を行った。なお，当該相談は，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに[redacted]にて実施された。

機構との相談結果に基づき，[redacted]，[redacted]，[redacted]。

2.5.1.5.2 臨床試験デザインと設定根拠・留意点

双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした試験の試験デザインと，その主な設定根拠・留意点を以下に示す。

2.5.1.5.2.1　有効性評価項目

有効性評価項目を設定するにあたり，本剤は抗うつ薬ではないものの，DSM-IV-TR において，双極性障害と同じ気分障害に分類される大うつ病性障害に対する抗うつ薬の臨床評価方法を概説した「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 22 年 11 月 16 日付薬食審査発 1116 第 1 号)」（以下，抗うつ薬のガイドライン）を参考にした。抗うつ薬のガイドラインでは，主要な有効性評価は，信頼性及び妥当性が検討され国際的に普及した症状評価尺度を用いることが必要であり，評点基準が明確に設定されている HAM-D 又は MADRS の使用が推奨されることが述べられている。また，副次評価項目として，CGI（Clinical Global Impression）等を含めることが推奨される旨，述べられている。そのため，本剤のプラセボに対する優越性を検討する第 II/III 相試験［CL-0021］では，海外第 III 相試験［D144CC00002］でも主要評価項目に設定している MADRS を主要評価項目に設定し，HAM-D_{17}，CGI-BP-C 及び CGI-BP-S を副次評価項目に設定した。高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］でも，第 II/III 相試験［CL-0021］で有効性評価項目に設定した MADRS，HAM-D_{17}，CGI-BP-C 及び CGI-BP-S を有効性評価項目に設定した。

2.5.1.5.2.2　臨床試験のデザイン及び設定根拠・留意点

第 II/III 相試験［CL-0021］，高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］のデザイン及び設定根拠・留意点を，以下に示した。これらの試験は，試験デザインの一部を除き共通する点が多いため，共通する点は第 II/III 相試験［CL-0021］の項に記載し，各試験での重複記載は避けた。

なお，治験実施計画を立案するにあたり検討した主な事項は，下記のとおりであった。

- 双極性障害の大うつ病エピソードの診断と重症度
- 除外基準
- クエチアピンの服用歴がある患者の組み入れ
- 投与方法
- 投与群の設定
- 投与期間
- 漸増方法
- 増量・減量規定
- 安全性評価
- 気分安定薬（炭酸リチウム製剤，バルプロ酸ナトリウム），ラモトリギン
- 睡眠薬
- 症例数

2.5.1.5.2.2.1　第 II/III 相試験［CL-0021］

第 II/III 相試験［CL-0021］は，プラセボ対照二重盲検群間比較及び非盲検非対照継続投与試験とした。第 II/III 相試験［CL-0021］は前観察期，治療 I 期，治療 II 期，漸減期及び後観察期からなる。前観察期（2 週間，単盲検期）ではプラセボを投与した。治療 I 期（8 週間，二重盲検期）ではプラセボ，FK949E 150 mg/日及び FK949E 300 mg/日の 3 群を設定した。治療 II 期は，治療 I 期からの移行期（4 週間，二重盲検期），用量調整期（1 週間，二重盲検期及び単盲検期）及び継続投与期（39 週間，非盲検期）を設定した。移行期は治療 I 期と同じ投与量，用量調整期は FK949E 50 mg/日又は FK949E 150 mg/日，継続投与期は FK949E 150 mg/日又は FK949E 300 mg/日を投与した。継続投与期を FK949E 300 mg/日で終えた患者については漸減期（1 週間）を設定し，FK949E 150 mg/日を投与した後，後観察期（1 週間）を設定した。また，継続投与期を FK949E 150 mg/日で終えた患者については，後観察期（1 週間）を設定した。

なお，第 II/III 相試験［CL-0021］では，治験実施中に，治療 I 期の投与群をプラセボ群，FK949E 150 mg 群及び FK949E 300 mg 群の 3 群から，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群の 2 群に変更した。

- 双極性障害の大うつ病エピソードの診断と重症度

抗うつ薬のガイドラインでは，有効性及び安全性評価に適した均質な集団を選択できるように，国際的に普及した診断基準を用いて選択基準を設定する必要があること，第 II/III 相試験［CL-0021］の開始時点での診断基準としては DSM-IV-TR の使用が推奨されることが示されていた。そのため，双極性障害（双極 I 型障害及び双極 II 型障害）の患者を対象とすることについては，DSM-IV と ICD-10 の主要な第 I 軸精神疾患を診断するための簡易構造化面接法として作成された精神疾患簡易構造化面接法（M.I.N.I.）を用いて確認することとした。

また，抗うつ薬のガイドラインでは，薬効評価の観点からは，中等度以上の被験者集団を対象として臨床試験を行うことが一般的であることが示されている。また，海外の臨床試験成績と比較するための試験計画を立案する場合（ブリッジング試験等）には，これから実施する臨床試験に実際に組み入れられる被験者集団の重症度分布と，参照する試験の分布に大きな差異がないように考慮すべきであることが示されている。そのため，うつ状態の重症度として中等度と考えられ，第 II/III 相試験［CL-0021］の立案時に参考にした海外第 III 相試験［D144CC00002］と同様に，HAM-D_{17} の合計スコアが 20 点以上かつ HAM-D_{17} 抑うつ気分のスコアが 2 点以上である患者を対象とした。

- 除外基準

有効性評価を行うにあたり，不適切な患者が組み入れられないようにするために，「現在の大うつ病エピソードに対して，2 種以上の抗うつ薬で 6 週間以上治療を行ったが，効果がないと治験責任医師又は治験分担医師に判断された患者」は除外とした。

● クエチアピンの服用歴がある患者の組み入れ

クエチアピンの服用歴がある患者に対する除外基準について検討した結果，治験実施医療機関では，双極性障害患者の多くに既にクエチアピンを使用していることから，クエチアピンの服用歴がある患者を除外した場合には，試験の実施が極めて困難になると考えられた。また，第 II/III 相試験［CL-0021］はプラセボ対照二重盲検群間比較試験として実施することから，評価にバイアスを生じる可能性は限定的であると考えられた。更に，一般的な双極性障害の大うつ病エピソードの期間を踏まえて，第 II/III 相試験［CL-0021］では，以下の除外基準を設定することで，適切な試験実施は可能であると判断した。

除外基準：
30. 現在の大うつ病エピソードの発症期間中にクエチアピンの服用歴がある患者
31. 同意取得前 4 カ月以内にクエチアピンの服用歴がある患者

● 投与方法

本剤の薬理作用由来の起立性低血圧，傾眠等の発現による日中活動への影響，催眠作用を考慮し，就寝前投与とした。

● 投与群の設定

国内外における本剤とクエチアピン IR 錠の薬物動態の比較，国内外の本剤とクエチアピン IR 錠における統合失調症と双極性障害のうつ状態に対する推奨用量の類似性から，本剤の双極性障害のうつ状態に対する推奨用量は，海外における本剤の双極性障害のうつ状態に対する推奨用量から類推することが可能であると考えられた。そのため，以下を参考に，本邦における本剤の双極性障害のうつ状態に対する推奨用量は 300 mg/日であると想定した。

・ 双極性障害のうつ状態に対して，海外で実施されたクエチアピン IR 錠の試験では，クエチアピン 300 mg/日及び 600 mg/日の用量で検討が行われたが，600 mg/日において 300 mg/日を上回るベネフィットはみられなかった[Thase, 2006; Calabrese, 2005]。そのため，海外で実施された本剤の海外第 III 相試験［D144CC00002］では 300 mg/日の用量で検討が行われたこと。
・ 海外における双極性障害のうつ状態に対する推奨用量は，クエチアピン IR 錠及び本剤のいずれも 300 mg/日であること。
・ 双極性障害のうつ状態に対して，国内の双極性障害の治療ガイドライン[山田, 2008]ではクエチアピンを 300 mg/日まで増量を行うとされていること。

第 II/III 相試験［CL-0021］は，日本人の双極性障害患者を対象とした初めての試験であったことから，用量反応性を検討するため，FK949E 錠の製剤規格も踏まえて，検討用量として 150 mg/日及び推奨用量と考えられる 300 mg/日の 2 用量を設定した。

なお，第 II/III 相試験［CL-0021］開始後，症例の組み入れが当初の計画に比べて大きく遅延し，計画どおりの遂行は困難であったことを鑑み，機構と医薬品[redacted]相談を行った。その結果を踏ま

えて，試験途中ではあったが，FK949E 150 mg 群への割付を中止する治験実施計画の変更を行った。

- 投与期間

抗うつ薬のガイドラインでは，一般的に，抗うつ薬の探索的試験及び検証的試験の投与期間は6～8 週間と設定されることが示されている。本剤では，海外で実施された双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした第 III 相試験［D144CC00002］で 8 週間の投与期間で有効性が確認されていることから，二重盲検期である治療 I 期の投与期間は 8 週間とした。治療期（治療 I 期，治療 II 期）全体の投与期間は,「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（平成 7 年 5 月 24 日付薬審第 592 号)」（以下，長期投与ガイドライン）に基づき，52 週間と設定した。

- 漸増方法

本剤を投与開始するにあたり，第 I 相試験［CL-0009］で安全性が確認された 2 日間ごとの漸増法を設定した。すなわち，FK949E 150 mg 群では，FK949E 50 mg/日を 2 日間投与後，3 日目より FK949E 150 mg/日とし，FK949E 300 mg 群では，FK949E 50 mg/日を 2 日間，FK949E 150 mg/日を 2 日間投与後，5 日目より FK949E 300 mg/日とした。

- 増量・減量規定

第 II/III 相試験［CL-0021］は，二重盲検期である治療期 0～12 週（治療 I 期 8 週+治療 II 期の移行期 4 週），非盲検期へ移行するための用量調整期である治療期 12～13 週（二重盲検期及び単盲検期）を経て，非盲検期である治療期 13 週以降へ移行する試験デザインである。二重盲検期ではプラセボ群，FK949E 150 mg 群及び FK949E 300 mg 群を設定しているが，非盲検期へ移行する段階では本剤の推奨用量は決定されていないことから，安全性に配慮するため，プラセボ群は FK949E 50 mg/日，FK949E 150 mg 群及び FK949E 300 mg 群は FK949E 150 mg/日を用量調整期の開始用量とし, 増量規定を満たした患者について FK949E 300 mg/日に増量することとした。また，増量判断の時期を一律に治療期 16 週（用量調整期開始後 4 週）と規定するのではなく，本剤の効果不十分な患者に対し，より早い時期での増量も可能となるように，治療期 14 週（用量調整期開始後 2 週）での増量も可能とした。また，患者の安全性へ配慮し，FK949E 300 mg/日に増量した患者では，減量規定を満たした場合，FK949E 150 mg/日への減量を可能とした。

- 安全性評価

双極性障害患者は，自殺行動及び自殺念慮が発現するリスクが高いことが知られており，最悪の予後として自殺に至るケースもある[寺尾, 2010]。また，抗うつ薬のガイドラインでは，精神障害に関連する有害事象は，対象疾患との関連についても注意して評価する必要があり，特に自殺に関連する有害事象については，特別な配慮が必要であることが述べられており，自殺の危険性

の評価尺度にはC-SSRS（Columbia Suicide Severity Rating Scale）があるとされている。そのため，試験中の自殺リスクを評価するために，C-SSRSを用いた。

- 気分安定薬（炭酸リチウム製剤，バルプロ酸ナトリウム），ラモトリギン

第II/III相試験［CL-0021］では，本剤の単剤治療による有効性及び安全性を評価することを目的とした。有効性評価及び安全性評価に影響を及ぼす可能性があるため，気分安定薬（炭酸リチウム製剤，バルプロ酸ナトリウム），ラモトリギンは併用禁止とした。

- 睡眠薬

有効性及び安全性評価に与える影響を最小限とするため，超短時間型睡眠薬（トリアゾラム，ゾピクロン，エスゾピクロン）のみを併用可能とした。治療I期（二重盲検期）終了までの用法・用量の変更は不可とし，治療II期（非盲検期，一部盲検期含む）以降は，症状が軽減した場合等を考慮し用量調節を可能とした。なお，服用する睡眠薬の作用時間を踏まえ，少なくとも有効性評価への影響が懸念される時間帯における睡眠薬服用を禁止するために，有効性評価日の来院前日若しくは当日については服用から有効性評価までに消失半減期の2倍以上（8時間）の時間をおくよう規定した。

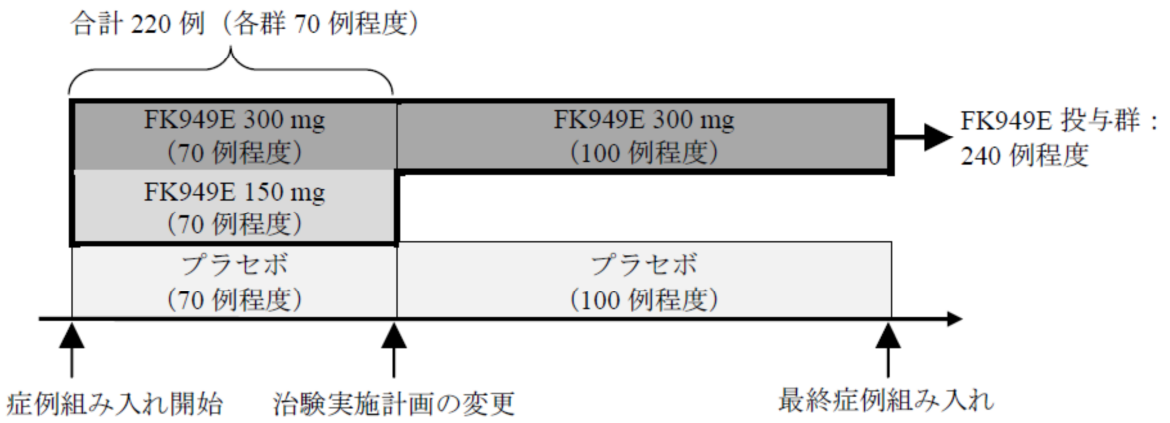
- 症例数

・ 治療I期（二重盲検期）

第II/III相試験［CL-0021］では，試験実施中に，投与群をプラセボ群，FK949E 150 mg群及びFK949E 300 mg群の3群から，プラセボ群及びFK949E 300 mg群の2群に変更した。治験実施計画書の変更により，主要評価項目における主要な解析をプラセボ群とFK949E 300 mg群の比較としたため，多重性の調整が不要となり，症例数を再計算した。その結果，目標症例数は，治験実施計画書変更前（第2.0版以前）は各群200例合計600例であったが，治験実施計画書変更後（第3.0版）では各群170例合計340例とした。

治験実施計画の変更（FK949E 150 mg群への割付中止）に伴う組み入れのイメージを図2.5.1-1に示した。治験実施計画の変更前には合計220例の組み入れがあり，プラセボ群，FK949E 150 mg群，FK949E 300 mg群に1:1:1で割り付けていたため，1群あたり少なくとも70例は集積されたと見込まれた。前述のとおり，治験実施計画書の変更により治験実施計画書変更後（第3.0版）における目標症例数は各群170例（合計340例）であり，治験実施計画書変更後（第3.0版）に集積すべき症例数を各群100例（合計200例）とした。したがって，試験全体としては，合計420例を組み入れ終了の目安とした。

図 2.5.1-1　治験実施計画の変更（FK949E 150 mg 群への割付中止）に伴う組み入れのイメージ



・　治療 II 期（非盲検期，一部盲検期含む）

長期投与ガイドラインでは，妥当な頻度（一般的に 0.5%～5%）の遅発性の有害事象を観察でき，あわせて高頻度に発現した有害事象がその後の期間中に増加するのか否かを観察できるだけの十分な長期（6 カ月間）投与症例数は 300 例～600 例，また 1 年間投与症例数は 100 例とされている。そのため，第 II/III 相試験［CL-0021］は，二重盲検期である治療 I 期（8 週間）の後，非盲検期（一部，盲検期含む）である治療 II 期（44 週間）へ移行する試験デザインとして，投与期間を合計 52 週（1 年間）とし，治療 II 期の症例数は「本治験の治療 I 期完了例より登録。治療 I 期と合わせて FK949E 1 年投与例として 100 例以上」とした。

2.5.1.5.2.2.2　高齢者試験［CL-0022］

高齢双極性障害患者では，未治療の新患はほとんど存在せず，治療中の患者は既に長期間治療を継続し，既存治療法にて症状の安定が得られており，気分エピソードの推移に応じ，適宜既存治療薬を調整するものと考えられた。したがって，高齢双極性障害患者については，非高齢の双極性障害患者とは患者背景や治療の実態が大きく異なるため，第 II/III 相試験［CL-0021］と同一の治験実施計画での評価は適さないと判断し，非盲検非対照長期投与試験として高齢者試験［CL-0022］を実施することとした。

高齢者試験［CL-0022］は，前観察期，治療期，漸減期及び後観察期からなる。前観察期（1 週間）の後，治療期（52 週）では，FK949E 150 mg/日又は FK949E 300 mg/日を投与した。治療期を FK949E 300 mg/日で終えた患者については漸減期（1 週間）を設定し，FK949E 150 mg/日を投与後，後観察期（1 週間）を設定した。また，治療期を FK949E 150 mg/日で終えた患者については，後観察期（1 週間）を設定した。

第 II/III 相試験［CL-0021］とデザインが異なっている主な箇所及び留意点は，以下のとおりである。

- 双極性障害の大うつ病エピソードの重症度

高齢双極性障害患者は既存治療にて症状の安定が得られており，重症度が高い大うつ病エピソードの患者は極めて少ないと考えられたため，第 II/III 相試験［CL-0021］と同じ $HAM\text{-}D_{17}$ のスコアに関する組み入れ基準を設定した場合，症例集積は極めて困難であると考えられた。また，高齢者試験［CL-0022］では，本剤を非盲検下にて 52 週間投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を検討することとしており，双極性障害の大うつ病エピソードの重症度を規定せずとも，検討可能と考えたため，$HAM\text{-}D_{17}$ のスコアに関する組み入れ基準を設定しなかった。

- クエチアピンの服用歴がある患者の組み入れ

高齢双極性障害患者は既に長期間治療を継続し，症状が安定している患者が多数であり，現行の治療を中止し，試験の参加を希望する患者は限られると予想された。そのため，組み入れ時の大うつ病エピソードに対しクエチアピンを服用している患者も，その服用量に基づいて本剤へ切り替えて組み入れることを可能とし，以下の除外基準を設定した。

除外基準：

31. 現在の大うつ病エピソードの発症期間中に，クエチアピン 300 mg/日を超える用量を服用している患者
32. 前観察期開始日以降治療期開始前までクエチアピンを服用する場合，用法・用量を一定にできない患者
33. 前観察期開始日以降治療期開始前までクエチアピンを服用する場合，同意取得 28 日以上前から服用していない患者

- 投与期間

投与期間は，長期投与ガイドラインに基づき，52 週間とした。

- 漸増方法

本剤を投与開始するにあたり，第 I 相試験［CL-0009］及び高齢者第 I 相試験［CL-0002］で安全性が確認された 2 日間ごとの漸増法を設定した。投与開始量は，本剤投与開始前のクエチアピンの服用量によって規定した。すなわち，本剤投与開始前にクエチアピンを 300 mg/日服用していた場合，FK949E 150 mg/日を 2 日間投与後，3 日目より FK949E 300 mg/日とした。本剤投与開始前にクエチアピンを 50 mg/日以上 300 mg/日未満服用していた場合，FK949E 150 mg/日で投与開始した。本剤投与開始前にクエチアピンを 50 mg/日未満服用していた場合，FK949E 50 mg/日を 2 日間投与後，3 日目より FK949E 150 mg/日とした。

- 増量・減量規定

第 II/III 相試験［CL-0021］の非盲検期における規定と同様に，安全性に配慮するため，FK949E 50 mg/日あるいは FK949E 150 mg/日を開始用量とし，増量規定を満たした患者について FK949E 300 mg/日に増量することとした。なお，本剤投与開始前にクエチアピンを 300 mg/日服用していた場合は，FK949E 150 mg/日を 2 日間投与後，3 日目より FK949E 300 mg/日とした。また，増量判断の時期を一律に治療期 4 週と規定するのではなく，本剤の効果不十分な患者に対し，より早い時期での増量も可能となるように，治療期 2 週での増量も可能とした。患者の安全性へ配慮し，FK949E 300 mg/日に増量した患者では，減量規定を満たした場合，FK949E 150 mg/日への減量を可能とした。

- 気分安定薬（炭酸リチウム製剤，バルプロ酸ナトリウム），ラモトリギン

高齢双極性障害患者は，既存治療を長期間継続し，症状が安定していると考えられたため，気分安定薬（炭酸リチウム製剤，バルプロ酸ナトリウム），ラモトリギンは，組み入れ時の大うつ病エピソードに対して使用している場合に限り，1 剤のみを併用可能とした。なお，投与量は承認用量の 1 日最大投与量までとし，治験期間中の用法・用量の変更は不可とした。

- 症例数

非高齢者を対象とした第 II/III 相試験［CL-0021］とは異なり，組み入れ時の大うつ病エピソードの発症期間中にクエチアピンを使用していた患者の組み入れや，組み入れ時の大うつ病エピソードに対して気分安定薬等を 1 剤のみ併用可能としても，高齢双極性障害患者の組み入れは非常に困難なものと考えられた。そのため，高齢者試験［CL-0022］は小規模な臨床試験とし，目標症例数は 10 例とした。

- 対象年齢

「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン（平成 5 年 12 月 2 日付薬新薬第 104 号）」では，65 歳以上を高齢者と定めているため，65 歳以上を対象とした。

2.5.1.5.2.2.3 製剤切替試験［CL-0023］

医薬品[redacted]相談（[redacted] 年 [redacted] 月）での機構の助言に基づき，[redacted]を検討した。

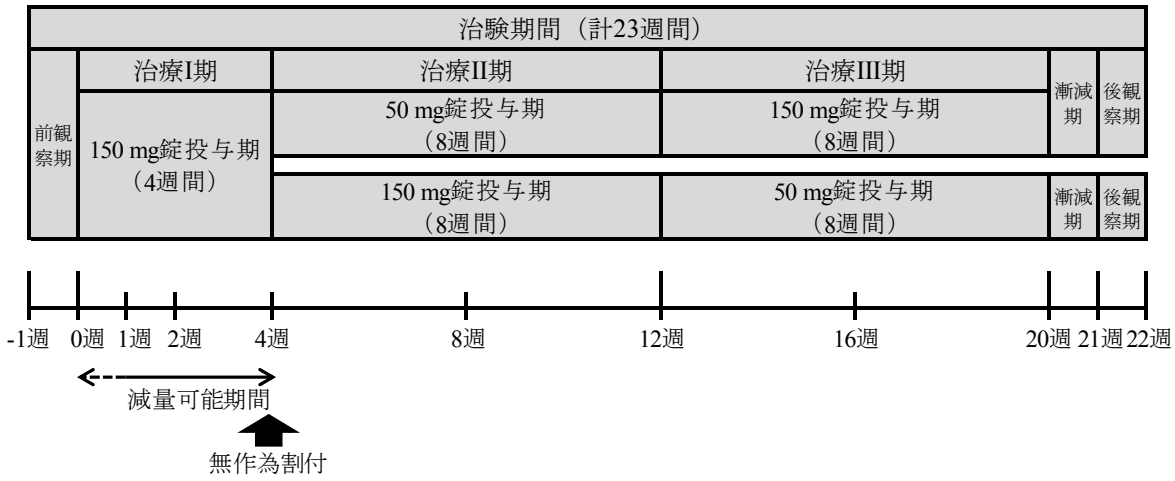
製剤切替試験［CL-0023］における FK949E 50 mg 錠と FK949E 150 mg 錠の有効性及び安全性の比較に関しては，双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に，原則，FK949E 300 mg/日を一定期間投与し，症状が安定した患者において，同一の投与量で FK949E 50 mg 錠あるいは FK949E 150 mg 錠に製剤を切り替えた場合の有効性及び安全性への影響を検討することとした。

試験デザインに関して，第 II/III 相試験［CL-0021］又は高齢者試験［CL-0022］と異なっている主な項目及び留意点を，以下に示した。

- 試験デザイン

前述のとおり，製剤切替試験［CL-0023］では本剤の投与により症状が安定した患者で製剤切り替え時の有効性及び安全性への影響を検討することを試験目的としたため，非盲検無作為化 2 × 2 クロスオーバー試験とした。製剤切替試験［CL-0023］の試験デザインを図 2.5.1-2 に示す。

図 2.5.1-2　製剤切替試験［CL-0023］の試験デザイン



- 投与量

製剤切替試験［CL-0023］では，推奨用量と考えていた FK949E 300 mg/日を投与量に設定した。治験期間中の投与量は原則，FK949E 300 mg/日を維持することとしたが，患者の安全性を考慮し，FK949E 300 mg/日の投与により中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現がみられた場合には，治験責任医師又は治験分担医師の判断により，治療期 4 週来院時までに 1 回のみ FK949E 150 mg/日への減量を可能とした。減量後の FK949E 300 mg/日への再増量は不可とした。

- 投与期間

治療 I 期は，製剤切り替え時の影響を検討する際の投与量を決定するための期間として設定した。すなわち，治験薬を投与開始後，FK949E 300 mg/日へ増量した患者の安全性を考慮し，FK949E 150 mg/日への減量可能期間として 4 週間を設定した。なお，一度の服用錠数が多くなる FK949E 50 mg 錠の投与期間は必要最小限とすることが望ましいと考え，治療 I 期で使用する製剤は，FK949E 150 mg 錠とした。治療 II 期は，FK949E 50 mg 錠先行投与群又は FK949E 150 mg 錠投与先行群に無作為化後，治療 I 期で決定した投与量で患者の症状が安定する投与期間として，抗うつ薬のガイドラインを参考に 8 週間を設定した。治療 III 期は，製剤切り替え後の適切な評価・比較

の観点から，治療 II 期の投与期間及び評価時点と同一とし，8 週間を設定した。治験薬服用終了時に FK949E 300 mg/日を服用していた場合（治験中止した場合は可能な限り），漸減期（1 週間）を設定し，FK949E 150 mg/日を投与後，後観察期（1 週間）を設定した。また，治験薬服用終了時に FK949E 150 mg/日を服用していた場合は，後観察期（1 週間）を設定した。

- 症例数

実施可能性を考慮し，製剤切り替え時の影響の検討が可能な症例数として，治療 III 期移行例 15 例以上を目標とし，脱落等を考慮し，合計 20 例を治験薬投与例数として設定した。

- 双極性障害の大うつ病エピソードの重症度

製剤切替試験［CL-0023］では，本剤の投与により症状が安定した患者で製剤切り替え時の影響を検討するため，組み入れ時の双極性障害の大うつ病エピソードの重症度を規定せずとも，製剤切り替え時の影響は検討可能と考えた。

- クエチアピンの服用歴がある患者の組み入れ

製剤切替試験［CL-0023］では，本剤の投与により症状が安定した患者で製剤切り替え時の影響を検討するため，クエチアピンの服用歴がある患者を組み入れても，製剤切り替え時の影響は検討可能と考えた。

- 第 II/III 相試験［CL-0021］参加者の組み入れ

製剤切替試験［CL-0023］では，本剤の投与により症状が安定した患者で製剤切り替え時の影響を検討するため，第 II/III 相試験［CL-0021］で本剤の投与を完了した患者を組み入れても，製剤切り替え時の影響は検討可能と考えた。

- 気分安定薬（炭酸リチウム製剤，バルプロ酸ナトリウム），ラモトリギン

製剤切替試験［CL-0023］では，本剤の投与により症状が安定した患者で製剤切り替え時の影響を検討することを目的とした。双極性障害の治療のために気分安定薬（炭酸リチウム製剤，バルプロ酸ナトリウム），ラモトリギンを使用していても，本剤投与中に用法・用量が一定であれば，製剤切り替え時の影響の検討は可能と考えたことから，気分安定薬（炭酸リチウム製剤，バルプロ酸ナトリウム），ラモトリギンは，組み入れ時の大うつ病エピソードに対して使用している場合に限り，1 剤のみを併用可能とした。なお，投与量は承認用量の 1 日最大投与量までとし，治験期間中の用法・用量の変更は不可とした。

2.5.1.6　臨床データパッケージ

本製造販売承認申請において，評価資料及び参考資料とした臨床データパッケージを，表 2.5.1-5 に示した。

表 2.5.1-5　臨床データパッケージ

分類	地域	使用製剤	内容	試験名	資料の区別
第 I 相試験及び臨床薬理試験	国内	XR 錠	健康成人を対象とした試験	食事の影響試験［CL-0003］ フルボキサミンとの薬物相互作用試験［CL-0004］	評価資料 評価資料
			大うつ病性障害患者を対象とした試験	第 I 相試験［CL-0009］ 高齢者第 I 相試験［CL-0002］ 製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］ 第 I 相試験［CL-0001］	評価資料 評価資料 評価資料 参考資料
	海外	XR 錠	統合失調症[a]患者を対象とした試験	海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0086］	参考資料
			統合失調症[a]患者及び健康成人を対象とした試験	海外食事の影響試験［D1444C00003］	参考資料
		IR 錠	QT/QTc 間隔への影響を検討した試験	海外 QT/QTc 評価試験［5077IL/0093］	参考資料
		XR 錠 IR 錠	統合失調症[b]患者を対象とした試験	海外薬物動態比較試験［5077IL/0097］ 海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0118］	参考資料 参考資料
			統合失調症[a]患者を対象とした試験	海外薬物動態比較試験［D1444C00001］	参考資料
第 II 相及び第 III 相試験	国内	XR 錠	双極性障害患者を対象とした試験	第 II/III 相試験［CL-0021］ 高齢者試験［CL-0022］ 製剤切替試験［CL-0023］	評価資料 評価資料 評価資料
			大うつ病性障害患者を対象とした試験	第 II 相試験［CL-0005］	参考資料
	海外	XR 錠	双極性障害患者を対象とした試験	海外第 III 相試験［D144CC00002］	参考資料

XR 錠（Extended release 錠）：クエチアピン徐放性製剤，本剤

IR 錠（Immediate release 錠）：クエチアピン即放錠

a：統合失調感情障害，双極性障害を含む

b：5077IL/0097；統合失調感情障害，双極性障害を含む，5077IL/0118；統合失調感情障害を含む

2.5.1.6.1　薬物動態に関する臨床データパッケージ

薬物動態に関する臨床データパッケージ（評価資料）は，第 I 相試験［CL-0009］，高齢者第 I 相試験［CL-0002］，食事の影響試験［CL-0003］，フルボキサミンとの薬物相互作用試験［CL-0004］及び製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］の 5 試験とした。また，第 II/III 相試験［CL-0021］，高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］で得られた薬物動態データも使用した。なお，第 I 相試験［CL-0001］，海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0086］，海外薬物動態比較試験［5077IL/0097］，海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0118］，海外食事の影響試験［D1444C00003］，海外薬物動態比較試験［D1444C00001］及び海外 QT/QTc 評価試験［5077IL/0093］は参考資料とした。

2.5.1.6.2 有効性に関する臨床データパッケージ

有効性に関する臨床データパッケージ（評価資料）は，第 II/III 相試験［CL-0021］，高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］の 3 試験とした。なお，大うつ病性障害患者を対象とした第 II 相試験［CL-0005］及び双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした海外第 III 相試験［D144CC00002］は参考資料とした。

2.5.1.6.3 安全性に関する臨床データパッケージ

安全性に関する臨床データパッケージ（評価資料）は，第 I 相試験［CL-0009］，高齢者第 I 相試験［CL-0002］，食事の影響試験［CL-0003］，フルボキサミンとの薬物相互作用試験［CL-0004］，製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］，第 II/III 相試験［CL-0021］，高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］の 8 試験とした。なお，大うつ病性障害を対象とした第 I 相試験［CL-0001］及び第 II 相試験［CL-0005］，海外で統合失調症患者を対象とした海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0086］，海外薬物動態比較試験［5077IL/0097］，海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0118］，海外食事の影響試験［D1444C00003］（健康成人も対象とした），海外薬物動態比較試験［D1444C00001］，海外 QT/QTc 評価試験［5077IL/0093］及び双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした海外第 III 相試験［D144CC00002］は参考資料とした。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発過程の概観

有効成分クエチアピンフマル酸塩を含有する製剤は，即放性製剤として，1 日 2 回又は 3 回投与のセロクエル®25 mg 錠, 100 mg 錠及び 200 mg 錠並びにセロクエル®細粒 50%が販売されている。また，AstraZeneca 社は，服薬アドヒアランスの向上のため，1 日 1 回投与を目標とし，徐放性製剤の開発を行った。FK949E 錠 50 mg（以下，本剤 50 mg 錠）は有効成分のフリー体であるクエチアピンを 50 mg 含有するうすい黄みの赤色の楕円形のフィルムコーティング錠である。また，FK949E 錠 150 mg（以下，本剤 150 mg 錠）は有効成分のフリー体であるクエチアピンを 150 mg 含有する白色の楕円形のフィルムコーティング錠である。徐放性製剤の処方設計に当たり，クエチアピンフマル酸塩の[redacted]，[redacted]，[redacted]を考慮し，[redacted]に用いられるマトリックス型製剤を採用した。マトリックス型徐放性製剤の基剤として，[redacted]を選択した。薬物放出制御のため，[redacted]である[redacted]の[redacted]と[redacted]を選択し，含量ごとの[redacted]の[redacted]とした[redacted]の特性が薬物放出制御で最も重要な因子であるため，[redacted]の[redacted]と[redacted]の[redacted]については[redacted]を開発し，溶出挙動の制御を行った。

国内臨床試験には本剤 50 mg 錠及び本剤 150 mg 錠を用い，[redacted]は実施していない。市販用製剤である申請製剤 50 mg 錠及び申請製剤 150 mg 錠は，臨床試験用製剤から[redacted]のみを変更した。

2.5.2.2　含量の異なる製剤及び処方変更の影響

国内臨床試験に用いた本剤 50 mg 錠と本剤 150 mg 錠の含量間の関係は，含量違いガイドラインに従うと[redacted]水準となるため，溶出試験及び臨床試験により両製剤の同等性について検討した。溶出試験については，後発医薬品ガイドラインに記載の複数条件で実施したところ，両製剤の溶出挙動は同等であった（2.7.1.2.1.1）。臨床試験については，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品[redacted]相談（[redacted]）の結果を踏まえて実施し，以下の結果を得た。

(1) 第 I 相試験［CL-0009］の結果，本剤 150 mg/日，300 mg/日又は 600 mg/日を 7 日間反復経口投与したときの定常状態における血漿中クエチアピンの曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は投与量の増加に伴って上昇し，本剤 300 mg/日投与までの曝露量の用量比例性を確認した（2.7.2.2.2.1.1）。

(2) 製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］の結果，本剤 50 mg 錠 3 錠に対する本剤 150 mg 錠 1 錠投与時の AUC 及び C_{max} の幾何平均比はそれぞれ 1.05 及び 1.22 であり，また，定常状態における血漿中濃度推移は類似していたことから，両製剤の薬物動態に大きな差異がないと判断した（2.7.1.2.2.1.1）。

(3) 製剤切替試験［CL-0023］の結果，同一用量で本剤 150 mg 錠又は本剤 50 mg 錠に製剤を切り替えて投与したときの有効性及び安全性に明らかな違いがないことを確認した（2.7.3.2.3 及び 2.7.6.16）。

以上より，国内臨床試験に用いた本剤 50 mg 錠と本剤 150 mg 錠は同等であると考えた。

臨床試験用製剤と申請製剤の変更は，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号）」別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に従うと，50 mg 錠は[redacted]水準，150 mg 錠は[redacted]水準となる。また，「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方等について（平成 25 年 4 月 19 日付事務連絡）」に従うと，[redacted]に伴う製法変更は，[redacted]に該当した。上記を踏まえて，[redacted]年[redacted]月[redacted]日の機構との医薬品[redacted]相談を行った結果，後発医薬品ガイドラインに従った溶出試験を実施し，生物学的同等性を保証することで問題ないとの機構の意見を得た。この機構意見に基づき，臨床試験用製剤と申請製剤の生物学的同等性評価については，後発医薬品ガイドラインに記載の複数条件での溶出試験を実施したところ，50 mg 錠及び 150 mg 錠それぞれの溶出挙動は変更前後で同等であった（2.7.1.2.1.2）。以上より，臨床試験用製剤と申請製剤は生物学的に同等であると判断した。

上述の結果より，申請製剤においても 50 mg 錠と 150 mg 錠は同等であると考えられ，国内臨床試験に使用した製剤と申請製剤の一貫性・同等性は保証できると判断した。

2.5.2.3 食事の影響

本剤 50 mg を投与したときのクエチアピンの C_{max} は空腹時投与と比較して高脂肪食摂取時で約 2.1 倍，低脂肪食摂取時で約 1.8 倍に上昇し，AUC も高脂肪食摂取時で約 1.2 倍，低脂肪食摂取時で約 1.1 倍に上昇した（2.7.1.2.2.2.1）。海外試験においても C_{max} は空腹時投与と比較して高脂肪食摂取時で約 1.3～1.5 倍，AUC は同程度あるいは約 1.2 倍に上昇した（2.7.1.2.2.2.2 及び 2.7.1.2.2.2.3）。軽食摂取による曝露量への影響は認められなかった（2.7.1.2.2.2.4）。以上より，本剤の曝露量は食後投与で上昇する傾向があると考えられた。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態パラメータ

外国人統合失調症患者に ^{14}C-クエチアピンを単回経口投与したマスバランス試験の結果，ヒトでのクエチアピン IR 錠の消化管からの吸収率は少なくとも 72.8%以上であると考えられた（セロクエル®錠初回申請資料概要）。徐放性製剤である本剤は Biopharmaceutics Classification System Class 2 に分類され（3.2.P.2.1.1.4），海外薬物動態比較試験［5077IL/0097］の結果，本剤とクエチアピン IR 錠との AUC は同程度であった（2.7.2.2.3.2.1）ことから，本剤もクエチアピン IR 錠と同様に良好な吸収性を示すと考えられる。

国内臨床試験で得られた血漿中クエチアピン及び代謝物（M1，M2，M4 及び M5）の薬物動態パラメータを 2.7.2.3.1 に示した。本剤を投与したときのクエチアピンの C_{max} 及び AUC_{24h} は用量の増加に伴い上昇し，予定している推奨用量である 300 mg/日まではおおむね用量比例性が認められた（第 I 相試験［CL-0009］，高齢者第 I 相試験［CL-0002］）。また，第 I 相試験［CL-0009］の結果，各群の最終投与量（150，300 又は 600 mg）反復投与 1 日目と 7 日目でクエチアピンの C_{max} 及び AUC_{24h} に大きな違いはなく，本剤を漸増法により投与したとき，最終投与量まで増量した直後からほぼ定常状態と同程度の血漿中クエチアピン濃度が得られると考えられた。クエチアピンの t_{max} は用量によらず約 5～7 時間程度であり，本剤 50 mg を単回投与したときのクエチアピンの $t_{1/2}$ は約 7～9 時間であった。

本剤を投与したときの代謝物 M1，M2，M4 及び M5 の C_{max} 及び AUC_{24h} はいずれも用量の増加に伴い上昇した（第 I 相試験［CL-0009］，高齢者第 I 相試験［CL-0002］）。これらの代謝物の t_{max} は約 4～8 時間程度であった。本剤 50 mg を単回投与したときの M2 及び M4 の $t_{1/2}$ は約 7～9 時間，M1 及び M5 の $t_{1/2}$ は約 14～16 時間であった（フルボキサミンとの薬物相互作用試験［CL-0004］）。最終投与量（150，300 又は 600 mg）反復投与 1 日目と 7 日目の代謝物の C_{max} 及び AUC_{24h} を比較すると，M2 及び M4 では大きな違いがなかった一方で，M1 及び M5 は投与 7 日目で上昇傾向が認められた（第 I 相試験［CL-0009］，高齢者第 I 相試験［CL-0002］）。クエチアピンに対する代謝物の AUC 比は M4 > M5 > M2 > M1 の順に高かった。海外薬物動態比較試験［D1444C00001］及び海外食事の影響試験［D1444C00003］でも AUC は M4 > M5 > M2 の順に高かった。

2.5.3.2　内因性要因

2.5.3.2.1　性差の影響

クエチアピンの薬物動態に及ぼす性差の影響を検討するため，第 I 相試験［CL-0009］の男性被験者と女性被験者の薬物動態パラメータを比較した。本剤 50 mg 投与 1 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は男性よりも女性で高値を示したが，体重補正後の C_{max} 及び AUC_{24h} は男女で大きな違いはなかった。このことから，クエチアピンの曝露量の性差は体重差によって説明できると考え

られた（2.7.2.3.2.1）。なお，母集団薬物動態解析の結果からも体重が分布容積の共変量として選択されている（2.7.2.2.2.4）。

2.5.3.2.2　加齢の影響

クエチアピンの薬物動態に及ぼす年齢の影響を検討するため，第 I 相試験［CL-0009］の 300 mg 投与群及び高齢者第 I 相試験［CL-0002］のグループ 2（非高齢者と同様の漸増スケジュールで投与した群）で得られた薬物動態を比較した。本剤 50 mg 投与 1 日目及び 300 mg 投与 7 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} は非高齢者よりも高齢者で高値を示した。体重補正により非高齢者と高齢者での C_{max} 及び AUC_{24h} の値の差は小さくなる傾向があったものの，補正前と同様に高齢者で高値であった。このことから，非高齢者と高齢者のクエチアピンの曝露量の違いは，体重差のみでは説明されなかった（2.7.2.3.2.2）。

2.5.3.2.3　民族差の検討

クエチアピンの薬物動態に及ぼす民族差の影響を検討するため，日本人を対象とした第 I 相試験［CL-0009］と，海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0086，5077IL/0118］及び海外食事の影響試験［D1444C00003］で得られた定常状態の C_{max} 及び AUC_{24h} の個別値の分布をそれぞれ視覚的に比較した。その結果，日本人における血漿中クエチアピンの C_{max} 及び AUC_{24h} の個別値はともに外国人における個別値の分布に内包されており，個体差を超える明確な違いは認められなかった。また，クエチアピンの吸収・分布・代謝・排泄に関して明確な民族間差を示すような知見は得られていない。以上より，定常状態におけるクエチアピンの薬物動態は個体間差が大きいものの，日本人及び外国人で明確な差異はないと考えられた（2.7.2.3.2.3）。

2.5.3.2.4　肝障害の影響

クエチアピンは主に肝代謝により消失し，クエチアピンの曝露量は肝機能障害被験者では肝機能正常被験者の約 1.5 倍に上昇することが確認されている（セロクエル錠初回申請資料概要）。また，第 II/III 相試験［CL-0021］に肝機能障害を有する患者は組み入れられていないものの，母集団薬物動態解析の結果，肝機能に関連するパラメータの 1 つである γ-GTP の増加と経口クリアランスの低下との関連性が示唆された（2.7.2.2.2.4）。

2.5.3.3　外因性要因

2.5.3.3.1　薬物相互作用

In vitro 代謝阻害能試験結果（セロクエル錠初回申請資料概要及び 2.7.2.2.1.2.1）より，クエチアピン及びその代謝物の CYP 阻害活性は，第 I 相試験［CL-0009］で得られた本剤 300 mg 投与時の

クエチアピン及び代謝物の C_{max} の 15 倍以上の濃度で確認される程度と予測され，臨床上問題にはならないと考えられた。

ヒトにおけるクエチアピンの代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 である。非高齢健康成人にクエチアピン IR 錠 25 mg/日と強い CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 200 mg/日を併用したときの，単独投与に対する血漿中クエチアピンの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%CI）はそれぞれ 3.35（2.51～4.47）及び 6.22（4.93～7.83）であり，クエチアピンの薬物動態は強い CYP3A4 阻害剤の影響を受けることが示された（セロクエル錠一年データ追加申請資料概要）。クエチアピン IR 錠と同一有効成分を有する本剤もクエチアピン IR 錠と同様に強い CYP3A4 阻害剤の影響を受けるものと考えられる。また，健康成人に本剤 50 mg/日と弱い CYP3A4 阻害剤であるフルボキサミン 100 mg/日を併用したとき，単独投与に対する併用投与時の血漿中クエチアピンの C_{max} 及び AUC_{last} はともに約 1.3 倍上昇した（2.7.2.2.2.2.2）。そのため本剤投与時の血漿中クエチアピンの曝露量は弱い CYP3A4 阻害剤の影響を受け上昇するが，その程度は小さいと考えられた。

2.5.3.4　曝露量－反応関係

2.5.3.4.1　曝露量と有効性の関係

第 II/III 相試験［CL-0021］で本剤 300 mg/日を投与したときの血漿中クエチアピン濃度から，母集団薬物動態解析手法を用いて AUC を推定した（2.7.2.2.2.4）。推定 AUC と，第 II/III 相試験［CL-0021］の有効性主要評価項目である治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（ΔMADRS）との関係を検討した。本剤 300 mg/日投与時において得られた AUC の範囲では MADRS 合計スコアの変化量と AUC の相関関係は認められなかった（2.7.2.3.4.1）。

2.5.3.4.2　曝露量と QTc 間隔の関係

製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］，第 II 相試験［CL-0005］，第 II/III 相試験［CL-0021］，高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］のデータを併合し，血漿中薬物（クエチアピン，代謝物 M1，M2，M4 及び M5）濃度と Fridericia 式（$QTcF = QT/RR^{1/3}$）を用いて補正した QT 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF 間隔）との関係性を探索的に検討した。その結果，M1 及び M5 を除き ΔQTcF 間隔に対する統計的に有意な正の効果が検出されたが，第 I 相試験［CL-0009］で得られた本剤 300 mg 投与時の C_{max} における推定 95%片側 CI の上限は 10 msec 未満であり，観測された血漿中濃度域から推定される QTcF の変化は顕著ではなかった（2.7.2.3.4.2）。なお，国内臨床試験［CL-0005，CL-0006，CL-0021，CL-0022 及び CL-0023］で観察された QTcF 間隔及び ΔQTcF 間隔の実測値は 450 msec 以下及び 30 msec 以下がほとんどであり，480 msec 又は 60 msec を超えた値は認められなかった（2.7.4.4.2.2，2.7.6.4，2.7.6.17）。

2.5.4　有効性の概括評価

クエチアピンフマル酸塩の徐放性製剤の有効性の評価は，国内で実施した双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした第 II/III 相試験［CL-0021］，高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］で評価した。個々の臨床試験の試験方法の概略及び結果の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

2.5.4.1　試験の概略

2.5.4.1.1　試験デザイン

第 II/III 相試験［CL-0021］は双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした試験であり，治療 I 期と治療 II 期から構成される。治療 I 期では，本剤 300 mg 又はプラセボを盲検下にて 1 日 1 回 8 週間経口投与し，MADRS 合計スコアの変化量に基づく本剤のプラセボに対する優越性を検討した。本試験開始時の投与群には本剤 150 mg 群が含まれていたが，本試験実施中に計画書を変更し，治療 I 期での本剤 150 mg への割付を中止した。治療 II 期では，治療 I 期を完了した患者に対して，本剤を長期投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態について検討した。治療 I 期は，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験として実施し，治療 II 期は非盲検とした。なお，治療 II 期の最初の 4 週間を移行期とし，治療 I 期のデザインを継続した。高齢者試験［CL-0022］では，高齢の双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に，本剤 150 mg 又は 300 mg を非盲検下にて長期投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を検討した。製剤切替試験［CL-0023］では，双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に，無作為化 2 × 2 クロスオーバー法にて本剤 50 mg 錠及び 150 mg 錠をそれぞれ非盲検下にて投与した場合の有効性，安全性及び薬物動態を検討した。

2.5.4.1.2　対象患者

いずれの試験も双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とするため DSM-IV-TR における双極 I 型障害及び双極 II 型障害患者で，直近のエピソードが大うつ病エピソード（296.50-296.54，296.89）と M.I.N.I.を用いて診断された患者を対象とした。

第 II/III 相試験［CL-0021］では，有効性を評価する上で一定以上のうつ症状を有する患者を対象とするため，HAM-D_{17} の合計スコアが 20 点以上かつ HAM-D_{17} 抑うつ気分のスコアが 2 点以上である患者を選択した。非高齢患者を対象とし，環境の変化に伴う影響を排除するため，前観察期，治療 I 期中の入院・外来の変更は不可とした。高齢者試験［CL-0022］では，65 歳以上の高齢患者を対象とした。製剤切替試験［CL-0023］は非高齢患者を対象とし，前観察期，治療期中の入院・外来の変更は不可とした。

2.5.4.1.3 有効性評価項目

第 II/III 相試験［CL-0021］での主要評価項目は，治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量とし，副次評価項目として，MADRS，HAM-D_{17}，CGI-BP-S 及び CGI-BP-C を評価した。

MADRS は身体症状の影響を排除し，精神症状を重視して評価するという特徴を有する。MADRS は 10 項目で構成され，各項目は 0（なし，正常）から 6（最重度）の 7 段階で評価する。抗うつ薬のガイドラインにおいては，有効性評価に推奨されている評価尺度であり，主要評価項目として，最終評価時における合計スコアのベースラインからの変化量を検討する必要があると述べられている。HAM-D_{17} は，うつ病患者の重症度評価を行うために開発されたうつ病評価尺度である。HAM-D_{17} は，17 項目で構成され，各項目は 0（なし）から 4（重度）の 5 段階又は 0（なし）から 2（明らかに存在する又は重度）の 3 段階で評価する。MADRS と同様抗うつ薬のガイドラインにて，有効性評価尺度に推奨されているため設定した。CGI-BP-S 及び CGI-BP-C は，患者の臨床症状を総合的に判定可能な概括評価であるため設定した。

2.5.4.2 試験対象集団

2.5.4.2.1 解析対象集団

治療期用治験薬を 1 回以上服用し，治療期用治験薬投与開始後に有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定されている患者の集団を最大の解析対象集団（FAS）として，FAS を本剤の有効性を評価した試験での主たる解析対象集団とした。

2.5.4.2.2 患者の内訳

第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期（二重盲検期）では，659 例から同意を取得し，前観察期用治験薬（プラセボ）が 564 例に投与された。治療 I 期の治験薬が 430 例に投与され，すべての患者が FAS となった。治療 I 期の投与完了例は 332 例であり，投与中止は 98 例であった。中止理由は，有害事象が 30 例と最も多く，次いで同意の撤回が 24 例であった。なお，患者の内訳では，本剤 150 mg 群を含めた患者数を示した。治療 I 期又は治療 II 期での本剤投与例では 373 例に治験薬が投与され，すべての患者が FAS となった。治療期 52 週までの投与完了例は 184 例であり，189 例が中止となった。中止理由は治療 I 期と同様に，有害事象及び同意の撤回が多かった。

高齢者試験［CL-0022］では，34 例から同意を取得し，20 例に治験薬が投与された。FAS は 19 例であった。治療期 52 週までの投与完了例は 11 例，投与中止例は 9 例であり，投与中止理由では有害事象が 6 例と最も多かった。

製剤切替試験［CL-0023］では，25 例から同意を取得し，22 例に治験薬が投与され，すべて FAS となった。試験全体での投与完了例は 17 例，試験全体での投与中止例は 5 例であった。

2.5.4.2.3　人口統計学的特性及び有効性評価項目の基準値

第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期（二重盲検期）では，主な患者背景及び有効性評価の基準値に各群（本剤 150 mg 群も含む）で大きな違いはなかった。年齢の平均値は各群 38.1～39.2 歳，性別は女性の割合が各群 50.0%～57.1%であった。診断名については，双極 II 型障害の割合が各群 70.3%～71.5%であり，現在のエピソード発症からの期間の平均値は各群 3.2～3.9 カ月であった。MADRS 合計スコアの平均値は各群 30.2～30.9 であり，HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は各群 23.0～23.3 であった。

第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期又は治療 II 期での本剤投与例での年齢の平均値は 38.3 歳，性別は女性の割合が 53.9%であった。診断名については，双極 II 型障害の割合が 71.3%であり，現在のエピソード発症からの期間の平均値は 3.4 カ月であった。MADRS 合計スコアの平均値は 26.4 であり，HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は 19.6 であった。

高齢者試験［CL-0022］では，年齢の平均値は 70.9 歳，女性の割合が 57.9%であった。診断名では双極 II 型障害の割合が 57.9%であり，現在のエピソード発症からの期間の平均値は 3.0 カ月であった。MADRS 合計スコアの平均値は 25.1，HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は 19.3 であった。

製剤切替試験［CL-0023］で無作為化され治療 II 期に移行した患者では，年齢の平均値は 39.7 歳，女性の割合が 40.0%であった。診断名では双極 II 型障害の割合が 65.0%であり，現在のエピソード発症からの期間の平均値は 4.9 カ月であった。MADRS 合計スコアの平均値は 19.8, HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は 14.5 であった。

2.5.4.3　有効性の評価

2.5.4.3.1　MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量

第 II/III 相試験［CL-0021］で主要評価項目とした治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS，LOCF）を表 2.5.4-1 に示す。MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で−10.1，FK949E 300 mg 群で−12.6 であった。ベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差と 95%信頼区間（95% CI）は−2.4（−4.7, −0.2）であり，FK949E 300 mg 群では，プラセボ群と比べて統計的に有意な MADRS 合計スコアの低下が認められた（P=0.034，共分散分析）。

表 2.5.4-1　　MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量［CL-0021］（FAS，LOCF）

	プラセボ群 n=177	FK949E 300 mg 群 n=179
ベースラインの平均値（SD）	30.8 (6.4)	30.9 (6.9)
治療 I 期最終時の平均値（SD）	20.6 (11.9)	18.2 (11.2)
治療 I 期最終時でのベースラインからの変化量の平均値（SD）	−10.1 (10.9)	−12.6 (11.4)
共分散分析モデル [a]		
プラセボとの調整済み平均値の差（95% CI）	—	−2.4 (−4.7, −0.2)
P 値	—	0.034

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）を固定効果とした共分散分析モデル

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table A12.3.1.1，Table A12.3.2.1.1

2.5.4.3.2　MADRS

第 II/III 相試験［CL-0021］での治療 I 期の MADRS 合計スコアの推移を表 2.5.4-2 に示す。ベースラインでの MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，プラセボ群で 30.8（6.4），FK949E 300 mg 群で 30.9（6.9）であった。プラセボ群及び FK949E 300 mg 群の MADRS 合計スコアの平均値では，いずれも 1 週時から 8 週時まで低下が持続した。FK949E 300 mg 群の MADRS 合計スコアの平均値は，プラセボ群と比べてすべての時点で低値であった。

表 2.5.4-2　　MADRS 合計スコアの平均値の推移［CL-0021］（FAS）

評価時期	プラセボ群			FK949E 300 mg 群		
	n	平均値（SD）	ベースラインからの差（SD）	n	平均値（SD）	ベースラインからの差（SD）
前観察期	177	30.5 (6.1)	—	179	31.0 (6.4)	—
ベースライン	177	30.8 (6.4)	—	179	30.9 (6.9)	—
1 週時	177	27.3 (7.5)	−3.5 (5.4)	179	25.8 (8.1)	−5.1 (6.8)
2 週時	165	25.1 (8.1)	−5.6 (6.9)	162	22.3 (9.2)	−8.5 (8.7)
3 週時	158	22.3 (8.9)	−8.3 (8.4)	157	20.4 (9.8)	−10.6 (9.3)
4 週時	146	20.4 (9.1)	−10.3 (8.2)	150	17.9 (9.2)	−13.2 (9.2)
6 週時	144	19.7 (10.0)	−11.0 (9.4)	147	17.1 (10.2)	−13.8 (10.8)
8 週時	135	18.2 (10.8)	−12.7 (10.0)	138	16.1 (10.6)	−14.8 (10.9)

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table A12.3.2.1.2

MADRS 合計スコアがベースラインに比べて 50%以上減少した症例を MADRS 反応例と定義し，MADRS 合計スコアが 12 以下である症例を MADRS 寛解例と定義した。MADRS 反応例及び寛解例の割合は，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれも時期を追うごとに増加し，すべての時点で FK949E 300 mg 群の MADRS 反応例及び寛解例の割合はプラセボ群よりも高かった。8 週時での MADRS 反応例の割合は，プラセボ群で 35.6%，FK949E 300 mg 群で 44.1%であり，MADRS 寛解例の割合は，プラセボ群で 26.6%，FK949E 300 mg 群で 38.0%であった（表 2.5.4-3）。

表 2.5.4-3　　MADRS 合計スコアの反応例及び寛解例［CL-0021］（FAS，LOCF）

評価時期	MADRS 反応例		MADRS 寛解例	
	プラセボ群 n=177	FK949E 300 mg 群 n=179	プラセボ群 n=177	FK949E 300 mg 群 n=179
ベースライン	－	－	0	0
1 週時	4 (2.3%)	15 (8.4%)	4 (2.3%)	12 (6.7%)
2 週時	13 (7.3%)	41 (22.9%)	9 (5.1%)	28 (15.6%)
3 週時	36 (20.3%)	52 (29.1%)	26 (14.7%)	39 (21.8%)
4 週時	47 (26.6%)	62 (34.6%)	31 (17.5%)	49 (27.4%)
6 週時	54 (30.5%)	70 (39.1%)	39 (22.0%)	60 (33.5%)
8 週時	63 (35.6%)	79 (44.1%)	47 (26.6%)	68 (38.0%)

例数（割合）

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table A12.3.2.1.5，Table A12.3.2.1.7

高齢者試験［CL-0022］のベースラインでの MADRS 合計スコアの平均値（SD）は 25.1（6.4）であった。MADRS 合計スコアの平均値は 1 週時から 20 週時まで低下が持続し，その後その低下が維持された。治験薬投与量別の有効性を検討するため，治療期開始時にクエチアピンを服用していた患者及び増量判定（2 週時又は 4 週時）の前に早期中止した患者の計 8 例を除く 12 例について MADRS 合計スコアの推移を患者ごとに確認した。その結果，300 mg/日へ増量されその後の減量なしの 5 例，300 mg/日へ増量されその後減量された 2 例，300 mg/日への増量なしの 5 例のいずれの患者でも，52 週又は中止時に MADRS 合計スコアの明らかな低下がみられた（2.7.6-15 高齢者試験［CL-0022］）。

2.5.4.3.3　HAM-D_{17}

第 II/III 相試験［CL-0021］での治療 I 期の HAM-D_{17} 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS，LOCF）を表 2.5.4-4 に示す。HAM-D_{17} 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で−8.4，FK949E 300 mg 群で−10.1 であった。ベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差（95% CI）は−1.7（−3.3, −0.1）であり，FK949E 300 mg 群では，プラセボ群と比べて統計的に有意な HAM-D_{17} 合計スコアの低下が認められた（P=0.033，共分散分析）。

表 2.5.4-4　　HAM-D_{17} 合計スコアのベースラインからの変化量［CL-0021］（FAS，LOCF）

	プラセボ群 n=177	FK949E 300 mg 群 n=179
ベースラインの平均値（SD）	23.1 (2.8)	23.0 (3.0)
治療 I 期最終時の平均値（SD）	14.7 (8.3)	12.9 (7.1)
治療 I 期最終時でのベースラインからの変化量の平均値（SD）	−8.4 (7.6)	−10.1 (7.6)
共分散分析モデル [a]		
プラセボとの調整済み平均値の差（95% CI）	－	−1.7 (−3.3, −0.1)
P 値	－	0.033

a：ベースラインの HAM-D_{17} 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）を固定効果とした共分散分析モデル

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table A12.3.2.2.1，Table A12.3.2.2.2.1

第 II/III 相試験［CL-0021］での治療 I 期の HAM-D_{17} 合計スコアの推移を表 2.5.4-5 に示す。ベースラインでの HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）は，プラセボ群で 23.1（2.8），FK949E 300 mg 群で 23.0（3.0）であった。プラセボ群及び FK949E 300 mg 群の HAM-D_{17} 合計スコアの平均値では，いずれも 1 週時から 8 週時まで低下が持続した。FK949E 300 mg 群の HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は，プラセボ群と比べてすべての時点で低値であった。

表 2.5.4-5　　HAM-D_{17} 合計スコアの平均値の推移［CL-0021］（FAS）

評価時期	プラセボ群			FK949E 300 mg 群		
	n	平均値（SD）	ベースラインからの差（SD）	n	平均値（SD）	ベースラインからの差（SD）
前観察期	177	22.9 (2.8)	—	179	23.1 (3.0)	—
ベースライン	177	23.1 (2.8)	—	179	23.0 (3.0)	—
1 週時	177	19.7 (5.2)	−3.4 (4.2)	179	18.5 (4.7)	−4.5 (4.9)
2 週時	165	17.5 (6.1)	−5.5 (5.2)	162	15.9 (5.5)	−7.1 (5.8)
3 週時	158	15.3 (6.3)	−7.5 (6.0)	157	14.8 (5.8)	−8.4 (6.1)
4 週時	146	14.3 (6.2)	−8.7 (5.8)	150	13.2 (5.9)	−9.9 (6.3)
6 週時	144	13.9 (6.9)	−9.1 (6.7)	147	12.4 (6.1)	−10.7 (6.8)
8 週時	135	12.6 (6.9)	−10.4 (6.5)	138	11.5 (6.6)	−11.6 (7.2)

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table A12.3.2.2.2.2

HAM-D_{17} 合計スコアがベースラインに比べて 50%以上減少した症例を HAM-D_{17} 反応例と定義した。HAM-D_{17} 反応例の割合は，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれも時期を追うごとに増加し，すべての時点で FK949E 300 mg 群の HAM-D_{17} 反応例の割合はプラセボ群よりも高かった。8 週時での HAM-D_{17} 反応例の割合は，プラセボ群で 38.4%，FK949E 300 mg 群で 43.6%であった（表 2.5.4-6）。

表 2.5.4-6　　HAM-D_{17} 合計スコアの反応例［CL-0021］（FAS，LOCF）

評価時期	プラセボ群 n=177	FK949E 300 mg 群 n=179
1 週時	10 (5.6%)	14 (7.8%)
2 週時	29 (16.4%)	42 (23.5%)
3 週時	41 (23.2%)	52 (29.1%)
4 週時	54 (30.5%)	64 (35.8%)
6 週時	63 (35.6%)	66 (36.9%)
8 週時	68 (38.4%)	78 (43.6%)

例数（割合）

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table A12.3.2.2.2.5

高齢者試験［CL-0022］のベースラインでの HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）は 19.3（4.9）であった。HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は，1 週時から 20 週時まで低下が持続し，その後その低下が維持された。

2.5.4.3.4 CGI-BP-S

CGI-BP-S は，Overall bipolar illness，Depression，Mania のそれぞれについて 1（正常）から 7（最重症）の 7 段階で評価した。第 II/III 相試験［CL-0021］での治療 I 期の CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の度数集計の推移では，ベースラインで中等度の患者の割合が最も多く（プラセボ群で 54.2%，FK949E 300 mg 群で 56.4%），正常の患者はみられず，ごく軽症の患者が FK949E 300 mg 群の 0.6%にみられた。CGI-BP-S（Overall bipolar illness）は経時的に改善し，治療 I 期最終時で正常の患者の割合はプラセボ群で 8.5%，FK949E 300 mg 群で 7.3%であり，ごく軽症の患者の割合はプラセボ群で 13.6%，FK949E 300 mg 群で 20.7%であった。治療 I 期最終時でのベースラインからの変化量（SD）はプラセボ群で−1.0（1.3），FK949E 300 mg 群で−1.2（1.3）であった。CGI-BP-S（Depression）の度数集計の推移では，ベースラインで中等度の患者の割合が最も多く（プラセボ群で 54.8%，FK949E 300 mg 群で 58.1%），正常又はごく軽症の患者はみられなかった。CGI-BP-S（Depression）は経時的に改善し，治療 I 期最終時で正常の患者の割合はプラセボ群で 9.0%，FK949E 300 mg 群で 7.3%であり，ごく軽症の患者の割合はプラセボ群で 13.0%，FK949E 300 mg 群で 20.7%であった。治療 I 期最終時でのベースラインからの変化量（SD）はプラセボ群で−1.0（1.4），FK949E 300 mg 群で−1.2（1.3）であった。CGI-BP-S（Mania）では，ベースラインでほとんどが正常であり，正常の患者の割合は，プラセボ群で 95.5%，FK949E 300 mg 群で 96.1%であった。

高齢者試験［CL-0022］での CGI-BP-S（Overall bipolar illness）では，ベースラインで中等度の患者の割合が 63.2%であり最も多く，52 週時ではごく軽症の患者の割合が 45.5%であり最も多かった。ベースラインからの変化量（SD）は−1.6（1.5）であった。CGI-BP-S（Depression）では，ベースラインで中等度の患者の割合が 57.9%であり最も多く，52 週時ではごく軽症の患者の割合が 45.5%であり最も多かった。ベースラインからの変化量（SD）は−1.7（1.4）であった。CGI-BP-S（Mania）では，すべての患者が正常であった。

2.5.4.3.5 CGI-BP-C

CGI-BP-C は，Overall bipolar illness，Depression，Mania のそれぞれについてベースラインと比較した改善の程度を 1（著明改善）から 7（著明悪化）又は 8（該当なし）の 8 段階で評価した。また，CGI-BP-C が 1（著明改善）又は 2（中等度改善）と判定された症例を CGI-BP-C 反応例と定義した。第 II/III 相試験［CL-0021］での治療 I 期の CGI-BP-C（Overall bipolar illness）の度数集計の推移では，経時的な改善がみられた。治療 I 期最終時の CGI-BP-C（Overall bipolar illness）の平均値（SD）は，プラセボ群で 3.1（1.5），FK949E 300 mg 群で 2.8（1.2）であった。CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例の割合は，プラセボ群で 36.2%，FK949E 300 mg 群で 43.0%であり，プラセボ群に比べ FK949E 300 mg 群で高かった。CGI-BP-C（Depression）の度数集計の推移では，経時的な改善がみられた。治療 I 期最終時の CGI-BP-C（Depression）の平均値（SD）は，プラセボ群で 3.1（1.4），FK949E 300 mg 群で 2.8（1.2）であった。CGI-BP-C（Depression）反応例の割合は，プラセボ群で 36.7%，FK949E 300 mg 群で 43.0%であった。CGI-BP-C（Mania）では，ほとんどが

不変であり, 治療 I 期最終時の不変の患者の割合はプラセボ群で 94.9%, FK949E 300 mg 群で 97.2%であった。

高齢者試験［CL-0022］での CGI-BP-C（Overall bipolar illness）及び CGI-BP-C（Depression）の 52 週時の平均値 (SD) は, いずれも 1.7 (0.9) であり, CGI-BP-C (Overall bipolar illness, Depression) 反応例の割合はいずれも 72.7%であった。CGI-BP-C（Mania）では，不変が 100%であり，反応例の割合は 0%であった。

2.5.4.3.6 製剤（50 mg 錠，150 mg 錠）の比較

製剤切替試験［CL-0023］では，双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に，無作為化 2 × 2 クロスオーバー法にて FK949E 錠 50 mg 及び 150 mg（以下，それぞれ 50 mg 錠及び 150 mg 錠）をそれぞれ非盲検下にて投与した場合の有効性，安全性及び薬物動態を検討した。投与量は，本剤 300 mg/日又は 150 mg/日とした。

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での製剤間の差の平均値（95% CI）は，MADRS 合計スコアで−0.5（−3.4，2.3），HAM-D_{17} 合計スコアで 0.1（−1.7, 1.9）, CGI-BP-S (Overall bipolar illness, Depression) でいずれも 0.1 (−0.3, 0.4) 及び CGI-BP-C (Overall bipolar illness，Depression）でいずれも−0.0（−0.5，0.5）であった。本剤の 2 つの製剤（50 mg 錠及び 150 mg 錠）を同一用量で投与したとき，50 mg 錠及び 150 mg 錠での有効性に大きな違いは認められなかった。

2.5.4.4 部分集団での結果の比較

第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期最終時の有効性主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について，患者背景（性別，年齢，ベースラインの MADRS 合計スコア，ベースラインの HAM-D_{17} 合計スコア，診断名）で分類し，FK949E 300 mg 群のプラセボ群との差に対する各因子の影響を検討した。サブグループ解析の結果の詳細は「2.7.3.3.3.1 サブグループ解析」に記載した。

全体的にはどの因子のグループでも，プラセボ群に比べ FK949E 300 mg 群で MADRS 合計スコアのより大きな低下がみられた。ただし, ベースラインの HAM-D_{17} 合計スコアが 22 未満のグループでは, FK949E 300 mg 群よりもプラセボ群で MADRS 合計スコアのより大きな低下がみられた。

FK949E 150 mg 群への割付中止前後の主な患者背景，有効性評価の基準値及び治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量等について，FK949E 150 mg 群への割付中止前後を因子としたサブグループ解析の結果の詳細は「2.7.3.3.3.2 第 II/III 相試験［CL-0021］での 150 mg 群への割付中止による影響」に記載した。組み入れられた患者の主な背景因子，有効性評価の基準値，前治療薬及び併用薬の投与状況を確認したところ，本剤 150 mg 群への割付中止を行ったことにより，割付中止前後で異なった患者層が組み入れられたとは明確に示唆されなかった。サブグループ解析を行ったところ，本剤 150 mg 群への割付中止前後での有効性の成績に影響を与えたと考えられる因子はみられなかった。

2.5.4.5　用法及び用量の設定

国内外における本剤とクエチアピン即放錠（IR 錠）の薬物動態の比較，国内外の本剤とクエチアピン IR 錠における統合失調症と双極性障害のうつ状態に対する推奨用量の類似性から，本剤の双極性障害のうつ状態に対する推奨用量は，海外における本剤の双極性障害のうつ状態に対する推奨用量から類推することが可能であると考えられた。そのため，以下を参考に本剤の双極性障害のうつ状態に対する推奨用量は 300 mg/日であると想定した。

- 双極性障害のうつ状態に対して，海外で実施されたクエチアピン IR 錠の試験では，クエチアピン 300 mg/日及び 600 mg/日の用量で検討が行われたが，600 mg/日において 300 mg/日を上回るベネフィットはみられなかった [Thase, 2006; Calabrese, 2005]。そのため，海外で実施された本剤の海外第 III 試験［D144CC00002］では 300 mg/日の用量で検討が行われたこと。
- 海外における双極性障害の大うつ病エピソードに対する推奨用量は，クエチアピン IR 錠及び本剤のいずれも 300 mg/日であること。
- 双極性障害の大うつ病エピソードに対して，国内の双極性障害の治療ガイドライン [山田，2008] ではクエチアピンを 300 mg/日まで増量を行うとされていること。

双極性障害の大うつ病エピソードを対象とした国内第 II/III 相試験［CL-0021］では，本剤 300 mg/日での有効性及び安全性を検討した。本剤の薬理作用由来の起立性低血圧，傾眠等の発現による日中活動への影響，催眠作用を考慮し，1 日 1 回就寝前に投与することとした。投与開始時には，第 I 相試験［CL-0009］で安全性が確認された 2 日ごとの漸増法（1 日 1 回 50 mg より投与を開始し，投与 3 日目より 1 日 1 回 150 mg とし，5 日目以降は 1 日 1 回 300 mg に増量する）で行った。

第 II/III 相試験［CL-0021］で主要評価項目とした治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で−10.1，FK949E 300 mg 群で−12.6 であった。ベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差（95% CI）は−2.4（−4.7, −0.2）であり，FK949E 300 mg 群では，プラセボ群と比べて統計的に有意な MADRS 合計スコアの低下が認められた（P=0.034，共分散分析）。副次評価項目の HAM-D_{17} 合計スコアでも，HAM-D_{17} 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で−8.4，FK949E 300 mg 群で−10.1 であった。ベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差（95% CI）は−1.7（−3.3, −0.1）であり，FK949E 300 mg 群では，プラセボ群と比べて統計的に有意な HAM-D_{17} 合計スコアの低下が認められた（P=0.033，共分散分析）。CGI-BP-S（Overall bipolar illness，Depression）の治療 I 期最終時のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて FK949E 300 mg 群で大きかった。CGI-BP-C（Overall bipolar illness，Depression）の治療 I 期最終時の改善の程度では FK949E 300 mg 群でプラセボ群に比べて大きく，CGI-BP-C 反応例の割合も高かった。本剤 300 mg を 8 週間投与したときの安全性プロフィールは，クエチアピン IR 錠や海外の臨床試験でこれまでに確認されているものであり，新たな問題は認められなかった。

以上のことから，本剤 300 mg を 1 日 1 回就寝前に投与することは有効性及び安全性の観点より適切であると判断した。

また，高齢者試験［CL-0022］での成績から，高齢患者でも MADRS 合計スコア，HAM-D_{17} 合計スコア，CGI-BP-S（Overall bipolar illness，Depression）及び CGI-BP-C（Overall bipolar illness，Depression）の改善がみられ，安全性についても大きな問題はみられなかった。患者ごとの有効性をみると，治験薬投与量が 150 mg/日及び 300 mg/日の患者のいずれでも，52 週又は中止時に MADRS 合計スコアの明らかな低下がみられた。そのため，高齢者でも本剤 300 mg の 1 日 1 回就寝前投与は有用であると考えられた。

なお，本剤の曝露量は食後投与で上昇する傾向があると考えられたため，国内臨床試験の投与状況を踏まえて，食後 2 時間以上空けて経口投与することとした。

2.5.4.6　効果の持続，耐薬性

第 II/III 相試験［CL-0021］及び高齢者試験［CL-0022］で 52 週間投与での有効性を検討した。第 II/III 相試験［CL-0021］での治療 I 期又は治療 II 期での本剤投与例で治療 I 期に FK949E 300 mg が投与された患者（以降，300 mg + FK949E 投与例と略す）の MADRS 合計スコアの平均値では，1 週時から 10 週時まで低下が持続し，その後その低下が維持された。MADRS 反応例の割合は，10 週時（45.3%）まで時期を追うごとに増加し，その後は 43.6%～52.0%で推移した。MADRS 寛解例の割合は，18 週時（45.8%）まで時期を追うごとに増加し，その後は 41.9%～45.8%の範囲で推移した。HAM-D_{17} 合計スコアの平均値では，300 mg + FK949E 投与例は 1 週時から 10 週時まで低下が持続し，その後はその低下が維持された。HAM-D_{17} 反応例の割合は，16 週時（52.0%）まで時期を追うごとに増加し，その後は 48.6%～53.1%で推移した。CGI-BP-S（Overall bipolar illness，Depression）及び CGI-BP-C（Overall bipolar illness，Depression）でも経時的な改善がみられ本剤の効果の持続が確認された。高齢者試験［CL-0022］では，MADRS 合計スコアの平均値は 1 週時から 20 週時まで低下が持続し，その後その低下が維持された。HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は，1 週時から 20 週時まで低下が持続し，その後その低下が維持された。CGI-BP-S（Overall bipolar illness，Depression）及び CGI-BP-C（Overall bipolar illness，Depression）でもベースラインに比べて 52 週終了時で改善がみられ，本剤の効果の持続が確認された。

以上の結果から，本剤の長期投与での効果の減弱は認められなかった。また，治療期又は漸減期に続く 1 週間の後観察期では，MADRS 合計スコアをはじめとする有効性評価のいずれにも明らかな悪化はみられなかった。

2.5.4.7　有効性の結論

- 第 II/III 相試験［CL-0021］で主要評価項目とした治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で−10.1，FK949E 300 mg 群で−12.6 であった。ベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差と 95% CI は−2.4

（−4.7, −0.2）であり，FK949E 300 mg 群では，プラセボ群と比べて統計的に有意な MADRS 合計スコアの低下が認められた（P=0.034，共分散分析）。

- 第 II/III 相試験［CL-0021］での治療 I 期の MADRS 合計スコアの平均値では，1 週時から 8 週時まで低下が持続した。FK949E 300 mg 群の MADRS 合計スコアの平均値は，プラセボ群と比べてすべての時点で低値であった。FK949E 300 mg 群の MADRS 反応例（MADRS 合計スコアがベースラインに比べて 50%以上減少した症例）及び寛解例（MADRS 合計スコアが 12 以下である症例）の割合では，すべての時点でプラセボ群よりも高かった。
- 第 II/III 相試験［CL-0021］での治療 I 期最終時の HAM-D_{17} 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で−8.4，FK949E 300 mg 群で−10.1 であった。ベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差（95% CI）は−1.7（−3.3, −0.1）であり，FK949E 300 mg 群では，プラセボ群と比べて統計的に有意な HAM-D_{17} 合計スコアの低下が認められた（P=0.033，共分散分析）。
- 第 II/III 相試験［CL-0021］での治療 I 期の FK949E 300 mg 群の HAM-D_{17} 合計スコアの平均値では，いずれも 1 週時から 8 週時まで低下が持続した。FK949E 300 mg 群の HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は，プラセボ群と比べてすべての時点で低値であった。FK949E 300 mg 群の HAM-D_{17} 反応例（HAM-D_{17} 合計スコアがベースラインに比べて 50%以上減少した症例）の割合は，時期を追うごとに増加し，すべての時点でプラセボ群よりも高かった。
- 第 II/III 相試験［CL-0021］での治療 I 期の CGI-BP-S（Overall bipolar illness，Depression）は経時的に改善し，治療 I 期最終時でのベースラインからの変化量（SD）はプラセボ群に比べて，FK949E 300 mg 群で大きかった。
- 第 II/III 相試験［CL-0021］での治療 I 期の CGI-BP-C（Overall bipolar illness，Depression）は経時的に改善し，治療 I 期最終時の CGI-BP-C（Overall bipolar illness，Depression）の平均値（SD）は，プラセボ群に比べて FK949E 300 mg 群で低く，CGI-BP-C 反応例（Overall bipolar illness，Depression）の割合は，プラセボ群に比べて，FK949E 300 mg 群で高かった。
- 高齢者試験［CL-0022］では，MADRS 合計スコア，HAM-D_{17} 合計スコア，CGI-BP-S（Overall bipolar illness，Depression）及び CGI-BP-C（Overall bipolar illness，Depression）の改善がみられた。治療期開始時にクエチアピンを服用していた患者及び増量判定の前に早期中止した患者を除く 12 例のうち，300 mg/日へ増量されその後の減量なしの 5 例，300 mg/日へ増量されその後減量された 2 例，300 mg/日への増量なしの 5 例のいずれの患者でも，52 週又は中止時に MADRS 合計スコアの明らかな低下がみられた。
- 第 II/III 相試験［CL-0021］及び高齢者試験［CL-0022］で 52 週間投与での有効性の指標［MADRS 合計スコアの平均値，MADRS 反応例の割合，MADRS 寛解例の割合，HAM-D_{17} 合計スコアの平均値, HAM-D_{17} 反応例の割合, CGI-BP-S（Overall bipolar illness, Depression）及び CGI-BP-C（Overall bipolar illness，Depression）］に経時的な改善がみられ，本剤の効果の持続が確認された。

2.5.5　安全性の概括評価

クエチアピン徐放性製剤（以下，FK949E）の安全性評価は，国内で双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に実施した第 II/III 相試験［CL-0021］，高齢者試験［CL-0022］，製剤切替試験［CL-0023］，国内で大うつ病性障害患者を対象に実施した第 I 相試験［CL-0009］，高齢者第 I 相試験［CL-0002］，製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］，国内で健康成人を対象に実施した食事の影響試験［CL-0003］及びフルボキサミンとの薬物相互作用試験［CL-0004］で行った。また，国内で大うつ病性障害患者を対象に実施した第 I 相試験［CL-0001］，第 II 相試験［CL-0005］，海外で実施した海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0086］，海外薬物動態比較試験［5077IL/0097］，海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0118］，海外薬物動態比較試験［D1444C00001］，海外 QT/QTc 評価試験［5077IL/0093］，海外食事の影響試験［D1444C00003］及び双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に実施した海外第 III 相試験［D144CC00002］は参考資料とした。

なお，FK949E の安全性の主要な評価は，第 II/III 相試験［CL-0021］，高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］で行った。第 II/III 相試験［CL-0021］及び高齢者試験［CL-0022］については，28 週時までの成績で安全性を評価した。また，上記試験の結果は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.5.5.1　全般的な曝露状況及び人口統計学的特性

FK949E 又はプラセボを 1 回以上服用した被験者の集団を安全性解析対象集団と定義し，FK949E の安全性を評価した。

安全性解析対象集団は，第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期（投与期間を 8 週間とし，プラセボ対照の二重盲検デザインとして設定）では，プラセボ群で 177 例，FK949E 150 mg 群で 74 例，FK949E 300 mg 群で 179 例，治療 I 期と治療 II 期（移行期間としての 4 週間の二重盲検期，1 週間の用量調整期及び 39 週間の非盲検の継続投与期で構成）を併せた長期投与時の解析では，治療 I 期でプラセボ群に割り付けられ，治療 II 期で FK949E が投与された被験者（プラセボ+FK949E 投与例）で 120 例，治療 I 期で FK949E 150 mg 群に割り付けられた被験者（150 mg+FK949E 投与例）で 74 例，治療 I 期で FK949E 300 mg 群に割り付けられた被験者（300 mg+FK949E 投与例）で 179 例，高齢者試験［CL-0022］では 20 例，製剤切替試験［CL-0023］では 22 例であった。

安全性評価には，各試験の成績とともに，比較試験の成績として第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期の成績を用い，長期投与時では長期投与試験併合の成績として，第 II/III 相試験［CL-0021］の 150 mg+FK949E 投与例及び 300 mg+FK949E 投与例の成績と高齢者試験［CL-0022］の成績を併合したデータを用いた（プラセボ+FK949E 投与例については，最長で 12 週間，プラセボが投与されているため，長期投与試験併合の対象からは除外することとした）。なお，製剤切替時の安全性評価には，製剤切替時の安全性への影響を検討することが可能な 20 例［FK949E 50 mg 錠先行投与群（50 mg 錠先行群）9 例及び FK949E 150 mg 錠先行投与群（150 mg 錠先行群）11 例］を対象とした。

比較試験では，被験者の平均年齢はプラセボ群で 38.8 歳，FK949E 300 mg 群で 38.1 歳，女性の割合はプラセボ群で 57.1%，FK949E 300 mg 群で 52.0%，診断名では双極 II 型障害の割合がプラセボ群で 71.2%，FK949E 300 mg 群で 71.5%，現在の大うつ病エピソード発症からの平均期間はプラセボ群で 3.6 カ月，FK949E 300 mg 群で 3.2 カ月であり，いずれも群間で大きな差はみられなかった。治療期用治験薬の平均投与期間は，プラセボ群で 47.7 日，FK949E 150 mg 群で 49.5 日，FK949E 300 mg 群で 48.0 日であり，群間で差はみられなかった。

長期投与試験併合では，被験者の平均年齢は 40.8 歳，女性の割合は 51.6%，診断名では双極 II 型障害の割合は 70.0%，現在の大うつ病エピソード発症からの平均期間は 3.4 カ月であった。治療期用治験薬の平均投与期間は，第 II/III 相試験［CL-0021］では，150 mg+FK949E 投与例で 213.9 日，300 mg+FK949E 投与例で 218.0 日であり，高齢者試験［CL-0022］では 214.0 日であった。

2.5.5.2　有害事象の全般的な発現状況

比較試験では，有害事象の発現率はプラセボ群で 45.8%（81/177 例），FK949E 300 mg 群で 83.2%（149/179 例）であり，治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率はプラセボ群で 29.4%（52/177 例），FK949E 300 mg 群で 74.3%（133/179 例）であった。有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は，プラセボ群と比較して FK949E 300 mg 群で高かった。程度別の有害事象では，プラセボ群で 1.1%（2/177 例）に重度の有害事象がみられたが，その他は軽度又は中等度であった。FK949 300 mg 群では重度の有害事象はみられなかった。FK949E 300 mg 群で最もよくみられた有害事象は傾眠（44.7%）であった。その他に FK949E 300 mg 群で 5%以上の被験者にみられた有害事象は，口渇，鼻咽頭炎，倦怠感，アカシジア，便秘及び血中プロラクチン増加であった。プラセボ群と比較して，FK949E 300 mg 群で発現率が 5%以上高かった有害事象は，傾眠，口渇，倦怠感，アカシジア及び便秘であった。

長期投与試験併合では，有害事象の発現率は 92.3%（252/273 例）であり，治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は 86.8%（237/273 例）であった。程度別の有害事象では，重度の有害事象が 1.5%（4/273 例）にみられたが，その他は軽度又は中等度であった。長期投与試験併合で最もよくみられた有害事象は傾眠（52.0%）であった。その他，5%以上の被験者にみられた有害事象は，鼻咽頭炎，口渇，便秘，倦怠感，血中プロラクチン増加，アカシジア，体重増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，浮動性めまい，頭痛，悪心，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中トリグリセリド増加及びうつ病であった。

2.5.5.3　死亡及び重篤な有害事象

国内で双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に実施した高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］には死亡例はみられなかったが，第 II/III 相試験［CL-0021］では治療期用治験薬投与後，プラセボ群の 1 例に死亡例がみられた。

比較試験では，プラセボ群の 2 例，FK949E 150 mg 群の 1 例に重篤な有害事象がみられたが，FK949E 300 mg 群には重篤な有害事象はみられなかった。なお，FK949E 150 mg 群でみられた重篤な有害事象は網膜剥離（1 例）であり，治験薬との関連性は否定された。

長期投与試験併合では，11 例 13 件に重篤な有害事象がみられた。長期投与試験併合でみられた重篤な有害事象は自殺企図（2 例），心房粗動，網膜剥離（比較試験の FK949E 群でみられた事象と同一），倦怠感，虫垂炎，脊椎圧迫骨折，各種物質毒性，横紋筋融解症，意識変容状態，うつ病，躁病及び喘息（各 1 例）であった。これらのうち，心房粗動，倦怠感，横紋筋融解症，躁病及び自殺企図（各 1 例）では治験薬との関連性が否定されなかった。

2.5.5.4　投与中止に至った有害事象

比較試験では，プラセボ群で 9.0%（16/177 例），FK949E 300 mg 群で 15.1%（27/179 例）に投与中止に至った有害事象がみられた。FK949E 300 mg 群で最もよくみられた投与中止に至った有害事象は傾眠であり，12 例にみられた。その他，2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象は，倦怠感，うつ病，口渇及びアカシジアであった。

長期投与試験併合では，27.1%（74/273 例）に投与中止に至った有害事象がみられた。長期投与試験併合で最もよくみられた投与中止に至った有害事象は傾眠であり，29 例にみられた。その他，2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象は，うつ病，倦怠感，軽躁，アカシジア，口渇，自殺企図，体位性めまい，頭痛，故意の自傷行為，自殺念慮，喘息及び起立性低血圧であった。

2.5.5.5　注目すべき有害事象

2.5.5.5.1　躁症状及び軽躁に関連する有害事象

比較試験では，躁症状及び軽躁に関連する有害事象はプラセボ群で 2.3%（4/177 例），FK949E 300 mg 群で 1.1%（2/179 例）にみられた。躁症状及び軽躁に関連する有害事象の発現率には，群間で差はみられなかった。FK949E 300 mg 群で 2 例以上にみられた躁症状及び軽躁に関連する有害事象はなかった。なお，ヤング躁病評価尺度（YMRS）を用いて躁症状を評価した結果，プラセボ群，FK949E 300 mg 群ともに YMRS 合計のスコアの平均値に悪化はみられなかった。

長期投与試験併合では，躁症状及び軽躁に関連する有害事象は 2.9%（8/273 例）にみられた。2 例以上にみられた躁症状及び軽躁に関連する有害事象は，軽躁及び双極 1 型障害であった。なお，YMRS を用いて躁症状を評価した結果，第 II/III 相試験［CL-0021］の長期投与時の 300 mg+FK949E 投与例及び高齢者試験［CL-0022］のいずれも，YMRS 合計スコアの平均値に悪化はみられなかった。

2.5.5.5.2　錐体外路症状に関連する有害事象

比較試験では，錐体外路症状に関連する有害事象はプラセボ群で 4.0%（7/177 例），FK949E 300 mg 群で 12.3%（22/179 例）にみられた。錐体外路症状に関連する有害事象の発現率は，プラセボ群と比較して FK949E 300 mg 群で高かった。FK949E 300 mg 群で最もよくみられた錐体外路症状に関連する有害事象はアカシジアであり，15 例にみられた。その他，2 例以上にみられた錐体外路症状に関連する有害事象は，錐体外路障害，運動緩慢及びジスキネジアであった。なお，薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）を用いて薬原性錐体外路症状を評価した結果，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれもベースラインでスコア 0 の患者がほとんどであり，治療 I 期最終時でほとんど変化がなく，プラセボ群と FK949E 300 mg 群の間で大きな違いはなかった。

長期投与試験併合では，錐体外路症状に関連する有害事象は 17.2%（47/273 例）にみられた。最もよくみられた有害事象はアカシジアであり，30 例にみられた。その他，2 例以上にみられた錐体外路症状に関連する有害事象は，筋骨格硬直，歩行障害，筋痙縮，構語障害，ジストニア，錐体外路障害，流涎過多，運動緩慢，ジスキネジア及び振戦であった。なお，DIEPSS を用いて薬原性錐体外路症状を評価した結果，第 II/III 相試験［CL-0021］の長期投与時の 300 mg+FK949E 投与例では，ベースラインでスコア 0 の患者がほとんどであり，治療期最終時までほとんど変化がなく，高齢者試験［CL-0022］でも治療期開始時から変化はみられなかった。

2.5.5.5.3　自殺に関連する有害事象

比較試験では，自殺に関連する有害事象はプラセボ群で 2.3%（4/177 例），FK949E 300 mg 群で 2.2%（4/179 例）にみられた。自殺に関連する有害事象の発現率には，群間で差はみられなかった。FK949E 300 mg 群で 2 例以上にみられた自殺に関連する有害事象は，自傷行動であった。

長期投与試験併合では，自殺に関連する有害事象は 4.4%（12/273 例）にみられた。2 例以上にみられた自殺に関連する有害事象は，故意の自傷行為，自殺企図，自殺念慮及び自傷行動であった。

2.5.5.6　臨床検査

2.5.5.6.1　器官別大分類の臨床検査の有害事象

比較試験では，臨床検査の有害事象の発現率は，プラセボ群で 9.0%（16/177 例），FK949E 300 mg 群で 22.9%（41/179 例）であった。FK949E 300 mg 群で 2%以上にみられた臨床検査の有害事象は，血中プロラクチン増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，体重増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。プラセボ群と比較して，FK949E 300 mg 群で 2%以上高かった臨床検査の有害事象は，血中プロラクチン増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，体重増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。

長期投与試験併合では，臨床検査の有害事象の発現率は 38.8%（106/273 例）であった。2%以上にみられた臨床検査の有害事象は，血中プロラクチン増加，体重増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中トリグリセリド増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中甲状腺刺激ホルモン増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。

2.5.5.6.2　血糖値及び HbA1c への影響

第 II/III 相試験［CL-0021］，高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］のいずれにも，血糖値（グルコース）及び HbA1c にはベースラインから大きな変動はみられなかった。

2.5.5.6.3　臨床的に重要な肝機能検査値

第 II/III 相試験［CL-0021］，高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］のいずれにも，（ALT>3×ULN かつ/又は AST>3×ULN）かつ（T-Bil>2×ULN）の基準に合致する被験者はみられなかった。

2.5.5.7　安全性に影響を及ぼす因子の検討

内因性要因として，双極性障害の診断名別及び性別，外因性要因として，睡眠薬の併用有無及び抗不安薬の併用有無が，本剤の安全性に及ぼす影響を検討するため，有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象を対象にサブグループ解析を行った。そのほかに，内因性要因の一つとして，高齢者試験［CL-0022］でみられた有害事象について，第 II/III 相試験［CL-0021］と比較し，年齢が本剤の安全性に及ぼす影響を検討した。また，外因性要因の一つとして，食事の影響試験［CL-0003］でみられた有害事象について，食事が本剤の安全性に及ぼす影響を検討した。

比較試験の FK949E 群合計では，双極性障害の診断名別，性別，睡眠薬の併用有無及び抗不安薬の併用有無のいずれのサブグループ間にも，上記有害事象の発現率には，大きな差はみられなかった。

長期投与試験併合では，双極性障害の診断名別，睡眠薬の併用有無及び抗不安薬の併用有無のいずれのサブグループ間にも，上記有害事象の発現率には，大きな差はみられなかった。なお，性別では，男性と比較して女性で有害事象の発現率が高かったが，治験薬との関連性が否定できない有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率には，サブグループ間で大きな差はみられなかった。

また，65 歳以上の患者を対象に実施された高齢者試験［CL-0022］で，有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率のいずれも 65 歳未満の患者を対象とした第 II/III 相試験［CL-0021］の 300 mg+FK949E 投与例の発現率と比較して，大きな差はみられなかった。

健康成人を対象とした食事の影響試験［CL-0003］で空腹時及び食後（低脂肪食又は高脂肪食）にFK949E 50 mgを単回経口投与したときのFK949Eの安全性に及ぼす食事の影響を検討した結果，有害事象の発現率には，空腹時及び食後（低脂肪食又は高脂肪食）の投与条件間で，大きな差はないと考えられた。

2.5.5.8　製剤切替による安全性への影響

製剤切替試験［CL-0023］で，FK949E 50 mg錠及び150 mg錠について，それぞれ300 mg/日又は150 mg/日を投与したときの安全性を投与群別及び治療期別に検討した。

投与群別

有害事象の発現率は，50 mg錠先行群で77.8%（7/9例），150 mg錠先行群で54.5%（6/11例），治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は，50 mg錠先行群で44.4%（4/9例），150 mg錠先行群で36.4%（4/11例）であった。有害事象の発現率は，150 mg錠先行群と比較して50 mg錠先行群で高かったが，治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率には，群間で大きな差はみられなかった。程度別の有害事象では，50 mg錠先行群及び150 mg錠先行群のいずれも重度の有害事象はみられなかった。また，50 mg錠先行群では，150 mg錠先行群と比較して軽度の有害事象の発現率が高かったが，中等度の有害事象の発現率には，群間で大きな差はみられなかった。

治療期別

治療I期では，有害事象の発現率は50 mg錠先行群で44.4%（4/9例），150 mg錠先行群45.5%（5/11例），治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は，50 mg錠先行群で44.4%（4/9例），150 mg錠先行群で36.4%（4/11例）であり，有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象のいずれも，群間で大きな差はみられなかった。治療II期では，有害事象の発現率は50 mg錠先行群（50 mg錠投与時）で11.1%（1/9例），150 mg錠先行群（150 mg錠投与時）で18.2%（2/11例），治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は50 mg錠先行群（50 mg錠投与時）で0%，150 mg錠先行群（150 mg錠投与時）で9.1%（1/11例）であり，有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象のいずれも，群間で大きな差はみられなかった。治療III期では，有害事象の発現率は50 mg錠先行群（150 mg錠投与時）で55.6%（5/9例），150 mg錠先行群（50 mg錠投与時）で18.2%（2/11例），治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は50 mg錠先行群（150 mg錠投与時）で22.2%（2/9例），150 mg錠先行群（50 mg錠投与時）で0%であり，有害事象の発現率は，50 mg錠投与時に比べて150 mg錠投与時で高かったが，治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率には，大きな差はみられなかった。

患者ごとの安全性結果のまとめ

患者ごとの安全性では，製剤切り替え前後にみられた有害事象については，治験薬との関連性が否定できること，製剤切り替えにより有害事象の症状に変化がなかったことなどより，治療 II 期前中止例の 2 例を除くすべての患者について，治験担当医師は製剤切り替えによる安全性への影響はなかったと判断した。

2.5.5.9　第 II/III 相試験［CL-0021］での FK949E 150 mg 群への割付中止による影響

FK949E 150 mg 群への割付中止前後の有害事象の発現率は，プラセボ群でそれぞれ 51.4%（37/72 例）及び 41.9%（44/105 例），FK949E 300 mg 群でそれぞれ 84.9%（62/73 例），82.1%（87/106 例）であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象では，割付中止前後の発現率はプラセボ群でそれぞれ 34.7%（25/72 例）及び 25.7%（27/105 例），FK949E 300 mg 群でそれぞれ 78.1%（57/73 例）及び 71.7%（76/106 例）であった。FK949E 300 mg 群では，有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象のいずれも割付中止前後で同程度であった。試験全体で最もよくみられた有害事象である傾眠の割付中止前後の発現率は，プラセボ群でそれぞれ 1.4%（1/72 例）及び 2.9%（3/105 例），FK949E 300 mg 群でそれぞれ 52.1%（38/73 例）及び 39.6%（42/106 例）であった。FK949E 300 mg 群では，傾眠の発現率が割付中止前に比べて割付中止後で低かったが，傾眠の発現率が他の有害事象よりも高いという特徴は割付中止前後で変わらなかった。また，傾眠に次いで多く発現した有害事象である口渇の発現率についても，傾眠と同様の傾向であった。よって，安全性について，FK949E 150 mg 群への割付中止前後での大きな違いは示唆されなかった。

2.5.5.10 製造販売後の使用経験

クエチアピン徐放性製剤が 2007 年 5 月 18 日に米国で統合失調症の適応で承認を取得し，販売されてから，PBRER のデータロックポイント（2015 年 7 月 31 日）までの期間において，1 日用量を 300 mg/日～450 mg/日と仮定し，アストラゼネカ社によって算出された全世界での推定曝露患者数は，3,323,728 人・年（450 mg/日と仮定）～4,985,592 人・年（300 mg/日と仮定）であった。また，世界保健機関（WHO）で定義された 1 日用量に従って，1 日用量を 400 mg/日と仮定し，算出された全世界での推定曝露患者数は，3,739,194 人・年であった。

PBRER のデータロックポイントまでに報告された重篤な副作用のうち 500 件以上報告された重篤な副作用（クエチアピン即放錠のデータを含む）は，糖尿病，コントロール不良の糖尿病，糖尿病性ケトアシドーシス，ケトアシドーシス，自殺既遂，自殺念慮，自殺企図，糖尿病性昏睡，糖尿病性ニューロパチー，悪性症候群，末梢性ニューロパチー，痙攣発作，遅発性ジスキネジア，膵炎，死亡，企図的過量投与，過量投与及び各種物質毒性であった。

2.5.5.11 安全性の結論

以上の臨床試験の結果から，安全性の結論をまとめた。

- 有害事象の発現率は，比較試験ではプラセボ群で 45.8%（81/177 例），FK949E 300 mg 群で 83.2%（149/179 例）であり，長期投与試験併合では 92.3%（252/273 例）であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は，比較試験ではプラセボ群で 29.4%（52/177 例），FK949E 300 mg 群で 74.3%（133/179 例）であり，長期投与試験併合では 86.8%（237/273 例）であった。比較試験の FK949E 300 mg 群及び長期投与試験併合のいずれも，最もよくみられた有害事象は傾眠であった。有害事象の発現傾向には長期投与により，大きな変化はみられなかった。
- 比較試験では，プラセボ群で 1.1%（2/177 例）に重度の有害事象がみられたが，その他は軽度又は中等度であった。FK949E 300 mg 群ではすべて軽度又は中等度であり，重度の有害事象はみられなかった。長期投与試験併合では，重度の有害事象が 1.5%（4/273 例）にみられたが，その他は軽度又は中等度であった。
- 高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］には死亡例はみられなかったが，第 II/III 相試験［CL-0021］では治療期用治験薬投与後，プラセボ群の 1 例に死亡例がみられた。
- 比較試験では，重篤な有害事象はプラセボ群で 2 例（アナフィラキシー反応及び自殺既遂［各 1 例］），FK949E 150 mg 群で 1 例（網膜剥離）にみられたが，FK949E 300 mg 群には重篤な有害事象はみられなかった。比較試験でみられた重篤な有害事象はいずれも治験薬との関連性が否定された。長期投与試験併合では，11 例 13 件に重篤な有害事象がみられた。長期投与試験併合でみられた重篤な有害事象は自殺企図（2 例），心房粗動，網膜剥離（比較試験の FK949E 群でみられた事象と同一），倦怠感，虫垂炎，脊椎圧迫骨折，各種物質毒性，横紋筋融解症，意識変容状態，うつ病，躁病及び喘息（各 1 例）であった。これらのうち，心房粗動，倦怠感，横紋筋融解症，躁病及び自殺企図（各 1 例）では治験薬との関連性が否定されなかった。
- 躁症状及び軽躁に関連する有害事象は，比較試験ではプラセボ群で 2.3%（4/177 例），FK949E 300 mg 群で 1.1%（2/179 例），長期投与試験併合では 2.9%（8/273 例）にみられた。
- 錐体外路症状に関連する有害事象は，比較試験ではプラセボ群で 4.0%（7/177 例），FK949E 300 mg 群で 12.3%（22/179 例），長期投与試験併合では 17.2%（47/273 例）にみられた。
- 自殺に関連する有害事象は，比較試験ではプラセボ群で 2.3%（4/177 例），FK949E 300 mg 群で 2.2%（4/179 例），長期投与試験併合では 4.4%（12/273 例）にみられた。
- 内因性要因（双極性障害の診断名別及び性別）及び外因性要因（睡眠薬剤の併用有無及び抗不安薬剤の併用有無）の各因子が FK949E の安全性に及ぼす影響を検討した。比較試験の FK949E 群合計では，双極性障害の診断名別，性別，睡眠薬の併用有無及び抗不安薬の併用有無のいずれのサブグループ間にも，有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現率には，大きな差はみられなかった。長期投与試験併合では，双極

性障害の診断名別，睡眠薬の併用有無及び抗不安薬の併用有無のいずれのサブグループ間にも，上記有害事象の発現率には，大きな差はみられなかった。なお，性別では，男性と比較して女性で有害事象の発現率が高かったが，治験薬との関連性が否定できない有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率には，サブグループ間で大きな差はみられなかった。

- 65 歳以上の患者を対象に実施された高齢者試験［CL-0022］で，有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率のいずれも 65 歳未満の患者を対象とした第 II/III 相試験［CL-0021］300 mg+FK949E 投与例の発現率と比較して，大きな差はみられなかった。
- 健康成人を対象とした食事の影響試験［CL-0003］で空腹時及び食後（低脂肪食又は高脂肪食）に FK949E 50 mg を単回経口投与したときの FK949E の安全性に及ぼす食事の影響を検討した結果，有害事象の発現率には，投与条件間で，大きな差はないと考えられた。
- 製剤切替試験［CL-0023］では，投与群別で有害事象の発現率は 50 mg 錠先行群で 77.8%（7/9 例），150 mg 錠先行群で 54.5%（6/11 例），治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は，50 mg 錠先行群で 44.4%（4/9 例），150 mg 錠先行群で 36.4%（4/11 例）であった。有害事象の発現率は，150 mg 錠先行群と比較して 50 mg 錠先行群で高かったが，治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率には，群間で差はみられなかった。また，治療期別では，治療 I 期及び治療 II 期では，有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率には，いずれも群間で大きな差はみられなかった。治療 III 期では，有害事象の発現率は，50 mg 錠投与時に比べて 150 mg 錠投与時で高かったが，治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率には，大きな差はみられなかった。よって，製剤切替による安全性への大きな影響はないと考えられた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　ベネフィット

クエチアピン徐放性製剤（以下, FK949E 又は本剤）に期待されるベネフィットを以下に示した。

1.　双極性障害におけるうつ状態に対する効果

第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期では，双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者 430 例（プラセボ群 177 例，FK949E 150 mg 群の 74 例，FK949E 300 mg 群の 179 例）に，治療期用治験薬（治療 I 期）を 8 週間経口投与した。主要評価項目である治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量において，FK949E 300 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）は−2.4（−4.7, −0.2）であり，FK949E 300 mg 群において，プラセボ群と比べて統計的に有意な低下が認められた（P=0.034，共分散分析）。副次評価項目である HAM-D_{17} 合計スコアでも，FK949E 300 mg 群においてプラセボ群と比べて統計的に有意な低下がみられた。CGI-BP-S 及び CGI-BP-C においてもプラセボを上回る有効性が示唆された。

以上より，本剤は双極性障害におけるうつ状態を改善することが確認された。

2.　長期投与時の有効性と安全性（忍容性）

双極性障害のうつ状態は，長期にわたる薬物治療が必要となる可能性がある。第 II/III 相試験［CL-0021］では，治療 I 期を完了し治療 II 期に移行した患者に本剤を 52 週間投与した。有効性について，治療 I 期で FK949E 300 mg 群に割り付けられた患者における MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインの 30.9（6.9）から 8 週時には 18.2（11.2）まで低下し，その後もスコア低下は維持され，治療期最終時では 15.7（12.0）であった。ほかの有効性評価項目（HAM-D_{17} 合計スコア，CGI-BP-S，CGI-BP-C）でも，治療期最終時まで本剤の効果は維持された。安全性については，長期投与により有害事象の発現傾向に大きな変化はみられず，臨床検査やバイタルサイン等でも新たな問題は認められなかった。

以上より，本剤は長期投与時の有効性，安全性が確認され，長期にわたる投与が可能であると考えられた。

3.　1 日 1 回投与による効果発現

一般に双極性障害のうつ状態に対して，外来診療にて長期にわたる薬物治療を行う可能性がある。良好なアドヒアランスは重要であり，投与回数が少ないほどアドヒアランスが高くなると考えられる[上島, 2005]。本剤は徐放性製剤であり，第 II/III 相試験［CL-0021］では，本剤は 1 日 1 回就寝前投与にて双極性障害におけるうつ状態を改善することが確認された。したがって，本剤は 1 日 1 回就寝前投与とすることにより，アドヒアランスを向上し，双極性障害のうつ状態の治療に貢献できると考えられた。

4.　高齢者への投与経験

双極性障害は，高齢患者でも薬物治療が必要である。高齢者試験［CL-0022］では，65 歳以上の双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者 20 例に，FK949E 150 mg/日又は FK949E 300 mg/日を非盲検下にて長期投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を検討した。FK949E 150 mg/日又は FK949E 300 mg/日を 52 週間投与した結果，MADRS 合計スコアの平均値（SD）はベースライン 25.1（6.4），治療期最終時 12.1（11.0）と，治験薬投与開始後より徐々に低下し，治療期最終時までスコアの低下が維持された。患者ごとに有効性をみても，投与量によらず MADRS 合計スコアの明らかな低下がみられた。

安全性については，有害事象の発現率は 90.0%（18/20 例）であり，治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率も 90.0%（18/20 例）であった。重度の有害事象はみられなかった。本剤投与開始後，最も発現率が高かった有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象は傾眠（いずれも 55.0%）であり，次いで口渇（いずれも 35.0%）であった。これらの安全性プロフィールは，クエチアピン IR 錠や海外の臨床試験でこれまでに確認されているものであり，新たな問題は認められなかった。

以上より，高齢患者に対する本剤の効果は長期投与で持続し，安全性についても大きな問題はないと考えられた。

2.5.6.2　リスク

本剤の使用に際して懸念されるリスクを以下に示した。

1.　傾眠の発現リスク

第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期で，FK949E 300 mg 群で最も多く発現した有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象は傾眠であり，その発現率はいずれも 44.7%（80/179 例）であった。プラセボ群での傾眠の発現率はいずれも 2.3%（4/177 例）であり，FK949E 300 mg 群の傾眠の発現率はプラセボ群よりも高かった。治療 I 期と治療 II 期を併せた解析では，治療 I 期で FK949E 300 mg 群に割り付けられた患者で最も多く発現した有害事象は傾眠 54.2%（97/179 例）であった。

以上より，本剤による傾眠等の中枢神経系の有害事象の発現リスクを考慮し，患者の日常生活における自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事することについて留意する必要があると考えられた。そのため，添付文書では，使用上の注意の重要な基本的注意の項に「クエチアピンは主として中枢神経系に作用するため，眠気，注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。」を記載することにより，注意喚起することとした。

2.　錐体外路症状

抗精神病薬の投与により，薬原性錐体外路症状がみられることが知られている。第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期において，錐体外路症状に関連する有害事象の発現率はプラセボ群 4.0%

（7/177 例）及び FK949E 300 mg 群 12.3%（22/179 例）であり，プラセボ群に比べ FK949E 300 mg 群の発現率が高かった。錐体外路症状に関連する有害事象のうち，最も多く発現したのはアカシジアであり，その発現率はプラセボ群 2.3%（4/177 例），FK949E 300 mg 群 8.4%（15/179 例）であった。治療 I 期と治療 II 期を併せた解析で，治療 I 期で FK949E 300 mg 群に割り付けられた患者における錐体外路症状に関連する有害事象の発現率は 19.0%（34/179 例）であり，最も多く発現したのはアカシジア 11.7%（21/179 例）であった。なお，薬原性錐体外路症状について DIEPSS を用いて評価した結果，DIEPSS 合計スコア，パーキンソニズム及び概括重症度について，治療 I 期では，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれもベースラインでスコア 0 の患者がほとんどであり，治療 I 期最終時でほとんど変化がなく，プラセボ群と FK949E 300 mg 群の間で大きな違いはなかった。同様に，治療 I 期と治療 II 期を併せた解析でも，治療 I 期で FK949E 300 mg 群に割り付けられた患者では，治療期最終時までほとんど変化がなかった。

クエチアピン IR 錠の統合失調症を対象とした国内臨床試験及び市販後の調査において，錐体外路症状が報告されており，クエチアピン IR 錠（製品名：セロクエル）の添付文書の使用上の注意では，副作用の重大な副作用の項で遅発性ジスキネジアについて，その他の副作用の項で錐体外路症状について記載している。そのため，クエチアピン IR 錠（製品名：セロクエル）の添付文書と同様に，使用上の注意の副作用の重大な副作用及びその他の副作用の項に注意喚起を記載することとした。

3.　血糖値及び HbA1c への影響

第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期において，血糖値及び HbA1c ともに，治療 I 期最終時のベースラインからの変化量に大きな変動はみられなかった（血糖値：プラセボ群 0.5 mg/dL, FK949E 300 mg 群 3.1 mg/dL，HbA1c：プラセボ群 0.01%，FK949E 300 mg 群 0.01%）。治療 I 期と治療 II 期を併せた解析でも，治療 I 期で FK949E 300 mg 群に割り付けられた患者では，血糖値及び HbA1c ともに，治療期最終時のベースラインからの変化量に大きな変動はみられなかった（血糖値：2.1 mg/dL，HbA1c：0.04%）。

一方，クエチアピン IR 錠（製品名：セロクエル）の添付文書では，血糖値及び HbA1c への影響に関連して，警告及び禁忌を設定し，使用上の注意の慎重投与，重要な基本的注意及び副作用の重大な副作用の項で注意喚起を記載している。第 II/III 相試験［CL-0021］では，血糖値及び HbA1c ともに大きな変動はみられなかったものの，本剤とクエチアピン IR 錠は同一の有効成分を含有していることから，本剤の添付文書でもクエチアピン IR 錠（製品名：セロクエル）の添付文書と同様に，血糖値及び HbA1c への影響に関連して警告及び禁忌を設定し，使用上の注意の慎重投与，重要な基本的注意及び副作用の重大な副作用の項で注意喚起を記載することとした。

4.　自殺・死亡関連

第 II/III 相試験［CL-0021］において，治療 I 期の自殺に関連する有害事象の発現率はプラセボ群 2.3%（4/177 例），FK949E 300 mg 群 2.2%（4/179 例）であり，プラセボ群と FK949E 300 mg 群

で同程度であった。自殺に関連する有害事象の内訳は，プラセボ群では自殺企図 1.1%（2/177 例），自殺既遂，故意の自傷行為が各 0.6%（1/177 例）であり，FK949E 300 mg 群では自傷行動 1.1%（2/179 例），故意の自傷行為，自殺念慮が各 0.6%（1/179 例）であった。なお，FK949E 150 mg 群では自殺に関連する有害事象の発現はなかった。

治療 I 期と治療 II 期を併せた解析では死亡例はみられなかった。治療 I 期で FK949E 300 mg 群に割り付けられた患者では，自殺に関連する有害事象の発現率は 4.5%（8/179 例）であり，その内訳は故意の自傷行為，自殺念慮，自殺企図及び自傷行動が各 1.1%（2/179 例）であった。治療 I 期でプラセボ群に割り付けられ，治療 II 期で FK949E が投与された患者では，自殺に関連する有害事象の発現率は 1.7%（2/120 例）であり，その内訳は自殺企図が 1.7%（2/120 例），自殺念慮が 0.8%（1/120 例）であった。なお，治療 I 期で FK949E 150 mg 群に割り付けられた患者では，自殺に関連する有害事象の発現率は 4.1%（3/74 例）であり，その内訳は自殺企図が 2.7%（2/74 例），故意の自傷行為及び自殺念慮が各 1.4%（1/74 例）であった。

高齢者試験［CL-0022］では，死亡例はみられなかった。自殺に関連する有害事象の発現率は 5.0%（1/20 例）であり，故意の自傷行為であった。

製剤切替試験［CL-0023］では，死亡例及び自殺に関連する有害事象の発現はみられなかった。

以上のとおり，第 II/III 相試験［CL-0021］で治療 I 期における自殺に関連する有害事象の発現率は，プラセボ群と FK949E 300 mg 群で同程度あったものの，本剤投与例において自殺に関連する有害事象がみられた。また，双極性障害患者は，自殺行動及び自殺念慮が発現するリスクが高いことが知られており，最悪の予後として自殺に至るケースもある[寺尾, 2010]。双極性障害患者の自殺既遂の生涯発症率は 15%であり，双極性障害患者の 25%～50%は少なくとも 1 回の自殺企図の経験がある[Jamison, 2000]。また，双極性障害患者の自殺関連行動（企図又は既遂）は年に 6.1%との報告がある[Baldessarini, 2003]。自殺は躁病エピソードではほとんど生じず，主に大うつ病エピソードに生じることから[Isometsä, 1993]，自殺の危険性が高い大うつ病エピソードは双極性障害で特に問題である。そのため，添付文書では，自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者等に対して使用上の注意の慎重投与，重要な基本的注意及びその他の注意の項で注意喚起を記載し，更に患者の家族等にも説明を行う旨，重要な基本的注意の項で注意喚起を記載することとした。

2.5.6.3　双極性障害のうつ状態の治療における本剤の臨床的位置付け

双極性障害は，気分あるいは感情の変化を基本的な障害とする精神疾患であり，躁状態，うつ状態を繰り返す。クエチアピンは 2010 年 11 月 10 日開催の「第 6 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討の結果，「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，2010 年 12 月 13 日に厚生労働省から開発要請が発出された（平成 22 年 12 月 13 日 医政研発 1213 第 1 号，薬食審査発 1213 第 1 号）。本剤の開発計画立案時は，双極性障害のうつ状態に対する適応を有する薬剤は存在していなかったが，本剤の開発中にオランザピンが「双極性障害におけるうつ症状の改善」の適応を取得した。なお，オランザピンは「双極性障害における躁症状の改善」についても適応を取得している。オランザピン以外で本邦において

双極性障害に対する治療として適応を取得している抗精神病薬はアリピプラゾールであり,「双極性障害における躁症状の改善」として適応を取得しているが,「双極性障害におけるうつ症状の改善」の適応は取得していない。また，ラモトリギンは「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」の適応を取得しているが,「双極性障害におけるうつ症状の改善」の適応は取得していない。医療現場では，各種治療ガイドラインに挙げられているリチウム，バルプロ酸，カルバマゼピンといった気分安定薬が使用されているが，双極性障害における躁状態に対し適応を有するのみであり，双極性障害におけるうつ症状に対する適応は取得していない。

クエチアピンは国内外の各種治療ガイドラインにて上記の薬剤とともに双極性障害のうつ状態の治療薬として推奨される薬剤となっており，なかには第一選択薬として位置付けられているものもある。本邦では，クエチアピンは双極性障害のうつ状態の治療のため，適応外で使用されている。その一方で，処方を受ける一般患者層においては，自身が診断を受けた疾患とは異なる分類の薬剤が処方された場合に不安や混乱を生じることが少なくない[近藤, 2015]。各種治療ガイドラインにて推奨されているクエチアピンは，双極性障害のうつ状態に奏効する治療薬として医療上の必要性が高く，適応外使用されている実態を解消するために，本剤が「双極性障害におけるうつ症状の改善」の適応を取得することが望まれる。

また，クエチアピンは海外において，統合失調症，双極性障害の躁状態，双極性障害のうつ状態，双極性障害の維持療法，大うつ病性障害，全般性不安障害を含む様々な適応に対し，90 カ国以上で承認を取得しており，長年にわたり臨床で使用されている。本邦においても，同一の有効成分を含有しているクエチアピン IR 錠（製品名：セロクエル）は，統合失調症を適応症として長期にわたる使用実績がある。

本剤は第 II/III 相試験［CL-0021］において，双極性障害におけるうつ状態を改善することが確認された。その効果は長期にわたり維持されることも確認された。安全性については，傾眠や口渇をはじめとする有害事象や各種検査の異常がみられたが，これらの安全性プロフィールは，クエチアピン IR 錠や海外の臨床試験でこれまでに確認されているものであり，新たな問題は認められなかった。

以上より，双極性障害のうつ状態に対し，クエチアピンが既に国内外の治療ガイドラインにて治療薬として推奨され，本邦では適応外使用されている状況において，本剤が「双極性障害におけるうつ症状の改善」を効能・効果として適応を取得することは，臨床的に意義があるものと考える。

2.5.7　参考文献

Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 5:44-52.

Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry. 2005;162(7):1351-60.

Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2016;30(6):495-553.

Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. World J Biol Psychiatry. 2010;11(2):81-109.

Isometsä E. Course, outcome and suicide risk in bipolar disorder: a review. Psychiatria Fennica. 1993;24:113-24.

Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2000;61 Suppl 9:47-51.

上島国利，樋口輝彦，野村総一郎，編．気分障害治療ガイドライン．第 2 版．東京 : 医学書院 ; 2010a. 247-52.

上島国利，樋口輝彦，野村総一郎，編．気分障害治療ガイドライン．第 2 版．東京 : 医学書院 ; 2010b. 276-7.

上島国利，尾鷲登志美，高橋太郎，中込和幸．薬物アドヒアランス．精神経誌．2005;107(7):696-703.

川上憲人．うつ病の疫学と国際比較．日本臨床．2007;65(9):1578-84.

川嵜弘詔．DSM-5 を迎えて気分障害はどう変わっていくか，そして薬物療法はどうあるべきか．臨床精神薬理．2013;16(9):1271-86.

近藤毅．向精神薬による薬物療法の現状と課題．臨床精神薬理．2015;18(11):1375-81.

Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M. Bipolar disorder. Lancet. 2002;359(9302):241-7.

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．日本うつ病学会治療ガイドライン　I. 双極性障害 2012．2012.

寺尾岳，和田明彦．双極性障害の診断・治療と気分安定薬の作用機序．東京 : 新興医学出版社 ; 2010. 41-4.

Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). J Clin Psychopharmacol. 2006;26(6):600-9.

山田和男，神庭重信．エビデンスに基づいた双極性うつ病急性期の薬物治療ガイドライン．臨床精神医学．2008;37(4):397-404.

Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord. 2013;15(1):1-44.