目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法.....3
2.7.1.1　背景及び概観.....4
2.7.1.1.1　製剤開発過程の概観.....4
2.7.1.1.2　臨床試験の概観.....6
2.7.1.1.3　分析法及び試験方法の概観.....7
2.7.1.2　個々の試験結果の要約.....9
2.7.1.2.1　*In vitro* 溶出試験.....9
2.7.1.2.2　臨床試験.....15
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....24
2.7.1.3.1　含量の異なる製剤及び処方変更の影響.....24
2.7.1.3.2　食事の影響.....25
2.7.1.4　付録.....25

表

表 2.7.1- 1　略号及び用語の定義一覧.....3
表 2.7.1- 2　製剤一覧.....5
表 2.7.1- 3　生物薬剤学に関する臨床試験の一覧.....7
表 2.7.1- 4　血漿中クエチアピン濃度測定法.....8
表 2.7.1- 5　血漿中クエチアピン及び代謝物濃度測定法.....8
表 2.7.1- 6　試験番号一覧及び各製剤の *in vitro* 溶出試験結果の要約.....9
表 2.7.1- 7　含量の異なる製剤間の溶出挙動同等性評価における溶出試験条件.....10
表 2.7.1- 8　臨床試験用製剤 50 mg 錠と臨床試験用製剤 150 mg 錠の溶出試験結果.....11
表 2.7.1- 9　臨床試験用製剤 50 mg 錠と申請製剤 50 mg 錠の溶出試験結果.....13
表 2.7.1- 10 臨床試験用製剤 150 mg 錠と申請製剤 150 mg 錠の溶出試験結果.....14
表 2.7.1- 11 投与スケジュール.....15
表 2.7.1- 12 定常状態での血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ.....16
表 2.7.1- 13 薬物動態パラメータの比較（50 mg 錠 3 錠に対する 150 mg 錠 1 錠）.....16
表 2.7.1- 14 投与スケジュール.....17
表 2.7.1- 15 投与スケジュール.....19
表 2.7.1- 16 血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ.....20
表 2.7.1- 17 薬物動態パラメータの比較（空腹時に対する食後投与）.....21

表 2.7.1- 18 投与スケジュール 21
表 2.7.1- 19 定常状態での血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータとその比較（空腹時に 対する食後投与）.....22
表 2.7.1- 20 投与スケジュール 22
表 2.7.1- 21 定常状態での血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータとその比較（空腹時に 対する食後投与）.....23
表 2.7.1- 22 投与スケジュール 23
表 2.7.1- 23 定常状態での血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータとその比較（空腹時に 対する食後投与）.....24

図

図 2.7.1- 1 血漿中クエチアピン濃度推移.....16
図 2.7.1- 2 製剤別の血漿中クエチアピン濃度と直前服薬後経過時間の散布図［投与量 150 mg/日（上）又は 300 mg/日（下）］.....18
図 2.7.1- 3 血漿中クエチアピン濃度推移.....20

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.7.1- 1 に示す。

表 2.7.1- 1　　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
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_{tau}	AUC from the time of dosing to the start of the next dosing interval：時間 0 から投与間隔までの 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
CI	Confidence interval：信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
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）
IR 錠	Immediate release 錠：即放錠
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィーータンデムマススペクトロメトリー
L/N	Lot number：ロット番号
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
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard error：標準誤差
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

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　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]モデルを開発し，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。

国内臨床試験に用いた製剤及び申請製剤の一覧を表 2.7.1- 2 に示す。

表 2.7.1- 2　　製剤一覧

	臨床試験用製剤		申請製剤	
用途［臨床試験番号］	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］ 製剤切替試験［CL-0023］	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 II/III 相試験［CL-0021］ 高齢者試験［CL-0022］ 製剤切替試験［CL-0023］	申請用安定性試験	
製剤ロット番号	08187 09214 11137 13068 14077	08188 09216 11138 13070 14078	CM2005 FB2172 CN2218	FB2173 CT2105 FA0210
表示含量	50 mg	150 mg	50 mg	150 mg
成分	分量（mg）			
クエチアピンフマル酸塩	57.56[a]	172.69[a]	57.56[a]	172.69[a]
乳糖水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
クエン酸ナトリウム水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヒプロメロース [redacted][b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
小計（mg）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヒプロメロース [redacted], [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
マクロゴール [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
酸化チタン	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
黄色三二酸化鉄	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
三二酸化鉄	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
小計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計（mg）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

a：クエチアピンフマル酸塩 57.56 mg はクエチアピンとして 50 mg，クエチアピンフマル酸塩 172.69 mg はクエチアピンとして 150 mg に相当する。

b：[redacted]

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，「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 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下，含量違いガイドライン）に従うと [redacted] 水準となる。そこで，本剤 50 mg 錠と本剤 150 mg 錠の溶出挙動の同等性については，「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 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下，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（2.7.1.2.1.1）。[redacted]については，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，機構）との医薬品[redacted]相談（[redacted]）の結果を踏まえて検討した。

(1) 本剤 300 mg/日投与までの曝露量の用量比例性の確認（第 I 相試験［CL-0009］）
(2) 本剤 150 mg 錠 1 錠と 50 mg 錠 3 錠投与時の定常状態における薬物動態の比較（製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］）
(3) 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場合の有効性及び安全性の検討（製剤切替試験［CL-0023］）

臨床試験用製剤と申請製剤の処方変更水準は，「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」（以下，処方変更ガイドライン）に従うと，50 mg 錠及び 150 mg 錠の処方変更水準はそれぞれ [redacted] 水準及び [redacted] 水準の変更に該当した。また，臨床試験用製剤と申請製剤は [redacted] が [redacted] [redacted] の [redacted] [redacted] から [redacted] の [redacted] [redacted] へ変更されている。[redacted] に伴う製法変更は，「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）」を参照すると，[redacted] [redacted] に該当した。上記を踏まえて，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に機構と医薬品[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。

2.7.1.1.2 臨床試験の概観

生物薬剤学に関する臨床試験の一覧を表 2.7.1- 3 に示す。国内で実施した臨床試験には，食事の影響試験［CL-0003］，製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］及び製剤切替試験［CL-0023］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］，海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0118］及び海外食事の影響試験［D1444C00003］がある。

表 2.7.1- 3　　生物薬剤学に関する臨床試験の一覧

試験	試験区分	対象	投与例数	用量	投与期間	デザイン	添付資料番号
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	健康成人	24 例	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
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	大うつ病性障害	16 例	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
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	双極性障害の大うつ病エピソード	22 例	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
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	統合失調症 [a]	16 例	50～800 mg/日	19 日	非盲検 漸増法	5.3.3.2-4 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	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	統合失調症 [a]，健康成人	13 例（患者） 20 例（健康成人）	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

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

2.7.1.1.3　分析法及び試験方法の概観

2.7.1.1.3.1　溶出試験法のバリデーション

各種溶出試験法（試験液：日局溶出試験第 1 液，薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]），水，日局溶出試験第 2 液，[redacted]）は特異性，真度，精度（併行精度）及び直線性のいずれも良好であり，試験法の妥当性が確認されている（添付資料番号：5.3.1.4-3，5.3.1.4-4）。

2.7.1.1.3.2　濃度測定法のバリデーション

血漿中クエチアピン及び代謝物濃度測定法

血漿中クエチアピン及び代謝物濃度測定法を表 2.7.1- 4 及び表 2.7.1- 5 に示す。血漿中クエチアピン，代謝物 M1（*N*-脱アルキル-7-水酸化体），M2（7-水酸化体），M4（*S*-酸化体）及び M5（*N*-脱アルキル体）の濃度測定法は内標準法を用いた液体クロマトグラフィータンデムマススペクトロメトリー（LC-MS/MS）法であり，検量線濃度範囲はクエチアピンでは 2.5～500 ng/mL，代謝物ではいずれも 0.5～500 ng/mL である。本法は，いずれも測定内及び測定間で実試料の測定に十分な精度及び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認さ

れている。クエチアピン，代謝物 M1，M2，M4 及び M5 の血漿中凍結保存安定性（−20 ℃）は 1033 日まで確認されている（添付資料番号：5.3.1.4-5）。

表 2.7.1- 4　　血漿中クエチアピン濃度測定法

試験番号	6949-ME-0001
測定対象試料	血漿
測定対象物質	クエチアピン
分析機器及び検出法	LC-MS/MS
バリデーション結果	
定量下限 [ng/mL]	2.5
試料使用量 [mL]	0.5
濃度範囲 [ng/mL]	2.5～500
測定内真度 [%]	−1.3～4.7
測定間真度 [%]	−0.4～3.1
測定内精度 [%]	0.8～2.6
測定間精度 [%]	1.5～2.7
測定施設	[redacted]
対象の臨床試験	CL-0002，CL-0003，CL-0009
添付資料番号	5.3.1.4-1（参）

表 2.7.1- 5　　血漿中クエチアピン及び代謝物濃度測定法

試験番号	6949-ME-0003				
測定対象試料	血漿				
測定対象物質	クエチアピン	M1	M2	M4	M5
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
バリデーション結果					
定量下限 [ng/mL]	2.5	0.5	0.5	0.5	0.5
試料使用量 [mL]	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
濃度範囲 [ng/mL]	2.5～500	0.5～500	0.5～500	0.5～500	0.5～500
測定内真度 [%]	−7.1～0.3	6.0～11.2	−2.8～2.0	−11.6～−1.2	−0.8～7.0
測定間真度 [%]	−6.8～−1.7	3.2～10.2	−1.7～8.9	−4.3～3.6	−4.2～6.3
測定内精度 [%]	1.0～2.3	2.3～6.1	2.4～6.0	1.4～8.6	1.2～10.5
測定間精度 [%]	1.8～3.0	2.8～10.9	2.0～6.6	3.0～11.2	2.0～8.8
測定施設	[redacted]				
対象の臨床試験	CL-0002 [a]，CL-0004，CL-0006，CL-0009 [a]，CL-0021，CL-0022，CL-0023				
添付資料番号	5.3.1.4-2				

a：代謝物測定のみ該当

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　*In vitro* 溶出試験

臨床試験及び申請用安定性試験に使用した製剤の *in vitro* 溶出試験結果を表 2.7.1- 6 に要約した。

表 2.7.1- 6　　試験番号一覧及び各製剤の *in vitro* 溶出試験結果の要約

用途［臨床試験番号］	表示含量	ロット番号	平均溶出率（%） 試験時間（時間）
第 I 相試験［CL-0009］	50 mg 150 mg	09214 09216	
高齢者第 I 相試験［CL-0002］	50 mg 150 mg	09214 08188 09216	
食事の影響試験［CL-0003］	50 mg	08187	
フルボキサミンとの薬物相互作用試験［CL-0004］	50 mg	09214	
製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］	50 mg 150 mg	11137 11138	
第 II/III 相試験［CL-0021］	50 mg 150 mg	11137 13068 14077 11138 13070 14078	
高齢者試験［CL-0022］	50 mg 150 mg	11137 14077 11138 14078	
製剤切替試験［CL-0023］	50 mg 150 mg	14077 14078	
申請用安定性試験	50 mg 150 mg	CM2005 FB2172 CN2218 FB2173 CT2105 FA0210	

2.7.1.2.1.1　臨床試験用製剤における含量の異なる製剤間の溶出挙動同等性の評価

添付資料 5.3.1.2-1

試験方法の概要

臨床試験用製剤 50 mg 錠と臨床試験用製剤 150 mg 錠について，含量違いガイドライン及び後発医薬品ガイドラインを参考にして溶出挙動の同等性を検討した。臨床試験用製剤 50 mg 錠（L/N GP066）を標準製剤，臨床試験用製剤 150 mg 錠（L/N GS618）を試験製剤として，次の条件で溶出試験を行った。

使用錠数：1 ベッセルに 1 錠を使用して試験を行った

試験回数：各製剤 12 ベッセルで試験を行った

試験条件：表 2.7.1- 7 に記載

試験液：水，日局溶出試験第 1 液，薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]），日局溶出試験第 2 液，[redacted]

試験液量：900 mL

試験液温度：37 ± 0.5 ℃

表 2.7.1- 7　　含量の異なる製剤間の溶出挙動同等性評価における溶出試験条件

条件	装置	回転数（rpm）	試験液
1	[redacted]	[redacted]	日局溶出試験第 1 液，pH 1.2
2	[redacted]	[redacted]	薄めた McIlvaine 緩衝液，pH[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	日局溶出試験第 2 液，pH 6.8
4	[redacted]	[redacted]	水
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	日局溶出試験第 2 液，pH 6.8
7	[redacted]	[redacted]	日局溶出試験第 2 液，pH 6.8
8	[redacted]	[redacted]	日局溶出試験第 2 液，pH 6.8
9	[redacted]	[redacted]	日局溶出試験第 2 液，pH 6.8

試験結果

各溶出試験条件における溶出率（%）及び臨床試験用製剤 50 mg 錠と臨床試験用製剤 150 mg 錠の溶出挙動の同等性を評価した結果を表 2.7.1- 8 に示す。

［平均溶出率］

後発医薬品ガイドラインに定義された「規定された試験時間」の時点で，条件 1～9 のすべてにおいて，標準製剤の平均溶出率が[redacted]に達した。また，判定基準である「標準製剤の平均溶出率が[redacted]において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率[redacted]の範囲にある」に適合した。

［個々の溶出率］

最終比較時点において，試験製剤の平均溶出率[redacted]の範囲を超えるものはなく，判定基準に適合した。

以上の結果のとおり，それぞれの溶出試験条件において，平均溶出率及び個々の溶出率の基準を満たしたことから，臨床試験用製剤 50 mg 錠及び臨床試験用製剤 150 mg 錠の含量間の溶出挙動は同等であると判断された。

表 2.7.1- 8　　臨床試験用製剤 50 mg 錠と臨床試験用製剤 150 mg 錠の溶出試験結果

試験法	試験液［回転数］	測定時点（時間）	平均溶出率（%）			個々の溶出率（%）		判定 A [a]	判定 B [b]
			標準製剤	試験製剤	平均溶出率の差	最終比較時点の試験製剤の平均溶出率 の範囲 の範囲	最終比較時点の試験製剤の個々の溶出率（最小値 ～ 最大値）		
	pH 1.2 ［ ］							適合	適合
	pH ［ ］							適合	適合
	pH 6.8 ［ ］							適合	適合
	水 ［ ］							適合	適合
								適合	適合
	pH 6.8 ［ ］							適合	適合
	pH 6.8 ［ ］							適合	適合
	pH 6.8 ［ ］							適合	適合
	pH 6.8 ［ ］							適合	適合

標準製剤：臨床試験用製剤 50 mg 錠，試験製剤：臨床試験用製剤 150 mg 錠

a：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 の範囲にある

b：試験製剤の個々の溶出率について，試験製剤の平均溶出率 の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，の範囲を超えるものがない

2.7.1.2.1.2　臨床試験用製剤と申請製剤の溶出挙動同等性の評価

添付資料 5.3.1.2-2

試験方法の概要

臨床試験用製剤 50 mg 錠及び臨床試験用製剤 150 mg 錠[redacted]と申請製剤 50 mg 錠及び申請製剤 150 mg 錠[redacted]について，処方変更ガイドライン及び後発医薬品ガイドラインに準拠し，溶出挙動の同等性を検討した。[redacted]臨床試験用製剤（50 mg 錠 L/N GP066，150 mg 錠 L/N GS618）を標準製剤，[redacted]申請製剤（50 mg 錠 L/N BN2271，150 mg 錠 L/N BP2069）を試験製剤として，次の条件で溶出試験を行った。

使用錠数：1 ベッセルに 1 錠を使用して試験を行った
試験回数：各製剤 12 ベッセルで試験を行った
試験条件：表 2.7.1- 7 と同様
試験液：水，日局溶出試験第 1 液，薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]），日局溶出試験第 2 液，[redacted]
試験液量：900 mL
試験液温度：37 ± 0.5 °C

試験結果

各溶出試験条件における溶出率（%）及び臨床試験用製剤と申請製剤の溶出挙動の同等性を評価した結果を表 2.7.1- 9，表 2.7.1- 10 に示す。

［平均溶出率］
本剤 50 mg 錠及び本剤 150 mg 錠ともに，後発医薬品ガイドラインに定義された「規定された試験時間」の時点で，条件 1～9 のすべてにおいて，標準製剤の平均溶出率が[redacted]に達した。また，判定基準である「標準製剤の平均溶出率が[redacted]において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率[redacted]の範囲にある」に適合した。

［個々の溶出率］
本剤 50 mg 錠及び本剤 150 mg 錠ともに，最終比較時点において，試験製剤の平均溶出率[redacted]の範囲を超えるものは 12 個中 1 個以下であり，[redacted]の範囲を超えるものがなく，判定基準に適合した。

以上の結果のとおり，それぞれの溶出試験条件において，平均溶出率及び個々の溶出率の基準を満たしたことから，臨床試験用製剤と申請製剤間において，50 mg 錠及び 150 mg 錠それぞれの溶出挙動は同等であると判断された。

表 2.7.1- 9　　臨床試験用製剤 50 mg 錠と申請製剤 50 mg 錠の溶出試験結果

試験法	試験液［回転数］	測定時点（時間）	平均溶出率（%）			個々の溶出率（%）		判定 A [a]	判定 B [b]
			標準製剤	試験製剤	平均溶出率の差	最終比較時点の試験製剤の平均溶出率 の範囲 の範囲	最終比較時点の試験製剤の個々の溶出率（最小値 ～ 最大値）		
	pH 1.2 ［ ］							適合	適合
	pH ［ ］							適合	適合
	pH 6.8 ［ ］							適合	適合
	水 ［ ］							適合	適合
								適合	適合
	pH 6.8 ［ ］							適合	適合
	pH 6.8 ［ ］							適合	適合
	pH 6.8 ［ ］							適合	適合
	pH 6.8 ［ ］							適合	適合

標準製剤：臨床試験用製剤 50 mg 錠，試験製剤：申請製剤 50 mg 錠

a：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 の範囲にある

b：試験製剤の個々の溶出率について，試験製剤の平均溶出率 の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，
の範囲を超えるものがない

表 2.7.1- 10　　臨床試験用製剤 150 mg 錠と申請製剤 150 mg 錠の溶出試験結果

試験法	試験液［回転数］	測定時点（時間）	平均溶出率（%）			個々の溶出率（%）		判定 A [a]	判定 B [b]
			標準製剤	試験製剤	平均溶出率の差	最終比較時点の試験製剤の平均溶出率 の範囲, の範囲	最終比較時点の試験製剤の個々の溶出率（最小値 ~ 最大値）		
	pH 1.2 ［ ］							適合	適合
	pH ［ ］							適合	適合
	pH 6.8 ［ ］							適合	適合
	水 ［ ］							適合	適合
								適合	適合
	pH 6.8 ［ ］							適合	適合
	pH 6.8 ［ ］							適合	適合
	pH 6.8 ［ ］							適合	適合
	pH 6.8 ［ ］							適合	適合

標準製剤：臨床試験用製剤 150 mg 錠，試験製剤：申請製剤 150 mg 錠

a：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 の範囲にある

b：試験製剤の個々の溶出率について，試験製剤の平均溶出率 の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で， の範囲を超えるものがない

2.7.1.2.2 臨床試験

2.7.1.2.2.1 臨床試験用製剤における含量の異なる製剤間の同等性の検討

2.7.1.2.2.1.1 製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］

添付資料 5.3.1.2-3

本試験は，非高齢大うつ病性障害患者を対象に，同一用量の本剤 50 mg 錠及び 150 mg 錠を反復経口投与したときの定常状態における薬物動態を比較する目的で実施した。

試験デザインと方法

同一被験者による非盲検，無作為化クロスオーバーデザインで試験を実施した。健康成人で忍容性が確認された用量は 50 mg であったことから, 150 mg 以上の用量で忍容性が確認されている，男女の大うつ病性障害患者を対象とした。16 例を男女 4 例ずつ 2 群に無作為割り付けし，下記の投与スケジュールに従って, 朝食後 2 時間以上経過してから水 150 mL とともに指定錠数の本剤を 1 日 1 回反復経口投与した。本剤 50 mg 錠 3 錠又は本剤 150 mg 錠 1 錠の投与を開始してから 4 日目に，それぞれ投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度（クエチアピン，代謝物 M1，M2，M4 及び M5）測定用の採血を実施した。

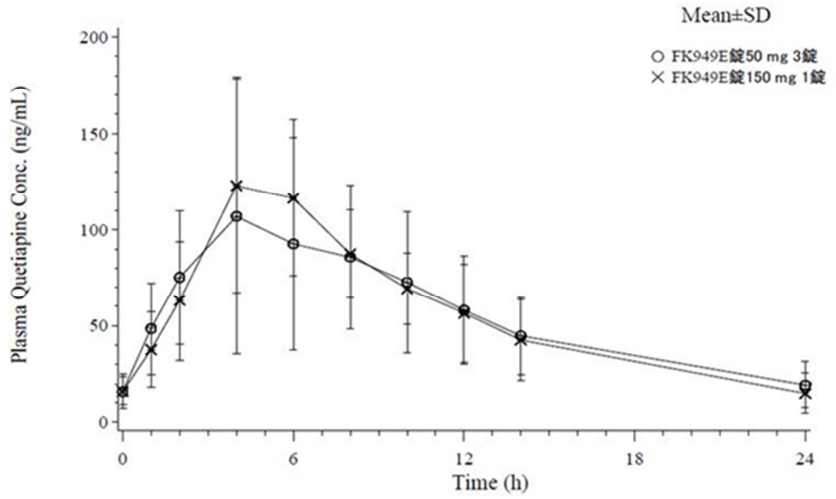
表 2.7.1- 11　　投与スケジュール

	2 日間	4 日間	4 日間
第 1 群	50 mg 錠 1 錠	50 mg 錠 3 錠	150 mg 錠 1 錠
第 2 群	50 mg 錠 1 錠	150 mg 錠 1 錠	50 mg 錠 3 錠

試験結果

本剤 50 mg 錠 3 錠投与時及び本剤 150 mg 錠 1 錠投与時の定常状態における血漿中クエチアピン濃度推移を図 2.7.1- 1 に，血漿中クエチアピン薬物動態パラメータを表 2.7.1- 12 に示した。本剤 50 mg 錠 3 錠投与時及び本剤 150 mg 錠 1 錠投与時の C_{max}（平均値 ± SD，以下同様）は，それぞれ 119.3 ± 65.2 ng/mL 及び 139.3 ± 48.9 ng/mL であり，AUC_{24h} はそれぞれ 1339 ± 566 ng·h/mL 及び 1343 ± 291 ng·h/mL であった。t_{max} の範囲については，本剤 50 mg 錠 3 錠投与時と本剤 150 mg 錠 1 錠投与時で大きな違いはなかった。

図 2.7.1- 1　　血漿中クエチアピン濃度推移



平均値 ± SD

Source：CL-0006（5.3.1.2-3）図 12.2.11

表 2.7.1- 12　　定常状態での血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ

パラメータ	50 mg 錠 3 錠投与時（n=16）	150 mg 錠 1 錠投与時（n=16）
C_{max}（ng/mL）	119.3 ± 65.2	139.3 ± 48.9
AUC_{24h}（ng·h/mL）	1339 ± 566	1343 ± 291
t_{max}（h）	4.0 (2.0 - 10.0)	6.0 (2.0 - 12.0)

平均値 ± SD

ただし，t_{max} は中央値（最小値 - 最大値）

Source：CL-0006（5.3.1.2-3）表 12.2.6

本剤 50 mg 錠 3 錠投与時に対する 150 mg 錠 1 錠投与時の血漿中クエチアピンの C_{max} の幾何平均比［90%信頼区間（CI）］は 1.22［1.027～1.437］，AUC_{24h} の幾何平均比［90%CI］は 1.05［0.948～1.152］であった（表 2.7.1- 13）。上記の結果より，本剤 50 mg 錠 3 錠投与時と 150 mg 錠 1 錠投与時の定常状態における血漿中クエチアピン濃度に特筆すべき差異は認められなかった。

表 2.7.1- 13　　薬物動態パラメータの比較（50 mg 錠 3 錠に対する 150 mg 錠 1 錠）

パラメータ	比較	幾何平均比	90%CI 下限	90%CI 上限
C_{max}	150 mg 錠 1 錠投与時 ／50 mg 錠 3 錠投与時	1.22	1.027	1.437
AUC_{24h}	150 mg 錠 1 錠投与時 ／50 mg 錠 3 錠投与時	1.05	0.948	1.152

Source：CL-0006（5.3.1.2-3）表 12.2.16

2.7.1.2.2.1.2　製剤切替試験［CL-0023］

添付資料 5.3.5.2-2

本試験は，双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に，同一用量の本剤 50 mg 錠又は本剤 150 mg 錠を切り替えて投与したときの有効性，安全性及び薬物動態を検討する目的で実施した。

試験デザインと方法

男女の双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とし，非盲検，無作為化クロスオーバーデザインで試験を実施した。下記の投与スケジュールに従い，本剤 50 mg 錠と本剤 150 mg 錠を切り替えて投与した。8，12，16 及び 20 週の来院時にそれぞれ 1 回，血漿中薬物濃度（クエチアピン，代謝物 M1，M2，M4 及び M5）測定用の採血を実施した。

表 2.7.1- 14　　投与スケジュール

<table>
<tr><td rowspan="2">治療期開始時のクエチアピン服用量</td><td colspan="3">治療 I 期</td><td>治療 II 期</td><td>治療 III 期</td><td>漸減期</td></tr>
<tr><td>1，2 日</td><td>3，4 日</td><td>5 日～4 週</td><td>5～12 週</td><td>13～20 週</td><td>1 週</td></tr>
<tr><td>50 mg/日未満</td><td>50 mg/日</td><td>150 mg/日</td><td>150 mg/日
又は
300 mg/日</td><td colspan="2" rowspan="2">150 mg/日又は 300 mg/日
（治療 I 期終了時の用量で固定）
50 mg 錠先行群：治療 II 期は 50 mg 錠，治療 III 期は 150 mg 錠を使用
150 mg 錠先行群 : 治療 II 期は 150 mg 錠，治療 III 期は 50 mg 錠を使用</td><td rowspan="2">150 mg/日 [a]</td></tr>
<tr><td>50 mg/日以上
300 mg/日以下</td><td>150 mg/日</td><td colspan="2">150 mg/日又は 300 mg/日</td></tr>
</table>

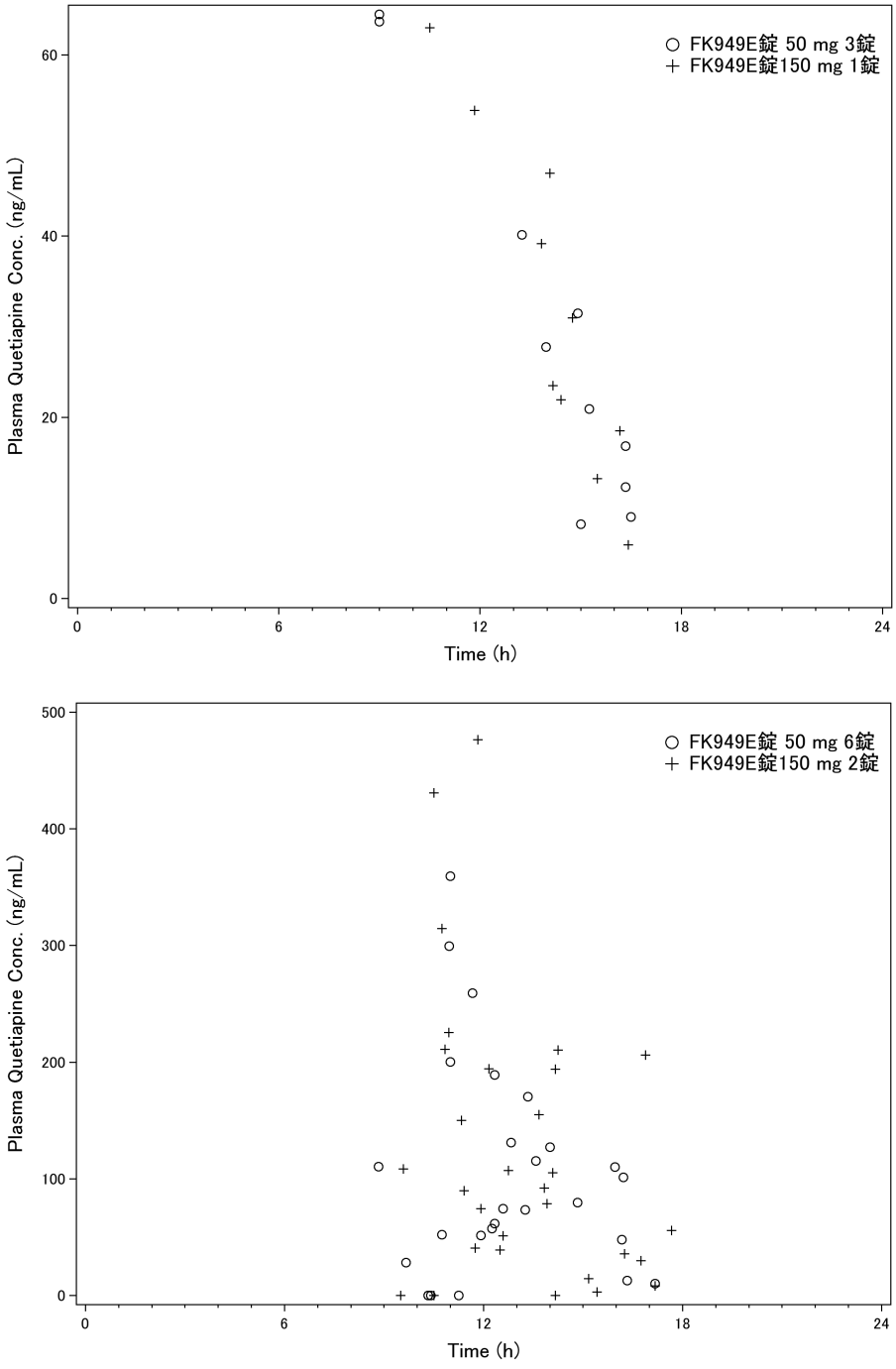
a：治療期を 150 mg/日で終えた場合は，漸減期を設定しなかった。治療 III 期と同じ製剤を用いる。

試験結果

同一用量における本剤 50 mg 錠又は本剤 150 mg 錠投与時の，製剤別の直近の服薬後経過時間に対する血漿中クエチアピン濃度を図 2.7.1- 2 に示す。同一用量では製剤間で血漿中クエチアピン濃度分布が大きく異なる傾向は認められなかった。

なお，本剤 50 mg 錠又は本剤 150 mg 錠を切り替えて投与したとき，有効性及び安全性に明らかな違いはなかった（2.7.3.2.3 及び 2.7.6.16）。

図 2.7.1- 2　　製剤別の血漿中クエチアピン濃度と直前服薬後経過時間の散布図［投与量 150 mg/日（上）又は 300 mg/日（下）］



Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Figure 12.4.3.1

2.7.1.2.2.2　食事の影響を検討した試験

2.7.1.2.2.2.1　食事の影響試験［CL-0003］

添付資料 5.3.1.1-1

本試験は，非高齢健康成人男性を対象に，本剤 50 mg 錠を空腹時又は食後（低脂肪食，高脂肪食）に単回経口投与したときの，血漿中クエチアピンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する目的で実施した。

試験デザインと方法

同一被験者による非盲検，無作為化クロスオーバーデザインで試験を実施した。被験者 24 例を 4 例ずつ 6 群に無作為割り付けし，下記の投与スケジュールに従って，空腹時又は低脂肪食（700 kcal 以下かつ総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 20%以下）あるいは高脂肪食（900 kcal 以上かつ総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 35%以上）摂取後に，本剤 50 mg 錠 1 錠を水 150 mL とともに単回経口投与した。各期の投与日に，投与後 48 時間までの血漿中クエチアピン濃度測定用採血を実施した。

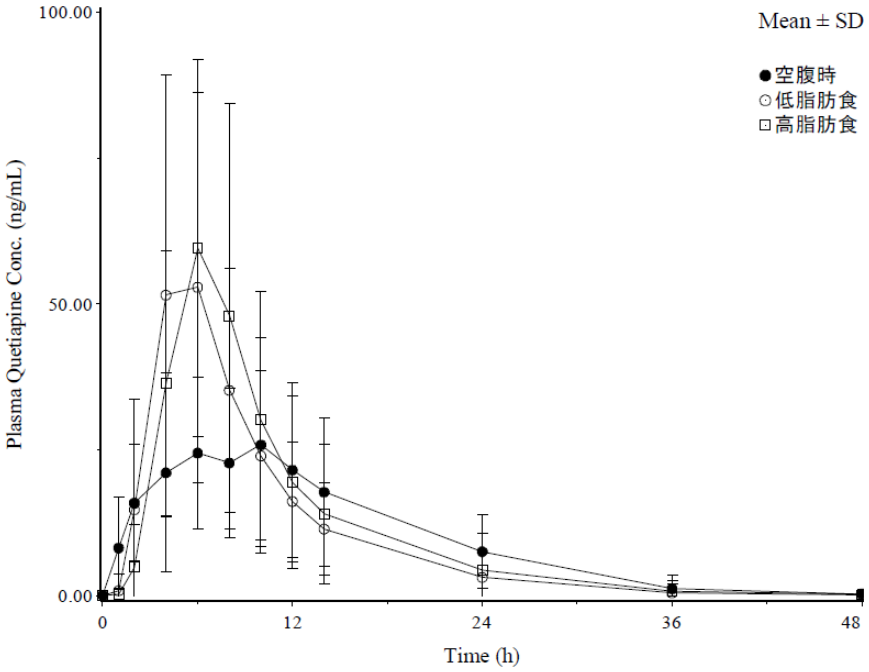
表 2.7.1- 15　　投与スケジュール

	第 1 期投与	休薬期間	第 2 期投与	休薬期間	第 3 期投与
A 群（n=4）	空腹時	7 日以上	低脂肪食	7 日以上	高脂肪食
B 群（n=4）	空腹時	7 日以上	高脂肪食	7 日以上	低脂肪食
C 群（n=4）	低脂肪食	7 日以上	空腹時	7 日以上	高脂肪食
D 群（n=4）	低脂肪食	7 日以上	高脂肪食	7 日以上	空腹時
E 群（n=4）	高脂肪食	7 日以上	低脂肪食	7 日以上	空腹時
F 群（n=4）	高脂肪食	7 日以上	空腹時	7 日以上	低脂肪食

試験結果

血漿中クエチアピン濃度推移を図 2.7.1- 3 に示した。食後投与（低脂肪食，高脂肪食）の血漿中クエチアピン濃度は空腹時投与に比べて高かった。

図 2.7.1- 3　　血漿中クエチアピン濃度推移



平均値 ± SD
Source：CL-0003（5.3.1.1-1）図 12.2.2

空腹時投与及び食後投与（低脂肪食，高脂肪食）の血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータを表 2.7.1- 16 に，空腹時投与に対する食後投与（低脂肪食及び高脂肪食）の C_{max} と AUC_{last} の幾何平均比及び 90%CI を表 2.7.1- 17 に示した。空腹時投与と比べてクエチアピンの C_{max} は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_{last} は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。t_{max} は空腹時投与に比べ低脂肪食，高脂肪食でやや早かった。

表 2.7.1- 16　　血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ

パラメータ	空腹時（n=24 [a]）	低脂肪食（n=24）	高脂肪食（n=24）
C_{max}（ng/mL）	33.0 ± 17.7	62.4 ± 38.2	70.2 ± 32.6
AUC_{last}（ng·h/mL）	424 ± 283	455 ± 309	497 ± 334
t_{max}（h）	7.0 (1.0 - 24.0)	4.0 (2.0 - 10.0)	6.0 (4.0 - 10.0)
$t_{1/2}$（h）	6.8 ± 1.7	4.8 ± 1.7	5.0 ± 1.7

平均値 ± SD
ただし，t_{max} は中央値（最小値 - 最大値）
a：$t_{1/2}$ は，消失相が特定できなかった 2 例を除く 22 例で算出
Source：CL-0003（5.3.1.1-1）表 12.2.2

表 2.7.1- 17　　薬物動態パラメータの比較（空腹時に対する食後投与）

パラメータ	比較	幾何平均比	90%CI 下限値	90%CI 上限値
C_{max}	低脂肪食／空腹時	1.82	1.598	2.066
	高脂肪食／空腹時	2.14	1.882	2.434
AUC_{last}	低脂肪食／空腹時	1.06	0.938	1.203
	高脂肪食／空腹時	1.18	1.041	1.336

Source：CL-0003（5.3.1.1-1）表 12.2.3

2.7.1.2.2.2.2　海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0086］

添付資料 5.3.3.2-4

本試験は，非高齢の外国人統合失調症，統合失調感情障害又は双極性障害患者を対象に本剤 100 mg，200 mg，300 mg，600 mg 及び 800 mg を反復経口投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性の検討並びに食事の影響を検討する目的で，Zeneca 社（現・AstraZeneca 社）が米国で実施した。

試験デザインと方法

非高齢の男女の統合失調症，統合失調感情障害又は双極性障害患者を対象とし，非盲検で試験を実施した。下記の投与スケジュールに従い，本剤 50 mg/日から 800 mg/日を 1 日 1 回朝，空腹時又は高脂肪食摂取下で投与した。第 6，9，10，13，14，18 及び 21 日目は投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度（クエチアピン，代謝物 M2 及び M4）測定用の採血を実施した。また，第 5，8，12，17 及び 20 日目の投与前にも血漿中薬物濃度測定用採血を実施した。第 9 及び 13 日の投与後 24 時間の採血は第 10 及び 14 日の投与前採血を兼ねた。

表 2.7.1- 18　　投与スケジュール

日	3 [a]	4～6	7～9	10	11～13	14	15	16～18	19～21
1 日用量	50 mg	100 mg	200 mg	200 mg	300 mg	300 mg	400 mg	600 mg	800 mg
食事	空腹時	空腹時	空腹時	高脂肪食摂取下	空腹時	高脂肪食摂取下	空腹時	空腹時	空腹時

a：本試験では第 3 日目から投与を開始した。

試験結果

空腹時又は高脂肪食摂取時の定常状態の血漿中クエチアピンの C_{max} 及び AUC_{tau} とその比較を表 2.7.1- 19 に示す。C_{max} は空腹時投与に比べ高脂肪食摂取時に上昇する傾向が認められた。

表 2.7.1- 19　　定常状態での血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータとその比較（空腹時に対する食後投与）

	200 mg/日			300 mg/日		
パラメータ	空腹時（n=12）	高脂肪食（n=12）	幾何平均比（食後／空腹時）[90%CI]	空腹時（n=12）	高脂肪食（n=12）	幾何平均比（食後／空腹時）[90%CI]
C_{max}（ng/mL）	286.4 ± 56.0	350.6 ± 42.9	1.32 [1.00～1.74]	411.4 ± 41.6	503.9 ± 43.6	1.25 [0.95～1.64]
AUC_{tau}（ng·h/mL）	3282 ± 490	3279 ± 470	0.99 [0.80～1.22]	4945 ± 500	4799 ± 568	0.95 [0.77～1.18]

平均値 ± SE

Source：5077IL/0086（5.3.3.2-4）Table T4.1.2，T4.1.3，T4.1.4，T4.1.5，Appendix H2，Appendix H3

2.7.1.2.2.2.3　海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0118］

添付資料 5.3.3.2-5

本試験は，非高齢の外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象に本剤 50 mg，200 mg，300 mg 及び 400 mg を反復経口投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性の検討並びに食事の影響を検討する目的で，AstraZeneca 社が米国で実施した。

試験デザインと方法

非高齢の男女の統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象とし，非盲検で試験を実施した。下記投与スケジュールに従い，本剤 50 mg/日から 400 mg/日を 1 日 1 回朝投与した。第 15～17 日目はクエチアピン IR 錠（以下，IR 錠）を 1 日 1 回投与した。第 3，4，7，10，11，14 及び 17 日目は投与後 24 時間までの血漿中クエチアピン濃度測定用の採血を実施した。第 4，11 日目は高脂肪食摂取後に投与を実施した。

表 2.7.1- 20　　投与スケジュール

日	1～3	4	5～7	8～10	11	12～14	15～17
1 日用量	50 mg	50 mg	200 mg	300 mg	300 mg	400 mg	300 mg [a]
食事	3 日目は絶食	高脂肪食摂取下	3 日目は絶食	3 日目は絶食	高脂肪食摂取下	3 日目は絶食	3 日目は絶食

a：クエチアピン IR 錠投与

試験結果

空腹時又は高脂肪食摂取時の定常状態の血漿中クエチアピンの C_{max} 及び AUC_{tau} とその比較を表 2.7.1- 21 に示す。高脂肪食摂取により C_{max} は約 1.5 倍に，AUC_{tau} は約 1.2 倍に上昇した。

表 2.7.1- 21　　定常状態での血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータとその比較（空腹時に対する食後投与）

	50 mg/日			300 mg/日		
パラメータ	空腹時（n=10）	高脂肪食（n=10）	幾何平均比（食後／空腹時）[90%CI]	空腹時（n=10）	高脂肪食（n=10）	幾何平均比（食後／空腹時）[90%CI]
C_{max}（ng/mL）	103.4 ± 78.1	136.9 ± 32.1	1.52 [1.08～2.13]	496.9 ± 164.7	703.5 ± 200.6	1.44 [1.24～1.68]
AUC_{tau}（ng·h/mL）	1028 ± 485	1182 ± 414	1.20 [1.01～1.43]	6137 ± 2323	7322 ± 2391	1.22 [1.10～1.35]

平均値 ± SD

Source：5077IL/0118（5.3.3.2-5）Table T2.3.2，T2.5

2.7.1.2.2.2.4　海外食事の影響試験［D1444C00003］

添付資料 5.3.1.1-3

本試験は外国人の健康成人，統合失調症，統合失調感情障害又は双極性障害患者を対象に，定常状態における血漿中クエチアピンの薬物動態に対する軽食摂取の影響を検討する目的で AstraZeneca 社がドイツで実施した。

試験デザインと方法

非盲検，無作為化，クロスオーバーデザインで試験を実施した。非高齢の男女の健康成人をコホート A に，非高齢の男女の患者をコホート B に組み入れた。下記の投与スケジュールに従い，空腹時又は軽食（約 300 kcal）摂取後に本剤 50 mg（健康成人）又は 300 mg（患者）を投与した。第 3 日及び第 6 日に投与後 24 時間までの血漿中薬物（クエチアピン，代謝物 M2，M4 及び M5）濃度測定用の採血を実施した。

表 2.7.1- 22　　投与スケジュール

投与群	投与量	第 1 期	第 2 期
		1～3 日目	4～6 日目
コホート A 健康成人	50 mg/日	50 mg/日 軽食摂取下	50 mg/日 空腹時投与
		50 mg/日 空腹時投与	50 mg/日 軽食摂取下
コホート B 患者	300 mg/日	300 mg/日 軽食摂取下	300 mg/日 空腹時投与
		300 mg/日 空腹時投与	300 mg/日 軽食摂取下

試験結果

空腹時又は軽食摂取後の定常状態の血漿中クエチアピンの C_{max} 及び AUC とその比較を表 2.7.1-23 に示す。C_{max} 及び AUC の幾何平均比（軽食摂取時／空腹時）の 90%CI はいずれも 0.80～1.25

の範囲内にあり，健康成人（50 mg/日）及び患者（300 mg/日）において軽食摂取によるクエチアピンの曝露量への影響は認められなかった。

表 2.7.1- 23　　定常状態での血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータとその比較（空腹時に対する食後投与）

	50 mg/日（健康成人）			300 mg/日（患者）		
パラメータ	空腹時（n=20）	軽食（n=20）	幾何平均比（食後／空腹時）[90%CI]	空腹時（n=13）	軽食（n=13）	幾何平均比（食後／空腹時）[90%CI]
C_{max}（ng/mL）	40.5 ± 13.9	44.0 ± 15.6	1.09 [0.97～1.21]	265 ± 154	247 ± 84.8	0.97 [0.84～1.11]
AUC（ng·h/mL）	474 ± 183	490 ± 200	1.03 [0.97～1.10]	3178 ± 1754	2992 ± 1486	0.95 [0.90～1.01]

平均値 ± SD

Source：D1444C00003（5.3.1.1-3）Table11.2.1.1-1

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　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（表 2.7.1- 8）。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処方変更は，処方変更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に従うと，[redacted]に伴う製法変更は，[redacted]に該当した。[redacted]年[redacted]月

[redacted]日の機構との医薬品[redacted]相談にて，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（表 2.7.1- 9，表 2.7.1- 10）。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。

2.7.1.3.2 食事の影響

食事の影響試験［CL-0003］の結果，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（表 2.7.1- 17）。海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0086，5077IL/0118］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（表 2.7.1- 19，表 2.7.1- 21）。海外食事の影響試験［D1444C00003］の結果，軽食摂取による曝露量への影響は認められなかった（表 2.7.1- 23）。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。

2.7.1.4 付録

該当せず。

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 28
2.7.2.4 特別な試験 41
2.7.2.5 参考文献 41
2.7.2.6 付録 41

表

表 2.7.2- 1 略号及び用語の定義一覧 3
表 2.7.2- 2 ヒト生体試料を用いた試験一覧 5
表 2.7.2- 3 薬物動態を検討した臨床試験の一覧 7
表 2.7.2- 4 ヒト CYP 分子種の代謝活性に対する M5 の阻害作用 11
表 2.7.2- 5 投与スケジュール 12
表 2.7.2- 6 7 日間反復投与したときの最終投与に対する初回投与の薬物動態パラメータの 幾何平均比及び 90%信頼区間（CI） 14
表 2.7.2- 7 投与スケジュール 14
表 2.7.2- 8 投与スケジュール 15
表 2.7.2- 9 投与スケジュール 16
表 2.7.2- 10 本剤単独投与時に対するフルボキサミン併用投与時の薬物動態パラメータの比 較 17
表 2.7.2- 11 投与スケジュール 18
表 2.7.2- 12 投与スケジュール 19
表 2.7.2- 13 投与スケジュール 20
表 2.7.2- 14 投与スケジュール 21
表 2.7.2- 15 投与スケジュール 22
表 2.7.2- 16 最終母集団薬物動態モデルにおける各母集団のパラメータの推定値 23
表 2.7.2- 17 定常状態における各用量の血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ（空腹時 投与） 24
表 2.7.2- 18 定常状態における血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ（空腹時投与） ...24
表 2.7.2- 19 投与スケジュール 25
表 2.7.2- 20 定常状態における血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ 25

表 2.7.2- 21 投与スケジュール 26
表 2.7.2- 22 血漿中クエチアピン及び代謝物（M2，M4 及び M5）の薬物動態パラメータ 26
表 2.7.2- 23 定常状態における血漿中クエチアピン及び代謝物（M2，M4 及び M5）の薬物動 態パラメータ（本剤 300 mg/日，空腹時投与） 27
表 2.7.2- 24 投与スケジュール 28
表 2.7.2- 25 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（健康成人対象，単回経口投与時） 30
表 2.7.2- 26 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（大うつ病性障害患者対象，反復投与時） 31
表 2.7.2- 27 男女別の血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ（本剤 50 mg 投与 1 日目） 34
表 2.7.2- 28 非高齢者と高齢者における血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ（本剤 300 mg 投与 7 日目） 36
表 2.7.2- 29 クエチアピン及び代謝物（M1，M2，M4 及び M5）濃度の ΔQTcF 間隔への影響 41

図

図 2.7.2- 1 クエチアピンの推定代謝経路 10
図 2.7.2- 2 血漿中クエチアピン及び代謝物（M1，M2，M4 及び M5）濃度推移（300 mg 投与 7 日目） 13
図 2.7.2- 3 ΔQTcF と血漿中薬物濃度（クエチアピン，代謝物 M1，M2，M4 及び M5）との 関係 18
図 2.7.2- 4 血漿中クエチアピン濃度推移（上：50 mg 投与 1 日目，下：300 mg 投与 7 日 目） 35
図 2.7.2- 5 日本人と外国人での用量補正した血漿中クエチアピンの C_{max}（上）及び AUC_{24h}（下） 37
図 2.7.2- 6 治療期 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）とクエチアピンの推定 AUC との関係 39
図 2.7.2- 7 ΔQTcF と血漿中クエチアピン濃度の関係 40

2.7.2 臨床薬理試験

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.7.2- 1 に示す。

表 2.7.2- 1　　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase : :アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under 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_{tau}	AUC from the time of dosing to the start of the next dosing interval：時間 0 から投与間隔までの 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
CI	Confidence interval：信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CL/F	Apparent total systemic clearance after single or multiple extra-vascular dosing：見かけの全身クリアランス（経口クリアランス）
CYP	Cytochrome Protein 450：チトクロム P450
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）
FMO	フラビンモノオキシゲナーゼ
γ-GTP	γ-glutamyltransferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
IC_{50}	50%阻害濃度
IR 錠	Immediate release 錠：即放錠
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale：Montgomery-Åsberg うつ病評価尺度
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
M819,006	クエチアピン代謝物：*N*-脱アルキル-*S*-酸化体
M10	クエチアピン代謝物：カルボン酸体
M+16	ノルクエチアピン代謝物：構造不明（分子量は M5+16）
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard error：標準誤差
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
XR 錠	Extended release 錠：徐放性製剤

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた試験の概観

ヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2- 2 に示す。クエチアピン代謝に関与する代謝酵素の同定及びクエチアピンと代謝物の *in vitro* チトクロム P450（CYP）阻害能試験はセロクエル錠初回申請時に実施済みである。今回，セロクエル®錠初回申請後に新たにヒト血漿中で代謝物 M5（ノルクエチアピン）が同定されたことから，M5 の代謝に関与する酵素の同定［DMX85］並びに M5 の CYP 阻害作用について肝ミクロソームを用いた 50%阻害濃度（IC_{50}）の検討を実施した［AZ_1909-14］。

表 2.7.2- 2　　ヒト生体試料を用いた試験一覧

試験項目	試験番号	試験内容	ヒト組織，試験薬等	方法	M5 添加濃度，投与条件	添付資料番号
In vitro 代謝	DMX85	酵素反応直線性及び酵素キネティクス	肝ミクロソーム	インキュベーション	3，1～100 µmol/L	5.3.2.2-1
		CYP 分子種同定（阻害）	肝ミクロソーム フラフィリン（CYP1A2 阻害剤） オルフェナドリン（CYP2B6 阻害剤） スルファフェナゾール（CYP2C9 阻害剤） チクロピジン（CYP2C19 阻害剤） キニジン（CYP2D6 阻害剤） ケトコナゾール（CYP3A 阻害剤）	インキュベーション	3 µmol/L	
		酵素同定（発現系）	CYP 及び FMO 発現系	インキュベーション	3 µmol/L	
		酵素同定（阻害）	肝ミクロソーム及び CYP2B6 発現系 FMO 熱失活及び抗 CYP2B6 抗体	インキュベーション	3 µmol/L	
In vitro 代謝（相互作用）	AZ_1909-14	CYP 阻害作用	肝ミクロソーム フェナセチン（20 µmol/L） ジクロフェナク（5 µmol/L） *S*-メフェニトイン（20 µmol/L） デキストロメトルファン（5 µmol/L） ミダゾラム（3 µmol/L） ニフェジピン（15 µmol/L） テストステロン（30 µmol/L）	インキュベーション	0.14～100 µmol/L	5.3.2.2-2

2.7.2.1.2 臨床試験の概観

FK949E 錠（以下，本剤）を投与したときのクエチアピンの薬物動態を検討した臨床試験の一覧を表 2.7.2- 3 に示す。

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, 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］，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］及び海外 QT/QTc 評価試験［5077IL/0093］がある。

このうち食事の影響試験［CL-0003］，製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］，製剤切替試験［CL-0023］，海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0086］，海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0118］及び海外食事の影響試験［D1444C00003］の生物薬剤学に関連する内容は 2.7.1.2 に記載した。

表 2.7.2- 3　　薬物動態を検討した臨床試験の一覧

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
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 [b]	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

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 [b]	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 [c]	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 [b]，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（400mg/日）	XR 錠 IR 錠	統合失調症 [b]	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 [b]	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

XR 錠（Extended release 錠）：クエチアピン徐放性製剤，FK949E 錠，本剤

IR 錠（Immediate release 錠）：クエチアピン即放錠

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）。

b：統合失調感情障害，双極性障害を含む

c：統合失調感情障害を含む

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1　M5 の代謝に関与する代謝酵素の同定［DMX85］

添付資料 5.3.2.2-1

ヒト肝ミクロソーム，ヒト CYP 及びフラビンモノオキシゲナーゼ（FMO）発現系並びに抗 CYP2B6 モノクローナル抗体を用いて M5 の代謝に関与する代謝酵素を検討した。M5 の代謝活性は M5 をヒト肝ミクロソームとインキュベーションしたときに生成する 3 つの代謝物，M236,303（M5 の 7-水酸化体，M1），M819,006（M5 の *S*-酸化体）及び M+16（構造不明，分子量は M5+16）の生成を指標に評価した。

ヒト肝ミクロソームによる M5 代謝の酵素キネティクスを検討した結果，M1，M819,006 及び M+16 の生成のミカエリス定数はそれぞれ 20.1，13.5 及び 6.3 μmol/L であった。以降の試験では M5 の添加濃度は 3 μmol/L で実施した。

ヒト肝ミクロソームによる M5 の代謝物の生成を選択的な CYP 阻害剤の存在下にて検討した。M1 の生成は CYP2D6 の阻害剤であるキニジンで強く阻害された。CYP2B6 の阻害剤であるオルフェナドリン及び CYP2C19 の阻害剤であるチクロピジンも高濃度で M1 の生成を阻害した。M819,006 の生成は CYP3A の阻害剤であるケトコナゾールで強く阻害され，オルフェナドリンでも阻害された。M+16 の生成はケトコナゾール及びオルフェナドリンで阻害されたほか，チクロピジンでもわずかに阻害された。

ヒト CYP 及び FMO 発現系を用いて M1 の生成活性を検討したところ，CYP2D6 で高い生成活性が認められた。また, CYP2B6, CYP3A4 及び CYP2C19 でも低い生成活性が認められた。M819,006 の生成活性を検討した結果，CYP3A4 で高い生成活性が認められた。また，CYP2B6，CYP2D6 及び CYP3A5 でも低い生成活性が認められた。M+16 の生成活性を検討した結果, CYP2B6 及び FMO3 で高い生成活性が認められた。また，FMO1，CYP3A4 及び CYP2C19 でも比較的高い生成活性が認められた。更に，CYP1A2，CYP2D6 及び CYP3A5 でも M+16 の低い生成活性が認められた。

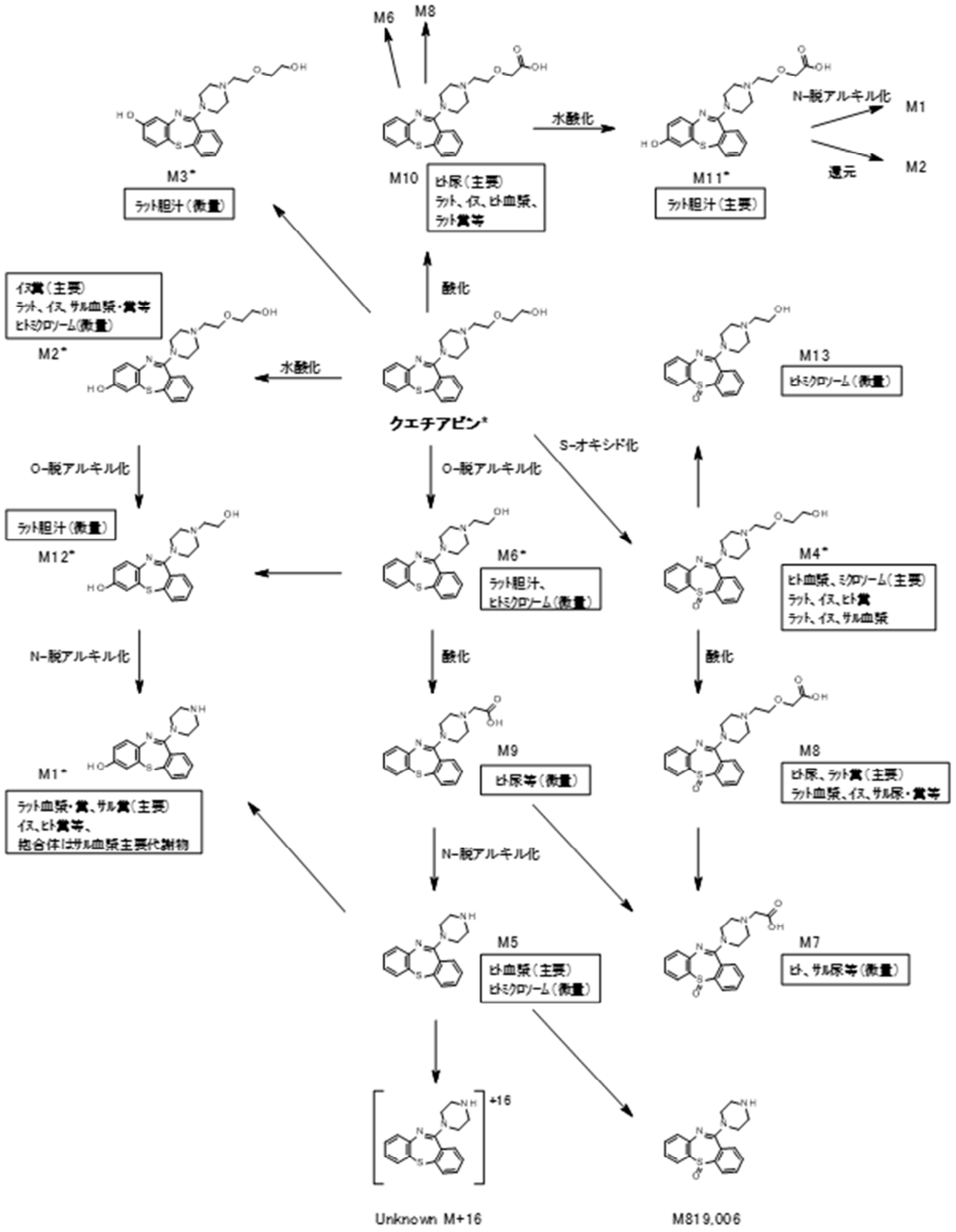
ヒト肝ミクロソームによる M1，M819,006 及び M+16 の生成は，FMO が失活すると考えられる 45°C でのプレインキュベーションにより阻害されなかった。

抗 CYP2B6 モノクローナル抗体存在下において CYP2B6 発現系による M1, M819,006 及び M+16 の生成は阻害されたが，ヒト肝ミクロソームによる生成は阻害されなかった。

以上の結果から，M5 の代謝には CYP3A4，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A5，FMO1 及び FMO3 が関与することが示唆された。

M5 の代謝経路を含めたクエチアピンの推定代謝経路を図 2.7.2- 1 に示す。

図 2.7.2- 1　　クエチアピンの推定代謝経路



*：グルクロン酸抱合化を受けると推定される代謝物

2.7.2.2.1.2　薬物相互作用

2.7.2.2.1.2.1　CYP 分子種に対する M5 の阻害作用［AZ_1909-14］

添付資料 5.3.2.2-2

ヒトの CYP 分子種代謝活性に及ぼす M5 の阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて検討した（表 2.7.2- 4）。M5（添加濃度 0.14～100 μmol/L）は，CYP2C19（IC_{50} 値：21.1 μmol/L），CYP2D6（IC_{50} 値：41.3 μmol/L）及び CYP3A4（IC_{50} 値：6.5～18.9 μmol/L）に対して阻害作用を示したが，CYP1A2 及び CYP2C9 に対しては阻害作用をほとんど示さなかった（IC_{50} 値:>100 μmol/L）。また，M5 は CYP2D6 及び CYP3A4 に対して時間依存的な阻害作用を示さなかった。

CYP 分子種代謝活性に対する IC_{50} 値と臨床推奨用量（300 mg）における M5 の C_{max}（131 ng/mL, 0.443 μmol/L）との比（IC_{50}/C_{max}）は CYP1A2 に関しては>226，CYP2C9 に関しては>226，CYP2C19 に関しては 48，CYP2D6 に関しては 93，CYP3A4 に関しては 15（テストステロンの結果）であった。クエチアピン及びその他のヒト血漿中主要代謝物である M4（*S*-酸化体）及び M10（カルボン酸体）の CYP 阻害作用は，添加濃度 30 あるいは 150 μmol/L における CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 に対する代謝阻害率がいずれも 50%未満であった（セロクエル錠初回申請資料概要）。したがって，臨床においてクエチアピンがこれらの CYP 分子種で代謝される併用薬剤に対して代謝阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2- 4　　ヒト CYP 分子種の代謝活性に対する M5 の阻害作用

CYP 分子種 （基質）	IC_{50}（μmol/L）
CYP1A2 （20 μmol/L フェナセチン）	>100
CYP2C9 （5 μmol/L ジクロフェナク）	>100
CYP2C19 （20 μmol/L *S*-メフェニトイン）	21.1
CYP2D6 （5 μmol/L デキストロメトルファン）	41.3
CYP3A4 （3 μmol/L ミダゾラム）	9.4
CYP3A4 （15 μmol/L ニフェジピン）	18.9
CYP3A4 （30 μmol/L テストステロン）	6.5

2.7.2.2.2 国内臨床試験

国内で実施した臨床試験で得られた薬物動態パラメータを表2.7.2- 25及び表2.7.2- 26に示した。

2.7.2.2.2.1 第Ⅰ相試験

2.7.2.2.2.1.1 第Ⅰ相試験［CL-0009］

添付資料 5.3.3.2-1，5.3.3.2-2，5.3.5.3-3

本試験は，大うつ病性障害患者を対象に本剤 150 mg，300 mg 及び 600 mg を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討する目的で実施した。

試験デザインと方法

非高齢の男女の大うつ病性障害患者を対象とした。投与群は 150 mg，300 mg 及び 600 mg 投与群の 3 群を設定し，それぞれ異なる患者を組み入れた。下記投与スケジュールに従い，初回投与量 50 mg/日から 2 日ごとの漸増を経て最終投与量（150 mg/日，300 mg/日又は 600 mg/日）まで増量後，最終投与量で 7 日間反復経口投与した。投与は 1 日 1 回，食後 2 時間以上経過した空腹時に実施した。各群，50 mg 投与 1 日目，最終投与量投与 1 日目及び最終投与量投与 7 日目にそれぞれ投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度（クエチアピン，代謝物 M1，M2，M4 及び M5）測定用の採血を実施した。

表 2.7.2- 5　　投与スケジュール

150 mg 投与群	50 mg/日 2 日間（漸増期）	150 mg/日 7 日間		
300 mg 投与群	50 mg/日 2 日間（漸増期）	150 mg/日 2 日間（漸増期）	300 mg/日 7 日間	
600 mg 投与群	50 mg/日 2 日間（漸増期）	150 mg/日 2 日間（漸増期）	300 mg/日 2 日間（漸増期）	600 mg/日 7 日間

試験結果

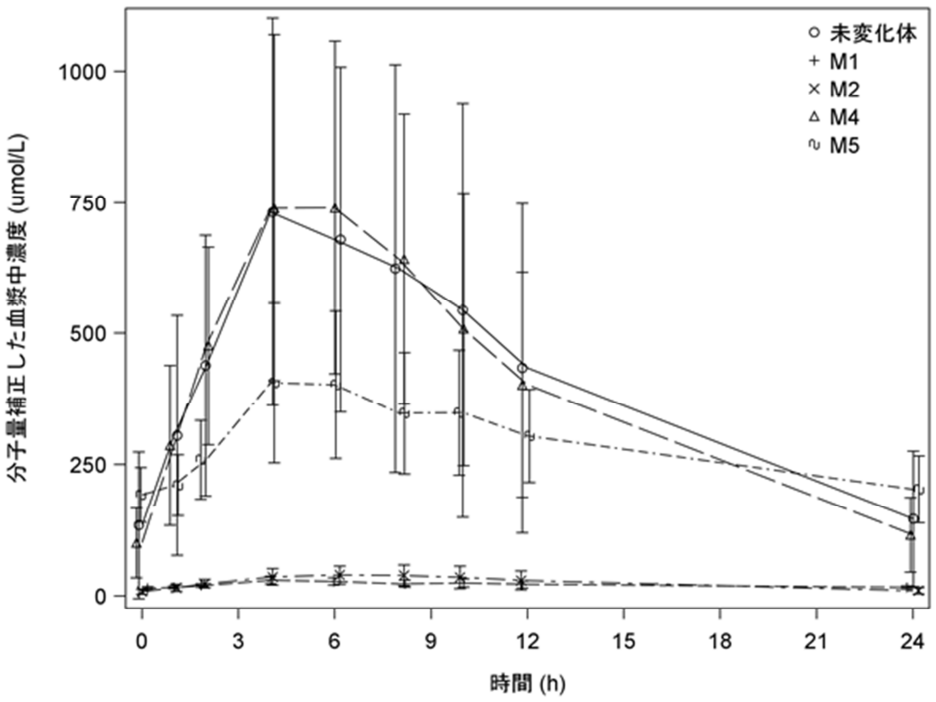
150 mg 投与群は 10 例（うち女性 7 例），300 mg 投与群は 10 例（うち女性 1 例），600 mg 投与群は 12 例（うち女性 3 例）が薬物動態解析の対象となった。年齢の中央値（最小値～最大値）は 150 mg 投与群で 27.5（21～42）歳，300 mg 投与群で 34.5（22～58）歳，600 mg 投与群で 28.0（21～51）歳であった。体重の平均値 ± SD は 150 mg 投与群で 64.7 ± 17.0 kg，300 mg 投与群で 67.1 ± 7.3 kg，600 mg 投与群で 67.7 ± 9.9 kg であった。

300 mg 投与群の最終投与量投与 7 日目における血漿中クエチアピン及び代謝物（M1，M2，M4 及び M5）の濃度推移を図 2.7.2- 2 に示した。

各群の各測定時期における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表2.7.2- 26に示した。各群での50 mg投与1日目と最終投与量(150, 300又は600 mg)投与1日目を比べると，C_{max}及びAUC_{24h}は投与量の増加に伴い上昇した。各群の最終投与量(150, 300 又は 600 mg）投与 7 日目のクエチアピンの C_{max} 及び AUC_{24h} は投与量の増加に伴い上昇し，

300 mg 投与までおおむね用量比例性が認められた。クエチアピンの t_{max} は用量によらず一定の範囲内にあった。

図 2.7.2- 2　　血漿中クエチアピン及び代謝物（M1，M2，M4 及び M5）濃度推移（300 mg 投与 7 日目）



平均値 ± SD
Source：PK-0006（5.3.5.3-3）図 1

各群で，最終投与量の投与 7 日目に対する，最終投与量投与 1 日目のクエチアピンの C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均比とその 90%信頼区間（CI）を表 2.7.2- 6 に示した。各群の幾何平均比は，C_{max} で 0.83～1.12，AUC_{24h} で 0.75～0.99 の範囲にあり，90%CI が 1 をまたいだことから，反復投与 1 日目と反復投与 7 日目で大きな違いはなかった（CTD 用解析 薬物動態解析報告書［PK-0006］）。このことから，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。

表 2.7.2- 6　　7 日間反復投与したときの最終投与に対する初回投与の薬物動態パラメータの幾何平均比及び 90%信頼区間（CI）

パラメータ	投与群	N	比較（初回投与/最終投与）	幾何平均比	90%CI 下限	90%CI 上限
C_{max}	150 mg	8	1 日目/7 日目	1.12	0.822	1.531
	300 mg	9	1 日目/7 日目	0.83	0.613	1.126
	600 mg	8	1 日目/7 日目	0.93	0.804	1.074
AUC_{24h}	150 mg	8	1 日目/7 日目	0.99	0.814	1.210
	300 mg	9	1 日目/7 日目	0.75	0.507	1.103
	600 mg	8	1 日目/7 日目	0.94	0.823	1.077

Source：PK-0006（5.3.5.3-3）表 3

2.7.2.2.2.1.2　第 I 相試験［CL-0001］

添付資料 5.3.3.2-3

本試験は，大うつ病性障害患者を対象に本剤 300 mg 及び 600 mg を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討する目的で実施した。

試験デザインと方法

非高齢の男女の大うつ病性障害患者を対象とした。投与群は 300 mg 及び 600 mg 投与群を設定し，それぞれ異なる患者を組み入れた。下記投与スケジュールに従い，いずれの群も初回投与量 50 mg/日とし，2 日ごとの漸増を経て最終投与量（300 mg/日又は 600 mg/日）まで増量後，最終投与量で 7 日間，1 日 1 回朝食後に投与した。各群，50 mg 投与 1 日目（300 mg 投与群）又は 150 mg 投与 1 日目（600 mg 投与群），最終投与量投与 1 日目及び最終投与量投与 7 日目にそれぞれ投与後 24 時間までの血漿中クエチアピン濃度測定用の採血を実施した。

表 2.7.2- 7　　投与スケジュール

300 mg 投与群	50 mg/日 2 日間（漸増期）	150 mg/日 2 日間（漸増期）	300 mg/日 7 日間	
600 mg 投与群	50 mg/日 2 日間（漸増期）	150 mg/日 2 日間（漸増期）	300 mg/日 2 日間（漸増期）	600 mg/日 7 日間

試験結果

600 mg 投与群では，治験薬が投与された 8 例のうち 5 例が治験実施計画書からの逸脱のため安全性評価が正確に行えず症例から除外された。残り 3 例は安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含まれたが，そのうち 1 例は投与 3 日目に治験中止となった。そのため薬物動態パラメータが得られた例数は 2 例であり正確な評価が困難なことから，600 mg 投与群のデータは参考値として取り扱った。本項では 300 mg 投与群についてのみ結果を記載する。

300 mg 投与群の各測定時期における血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータを表 2.7.2- 26 に示した。50 mg 投与 1 日目と 300 mg 投与 1 日目を比較すると，投与量の増加に伴い C_{max} 及び AUC_{24h} は上昇した。また，300 mg 投与 1 日目と 7 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} に顕著な違いは認められなかった。

2.7.2.2.2.1.3　高齢者第 I 相試験［CL-0002］

添付資料 5.3.3.3-1，5.3.3.3-2

本試験は，高齢の大うつ病性障害患者を対象に本剤 300 mg を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討する目的で実施した。

試験デザインと方法

高齢の男女の大うつ病性障害患者を対象とした。投与量は 300 mg/日とし，非高齢者（CL-0009，CL-0001）と比べて緩徐な漸増スケジュールであるグループ 1 と，非高齢者と同様の漸増スケジュールであるグループ 2 を設定した。グループ 1 と 2 にはそれぞれ異なる患者を組み入れた。下記投与スケジュールに従い，いずれの群も初回投与量 50 mg/日とし，最終投与量（300 mg/日）まで漸増後，最終投与量で 7 日間反復経口投与した。グループ 1 では 1 日 1 回朝食後に，グループ 2 では 1 日 1 回朝食後 2 時間以上経過した空腹時に投与を行った。グループ 1，2 とも，50 mg 投与 1 日目，300 mg 投与 1 日目及び 300 mg 投与 7 日目にそれぞれ投与後 24 時間までの血漿中クエチアピン濃度（グループ 2 のみ代謝物 M1，M2，M4 及び M5 を含む）測定用の採血を実施した。

表 2.7.2- 8　　投与スケジュール

グループ 1	50 mg/日 2 日間 （漸増期）	100 mg/日 2 日間 （漸増期）	150 mg/日 2 日間 （漸増期）	200 mg/日 2 日間 （漸増期）	250 mg/日 2 日間 （漸増期）	300 mg/日 7 日間
グループ 2	50 mg/日 2 日間 （漸増期）	150 mg/日 2 日間 （漸増期）	300 mg/日 7 日間			

試験結果

グループ 1 は 11 例（うち女性 1 例），グループ 2 は 8 例（うち女性 4 例）が薬物動態解析の対象となった。年齢の中央値（最小値～最大値）はグループ 1 で 73.0（65～76）歳，グループ 2 で 68.0（65～77）歳であった。体重の平均値 ± SD はグループ 1 で 57.5 ± 8.1 kg，グループ 2 で 59.7 ± 12.6 kg であった。

グループ 1 及び 2 の各測定時期における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表 2.7.2- 26 に示した。グループ 1 と 2 でクエチアピンの C_{max} 及び AUC_{24h} に大きな違いはなかった。グループ 1 及び 2 ともに，50 mg 投与 1 日目と最終投与量投与 1 日目を比べると，クエチアピンの C_{max} 及び AUC_{24h} は投与量の増加に伴い上昇した。また，グループ 1 及び 2 ともに，300 mg 投与 1 日目と 7 日目のクエチアピンの C_{max} 及び AUC_{24h} に顕著な違いは認められなかった。クエチアピンの t_{max} の中央値は，グループ 1 で 5.9～6.0 時間，グループ 2 で 4.0～8.9 時間の範囲にあった。

2.7.2.2.2.2　臨床薬理試験

2.7.2.2.2.2.1　食事の影響試験［CL-0003］

添付資料 5.3.1.1-1

本試験は，非高齢健康成人男性を対象に，本剤 50 mg 錠を空腹時又は食後（低脂肪食，高脂肪食）に単回経口投与したときの，血漿中クエチアピンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する目的で実施した。試験デザインと方法は 2.7.1.2.2.2.1 に示した。

試験結果

本剤 50 mg を単回投与したときの血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータについて表 2.7.2-25 に示した。食事の影響に関する検討結果は 2.7.1.2.2.2.1 に示した。

2.7.2.2.2.2.2　フルボキサミンとの薬物相互作用試験［CL-0004］

添付資料 5.3.3.4-1

本試験は，健康成人男性を対象に，CYP3A4 の弱い阻害剤であるフルボキサミンを反復経口投与後本剤と併用したときのクエチアピンの薬物動態に与える影響について検討する目的で実施した。

試験デザインと方法

下記投与スケジュールに従い，非高齢の健康成人男性に本剤 50 mg を単回投与した後，2 日間の休薬を経て，フルボキサミン 100 mg/日（50 mg を 1 日 2 回）反復投与下で再度本剤 50 mg を 1 回投与した。本剤は朝に空腹時投与し，フルボキサミンは朝食後（本剤との併用時のみ空腹時）及び朝投与から 12 時間後に投与した。本剤単独投与日及びフルボキサミンとの併用日に投与後 48 時間まで血漿中薬物濃度（クエチアピン，代謝物 M1，M2，M4 及び M5）測定用の採血を実施した。また，第 2 期第 4～7 日の朝投与前及び併用日の朝投与後 12 時間まで血漿中フルボキサミン濃度測定用の採血を実施した。

表 2.7.2- 9　　投与スケジュール

期	第 1 期		第 2 期			
Day	1	2～3	1～2	3～7	8	9
本剤	50 mg（朝）	－	－	－	50 mg（朝）	－
フルボキサミン	－	－	25 mg（朝） 25 mg（夜）	50 mg（朝） 50 mg（夜）	50 mg（朝） 50 mg（夜）	50 mg（朝） 50 mg（夜）

試験結果

24 例が薬物動態解析の対象となり，年齢の中央値（最小値～最大値）は 30.5（21～38）歳，体重の平均値 ± SD は 63.7 ± 7.5 kg であった。

本剤単独投与時（第 1 期）及びフルボキサミンとの併用投与時（第 2 期）の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表 2.7.2- 25 に，単独投与時に対するフルボキサミン併用時の血漿中クエチアピン及び代謝物（M1，M2，M4 及び M5）の C_{max} 及び AUC_{last} の比較結果を表 2.7.2- 10 に示した。フルボキサミン併用時のクエチアピンの C_{max} 及び AUC_{last} は単独投与時の約 1.3 倍まで上昇した。代謝物については，M1 の AUC_{last} が単独投与時の約 1.2 倍まで上昇したが, それ以外は C_{max} 及び AUC_{last} ともに単独投与時の約 0.9～約 1.1 倍の範囲内にあり，フルボキサミン併用投与による曝露量の大きな変動はなかった。

表 2.7.2- 10　　本剤単独投与時に対するフルボキサミン併用投与時の薬物動態パラメータの比較

対象	パラメータ	幾何平均比	90%CI 下限	90%CI 上限
クエチアピン	C_{max}	1.32	1.154	1.519
	AUC_{last}	1.34	1.174	1.532
M1	C_{max}	1.02	0.910	1.152
	AUC_{last}	1.15	0.924	1.433
M2	C_{max}	0.92	0.830	1.026
	AUC_{last}	0.90	0.820	0.986
M4	C_{max}	1.10	0.930	1.289
	AUC_{last}	1.06	0.952	1.182
M5	C_{max}	1.07	0.935	1.230
	AUC_{last}	1.06	0.918	1.224

Source：CL-0004（5.3.3.4-1）表 12.2.14，12.2.15

2.7.2.2.2.3　QT/QTc を評価した試験

下記に示す国内臨床試験において血漿中クエチアピン又は代謝物（M1，M2，M4 及び M5）濃度が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を探索的に評価した。これら国内臨床試験結果を併合し，クエチアピン又は代謝物濃度と QTc 間隔との関係を検討した（2.7.2.3.4.2）。

2.7.2.2.2.3.1　製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］

添付資料 5.3.1.2-3

本試験は，非高齢大うつ病性障害患者を対象に，同一用量の本剤 50 mg 錠及び 150 mg 錠を反復経口投与したときの定常状態における薬物動態を比較する目的で実施した。本試験では安全性評価項目の 1 つとして，血漿中クエチアピン又は代謝物（M1，M2，M4 及び M5）濃度が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を探索的に評価した。

試験デザインと方法

下記投与スケジュールに従い，本剤 50 mg 錠又は 150 mg 錠を投与した。第 6 日及び第 10 日にそれぞれ投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度（クエチアピン，代謝物 M1，M2，M4 及び M5）測定用の採血を実施した。QT/QTc 評価のための心電図測定は，投与前日，第 6 日，第 10 日それぞれの投与前，投与後 4，6，10，24 時間に該当する時間に行った。

表 2.7.2- 11　　投与スケジュール

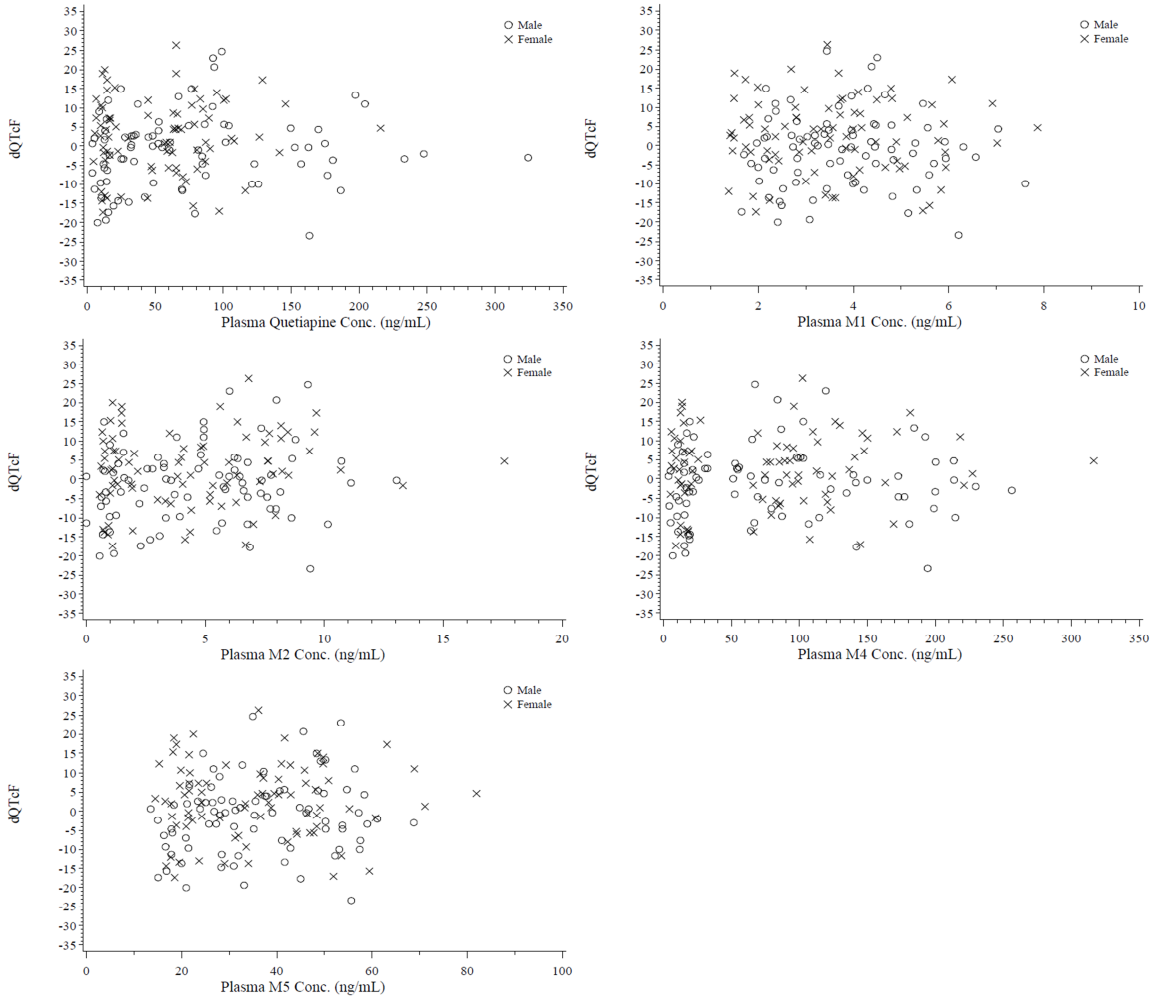
日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
第 1 群	50 mg 錠，1 錠		50 mg 錠，3 錠				150 mg 錠，1 錠			
第 2 群	50 mg 錠，1 錠		150 mg 錠，1 錠				50 mg 錠，3 錠			

試験結果

定常状態の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表 2.7.2- 26 に示した。両剤の薬物動態の比較検討結果は 2.7.1.2.2.1.1 に示した。

Fridericia 式（$QTcF = QT/RR^{1/3}$）を用いて補正した QT 間隔の治験薬投与開始前の同一時間からの変化量（ΔQTcF 間隔）と血漿中薬物濃度との関係を図 2.7.2- 3 に示した。クエチアピン又はいずれの代謝物においても，ΔQTcF 値と血漿中薬物濃度との間に明確な正の相関は認められなかった。

図 2.7.2- 3　　ΔQTcF と血漿中薬物濃度（クエチアピン，代謝物 M1，M2，M4 及び M5）との関係



Source：CL-0006（5.3.1.2-3）図 12.2.31，12.2.32，12.2.33，12.2.34，12.2.35

2.7.2.2.2.3.2　第 II/III 相試験［CL-0021］

添付資料 5.3.5.1-1，5.3.5.1-1.1

本試験は双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験及び非盲検非対照継続投与試験として有効性，安全性及び薬物動態を検討する目的で実施した。本試験では安全性評価項目の 1 つとして，血漿中クエチアピン又は代謝物（M1，M2，M4 及び M5）濃度が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を探索的に評価した。

試験デザインと方法

下記投与スケジュールに従い，本剤又はプラセボを投与した。2，4，8，12，20，28 及び 52 週の来院時にそれぞれ 1 回，血漿中薬物濃度（クエチアピン，代謝物 M1，M2，M4 及び M5）測定用の採血を実施した。また，−2，0，8，12，20，28 及び 52 週の来院時に QT/QTc 評価用の心電図測定を実施した。

表 2.7.2- 12　　投与スケジュール

時期			本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	プラセボ群
前観察期（単盲検） 2 週間		−2〜−1 週目	プラセボ	プラセボ	プラセボ
治療 I 期 （二重盲検） 8 週間	漸増期	1，2 日目	本剤 50 mg/日	本剤 50 mg/日	プラセボ
		3，4 日目	本剤 150 mg/日	本剤 150 mg/日	プラセボ
	維持期	5 日目〜8 週目	本剤 150 mg/日	本剤 300 mg/日	プラセボ
治療 II 期 44 週間	移行期 （二重盲検）	9〜12 週目	本剤 150 mg/日	本剤 300 mg/日	プラセボ
	用量調整期 （二重盲検）	13 週 1，2 日目	本剤 150 mg/日	本剤 150 mg/日	本剤 50 mg/日
	用量調整期 （単盲検）	13 週 3〜7 日目	本剤 150 mg/日	本剤 150 mg/日	本剤 150 mg/日
	継続投与期 （非盲検）	14 週目	本剤 150 mg/日		
		15〜52 週目	本剤 150 mg/日又は 300 mg/日		
漸減期（非盲検） 1 週間		治療期終了後 7 日間	本剤 150 mg/日 [a]		

a : 治療 I 期の 150 mg 群又は 300 mg 群で治療 II 期に移行せずに治験を終了した場合又は治療 II 期で治験薬の投与を 300 mg/日で終了した場合

試験結果

血漿中クエチアピン及び代謝物（M1，M2，M4 及び M5）濃度は採血時期に関わらずほぼ一定の範囲内であり，150 mg/日に比べて 300 mg/日で高値を示す傾向がみられた（2.7.6.13.6.2.1）。

52 週までのデータについて，QTcF 間隔の治験薬投与開始前からの変化量（ΔQTcF 間隔）と血漿中薬物濃度との関係を評価した。クエチアピン及び代謝物（M1 を除く）で 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，観測された血漿中濃度域から推定される QTcF 間隔の変化は顕著ではなかった（2.7.6.13.6.2.2，添付資料 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-1.1）。

2.7.2.2.2.3.3 高齢者試験［CL-0022］

添付資料 5.3.5.2-1，5.3.5.2-1.1

本試験は高齢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する目的で実施した。本試験では安全性評価項目の 1 つとして，血漿中クエチアピン又は代謝物（M1，M2，M4 及び M5）濃度が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を探索的に評価した。

試験デザインと方法

下記投与スケジュールに従い，本剤 150 mg 又は 300 mg を投与した。8，28 及び 52 週の来院時にそれぞれ 1 回，血漿中薬物濃度（クエチアピン，代謝物 M1，M2，M4 及び M5）測定用の採血を実施した。また，−1，0，8，28 及び 52 週の来院時に QT/QTc 評価用の心電図測定を実施した。

表 2.7.2- 13　　投与スケジュール

時期		現在の大うつ病エピソードに対する治療期開始時のクエチアピンの服用量		
		50 mg/日未満	50 mg/日以上 300 mg/日未満	300 mg/日
漸増期 [a]	1，2 日目	50 mg 1 錠	150 mg 1 錠	150 mg 1 錠
治療期	3 日目～2 週目	150 mg 1 錠	150 mg 1 錠	150 mg 2 錠
	3 週目～52 週目	150 mg 1 錠	150 mg 1 錠	150 mg 2 錠
漸減期	1 週間			150 mg 1 錠

a：治療期開始時のクエチアピンの服用量が 50 mg/日未満の場合を除く。

試験結果

血漿中クエチアピン及び代謝物（M1，M2，M4 及び M5）濃度は採血時期に関わらずほぼ一定の範囲内であり，150 mg/日に比べて 300 mg/日で高値を示す傾向がみられた（2.7.6.15.6.1）。52 週までのデータについて，QTcF 間隔の治験薬投与開始前からの変化量（ΔQTcF 間隔）と血漿中薬物濃度との関係を評価した結果，ΔQTcF 間隔に対するクエチアピン又は代謝物の統計的に有意な効果は検出されなかった（2.7.6.15.6.2）。

2.7.2.2.2.3.4 製剤切替試験［CL-0023］

添付資料 5.3.5.2-2

本試験は，双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に，同一用量の本剤 50 mg 錠又は本剤 150 mg 錠を切り替えて投与したときの有効性，安全性及び薬物動態を検討する目的で実施した。本試験では安全性評価項目の 1 つとして，血漿中クエチアピン又は代謝物（M1，M2，M4 及び M5）濃度が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を探索的に評価した。

試験デザインと方法

下記投与スケジュールに従い，本剤 50 mg 錠と 150 mg 錠を切り替えて投与した。8，12，16 及び 20 週の来院時にそれぞれ 1 回，血漿中薬物濃度（クエチアピン，代謝物 M1，M2，M4 及び

M5）測定用の採血を実施した。また，−1，0，8，12，16 及び 20 週の来院時に QT/QTc 評価用の心電図測定を実施した。

表 2.7.2- 14　　投与スケジュール

治療期開始時のクエチアピン服用量	治療 I 期			治療 II 期	治療 III 期	漸減期
	1，2 日	3，4 日	5 日～4 週	5～12 週	13～20 週	1 週
50 mg/日未満	50 mg/日	150 mg/日	150 mg/日 又は 300 mg/日	150 mg/日又は 300 mg/日 （治療 I 期終了時の用量で固定） 50 mg 錠先行群：治療 II 期は 50 mg 錠，治療 III 期は 150 mg 錠を使用 150 mg 錠先行群 : 治療 II 期は 150 mg 錠，治療 III 期は 50 mg 錠を使用		150 mg/日 [a]
50 mg/日以上 300 mg/日以下	150 mg/日	150 mg/日又は 300 mg/日				

a：治療期を 150 mg/日で終えた場合は，漸減期を設定しなかった。治療 III 期と同じ製剤を用いる。

試験結果

血漿中クエチアピン濃度分布は 2.7.1.2.2.1.2 に示した。QTcF 間隔の治験薬投与開始前からの変化量（ΔQTcF 間隔）と血漿中薬物濃度との関係を評価したところ，クエチアピン及び M1，M5 では統計的に有意な効果は検出されなかった。一方で M2 及び M4 に関しては ΔQTcF 間隔に対する統計的に有意な正の効果が検出された（2.7.6.16.6.2）が，クエチアピン及び代謝物の平均的な血漿中濃度付近での ΔQTcF はゼロ付近であった（添付資料 5.3.5.2-2）。このことから，M2 及び M4 でみられた ΔQTcF 間隔への正の効果が真の QTcF 間隔の延長によるものか，データのばらつきよるものかの判断が困難であった。

2.7.2.2.2.3.5　第 II 相試験［CL-0005］

添付資料 5.3.5.4-1

本試験は，既存の抗うつ薬で効果不十分な大うつ病性障害患者を対象に本剤 50 mg，150 mg，300 mg 又はプラセボを 6 週間経口投与し，Montgomery-Åsberg うつ評価尺度（MADRS）スコアの変化量に基づく本剤の有効性及び 3 用量群の用量反応性を検討することを主目的に実施した。本試験では安全性評価項目の 1 つとして，血漿中クエチアピン又は代謝物（M1，M2，M4 及び M5）濃度が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を探索的に評価した。

試験デザインと方法

下記スケジュールに従って本剤 50 mg，150 mg，300 mg 又はプラセボを投与した。2，4，6 週の来院時にそれぞれ 1 回，血漿中薬物濃度（クエチアピン，代謝物 M1，M2，M4 及び M5）測定用の採血を実施した。血漿中薬物濃度が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を探索的に評価するため，−4，0（ベースライン），6 週に QT/QTc 評価用の心電図測定を実施した。

表 2.7.2- 15　　投与スケジュール

投与群	前観察期間（−2 週時以降）−14〜−1 日目	二重盲検期間			
		治療期間			漸減期間
		1，2 日目	3，4 日目	5〜42 日目	43〜49 日目
本剤 50 mg 群	プラセボ	本剤 50 mg/日	本剤 50 mg/日	本剤 50 mg/日	プラセボ
本剤 150 mg 群	プラセボ	本剤 50 mg/日	本剤 150 mg/日	本剤 150 mg/日	本剤 50 mg/日
本剤 300 mg 群	プラセボ	本剤 50 mg/日	本剤 150 mg/日	本剤 300 mg/日	本剤 150 mg/日
プラセボ群	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ

試験結果

血漿中クエチアピン及び代謝物（M1，M2，M4 及び M5）濃度は採血時期に関わらずほぼ一定の範囲内であり，150 mg/日に比べて 300 mg/日で高値を示す傾向がみられた（2.7.6.17.6.1）。

6 週までのデータについて，QTcF 間隔の治験薬投与開始前からの変化量（ΔQTcF 間隔）と血漿中薬物濃度との関係を評価した。その結果，ΔQTcF 間隔と血漿中 M1 濃度との間にのみ統計的に有意な負の相関が認められたが，M1 以外の血漿中クエチアピン又は代謝物（M2，M4 及び M5）との間には相関性は認められなかった（2.7.6.17.6.2）。

2.7.2.2.2.4　母集団薬物動態解析

添付資料 5.3.3.5-1

第 II/III 相試験［CL-0021］から得られた 150 mg 及び 300 mg 投与時の血漿中クエチアピン濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果を表 2.7.2- 16 に示した。解析対象例数は 322 例，濃度ポイント数は 1162 点であった。血漿中クエチアピン濃度推移は 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより良く記述され，経口クリアランス（CL/F），分布容積（V/F）及び吸収速度定数（k_a）の母集団平均は，それぞれ 87.7 L/h，277 L 及び 0.192 h^{-1} と推定された。CL/F 及び V/F の個体間変動は 32.6%及び 75.0%であった。

CL/F 及び V/F について共変量を探索した。CL/F の共変量候補として，体重，年齢，性別，ALT，AST，ビリルビン，γ-GTP，血小板，総蛋白及びアルブミンを，V/F の共変量候補として体重，年齢，性別及びアルブミンを検討した。その結果，クエチアピンの CL/F には γ-GTP が，V/F には体重が有意な共変量となることが示唆された。体重が V/F に及ぼす影響について検討したところ，体重が母集団中央値の 62 kg の標準的な患者に対し，107.8 kg（解析対象集団での最大値）の患者では V/F は約 2.1 倍になると推測された。一方で V/F の体重以外の要因による個体間変動は 75.0%と大きく，血漿中濃度のばらつきに対する体重の影響は限定的であると考えられた。一方，γ-GTP が CL/F に及ぼす影響は，γ-GTP が母集団中央値 19 U/L である標準的な患者に対し，集団最大値である 355 U/L の患者では，CL/F は約 30%低値になると推測され，これは CL/F の個体間変動 32.6%と同程度であることから，γ-GTP の CL/F に及ぼす影響は大きくないと考えられた。

表 2.7.2- 16　　最終母集団薬物動態モデルにおける各母集団のパラメータの推定値

パラメータ		推定値	標準誤差	相対誤差	95%CI
PK パラメータ	CL/F [a]	87.7	5.05	5.8%	78.0，97.6
	V/F [a]	277	42.5	15.3%	194，360
	K_a	0.192	0.0119	6.2%	0.169，0.215
固定効果	体重	1.36	0.396	29.1%	0.584，2.14
	γ-GTP	−0.124	0.0396	30.2%	−0.198，−0.051
残差誤差	Prop.RE [b]	0.436	0.0129	3.0%	0.411，0.461
パラメータ		推定値	標準誤差	相対誤差	個体間変動
個体間変動分散	CL/F	0.101	0.0186	18.4%	32.6%
	V/F	0.446	0.233	52.2%	75.0%

a：300 mg 投与時のパラメータ推定値

b：比例誤差（proportional residual error）

Source：PK-0005（5.3.3.5-1）Table 11

2.7.2.2.3　海外臨床試験

2.7.2.2.3.1　第 I 相試験

2.7.2.2.3.1.1　海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0086］

添付資料 5.3.3.2-4

本試験は，非高齢の外国人統合失調症，統合失調感情障害又は双極性障害患者を対象に本剤 100 mg，200 mg，300 mg，600 mg 及び 800 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性の検討並びに食事の影響を検討する目的で，Zeneca 社（現・AstraZeneca 社）が米国で実施した。試験デザインと方法は 2.7.1.2.2.2.2 に記載した。

試験結果

12 例（うち女性 1 例）が薬物動態解析の対象となった。平均年齢（最小値～最大値）は 40.0（25～50）歳であった。

定常状態における各用量のクエチアピンの薬物動態パラメータを表 2.7.2- 17 に示す。クエチアピンの C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い用量比例的に上昇した。t_{max} の平均値は 4.7～6.9 時間の範囲にあった。

表 2.7.2- 17　　定常状態における各用量の血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ（空腹時投与）

1 日用量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	t_{max} (h)
100 mg N=12	158.8 ± 31.9	1569 ± 209	4.7 ± 0.7
200 mg N=12	286.4 ± 56.0	3282 ± 490	6.8 ± 0.9
300 mg N=12	411.4 ± 41.6	4945 ± 500	5.0 ± 0.7
600 mg N=12	726.2 ± 94.9	8533 ± 997	5.6 ± 0.6
800 mg N=12	782.9 ± 70.4	9493 ± 986	5.0 ± 0.6

平均値 ± SE

Source：5077IL/0086（5.3.3.2-4）Table T4.1.1，T4.1.2，T4.1.4，T4.1.6，T4.1.7

2.7.2.2.3.1.2　海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0118］

添付資料 5.3.3.2-5

本試験は，非高齢の外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象に本剤 50 mg，200 mg，300 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性の検討並びに食事の影響を検討する目的で，AstraZeneca 社が米国で実施した。試験デザインと方法は 2.7.1.2.2.2.3 に記載した。

試験結果

10 例（うち女性 1 例）が薬物動態解析の対象となった。平均年齢（最小値～最大値）は 52.3（42～65）歳，平均体重（最小値～最大値）は 87.1（65～102）kg であった。

定常状態における各用量のクエチアピンの薬物動態パラメータを表 2.7.2- 18 に示す。C_{max} 及び AUC_{tau} は投与量の増加に伴い線形に上昇した。t_{max} の中央値は 5.0～6.1 時間の範囲にあった。

表 2.7.2- 18　　定常状態における血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ（空腹時投与）

パラメータ		50 mg（N=10）	200 mg（N=10）	300 mg（N=10）	400 mg（N=10）
AUC_{tau}（ng·h/mL）	算術平均	1028	4003	6137	7689
	標準偏差	485	1391	2323	2616
C_{max}（ng/mL）	算術平均	103.4	335.3	496.9	636.2
	標準偏差	78.1	140.3	164.7	247.6
t_{max}（h）	中央値	6.05	6.05	6.12	5.00
	最小値	1.97	2.02	1.95	3.00
	最大値	15.92	8.08	10.08	8.00

Source：5077IL/0118（5.3.3.2-5）Table T2.3.2

2.7.2.2.3.2　臨床薬理試験

2.7.2.2.3.2.1　海外薬物動態比較試験［5077IL/0097］

添付資料 5.3.1.2-4

本試験は非高齢の外国人統合失調症，統合失調感情障害又は双極性障害患者を対象に，本剤又はクエチアピン即放錠（IR 錠）を反復経口投与したときの薬物動態の比較を主目的に，AstraZeneca 社が米国で実施した。

試験デザインと方法

下記投与スケジュールに従い，本剤又はクエチアピン IR 錠を投与した。第 6 日及び第 10 日に投与後 24 時間まで血漿中クエチアピン濃度測定用採血を実施した。

表 2.7.2- 19　　投与スケジュール

日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
IR 錠 先行投与群	XR 錠 300 mg，1 日 1 回		IR 錠 150 mg，1 日 2 回（300 mg/日）				XR 錠 300 mg，1 日 1 回			
XR 錠 先行投与群	XR 錠 300 mg，1 日 1 回		XR 錠 300 mg，1 日 1 回				IR 錠 150 mg，1 日 2 回（300 mg/日）			

試験結果

血漿中クエチアピン濃度は各投与期の期間内に定常状態に達した。定常状態での血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータを表 2.7.2- 20 に示す。定常状態における AUC_{24h} の幾何平均の XR 錠/IR 錠比は 1.04，90%CI は 0.92～1.19 であり，両剤の同一用量（300 mg/日）投与時の AUC は同程度であった。

表 2.7.2- 20　　定常状態における血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何平均 [95%CI]		幾何平均比 [90%CI]
	IR 錠（150 mg，1 日 2 回） N=24	XR 錠（300 mg，1 日 1 回） N=24	XR 錠／IR 錠
AUC_{24h} (ng·h/mL)	5882 [4729, 7315]	6147 [5215, 7246]	1.04 [0.92, 1.19]
C_{max} (ng/mL)	568.1 [474.0, 680.9]	495.3 [424.6, 577.9]	0.87 [0.77, 0.99]

Source：5077IL/0097（5.3.1.2-4）Table T4.2

2.7.2.2.3.2.2　海外薬物動態比較試験［D1444C00001］

添付資料 5.3.1.1-2

本試験は非高齢の外国人統合失調症，統合失調感情障害又は双極性障害患者を対象に，徐放速度の異なる 3 種類のクエチアピン XR 錠又はクエチアピン IR 錠を経口投与したときの薬物動態の比較を主目的に，AstraZeneca 社が米国で実施した。

試験デザインと方法

下記投与スケジュールに従い，ABDCE，BCADE，CDBAE 又は DACBE の順に，5 期 4 群クロスオーバーでクエチアピン XR 錠（XR-T：Target release profile），XR-T に対して溶出速度が 10%速く設計された製剤 XR-F（F：Fast release profile），10%遅く設計された製剤 XR-S（S：Sustained release profile）又はクエチアピン IR 錠を投与した。各期の最終投与後 48 時間まで血漿中クエチアピン及び代謝物（M2，M4 及び M5）濃度測定用採血を実施した。

表 2.7.2- 21　　投与スケジュール

投与	第 1 日	第 2 日	第 3 日
A	IR 錠 200 mg/回，1 日 2 回	IR 錠 200 mg/回，1 日 2 回	IR 錠 400 mg/回，1 日 1 回
B	IR 錠 200 mg/回，1 日 2 回	IR 錠 200 mg/回，1 日 2 回	XR 錠（XR-F）400 mg/回，1 日 1 回
C	IR 錠 200 mg/回，1 日 2 回	IR 錠 200 mg/回，1 日 2 回	XR 錠（XR-T）400 mg/回，1 日 1 回
D	IR 錠 200 mg/回，1 日 2 回	IR 錠 200 mg/回，1 日 2 回	XR 錠（XR-S）400 mg/回，1 日 1 回
E	XR 錠（XR-T）50 mg 単回投与	なし	なし

試験結果

男性被験者 14 例が薬物動態解析の対象となった。平均年齢（最小値～最大値）は 35.9（18～45）歳，平均体重（最小値～最大値）は 81.1（59～114）kg であった。

第 3 日のクエチアピン IR 錠 400 mg 又は XR 錠（XR-T）400 mg 投与時の血漿中クエチアピン，代謝物 M2，M4 及び M5 の薬物動態パラメータを表 2.7.2- 22 に示す。血漿中クエチアピンの AUC は IR 錠，XR 錠（XR-T）で類似していた。

表 2.7.2- 22　　血漿中クエチアピン及び代謝物（M2，M4 及び M5）の薬物動態パラメータ

製剤 投与量	対象	C_{max} (ng/mL) 算術平均 ± 標準偏差 N=14	AUC_{24h} (ng·h/mL) 算術平均 ± 標準偏差 N=14	t_{max} (h) 中央値 （最小値～最大値） N=14
IR 錠 200 mg/回，1 日 2 回	クエチアピン	1338.1 ± 493.9	6339 ± 3352	1.0 （0.5～2.0）
XR 錠（XR-T） 400 mg/回，1 日 1 回	クエチアピン	576.4 ± 270.7	6077 ± 2945	6.0 （2.0～8.0）
	M2	21.2 ± 11.1	319 ± 90	6.0 （3.0～10.0）
	M4	447.3 ± 115.8	4973 ± 1277	6.0 （2.0～8.1）
	M5	163.6 ± 39.3	2573 ± 509	6.9 （2.0～8.1）

Source：D1444C00001（5.3.1.1-2）Table T11.2.1.1，T11.2.1.2，T11.2.1.3，T11.2.1.4

2.7.2.2.3.2.3　海外食事の影響試験［D1444C00003］

添付資料 5.3.1.1-3

本試験は健康成人，統合失調症，統合失調感情障害又は双極性障害患者を対象に，定常状態における血漿中クエチアピンの薬物動態に対する軽食摂取の影響を検討する目的で AstraZeneca 社がドイツで実施した。試験デザインと方法は 2.7.1.2.2.2.4 に記載した。

試験結果

20 例（うち女性 6 例）の健康成人と 13 例（うち女性 2 例）の患者が薬物動態解析の対象となった。健康成人の平均年齢（最小値～最大値）は 33.8（25～45）歳，平均体重（最小値～最大値）は 76.6（62～109）kg であった。患者の平均年齢（最小値～最大値）は 32.2（23～44）歳，平均体重は 91.3（60～114）kg であった。

定常状態におけるクエチアピン及び代謝物（M2，M4 及び M5）の薬物動態パラメータを表 2.7.2-23 に示した。

表 2.7.2- 23　定常状態における血漿中クエチアピン及び代謝物（M2，M4 及び M5）の薬物動態パラメータ（本剤 300 mg/日，空腹時投与）

対象	C_{max} (ng/mL) 算術平均 ± 標準偏差 N=13	AUC (ng·h/mL) 算術平均 ± 標準偏差 N=13	t_{max} (h) 中央値 （最小値～最大値） N=13
クエチアピン	265 ± 154	3178 ± 1754	6.0 （1.5～12.0）
M2	18.2 ± 4.6	246 ± 71	8.0 （4.0～12.0）
M4	249 ± 68.4	2973 ± 830	6.0 （2.0～10.0）
M5	84.1 ± 26.6	1345 ± 354	6.0 （4.0～12.0）

Source：D1444C00003（5.3.1.1-3）Table 11.2.1.1-1，11.2.1.1-2，11.2.1.1-3，11.2.1.1-4

2.7.2.2.3.2.4　海外 QT/QTc 評価試験［5077IL/0093］

添付資料 5.3.3.3-3

本試験は，非高齢の外国人統合失調症，統合失調感情障害又は双極性障害患者を対象にクエチアピン IR 錠を投与したときの QT/QTc 間隔に与える影響を検討する目的で AstraZeneca 社が米国で実施した。

試験デザインと方法

下記投与スケジュールに従い，プラセボ及びクエチアピン IR 錠を投与した。第 10 日目に投与後 24 時間までの血漿中クエチアピン濃度測定用の採血を実施した。QT/QTc 評価のための心電図測定は，第−1 日及び 10 日の投与前～投与後 24 時間に該当する時間に実施した。

表 2.7.2- 24　　投与スケジュール

−3〜−1 日目	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7〜9 日目	10 日目
プラセボ 1 日 2 回	IR 錠 25 mg/回 1 日 2 回	IR 錠 50 mg/回 1 日 2 回	IR 錠 100 mg/回 1 日 2 回	IR 錠 150 mg/回 1 日 2 回	IR 錠 225 mg/回 1 日 2 回	IR 錠 300 mg/回 1 日 2 回	IR 錠 400 mg/回 1 日 2 回	IR 錠 400 mg/回 1 日 1 回

試験結果

プラセボ投与時に比べてクエチアピン投与後の QTcF 間隔は, 投与から 12 時間後まで延長した。クエチアピンの QTcF 間隔への影響を評価するため, QT 間隔－時間曲線下面積（area under the QTc interval-time curve：AUEC）を指標とした。クエチアピン IR 錠 400 mg を 12 時間ごとに投与したときの QTcF の AUEC 差（第−1 日と第 10 日の差）［95%CI］は 0.126 sec·h［0.061，0.190］であり，プラセボ投与時と比較して統計的に有意な増加が認められたが，その増加の程度はわずかであった。本試験では，漸増期の QTcF とクエチアピンの用量相関関係は明確ではなかった（2.7.6.11）。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　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（表 2.7.2- 20）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表 2.7.2- 25 及び表 2.7.2- 26 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（表 2.7.2- 6）。各試験のクエチアピンの t_{max} の中央値は 4〜10 時間程度であった（表 2.7.2- 25 及び表 2.7.2- 26）。また, 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（表 2.7.2- 25）。

本剤を投与したときの 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（2.7.2.2.3.2.2, 2.7.2.2.3.2.3）。AUC 比が最も高かった M4 はドパミン及びセロトニン受容体に対して親和性を示さなかった（セロクエル錠初回申請資料概要）。AUC 比が M4 に次いで高く，セロクエル錠初回申請以降に新たにヒト血漿中で同定された M5 は，種々の受容体のサブタイプ及びノルエピネフリントランスポーターに対して親和性を示し（2.6.2.2.1），ヒト脳内のノルエピネフリントランスポーターに結合することが報告されている[Nyberg, 2013]。

表 2.7.2- 25　　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（健康成人対象，単回経口投与時）

試験	投与群	1 回投与量	N	対象	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC 比（%）[a]（代謝物/未変化体）
CL-0003	空腹時	50 mg	24 [b]	クエチアピン	33.0 ± 17.7	424 ± 283	7.0 (1.0 - 24.0)	6.8 ± 1.7	—
	低脂肪食		24		62.4 ± 38.2	455 ± 309	4.0 (2.0 - 10.0)	4.8 ± 1.7	—
	高脂肪食		24		70.2 ± 32.6	497 ± 334	6.0 (4.0 - 10.0)	5.0 ± 1.7	—
CL-0004	単独投与時	50 mg	23	クエチアピン	33.1 ± 14.5	399 ± 141	8.0 (2.0 - 12.0)	8.9 ± 4.0	—
			23 [c]	M1	1.3 ± 0.4	14 ± 4	8.0 (2.0 - 12.0)	14.4 ± 12.8	4.8
			23 [d]	M2	2.1 ± 1.0	24 ± 12	8.0 (2.0 - 14.0)	9.1 ± 4.5	6.5
			23	M4	45.0 ± 21.8	564 ± 143	4.0 (2.0 - 12.0)	6.7 ± 1.4	143.8
			23	M5	4.6 ± 1.5	97 ± 22	8.0 (2.0 - 14.0)	15.5 ± 3.1	33.6
	フルボキサミン併用時	50 mg	22	クエチアピン	44.1 ± 18.9	541 ± 219	8.0 (2.0 - 11.9)	7.7 ± 2.4	—
			22 [c]	M1	1.4 ± 0.4	17 ± 7	6.0 (2.0 - 14.0)	17.0 ± 7.0	4.2
			22 [e]	M2	1.9 ± 1.0	23 ± 13	10.0 (2.0 - 14.0)	10.5 ± 7.4	4.3
			22	M4	47.7 ± 18.0	597 ± 169	5.0 (2.0 - 14.0)	6.9 ± 1.6	114.3
			22	M5	5.0 ± 1.7	104 ± 32	4.0 (2.0 - 14.0)	15.2 ± 7.9	26.8

平均値 ± SD　ただし，t_{max} は中央値（最小値 - 最大値），AUC 比は平均値

a：分子量補正した値を用いて算出

b：$t_{1/2}$ のみ N=22，c：$t_{1/2}$ のみ N=17，d：$t_{1/2}$ のみ N=20，e：t_{max} は N=21，$t_{1/2}$ は N=19

Source：CL-0003（5.3.1.1-1）表 12.2.2，CL-0004（5.3.3.4-1）表 12.2.7，PK-0006（5.3.5.3-3）表 4

表 2.7.2- 26　　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（大うつ病性障害患者対象，反復投与時）

試験	投与群	1 日投与量，投与日	N	対象	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	AUC 比（%）[a]（代謝物/未変化体）
CL-0009	150 mg 投与群	50 mg，1 日目	8	クエチアピン	34.6 ± 15.1	414 ± 112	9.0 (2.0 - 12.0)	—
			8	M1	1.5 ± 0.8	18 ± 6	4.0 (2.0 - 12.0)	5.8
			8	M2	1.8 ± 0.7	24 ± 9	8.0 (2.0 - 12.0)	5.6
			8	M4	45.1 ± 16.0	503 ± 89	3.0 (1.0 - 10.0)	120.3
			8	M5	5.5 ± 2.0	74 ± 14	4.0 (2.0 - 23.8)	24.6
		150 mg，1 日目	8	クエチアピン	151.2 ± 67.0	1583 ± 633	6.0 (2.0 - 12.0)	—
			8	M1	4.5 ± 1.4	60 ± 15	4.0 (4.0 - 9.9)	5.3
			8	M2	7.4 ± 4.1	86 ± 42	5.0 (2.0 - 8.0)	5.4
			8	M4	153.6 ± 47.1	1567 ± 364	4.0 (2.0 - 7.9)	104.8
			8	M5	25.0 ± 7.1	370 ± 95	5.0 (4.0 - 11.9)	33.4
		150 mg，7 日目	8	クエチアピン	131.2 ± 65.7	1513 ± 431	6.0 (2.0 - 12.0)	—
			8	M1	5.6 ± 1.5	79 ± 19	4.0 (4.0 - 4.0)	6.7
			8	M2	7.6 ± 3.2	98 ± 39	5.0 (4.0 - 8.1)	6.5
			8	M4	164.4 ± 66.1	1783 ± 410	4.0 (2.0 - 8.1)	118.9
			8	M5	42.7 ± 8.7	674 ± 113	4.0 (4.0 - 6.0)	60.1

（続き）

試験	投与群	1 日投与量，投与日	N	対象	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	AUC 比（%）[a]（代謝物/未変化体）
CL-0009	300 mg 投与群	50 mg，1 日目	10	クエチアピン	37.9 ± 19.0	430 ± 205	7.0 (2.0 - 12.0)	—
			10	M1	1.2 ± 0.5	16 ± 5	7.0 (3.9 - 23.8)	5.6
			10	M2	2.2 ± 0.9	27 ± 13	8.0 (2.0 - 12.0)	6.6
			10	M4	40.1 ± 13.3	447 ± 81	7.0 (2.0 - 12.0)	115.6
			10	M5	4.7 ± 1.8	67 ± 19	10.0 (2.0 - 23.8)	24.2
		300 mg，1 日目	9	クエチアピン	243.8 ± 110.6	2572 ± 1239	4.0 (2.0 - 7.9)	—
			9	M1	7.6 ± 2.2	115 ± 27	4.0 (4.0 - 7.9)	6.4
			9	M2	16.9 ± 8.6	199 ± 107	6.0 (2.0 - 12.0)	7.8
			9	M4	277.9 ± 83.0	2856 ± 874	4.0 (2.0 - 7.9)	115.2
			9	M5	77.7 ± 29.1	1181 ± 406	4.0 (4.0 - 12.0)	65.6
		300 mg，7 日目	9	クエチアピン	313.8 ± 150.6	3728 ± 2159	6.0 (4.0 - 12.0)	—
			9	M1	9.5 ± 2.3	159 ± 36	4.0 (4.0 - 10.0)	7.3
			9	M2	18.3 ± 8.1	238 ± 112	6.0 (2.0 - 12.0)	7.6
			9	M4	332.8 ± 129.9	3749 ± 1454	4.0 (2.0 - 8.0)	113.2
			9	M5	130.7 ± 46.8	2064 ± 609	4.0 (4.0 - 10.0)	91.7
	600 mg 投与群	50 mg，1 日目	12	クエチアピン	22.8 ± 9.4	322 ± 132	9.9 (4.0 - 23.8)	—
			12	M1	1.3 ± 0.4	16 ± 7	4.0 (4.0 - 23.8)	7.4
			12	M2	2.1 ± 1.2	30 ± 20	10.0 (2.0 - 23.8)	10.0
			12	M4	33.9 ± 11.8	430 ± 134	4.0 (1.9 - 23.8)	140.5
			12	M5	4.2 ± 1.2	63 ± 22	4.0 (2.0 - 23.8)	28.0
		600 mg，1 日目	9	クエチアピン	317.6 ± 84.0	4079 ± 982	4.0 (3.9 - 10.0)	—
			9	M1	12.6 ± 2.1	216 ± 22	4.0 (4.0 - 5.9)	6.8
			9	M2	35.6 ± 16.7	469 ± 211	6.0 (4.0 - 10.0)	11.7
			9	M4	468.7 ± 86.6	5615 ± 761	4.0 (3.9 - 10.0)	135.7
			9	M5	167.8 ± 40.6	2748 ± 509	4.0 (4.0 - 10.0)	91.1
		600 mg，7 日目	8	クエチアピン	335.5 ± 74.8	4181 ± 852	4.0 (3.9 - 8.0)	—
			8	M1	15.5 ± 2.0	274 ± 16	4.0 (4.0 - 11.7)	8.4
			8	M2	39.5 ± 14.8	502 ± 199	8.0 (3.9 - 12.0)	12.0
			8	M4	480.0 ± 66.7	6212 ± 568	4.0 (3.9 - 8.0)	146.2
			8	M5	225.7 ± 60.5	3787 ± 958	4.0 (3.9 - 10.0)	121.7
CL-0001	300 mg 投与群	50 mg，1 日目	9	クエチアピン	58.7 ± 30.9	476 ± 257	6.0 (4.0 - 6.0)	—
		300 mg，1 日目	9		293.0 ± 95.7	3125 ± 1508	6.0 (4.0 - 6.0)	—
		300 mg，7 日目	9		335.5 ± 171.0	3465 ± 1811	6.0 (4.0 - 8.0)	—

（続き）

試験	投与群	1 日投与量，投与日	N	対象	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	AUC 比（%）[a]（代謝物/未変化体）
CL-0002	グループ 1 [b]	50 mg，1 日目	11	クエチアピン	68.4 ± 29.9	585 ± 242	5.9 (2.0 - 8.0)	—
		300 mg，1 日目	11		494.5 ± 163.5	4163 ± 1608	6.0 (4.0 - 11.8)	—
		300 mg，7 日目	11		483.6 ± 169.9	4091 ± 1510	6.0 (4.0 - 11.7)	—
	グループ 2 [b]	50 mg，1 日目	8	クエチアピン	44.0 ± 18.4	581 ± 199	8.9 (5.8 - 10.0)	—
			8	M1	1.5 ± 0.5	22 ± 6	6.9 (4.0 - 10.0)	5.1
			8	M2	2.1 ± 1.3	27 ± 15	9.0 (5.8 - 12.0)	5.1
			8	M4	48.3 ± 19.7	654 ± 178	8.0 (5.8 - 12.0)	112.4
			8	M5	5.5 ± 1.7	90 ± 24	5.9 (4.0 - 10.0)	21.1
		300 mg，1 日目	8	クエチアピン	390.6 ± 173.5	4589 ± 1747	7.8 (4.0 - 10.0)	—
			8	M1	7.1 ± 1.1	127 ± 17	6.9 (4.0 - 10.0)	4.1
			8	M2	18.2 ± 10.0	220 ± 106	6.9 (4.0 - 10.0)	5.6
			8	M4	392.9 ± 133.7	4589 ± 1221	7.0 (4.0 - 10.0)	102.7
			8	M5	122.7 ± 42.6	1917 ± 498	8.8 (4.0 - 10.0)	59.9
		300 mg，7 日目	8	クエチアピン	434.4 ± 184.2	4912 ± 1996	4.0 (3.9 - 10.0)	—
			8	M1	11.4 ± 1.8	191 ± 18	4.0 (3.9 - 10.0)	5.9
			8	M2	22.3 ± 13.6	257 ± 116	6.0 (3.9 - 12.0)	6.6
			8	M4	461.2 ± 130.3	5237 ± 1452	6.0 (3.9 - 10.0)	112.6
			8	M5	202.2 ± 48.9	3202 ± 715	6.0 (3.9 - 10.0)	96.2
CL-0006	50 mg 錠 3 錠	150 mg（定常状態）	16	クエチアピン	119.3 ± 65.2	1339 ± 566	4.0 (2.0 - 10.0)	—
			16	M1	5.3 ± 1.3	78 ± 12	4.0 (4.0 - 8.0)	8.0
			16	M2	7.5 ± 1.9	100 ± 33	4.0 (2.0 - 10.0)	7.7
			16	M4	157.0 ± 53.1	1632 ± 337	4.0 (1.0 - 8.0)	126.1
			16	M5	49.4 ± 12.1	779 ± 144	4.0 (2.0 - 10.0)	82.6
	150 mg 錠 1 錠		16	クエチアピン	139.3 ± 48.8	1343 ± 291	6.0 (2.0 - 12.0)	—
			16	M1	5.4 ± 1.1	79 ± 11	4.0 (4.0 - 6.0)	7.5
			16	M2	9.1 ± 3.4	103 ± 37	6.0 (2.0 - 12.0)	7.6
			16	M4	172.1 ± 54.2	1640 ± 232	4.0 (2.0 - 6.0)	120.5
			16	M5	53.4 ± 12.0	796 ± 140	4.0 (4.0 - 10.0)	79.2

平均値 ± SD　ただし，t_{max} は中央値（最小値 - 最大値），AUC 比は平均値

a：分子量補正した値を用いて算出

b：非高齢者の第 I 相試験［CL-0009，CL-0001］と比べて緩徐な漸増スケジュールでグループ 1 を，非高齢者と同様の漸増スケジュールでグループ 2 を実施した。

Source：CL-0009（5.3.3.2-1）表 12.2.2，CL-0001（5.3.3.2-3）表 12.2.2，CL-0002（5.3.3.3-1）表 12.2.2，PK-0002（5.3.3.3-2）表 4.1～4.4，CL-0006（5.3.1.2-3）表 12.2.6～12.2.10，PK-0006（5.3.5.3-3）表 5

2.7.2.3.2 内因性要因

2.7.2.3.2.1 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 60 kg に補正したときの C_{max} 及び AUC_{24h} は男女で大きな違いはなかった（表 2.7.2- 27）。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。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）。

表 2.7.2- 27　　男女別の血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ（本剤 50 mg 投与 1 日目）

パラメータ		男性被験者 N=21	女性被験者 N=9
C_{max} (ng/mL)	体重補正前	28.8 ± 15.3	36.1 ± 16.5
	体重補正後	33.8 ± 18.3	37.6 ± 16.1
AUC_{24h} (ng·h/mL)	体重補正前	354 ± 163	448 ± 135
	体重補正後	416 ± 193	470 ± 143
体重（kg）		70.7 ± 10.5	63.7 ± 10.9

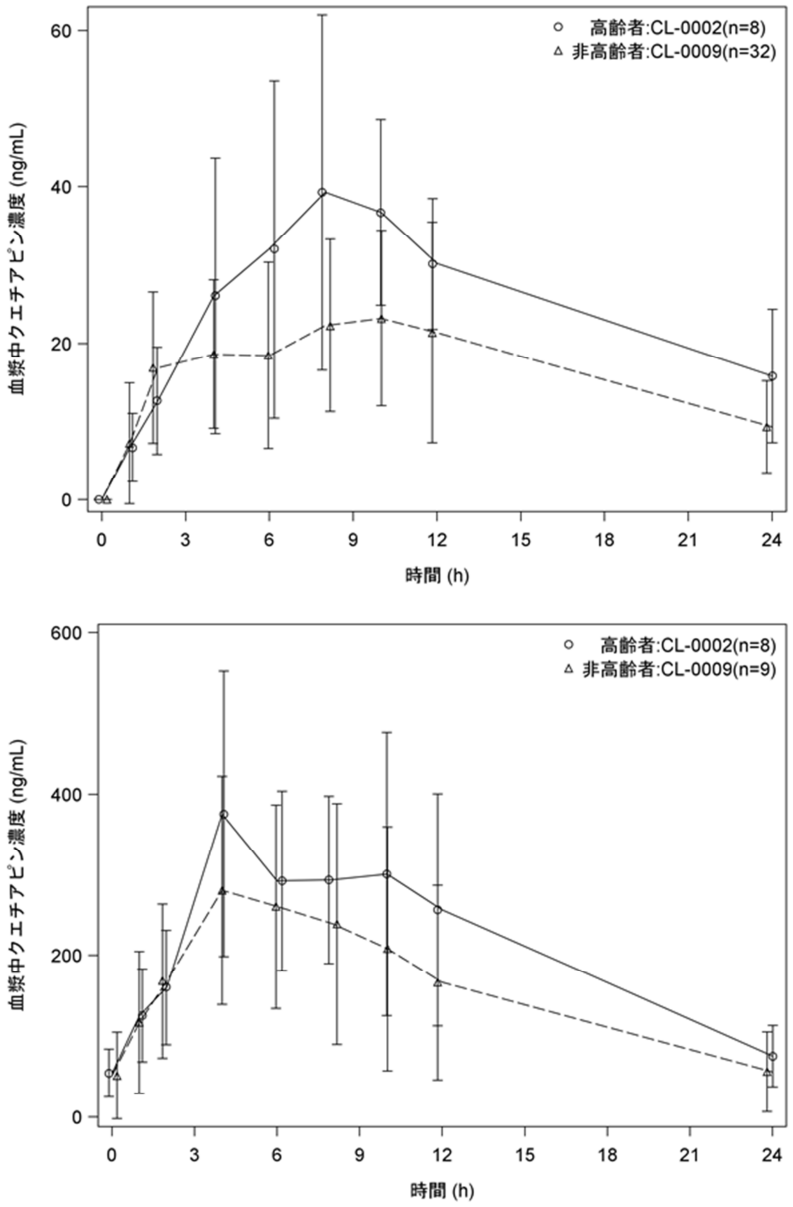
平均値 ± SD

Source：PK-0006（5.3.5.3-3）表 1

2.7.2.3.2.2 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。非高齢者及び高齢者での，本剤 50 mg 投与 1 日目及び 300 mg 投与 7 日目の投与後 24 時間までの血漿中クエチアピン濃度推移を図 2.7.2- 4 に示す。高齢者の血漿中クエチアピン濃度は本剤 50 mg 投与 1 日目，300 mg 投与 7 日目ともに非高齢者よりも高く推移した。なお，本剤 50 mg 投与 1 日目の非高齢者データは第 I 相試験［CL-0009］の 150 mg，300 mg 及び 600 mg 群における本剤 50 mg 投与 1 日目のデータを併合した（N=32）。

図 2.7.2- 4　　血漿中クエチアピン濃度推移（上：50 mg 投与 1 日目，下：300 mg 投与 7 日目）



平均値 ± SD
Source：PK-0006（5.3.5.3-3）図 2

本剤 300 mg 投与 7 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は非高齢者よりも高齢者で高値であった。体重 60 kg に補正したときの C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は，補正前と比較して非高齢者と高齢者で値の差が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（表 2.7.2- 28）。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。

表 2.7.2- 28　　非高齢者と高齢者における血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ（本剤 300 mg 投与 7 日目）

パラメータ		非高齢者 N=9	高齢者 N=8
C_{max} (ng/mL)	体重補正前	313.8 ± 150.6	434.4 ± 184.2
	体重補正後	343.6 ± 163.2	422.8 ± 164.1
AUC_{24h} (ng·h/mL)	体重補正前	3728 ± 2159	4912 ± 1996
	体重補正後	4169 ± 2559	4830 ± 1993
体重（kg）		67.2 ± 6.6	60.2 ± 13.2
年齢 [a]（最小値～最大値）（歳）		38（22～58）	69（65～77）

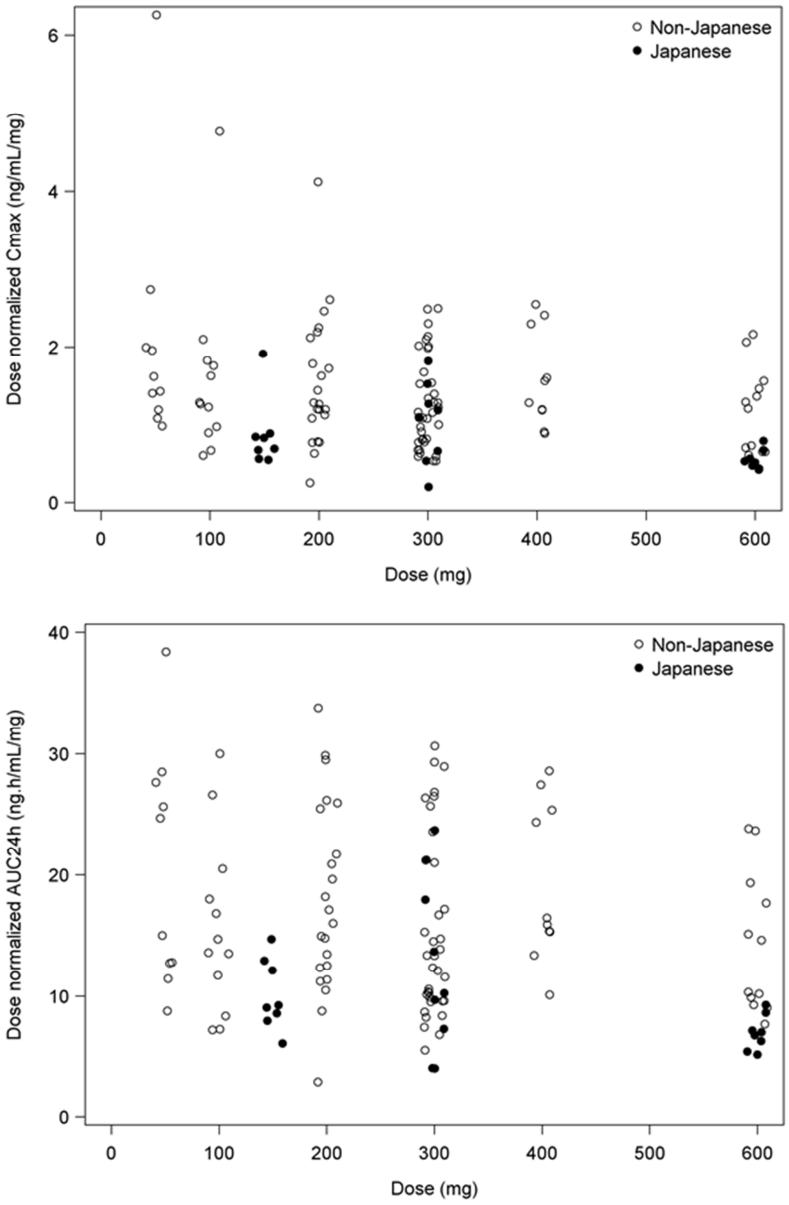
平均値 ± SD，a：平均値

Source：PK-0006（5.3.5.3-3）表 2

2.7.2.3.2.3　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における C_{max} 及び AUC_{24h} の用量補正した個別値の分布をそれぞれ視覚的に比較した（図 2.7.2- 5）。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。

図 2.7.2- 5　　日本人と外国人での用量補正した血漿中クエチアピンの C_{max}（上）及び AUC_{24h}（下）



Source：PK-0006（5.3.5.3-3）図 4

なお，クエチアピンの吸収・分布・代謝・排泄に関する以下の知見からも，明確な民族間差を示すような特性は得られていない。

クエチアピンの吸収過程に関して，現在までにクエチアピンの取り込みトランスポーターの関与を示す知見は得られていない。第 I 相試験［CL-0009］の結果から，クエチアピンの薬物動態は予定している推奨用量（300 mg/日）までおおむね用量比例性を示すことからも，クエチアピンの吸収過程における輸送担体の寄与は小さいと考えられた。また，外国人統合失調症患者に ^{14}C-ク

エチアピン 150 mg（100 μCi）を単回経口投与したマスバランス試験の結果，クエチアピン未変化体の糞中排泄率は投与量の 0.5%とごく微量であった（セロクエル錠インタビューフォーム第 25 版）ことから，クエチアピンの吸収過程における排出トランスポーターの寄与は小さいと考えられた。以上よりクエチアピンは主に受動拡散によって吸収されると考えられた。

分布に関する知見としては，クエチアピンのヒト血漿蛋白結合率は 83.0%であり（セロクエル錠初回申請資料概要），ヒト血清アルブミンに対するクエチアピンの結合率は 63.8%であり，主な結合蛋白はアルブミンであると考えられた。

代謝過程に関する知見として，ヒト肝ミクロソーム及び CYP3A4 発現系による ^{14}C-クエチアピン *in vitro* 代謝生成物の検討から，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 であることが示されている（セロクエル錠初回申請資料概要）。ヒト肝臓 CYP3A4 の発現量には 50 倍以上の大きな個人差があると報告されている[Eichelbaum, 2001]が，CYP3A4 の活性に民族差はないことが示唆されている[Myrand, 2008]。

排泄に関する知見として，外国人統合失調症患者に ^{14}C-クエチアピン 150 mg（100 μCi）を単回経口投与したマスバランス試験の結果，クエチアピン未変化体の尿中排泄率は投与量の 0.5%未満であった（セロクエル錠インタビューフォーム第 25 版）。日本人健康成人男性にクエチアピン IR 錠を単回経口投与した第 I 相試験においても，尿中クエチアピン未変化体濃度は検出されなかった（セロクエル錠インタビューフォーム第 25 版）ことからも，クエチアピン未変化体の尿中排泄に民族差はないと考えられた。

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。

2.7.2.3.2.4　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）。

2.7.2.3.3　外因性要因

2.7.2.3.3.1　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。

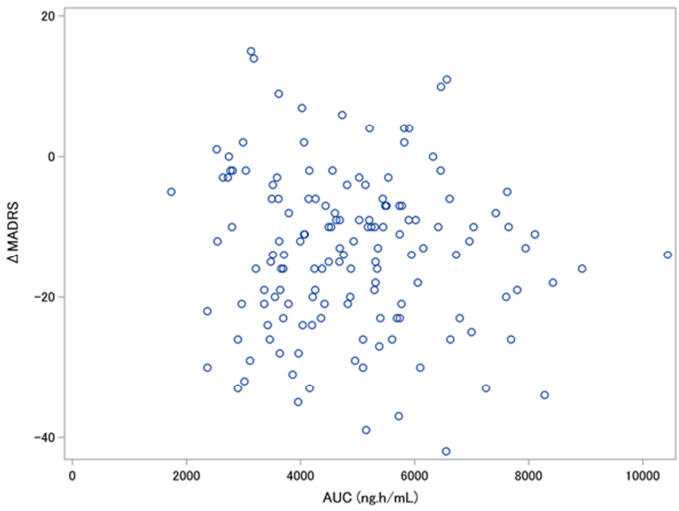
ヒトにおけるクエチアピンの代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 である。非高齢健康成人にクエチアピン IR 錠 25 mg/日と強い CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 200 mg/日を併用したときの，単独投与に対する血漿中クエチアピンの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%CI）はそれぞれ 3.35（2.51～4.47）及び 6.22（4.93～7.83）であり，クエチアピンの薬物動態は強い CYP3A4 阻害剤の影響を受けることが示された（セロクエル錠一年データ追加申請資料概要）。クエチアピン IR 錠と同一有効成分を有する本剤もクエチアピン IR 錠と同様に強い 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（表 2.7.2- 10）。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。

2.7.2.3.4　曝露量－反応関係

2.7.2.3.4.1　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 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（図 2.7.2- 6）。

図 2.7.2- 6　　治療期 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）とクエチアピンの推定 AUC との関係

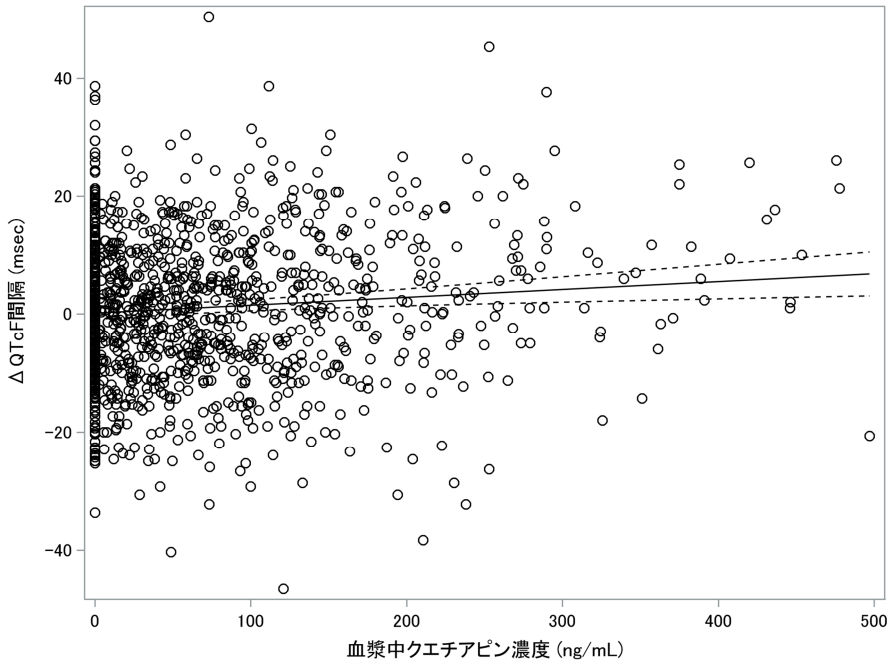


Source：PK-0005（5.3.3.5-1）Figure 1

2.7.2.3.4.2　曝露量と QTc 間隔の関係

製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］の第 9 及び 13 日，第 II 相試験［CL-0005］の 6 週，第 II/III 相試験［CL-0021］の 8 及び 28 週，高齢者試験［CL-0022］の 8 及び 28 週及び製剤切替試験［CL-0023］の 8，12，16 及び 20 週のデータを併合し，血漿中薬物（クエチアピン，代謝物 M1，M2，M4 及び M5）濃度と QTcF 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（添付資料番号 5.3.5.3-3）。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（図 2.7.2- 7 及び表 2.7.2- 29）。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）。

図 2.7.2- 7　　ΔQTcF と血漿中クエチアピン濃度の関係（28 週までのデータ）



Source：PK-0006（5.3.5.3-3）図 5

表 2.7.2- 29　　クエチアピン及び代謝物（M1，M2，M4 及び M5）濃度の ΔQTcF 間隔への影響

対象		推定値	P 値	95%信頼区間
クエチアピン	切片	0.146	0.791	(−0.935, 1.23)
	傾き	0.0133	0.002	(0.00493, 0.0216)
M1	切片	1.02	0.117	(−0.256, 2.30)
	傾き	0.0102	0.936	(−0.240, 0.260)
M2	切片	0.446	0.419	(−0.637, 1.53)
	傾き	0.111	0.038	(0.00645, 0.216)
M4	切片	0.0876	0.876	(−1.01, 1.19)
	傾き	0.0112	0.002	(0.00416, 0.0182)
M5	切片	0.533	0.381	(−0.661, 1.73)
	傾き	0.0105	0.178	(−0.00478, 0.0258)

Source：PK-0006（5.3.5.3-3）表 6

2.7.2.4　特別な試験

なし。

2.7.2.5　参考文献

Eichelbaum M, Burk O. CYP3A genetics in drug metabolism. Nat Med. 2001;7(3):285-7.

Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, Lin X, Tzeng RY, Teng CH, et al. Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(3):347-61.

Nyberg S, Jucaite A, Takano A, Kågedal M, Cselényi Z, Halldin C, et al. Norepinephrine transporter occupancy in the human brain after oral administration of quetiapine XR. Int J Neuropsychopharmacol. 2013;16(10):2235-44.

2.7.2.6　付録

なし。