目次

2.7.3　臨床的有効性 2
2.7.3.1　背景及び概観 3
2.7.3.1.1　試験の概要 3
2.7.3.1.2　試験方法の概観 4
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 14
2.7.3.2.1　第 II/III 相試験［CL-0021］ 14
2.7.3.2.2　高齢者試験［CL-0022］ 15
2.7.3.2.3　製剤切替試験［CL-0023］ 15
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.3.3.1　試験対象集団 16
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 23
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 50
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 54
2.7.3.4.1　用法・用量の設定根拠 54
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 55
2.7.3.6　参考文献 55
2.7.3.7　付録 55

2.7.3 臨床的有効性

本項で使用した略号の定義一覧を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1 略号の定義一覧

略号及び用語	定義
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	信頼区間
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）
FAS	最大の解析対象集団
$HAM\text{-}D_{17}$	Hamilton depression scale：ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版
LOCF	last observation carried forward
MADRS	Montgomery-Åsberg depression rating scale：Montgomery-Åsberg うつ病評価尺度
M.I.N.I.	mini-international neuropsychiatric interview：精神疾患簡易構造化面接法
MMRM	mixed-effect models for repeated measures：反復測定混合効果モデル
OC	observed cases：欠測値を補完しない観測データ

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 試験の概要

クエチアピンフマル酸塩の徐放性製剤（以下，本剤又は FK949E）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（表 2.7.3-2）。また，大うつ病性障害を対象とした第 II 相試験［CL-0005］及び海外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海外第 III 相試験［D144CC00002］は参考資料とした（表 2.7.3-3）。

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，Montgomery-Åsberg うつ病評価尺度（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。高齢者試験［CL-0022］では，65 歳以上の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 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。

表 2.7.3-2　　臨床的有効性を評価した臨床試験一覧（評価資料）

試験名 ［試験番号］	目的	デザイン	用法・用量	投与期間	患者数[a]	添付資料番号
第 II/III 相試験 ［CL-0021］	治療 I 期 有効性 安全性 薬物動態	プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験	本剤 300 mg/日[b] 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に経口投与	8 週	430[c]	5.3.5.1-1 （28 週時） 5.3.5.1-1.1 （治験終了時）
	治療 II 期 安全性 有効性 薬物動態	非盲検[d]	本剤 150 又は 300 mg/日を 1 日 1 回就寝前に経口投与[d]	44 週	373[e]	
高齢者試験 ［CL-0022］	安全性 有効性 薬物動態	非盲検	本剤 150 又は 300 mg/日を 1 日 1 回就寝前に経口投与	52 週	19	5.3.5.2-1 （28 週時） 5.3.5.2-1.1 （治験終了時）
製剤切替試験 ［CL-0023］	有効性 安全性 薬物動態	非盲検，無作為化，クロスオーバー	本剤 150 又は 300 mg/日を 1 日 1 回就寝前に経口投与	20 週	22	5.3.5.2-2

a：最大の解析対象集団（FAS）を示す。　b：試験開始時の用量には，本剤 150 mg/日が含まれていたが，治験実施計画の変更により，本剤 150 mg への割付を中止した。　c：割付を中止した治療 I 期の 150 mg 群 74 例を含めた。　d：最初の 4 週間を移行期とし，治療 I 期のデザイン及び用法・用量を継続した。　e：治療 I 期又は治療 II 期での本剤投与例の合計での FAS を示す。

表 2.7.3-3　　臨床的有効性を評価した臨床試験一覧（参考資料）

試験名 ［試験番号］	目的	対象	デザイン	用法・用量	投与期間	患者数[a]	添付資料番号
第 II 相試験 ［CL-0005］	有効性 安全性 薬物動態	大うつ病性障害	プラセボ対照, 無作為化，二重盲検, 並行群間比較試験	本剤 50，150，300 mg/日又はプラセボを就寝前に経口投与	6 週	172	5.3.5.4-1
海外第 III 相試験 ［D144CC00002］	有効性 安全性	双極性障害患者の大うつ病エピソード	プラセボ対照, 無作為化，二重盲検, 並行群間比較試験	本剤 300 mg/日又はプラセボを夜に経口投与	8 週	277	5.3.5.1-2

a：［CL-0005］では FAS，［D144CC00002］では ITT population を示す。

2.7.3.1.2　試験方法の概観

2.7.3.1.2.1　試験デザイン

有効性を評価した臨床試験デザインの概略を表 2.7.3-4 に示す。

有効性を評価した主要な試験は第 II/III 相試験［CL-0021］である。第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 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。治療 I 期では，本剤の有用性を確実かつ効率的に確認するため，対照薬にプラセボを使用した。高齢者試験［CL-0022］は非盲検試験，製剤切替試験［CL-0023］は非盲検，無作為化，クロスオーバー試験として実施した。

表 2.7.3-4　　試験デザインの概略

試験名［試験番号］	第 II/III 相試験［CL-0021］		高齢者試験 ［CL-0022］	製剤切替試験 ［CL-0023］
	治療 I 期	治療 II 期		
試験デザイン	二重盲検 無作為化 並行群間比較	非盲検[a]	非盲検	非盲検 無作為化 クロスオーバー
対照薬	プラセボ	－	－	－

a：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。

2.7.3.1.2.2　用法・用量及び投与期間

有効性を評価した臨床試験の用法・用量及び投与期間を表 2.7.3-5 に示し，各試験での投与群又はベースラインのクエチアピン服用量ごとの用量及び投与期間の詳細を表 2.7.3-6，表 2.7.3-7 及び表 2.7.3-8 に示す。

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，本剤の双極性障害におけるうつ状態に対する推奨用量を検討した。

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

- 本剤とクエチアピン IR 錠の同一用量投与時の AUC は同程度と考えられた。
  統合失調症（統合失調感情障害，双極性障害を含む）患者を対象とした海外薬物動態比較試験［5077IL/0097］の結果より，本剤（300 mg，1 日 1 回）とクエチアピン IR 錠（150 mg，1 日 2 回）の AUC は同程度であった。
- クエチアピンの薬物動態は民族間差の影響を受けないと考えられた。
  健康成人及び統合失調症患者にクエチアピン IR 錠を投与したときのクエチアピンの薬物動態は，日本人と外国人で類似していた［セロクエル 25 mg 錠及び同 100 mg 錠（IR 錠）の資料概要（統合失調症）へ項 337 頁］。また，本剤における第 I 相試験［CL-0009］，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］の比較より，定常状態におけるクエチアピンの薬物動態は個体差が大きいものの，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　民族差の検討）。

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

- 海外（米国及び英国）の本剤及びクエチアピン IR 錠の添付文書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は，各々の適応症において両剤でほぼ同じであった。
- 国内と海外（米国及び英国）のクエチアピン IR 錠の添付文書において，統合失調症に対する推奨用量はほぼ同じであった。

以上のことから，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，双極性障害の大うつ病エピソードを対象とした第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期では，以下を参考に海外と同様に 300 mg/日を推奨用量として設定した。

- 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，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。

なお，試験実施中に割付を中止した 150 mg/日については，FK949E 錠の製剤規格を踏まえて，検討用量として設定した。

治療 I 期の投与の開始にあたり，国内で実施した大うつ病性障害患者を対象とした第 I 相試験［CL-0009］で安全性が確認された 2 日ごとの漸増法を設定した。300 mg 群では最初の 2 日間は 50 mg/日とし，次の 2 日間に 150 mg/日とし，その後 300 mg/日とした。また，安全性に配慮し離脱症状等を確認するため，300 mg 群では治療 II 期に移行せずに治験を終了した場合，1 週間の漸減期を設定し 150 mg/日投与を行った。投与期間については，「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬食審査発 1116 第 1 号，平成 22 年 11 月 16 日付）」（以下，抗うつ薬のガイドラインと略す）を参考とし，また，海外第 III 相試験［D144CC00002］で 8 週間投与での有効性が確認されていることから，治療 I 期の投与期間は 8 週間とした。治療 II 期では，最初の 4 週間を移行期とし，治療 I 期の用法・用量を継続した。その後の 1 週間を用量調整期とし，本剤投与群では，安全性に配慮するため，より低い用量である 150 mg/日を開始用量とした。なお，治療 I 期でのプラセボ群では 50 mg/日を 2 日間投与し，150 mg/日に増量した。継続投与期では，増量規定を満たした患者を 300 mg/日へ増量することとした。また，治療 I 期と同様に離脱症状等を確認するため，治療 II 期に移行し，治療期 14 週若しくは 16 週時に 300 mg/日へと増量し，その後 300 mg/日で治験薬の服薬を終了した場合，1 週間の漸減期を設定した。治療期（治療 I 期 + 治療 II 期）全体の投与期間を，「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（薬審第 592 号，平成 7 年 5 月 24 日付）」に基づき，52 週間と設定するために，治療 II 期は 44 週間とした。

高齢者試験［CL-0022］では，第 II/III 相試験［CL-0021］と同様に 150 mg/日又は 300 mg/日を投与することとした。漸増法については，国内で実施した高齢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］において，非高齢大うつ病性障害患者を対象とした第 I 相試験［CL-0009］と同様の 2 日ごとの漸増方法で，300 mg/日までの投与を行った結果，有害事象の種類，程度及び転帰について非高齢者に比べて問題となるような違いは認められず，高齢者においても，非高齢者と同様の漸増方法にて投与することに問題はないと考えられた。投与開始時の 2 日間を漸増期とし，ベースラインのクエチアピンの服用量に従って開始用量を 50 mg/日又は 150 mg/日とし，ベースラインのクエチアピン用量が 300 mg/日であった患者は開始用量を 150 mg/日とし，3 日目に 300 mg/日へ増量した。治療期 3～52 週では，増量規定又は減量規程に該当した場合，増量及び減量可能とした。また，第 II/III 相試験［CL-0021］と同様に漸減期を設定した。投与期間の設定理由は第 II/III 相試験［CL-0021］の治療期（第 I 期 + 第 II 期）全体と同様であった。

製剤切替試験［CL-0023］では，投与量は第 II/III 相試験［CL-0021］での投与量の設定根拠をもとに設定した。治療期中の用量は原則，300 mg/日を維持することとしたが，患者の安全性を考慮し，治療 I 期では減量規定に基づき，治療期 4 週来院時までに 150 mg/日への減量を可能とした。漸増法及び漸減期の設定理由も第 II/III 相試験［CL-0021］及び高齢者試験［CL-0022］と同様であった。投与期間については，原則として 300 mg/日を一定期間投与し，症状が安定した患者を対象とするため，治療 I 期では治験薬投与開始後及び増量後の患者の安全性を考慮し，300 mg/日からの

減量を問題なく実施できる期間として 4 週間を設定した。治療 II 期は，治療 I 期で投与量決定後，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。

本剤の投与方法は，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，すべての試験で就寝前投与とした。

表 2.7.3-5　　用法・用量及び投与期間の概略

試験名［試験番号］	第 II/III 相試験［CL-0021］		高齢者試験［CL-0022］	製剤切替試験［CL-0023］
	治療 I 期	治療 II 期		
用法・用量	本剤 300 mg/日又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に経口投与	本剤 150 又は 300 mg/日を 1 日 1 回就寝前に経口投与	本剤 150 又は 300 mg/日を 1 日 1 回就寝前に経口投与	本剤 150 又は 300 mg/日を 1 日 1 回就寝前に経口投与
投与期間	8 週	44 週	52 週	20 週

表 2.7.3-6　　第 II/III 相試験［CL-0021］での用量及び投与期間

投与群	治療 I 期（8 週）			治療 II 期（44 週）				漸減期
	漸増期		維持期	移行期	用量調整期		継続投与期	
	1, 2 日	3, 4 日	5 日～8 週	4 週	1, 2 日	3～7 日	39 週	1 週
プラセボ群	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	50 mg/日	150 mg/日	150 又は 300 mg/日（増量及び減量）	150 mg/日 [a]
150 mg 群	50 mg/日	150 mg/日	150 mg/日	150 mg/日	150 mg/日			
300 mg 群	50 mg/日	150 mg/日	300 mg/日	300 mg/日				

割付を中止した 150 mg 群を含む
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

表 2.7.3-7　　高齢者試験［CL-0022］での用量及び投与期間

ベースラインのクエチアピン服用量	漸増期	治療期		漸減期
	1, 2 日	3 日～2 週	3～52 週	1 週
服用なし 50 mg/日未満	50 mg/日	150 mg/日	150 又は 300 mg/日（増量及び減量）	150 mg/日 [a]
50 mg/日以上 300 mg/日未満	150 mg/日	150 mg/日		
300 mg/日	150 mg/日	300 mg/日		

a：治療期終了時に 300 mg/日を投与していた患者のみ

表 2.7.3-8　　製剤切替試験［CL-0023］での用量及び投与期間

ベースライン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
	漸増期	治療期				
	1, 2 日	3, 4 日	5 日～4 週	5～12 週	13～20 週	1 週
服用なし 50 mg/日未満	50 mg/日	150 mg/日 [a]	150 又は 300 mg/日	150 又は 300 mg/日 50 mg 錠先行群：治療 II 期 50 mg 錠，治療 III 期 150 mg 錠を使用 150 mg 錠先行群：治療 II 期 150 mg 錠，治療 III 期 50 mg 錠を使用		150 mg/日 [b]
50 mg/日以上 300 mg/日以下	150 mg/日	150 又は 300 mg/日				

a：漸増期に含まれる　b：治療期終了時に 300 mg/日を投与していた患者のみ

2.7.3.1.2.3　対象患者

主な選択基準を表 2.7.3-9 に示す。

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精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（解説改訂）（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）と精神疾患簡易構造化面接法（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，ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版（$HAM\text{-}D_{17}$）の合計スコアが 20 点以上かつ $HAM\text{-}D_{17}$ 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。

表 2.7.3-9　　主な選択基準

試験名 ［試験番号］	第 II/III 相試験［CL-0021］	高齢者試験［CL-0022］	製剤切替試験［CL-0023］
対象患者	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		
	$HAM\text{-}D_{17}$ の合計スコアが 20 点以上かつ $HAM\text{-}D_{17}$ 抑うつ気分のスコアが 2 点以上である患者	－	－
年齢	20 歳以上 65 歳未満	65 歳以上	20 歳以上 65 歳未満
入院・外来	不問（前観察期，治療 I 期中[a]の入院・外来の変更は不可，治療 II 期中の外来から入院への変更は不可）	－	不問（前観察期，治療期中の入院・外来の変更は不可）

a：治療 II 期に移行しない場合は漸減期，後観察期も含む。

主な除外基準を表 2.7.3-10 に示す。これらの項目は，双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とし，有効性評価に適格な患者を選別するために設定した。

表 2.7.3-10　　主な除外基準

主な除外基準	除外理由
・ 双極性障害以外の DSM-IV-TR の I 軸の疾患を合併している若しくは同意取得前 6 カ月以内に既往がある患者 ・ 現在の精神状況に大きな影響を与えていると考えられる DSM-IV-TR の II 軸の疾患を合併している患者	双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とし，他の精神神経系の疾患の合併若しくは既往を排除するため
・ ヤング躁病評価尺度合計スコアが 13 点以上の患者 ・ 同意取得前 12 カ月以内に 9 回以上の気分エピソードが認められた患者 ・ 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，効果がないと治験担当医師に判断された患者 ・ 現在の大うつ病エピソードが同意取得前 12 カ月を超えて続いている，若しくは 4 週間未満の患者 [a]	有効性評価に適格な患者を選別するため
・ クエチアピンへの反応性がないと治験担当医師が判断する患者 ・ 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 [b] ・ 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 [b]	評価に及ぼす影響を排除するため

a：製剤切替試験［CL-0023］では現在の大うつ病エピソードが 4 週間未満の患者　b：第 II/III 相試験［CL-0021］のみでの除外基準

2.7.3.1.2.4　併用禁止薬，条件付併用可能薬及び併用禁止療法

本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため併用禁止薬，条件付併用可能薬及び併用禁止療法を設定した（表 2.7.3-11）。

表 2.7.3-11　　併用禁止薬，併用禁止療法及び条件付併用可能薬・療法

併用禁止薬	第 II/III 相試験［CL-0021］ ・前観察期開始前の一次登録以降，後観察期終了まで併用禁止とした。 抗てんかん薬，抗不安薬，睡眠薬，鎮静薬（ラモトリギン，バルプロ酸ナトリウム，条件付併用可能薬は除く）／CYP3A4 阻害剤若しくは誘導剤／MAO 阻害剤／精神刺激薬／抗パーキンソン病薬（条件付併用可能薬は除く）／脳循環・代謝改善薬／抗認知症薬／食欲抑制薬／アドレナリン ・前観察期開始前の一次登録までに 42 日以上の休薬期間を設け，後観察期終了まで併用禁止とした。 抗精神病薬のデポ剤（フルフェナジンデカン酸エステル，ハロペリドールデカン酸エステル，リスペリドン） ・治療 I 期開始前の二次登録までに 7 日以上の休薬期間を設け，後観察期終了まで併用禁止とした。 気分安定薬[a]（炭酸リチウム製剤，バルプロ酸ナトリウム）／ラモトリギン／抗精神病薬／抗うつ薬 高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］ ・同意取得の 28 日以上前から継続してクエチアピン 300 mg/日以下を服用している場合の休薬は不要であるが，前観察期開始日以降，治療期開始日前日まで，用法・用量の変更は不可とした。また，治療期開始日当日はクエチアピンを服用しないものとし，治療期開始日以降，後観察期終了まで併用禁止とした。 ・前観察期開始日以降，後観察期終了まで併用禁止とした。 1. 抗精神病薬(同意取得の 28 日以上前から継続して服用しているクエチアピンは除く)，抗うつ薬 2. 気分安定薬（炭酸リチウム製剤，バルプロ酸ナトリウム)，ラモトリギンのうち 2 剤以上を服用している場合，いずれか 1 剤を除いた残りの薬剤 3. アドレナリン ・前観察期開始日までに 7 日以上の休薬期間を設け，後観察期終了まで併用禁止とした。 抗てんかん薬，抗不安薬，睡眠薬，鎮静薬（ラモトリギン，バルプロ酸ナトリウム，条件付併用可能薬は除く）／CYP3A4 阻害剤若しくは誘導剤／MAO 阻害剤／精神刺激薬／抗パーキンソン病薬（条件付併用可能薬は除く）／脳循環・代謝改善薬／抗認知症薬／食欲抑制薬 ・前観察期開始日までに 49 日以上の休薬期間を設け，後観察期終了まで併用禁止とした。 抗精神病薬のデポ剤（フルフェナジンデカン酸エステル，ハロペリドールデカン酸エステル，リスペリドン）
併用禁止療法	・電気けいれん療法 第 II/III 相試験［CL-0021］では，前観察期開始前の一次登録までに 76 日以上の療法休止期間を設け，後観察期終了まで併用禁止とした。高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］では，前観察期開始日までに 83 日以上の療法休止期間を設け，後観察期終了まで併用禁止とした。
条件付併用可能薬・療法	第 II/III 相試験［CL-0021］ ・抗不安薬 ロラゼパムのみ前観察期開始前の一次登録の 14 日以上前より継続している場合は併用可能とした。投与量は，承認用量の 1 日最大投与量までとし，一次登録以降治療 I 期終了（治療 II 期に移行しない場合は漸減期，後観察期も含む）までは用法・用量の変更は不可とした。治療 II 期以降では，承認用量の 1 日最大投与量以下の範囲内での用量調節は可能とした。 ・睡眠薬 前観察期開始前の一次登録の 14 日以上前より継続している以下の睡眠薬のうち，不眠に対して 1 剤のみ併用可能とした。投与量は，承認用量の 1 日最大投与量までとし，一次登録以降治療 I 期終了（治療 II 期に移行しない場合は漸減期，後観察期も含む）までは用法・用量の変更不可とした。治療 II 期以降は，承認用量の 1 日最大投与量以下の範囲内で用量調節可能とした。ただし，有効性評価日の前日若しくは当日については，有効性評価 8 時間以上前に服用することとした。

	ゾピクロン，トリアゾラム，エスゾピクロン[b] ・抗コリン薬（抗パーキンソン病薬） 錐体外路症状発現への対処を目的に使用する以下の薬剤のうち，1 剤のみ併用可能。ただし，予防的投与は行わないこととした。 トリヘキシフェニジル塩酸塩，プロフェナミン，ビペリデン，メチキセン塩酸塩，ピロヘプチン塩酸塩，マザチコール塩酸塩水和物 ・精神療法 前観察期開始前の一次登録の 76 日以上前より継続している場合は，併用可能とした。ただし，治療 I 期終了（治療 II 期に移行しない場合は漸減期，後観察期も含む）までは程度，頻度を変更しないこととした。 ・精神系に作用しない薬剤 前観察期開始前の一次登録時に服用している薬剤又は有害事象への対処を目的とする薬剤は併用可能とした。一次登録以降治療 I 期終了（治療 II 期に移行しない場合は漸減期，後観察期も含む）までは，有害事象が発現した場合又は症状の軽減等で当該薬剤が不要と判断された場合を除いて，用法・用量を変更しないこととした。治療 II 期以降は，承認用量の 1 日最大投与量以下の範囲内での用量調節可能とした。 高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］ ・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 前観察期開始日の 14 日以上前より現在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，前観察期開始日以降，治験期間中の用法・用量の変更は不可とした。ただし，リチウムは薬物血中濃度モニタリングで血中濃度を維持しながら用量を調節することとした。 ・抗不安薬 ロラゼパムのみ前観察期開始日の 14 日以上前より継続している場合に限り，併用可能とした。なお，承認用量の 1 日最大投与量以下の範囲内での用量調節可能とした。 ・睡眠薬 前観察期開始日の 14 日以上前より継続している以下の睡眠薬のうち，不眠に対して 1 剤のみ併用可能とした。なお，承認用量の 1 日最大投与量以下の範囲内で用量調節可能とした。ただし，有効性評価日の前日若しくは当日については，有効性評価 8 時間以上前に服用することとした。 ゾピクロン，エスゾピクロン[c]，トリアゾラム ・抗コリン薬（抗パーキンソン病薬） 錐体外路症状発現への対処を目的に使用する以下の薬剤のうち，1 剤のみ併用可能とした。ただし，予防的投与は行わないこととした。 トリヘキシフェニジル塩酸塩，プロフェナミン，ビペリデン，メチキセン塩酸塩[c]，ピロヘプチン塩酸塩，マザチコール塩酸塩水和物 ・精神療法 前観察期開始日の 83 日以上前より継続している場合は，併用可能とした。 ・精神系に作用しない薬剤 前観察期開始時に服用している薬剤又は有害事象への対処を目的とする薬剤は併用可能とした。なお，承認用量の 1 日最大投与量以下の範囲内で用量調節可能とした。

a：カルバマゼピンは気分安定薬であるが，CYP3A4 誘導剤を参照し，前観察期開始前の一次登録以降併用禁止とした。　b：第 II/III 相試験［CL-0021］では，治験実施中に条件付併用可能薬として追加した。　c：高齢者試験［CL-0022］では条件付併用可能薬とせず，製剤切替試験［CL-0023］では条件付併用可能薬とした。

2.7.3.1.2.5　有効性評価項目

本剤の臨床試験で検討している有効性評価の指標を表 2.7.3-12 に示した。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 重症度（CGI-BP-S）及び CGI-BP 改善度（CGI-BP-C）を評価した。

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

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。また，海外にて実施されたプラセボ対照試験でも MADRS 合計スコアの平均変化量が主要評価項目として設定されている。

MADRS，HAM-D_{17}，CGI-BP-S 及び CGI-BP-C

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，海外にて実施されたプラセボ対照試験でも副次評価項目として設定されており，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。

表 2.7.3-12　　有効性評価指標一覧

試験名［試験番号］	第 II/III 相試験［CL-0021］		高齢者試験［CL-0022］	製剤切替試験［CL-0023］
	治療 I 期	治療 II 期		
MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量	◎	－	－	－
MADRS	△	○	○	○
HAM-D_{17}	△	○	○	○
CGI-BP-S	△	○	○	○
CGI-BP-C	△	○	○	○

◎：主要評価項目，△：副次評価項目（主要評価項目及び副次評価項目が定義された試験で表示），○：有効性評価項目

2.7.3.1.2.6　統計解析

有効性を評価した主要な試験である第 II/III 相試験［CL-0021］での解析を以下に示した。

主たる有効性解析対象集団

治療 I 期用治験薬を 1 回以上服用し，治療 I 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。

なお，治療 I 期と治療 II 期を併せた解析では，FK949E を 1 回以上服用し，FK949E 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 FAS とした。

主要評価項目の主要な解析

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ついて，投与前値を共変量，投与群及び，双極性障害診断（I 型／II 型）を固定効果とする以下のモデルを用いた共分散分析により本剤 300 mg とプラセボを比較した。

モデル

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 = 投与群 + 投与前値 + 双極性障害診断（I 型／II 型）

帰無仮説及び対立仮説は以下であらわされる。

H_0：$\mu_1 = \mu_2$

H_1：$\mu_1 \neq \mu_2$

ただし，μ_1，μ_2 はそれぞれ，プラセボ群，300 mg 群での，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た。

副次評価項目の解析

以下の集計については，欠測値を補完しない観測データ（observed cases：OC）を用いた解析及び last observation carried forward（LOCF）により欠測値を補完した解析を実施した。

MARDS 及び HAM-D_{17}

各評価時期における合計スコア及び項目ごとのスコアについて要約統計量（実測値，ベースラインからの変化量）を算出した。また，合計スコアにおける反応例（MADRS 及び 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反応例と定義した）及び MADRS 合計スコアにおける寛解例（MADRS 合計スコアが 12 以下である症例を寛解例と定義した）について，度数集計を行った。

CGI-BP-S 及び CGI-BP-C

各評価時期における Overall bipolar illness，Depression，Mania について実測値の要約統計量の算出及び度数集計を行った。

CGI-BP-S は，1（正常）から 7（最重症）の 7 段階で評価した。CGI-BP-C は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 反応例を 1（著明改善）又は 2（中等度改善）と定義した。

なお，高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］では，MARDS 及び HAM-D_{17} の各評価時期における合計スコア及び項目ごとのスコアについて要約統計量を算出した。CGI-BP-S 及び CGI-BP-C については第 II/III 相試験［CL-0021］と同様の解析を行った。更に，製剤切替試験［CL-0023］では，分散分析により 50 mg 錠投与と 150 mg 錠投与の有効性を比較した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　第 II/III 相試験［CL-0021］

..... 添付資料 5.3.5.1-1，5.3.5.1-1.1

治療 I 期（二重盲検期）の評価

双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に本剤 300 mg 又はプラセボを盲検下にて 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。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−10.1，300 mg 群で−12.6 であった。300 mg 群とプラセボ群のベースラインからの変化量の調整済み平均値の差［95%信頼区間（95% CI）］は−2.4（−4.7，−0.2）であり，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）。MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインでプラセボ群 30.8（6.4），300 mg 群 30.9（6.9）であり，治療 I 期最終時でプラセボ群 20.6（11.9），300 mg 群 18.2（11.2）であった。いずれの時期でも，300 mg 群の MADRS 合計スコアの平均値はプラセボ群よりも低値で推移した。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）の割合は，プラセボ群及び 300 mg 群のいずれも時期を追うごとに増加した。治療 I 期最終時では，プラセボ群 35.6%（63/177 例），300 mg 群 44.1%（79/179 例）であり，プラセボ群に比べ 300 mg 群での割合が高かった。MADRS 寛解例（MADRS 合計スコアが 12 以下である症例）の割合は，プラセボ群及び 300 mg 群のいずれも時期を追うごとに増加した。治療 I 期最終時ではプラセボ群 26.6%，300 mg 群 38.0%であり，プラセボ群に比べ 300 mg 群での割合が高かった。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（SD）は，プラセボ群−8.4（7.6），300 mg 群−10.1（7.6）であった。300 mg 群とプラセボ群のベースラインからの変化量の調整済み平均値の差（95% CI）は−1.7（−3.3，−0.1）であり，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=0.033，共分散分析）。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，プラセボ群及び 300 mg 群のいずれも時期を追うごとに増加し，治療 I 期最終時では，プラセボ群 38.4%（68/177 例），300 mg 群 43.6%（78/179 例）であった。CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の治療 I 期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は，プラセボ群−1.0（1.3），300 mg 群−1.2（1.3）であった。CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例（CGI-BP-C が「中等度改善」又は「著明改善」と判定された症例）の割合は，プラセボ群及び 300 mg 群のいずれも時期を追うごとに増加し，治療 I 期最終時ではプラセボ群 36.2%（64/177 例），300 mg 群 43.0%（77/179 例）であった。

治療期最終時（52 週）の評価

第 II/III 相試験［CL-0021］に参加し，8 週間の治療 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（SD）は，ベースライン（0 週）の 30.9（6.9）から 8 週時には 16.1（10.6）まで低下し，その後もスコア低下は維持され，52 週時では 9.1（8.7）であった。MADRS 反応例の割合は，300 mg + FK949E 投与例では，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%の範囲で推移した。MADRS 寛解例の割合は，300 mg + FK949E 投与例では，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（SD）は，300 mg + FK949E 投与例ではベースライン（0 週）の 23.0（3.0）から 8 週時には 11.5（6.6）まで低下し，その後もスコア低下は維持され，52 週時では 7.1（6.1）であった。HAM-D_{17} 反応例の割合は，300 mg + FK949E 投与例では，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%の範囲で推移した。CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の平均値（SD）は，300 mg + FK949E 投与例ではベースライン（0 週）の 4.4（0.8）から 8 週時には 3.2（1.2）に低下し，その後も緩やかに低下した。52 週時では 2.1（1.1）であった。CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例の割合は，300 mg + FK949E 投与例では 14 週時（50.3%）まで時期を追うごとに増加し，その後は 48.6%～52.0%の範囲で推移した。

2.7.3.2.2 高齢者試験［CL-0022］

..... 添付資料 5.3.5.2-1，5.3.5.2-1.1

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 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した。

MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインで 25.1（6.4），治療期最終時で 12.1（11.0）であった。MADRS 合計スコアの平均値は 20 週時まで経時的に低下し，52 週時までスコア低下が維持された。HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインで 19.3（4.9），治療期最終時で 8.7（8.0）であった。HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は 20 週時まで経時的に低下し，52 週時までスコア低下が維持された。CGI-BP-S（Overall bipolar illness）及び CGI-BP-S（Depression）の平均値はいずれも，16 週時まで経時的に低下し，52 週時まで低下が維持された。CGI-BP-C（Overall bipolar illness）及び CGI-BP-C（Depression）の平均値はいずれも，20 週時まで経時的に低下し，52 週時まで低下が維持された。CGI-BP-C（Overall bipolar illness，Depression）反応例の割合は，20 週時まで経時的に増加し，52 週時まで反応例の割合の増加が維持された。

治験薬投与量別の有効性を検討するため，ベースライン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/日への増量なしの 5 例，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。

2.7.3.2.3 製剤切替試験［CL-0023］

..... 添付資料 5.3.5.2-2

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。MADRS 合計スコアの平均値は，50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の両群とも時期を追うごとに低下する傾向がみられた。MADRS 合計スコアの 50 mg 錠投与時と 150 mg 錠投与時の調整済み平均値の差（95% CI）は−0.5（−3.4, 2.3）であり，同一用量を投与したとき製剤間で大きな差はなかった。HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は，50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の両群とも時期を追うごとに低下する傾向がみられた。HAM-D_{17} 合計スコアの 50 mg 錠投与時と 150 mg 錠投与時の調整済み平均値の差（95% CI）は 0.1（−1.7, 1.9）であり，製剤間で大きな差はなかった。CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の平均値は，50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の両群とも時期を追うごとに低下する傾向がみられた。CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の 50 mg 錠投与時と 150 mg 錠投与時の調整済み平均値の差（95% CI）は 0.1（−0.3, 0.4）であり，製剤間で大きな差はなかった。CGI-BP-C（Overall bipolar illness）の平均値は，50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の両群とも時期を追うごとに低下する傾向がみられた。CGI-BP-C（Overall bipolar illness）の 50 mg 錠投与時と 150 mg 錠投与時との調整済み平均値の差（95% CI）は−0.0（−0.5, 0.5）であり，製剤間で大きな差はなかった。CGI-BP-C が「中等度改善」又は「著明改善」と判定された症例を CGI-BP-C 反応例と定義したとき，50 mg 錠投与時の 150 mg 錠投与に対する CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例の割合のオッズ比（95% CI）は 1.48（0.27,8.27）であった。患者ごとの有効性について，一部の患者で治療 II 期及び治療 III 期の有効性に変化はみられたものの，治療 II 期前中止例の 2 例を除くすべての患者で，治験担当医師は 50 mg 錠と 150 mg 錠の製剤切り替えによる影響はなかったと判断した。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　患者の内訳及び解析対象集団

患者の内訳及び解析対象集団を表 2.7.3-13 に示す。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。

表 2.7.3-13　　患者の内訳及び解析対象集団

試験名［試験番号］	第 II/III 相試験［CL-0021］		高齢者試験［CL-0022］	製剤切替試験［CL-0023］
	治療 I 期	治療 I 期 ＋ 治療 II 期		
同意取得患者	659	－	34	25
前観察期用治験薬の投与	564	－	－	－
治療期用治験薬の投与	430	373	20	22
FAS	430	373	19	22
完了例	332	184	11	17
中止した患者	98	189	9	5
中止理由				
移行基準を満たさなかった	－	7	－	－
選択基準を満たさなかった／除外基準に抵触した	0	0	0	0
有害事象	30	66	6	1
効果不十分	12	17	0	0
対象疾患の悪化	10	9	2	0
エピソードの変化	5	8	0	0
同意の撤回	24	48	0	3
観察継続不能	7	13	0	1
計画書からの逸脱	5	3	0	0
その他	5	18	1	0
治療 II 期移行の同意取得	307	－	－	－

第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期 ＋ 治療 II 期は，治療 I 期又は治療 II 期での本剤投与例，FK949E を 1 回以上服用し，FK949E 投与開始後に有効性の評価項目が 1 項目でも測定されている患者の集団を FAS とした。

Source : CL-0021（5.3.5.1-1，5.3.5.1-1.1）Table A12.1.1.1.1，Table A12.1.1.3.2.1，Table A12.1.1.3.4.1，Table A12.1.1.3.5.1，Table B12.1.1.1.1，Table B12.1.1.2.1.1，Table B12.1.1.5.6，Table B12.1.1.5.7，CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.1.1，Table 12.1.1.3.1，Table 12.1.1.4.1，Table 12.1.1.4.2，CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.1.1.1，Table 12.1.1.3，Table 12.1.1.4，Table 12.1.1.7，Table 12.1.1.9，Table 12.1.1.12，Table 12.1.1.14，Table 12.1.1.17，Table 12.1.1.32，Table 12.1.1.38

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及び有効性評価指標の基準値

第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 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（表 2.7.3-14）。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（表 2.7.3-15）。

表 2.7.3-14　　患者背景（治療 I 期［CL-0021］，FAS）

			プラセボ群 n=177	FK949E 150 mg 群 n=74	FK949E 300 mg 群 n=179	合計 n=430
年齢（歳）（同意取得時）	平均値（SD）		38.8 (11.0)	39.2 (10.2)	38.1 (11.2)	38.6 (10.9)
	中央値		38.0	40.0	37.0	38.0
	最小値，最大値		20, 64	21, 62	20, 64	20, 64
	20 ≤ ＜30		42 (23.7%)	13 (17.6%)	44 (24.6%)	99 (23.0%)
	30 ≤ ＜40		60 (33.9%)	22 (29.7%)	59 (33.0%)	141 (32.8%)
	40 ≤ ＜50		41 (23.2%)	27 (36.5%)	45 (25.1%)	113 (26.3%)
	50 ≤ ＜60		27 (15.3%)	11 (14.9%)	23 (12.8%)	61 (14.2%)
	60 ≤ ＜65		7 (4.0%)	1 (1.4%)	8 (4.5%)	16 (3.7%)
性別	男性		76 (42.9%)	37 (50.0%)	86 (48.0%)	199 (46.3%)
	女性		101 (57.1%)	37 (50.0%)	93 (52.0%)	231 (53.7%)
双極性障害の家族歴	なし		155 (87.6%)	66 (89.2%)	166 (92.7%)	387 (90.0%)
	あり		22 (12.4%)	8 (10.8%)	13 (7.3%)	43 (10.0%)
診療区分	入院		5 (2.8%)	3 (4.1%)	2 (1.1%)	10 (2.3%)
	外来		172 (97.2%)	71 (95.9%)	177 (98.9%)	420 (97.7%)
診断名	双極 I 型障害		51 (28.8%)	22 (29.7%)	51 (28.5%)	124 (28.8%)
	双極 II 型障害		126 (71.2%)	52 (70.3%)	128 (71.5%)	306 (71.2%)
過去 12 カ月以内の気分エピソード回数	n		169	73	171	413
	平均値（SD）		1.5 (1.3)	1.4 (1.3)	1.6 (1.3)	1.5 (1.3)
	中央値		1.0	1.0	1.0	1.0
	最小値，最大値		0, 6	0, 6	0, 8	0, 8
	区分 1	4 回未満	156 (88.1%)	69 (93.2%)	157 (87.7%)	382 (88.8%)
		4 回以上	13 (7.3%)	4 (5.4%)	14 (7.8%)	31 (7.2%)
		不明	8 (4.5%)	1 (1.4%)	8 (4.5%)	17 (4.0%)
	区分 2	0 回	43 (24.3%)	21 (28.4%)	29 (16.2%)	93 (21.6%)
		1 回以上	126 (71.2%)	52 (70.3%)	142 (79.3%)	320 (74.4%)
		不明	8 (4.5%)	1 (1.4%)	8 (4.5%)	17 (4.0%)
初発のエピソード発症からの期間（月）	n		171	72	167	410
	平均値（SD）		113.5 (94.5)	113.6 (90.7)	123.5 (102.5)	117.6 (97.1)
	中央値		84.0	81.5	96.0	88.0
	最小値，最大値		4, 504	11, 480	5, 429	4, 504
	＜12		9 (5.1%)	2 (2.7%)	8 (4.5%)	19 (4.4%)
	12 ≤ ＜24		9 (5.1%)	3 (4.1%)	8 (4.5%)	20 (4.7%)
	24 ≤ ＜36		11 (6.2%)	7 (9.5%)	8 (4.5%)	26 (6.0%)
	36 ≤ ＜60		31 (17.5%)	10 (13.5%)	28 (15.6%)	69 (16.0%)
	60 ≤ ＜120		42 (23.7%)	22 (29.7%)	48 (26.8%)	112 (26.0%)
	120 ≤		69 (39.0%)	28 (37.8%)	67 (37.4%)	164 (38.1%)
	不明		6 (3.4%)	2 (2.7%)	12 (6.7%)	20 (4.7%)
現在のエピソード発症からの期間（月）	n		177	74	179	430
	平均値（SD）		3.6 (2.6)	3.9 (2.8)	3.2 (2.6)	3.5 (2.6)
	中央値		3.0	3.0	2.0	3.0
	最小値，最大値		1, 12	1, 11	0, 11	0, 12
	＜3		79 (44.6%)	29 (39.2%)	101 (56.4%)	209 (48.6%)
	3 ≤ ＜6		58 (32.8%)	26 (35.1%)	52 (29.1%)	136 (31.6%)
	6 ≤ ＜9		28 (15.8%)	13 (17.6%)	13 (7.3%)	54 (12.6%)
	9 ≤		12 (6.8%)	6 (8.1%)	13 (7.3%)	31 (7.2%)
	不明		0	0	0	0
既往症	なし		138 (78.0%)	57 (77.0%)	141 (78.8%)	336 (78.1%)
	あり		39 (22.0%)	17 (23.0%)	38 (21.2%)	94 (21.9%)
合併症	なし		42 (23.7%)	16 (21.6%)	34 (19.0%)	92 (21.4%)
	あり		135 (76.3%)	58 (78.4%)	145 (81.0%)	338 (78.6%)

		プラセボ群 n=177	FK949E 150 mg 群 n=74	FK949E 300 mg 群 n=179	合計 n=430
身長（cm）	平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	163.38 (8.54) 163.50 143.7, 186.0	164.33 (8.08) 164.10 146.6, 180.5	164.21 (8.02) 164.10 145.4, 188.2	163.89 (8.24) 164.00 143.7, 188.2
体重（kg）（0 週）	平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	62.65 (13.10) 61.80 39.5, 108.8	64.09 (13.06) 64.15 42.7, 91.8	63.15 (13.71) 61.50 35.7, 101.6	63.11 (13.33) 62.00 35.7, 108.8

例数（割合）
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.1.2.1.1.1

表 2.7.3-15　　有効性評価の基準値（治療 I 期［CL-0021］，FAS）

		プラセボ群 n=177	FK949E 150 mg 群 n=74	FK949E 300 mg 群 n=179	合計 n=430
MADRS 合計スコア	平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	30.8 (6.4) 31.0 13, 52	30.2 (6.8) 31.0 11, 49	30.9 (6.9) 30.0 14, 52	30.7 (6.7) 31.0 11, 52
	< 20	9 (5.1%)	2 (2.7%)	6 (3.4%)	17 (4.0%)
	20 ≤ < 25	13 (7.3%)	13 (17.6%)	25 (14.0%)	51 (11.9%)
	25 ≤ < 30	50 (28.2%)	18 (24.3%)	51 (28.5%)	119 (27.7%)
	30 ≤ < 35	71 (40.1%)	26 (35.1%)	50 (27.9%)	147 (34.2%)
	35 ≤	34 (19.2%)	15 (20.3%)	47 (26.3%)	96 (22.3%)
HAM-D_{17} 合計スコア	平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	23.1 (2.8) 22.0 20, 33	23.3 (3.4) 22.0 20, 36	23.0 (3.0) 22.0 20, 35	23.1 (3.0) 22.0 20, 36
	20 ≤ < 25	130 (73.4%)	52 (70.3%)	127 (70.9%)	309 (71.9%)
	25 ≤ < 30	42 (23.7%)	18 (24.3%)	45 (25.1%)	105 (24.4%)
	30 ≤	5 (2.8%)	4 (5.4%)	7 (3.9%)	16 (3.7%)

例数（割合）
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.1.2.2.1.1

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，高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］での患者背景及び有効性評価の基準値を表 2.7.3-16 と表 2.7.3-17 に示す。

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ベースラインは，治療 I 期の FK949E 投与患者（150 mg 群及び 300 mg 群）では治療 I 期開始時とし，プラセボ投与患者では治療 II 期の FK949E 投与開始時（治療期 12 週）とした。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, $HAM\text{-}D_{17}$合計スコアの平均値は14.5であった。

表 2.7.3-16　　患者背景（治療 I 期 + 治療 II 期［CL-0021］，［CL-0022］，［CL-0023］）

		第 II/III 相試験 ［CL-0021］ 治療 I 期 + 治療 II 期 n=373	高齢者試験 ［CL-0022］ n=19	製剤切替試験 ［CL-0023］ n=20
年齢（歳）（同意取得時）	平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	38.3 (10.8) 38.0 20, 64	70.9 (5.3) 70.0 65, 81	39.7 (10.3) 39.0 21, 60
	20≤ ＜30	86 (23.1%)	—	3 (15.0%)
	30≤ ＜40	126 (33.8%)	—	8 (40.0%)
	40≤ ＜50	99 (26.5%)	—	7 (35.0%)
	50≤ ＜60	49 (13.1%)	—	1 (5.0%)
	60≤ ＜65	13 (3.5%)	—	1 (5.0%)
	65≤ ＜70	—	8 (42.1%)	—
	70≤ ＜75	—	5 (26.3%)	—
	75≤ ＜80	—	5 (26.3%)	—
	80≤	—	1 (5.3%)	—
性別	男性	172 (46.1%)	8 (42.1%)	12 (60.0%)
	女性	201 (53.9%)	11 (57.9%)	8 (40.0%)
双極性障害の家族歴	なし	335 (89.8%)	18 (94.7%)	20 (100.0%)
	あり	38 (10.2%)	1 (5.3%)	0
診療区分	入院	7 (1.9%)	5 (26.3%)	0
	外来	366 (98.1%)	14 (73.7%)	20 (100.0%)
診断名	双極 I 型障害	107 (28.7%)	8 (42.1%)	7 (35.0%)
	双極 II 型障害	266 (71.3%)	11 (57.9%)	13 (65.0%)
過去 12 カ月以内の気分エピソード回数	n	359	19	—
	平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	1.5 (1.3) 1.0 0, 8	1.2 (1.1) 1.0 0, 4	—
	4 回未満	331 (88.7%)	18 (94.7%)	—
	4 回以上	28 (7.5%)	1 (5.3%)	
	不明	14 (3.8%)	0	
初発のエピソード発症からの期間（月）	n	353	16	20
	平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	116.5 (96.7) 85.0 4, 504	265.6 (192.5) 209.0 28, 660	147.7 (82.4) 139.0 38, 336
	＜12	17 (4.6%)	0	0
	12≤ ＜24	19 (5.1%)	0	0
	24≤ ＜36	21 (5.6%)	1 (5.3%)	0
	36≤ ＜60	60 (16.1%)	0	4 (20.0%)
	60≤ ＜120	98 (26.3%)	3 (15.8%)	5 (25.0%)
	120≤	138 (37.0%)	12 (63.2%)	11 (55.0%)
	不明	20 (5.4%)	3 (15.8%)	0

		第 II/III 相試験 ［CL-0021］ 治療 I 期 + 治療 II 期 n=373	高齢者試験 ［CL-0022］ n=19	製剤切替試験 ［CL-0023］ n=20
現在のエピソード発症からの期間（月）	n	373	19	20
	平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	3.4 (2.6) 2.0 0, 12	3.0 (2.0) 3.0 1, 7	4.9 (6.9) 2.0 1, 27
	＜3	187 (50.1%)	9 (47.4%)	13 (65.0%)
	3≤ ＜6	117 (31.4%)	7 (36.8%)	3 (15.0%)
	6≤ ＜9	43 (11.5%)	3 (15.8%)	1 (5.0%)
	9≤	26 (7.0%)	0	3 (15.0%)
	不明	0	0	0
既往症	なし	295 (79.1%)	14 (73.7%)	―
	あり	78 (20.9%)	5 (26.3%)	―
合併症	なし	77 (20.6%)	0	3 (15.0%)
	あり	296 (79.4%)	19 (100.0%)	17 (85.0%)
身長（cm）	平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	163.98 (8.22) 164.00 143.7, 188.2	154.75 (10.24) 153.00 140.0, 173.0	166.34 (8.21) 165.75 152.8, 182.0
体重（kg）（ベースライン）	平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	63.02 (13.34) 61.50 35.7, 107.8	53.31 (11.57) 54.70 38.4, 77.0	61.97 (10.17) 64.05 46.0, 81.1
体格指数（kg/m^2）（ベースライン）	平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	23.35 (4.25) 22.94 13.9, 39.4	22.09 (3.15) 21.11 17.6, 27.9	22.34 (2.93) 22.05 17.4, 28.5
150 mg 群への割付中止前後	第 2.0 版以前	192 (51.5%)	―	―
	第 3.0 版	181 (48.5%)	―	―
ベースラインの大うつ病エピソードに対するクエチアピンの服用量	300 mg/日	―	1 (5.3%)	8 (40.0%)
	50 mg/日以上～300 mg/日未満	―	1 (5.3%)	
	50 mg/日未満	―	17 (89.5%)	12 (60.0%)

例数（割合）
第 II/III 相試験［CL-0021］及び高齢者試験［CL-0022］では FAS，製剤切替試験［CL-0023］では治療 II 期及び治療 III 期の治験薬投与例を対象とした。第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期 + 治療 II 期は，治療 I 期又は治療 II 期での本剤投与例。体格指数 =［体重(kg)/身長$(m)^2$］

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.1.2.1.1，CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.2.1.1，CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.1.2.1.1.1

表 2.7.3-17　有効性評価の基準値（治療 I 期 + 治療 II 期[CL-0021], [CL-0022], [CL-0023]）

		第 II/III 相試験［CL-0021］ 治療 I 期 + 治療 II 期 n=373[a]	高齢者試験 ［CL-0022］ n=19	製剤切替試験［CL-0023］ n=20
MADRS 合計スコア	平均値（SD） 中央値 最小値, 最大値	26.4 (10.2) 28.0 0, 52	25.1 (6.4) 26.0 15, 37	19.8 (8.6) 19.0 3, 35
	< 10	78 (21.0%)	4 (21.1%)	2 (10.0%)
	10 ≤ < 15			5 (25.0%)
	15 ≤ < 20			4 (20.0%)
	20 ≤ < 25	59 (15.9%)	5 (26.3%)	1 (5.0%)
	25 ≤ < 30	78 (21.0%)	5 (26.3%)	5 (25.0%)
	30 ≤ < 35	88 (23.7%)	5 (26.3%)	3 (15.0%)
	35 ≤	69 (18.5%)		
	不明	1	—	—
HAM-D_{17} 合計スコア	平均値（SD） 中央値 最小値, 最大値	19.6 (7.1) 21.0 0, 36	19.3 (4.9) 20.0 12, 27	14.5 (6.4) 15.0 3, 26
	< 5	99 (26.6%)	0	1 (5.0%)
	5 ≤ < 10			4 (20.0%)
	10 ≤ < 15		4 (21.1%)	3 (15.0%)
	15 ≤ < 20		5 (26.3%)	8 (40.0%)
	20 ≤ < 25	190 (51.1%)	6 (31.6%)	3 (15.0%)
	25 ≤ < 30	71 (19.1%)	4 (21.1%)	1 (5.0%)
	30 ≤	12 (3.2%)	0	
	不明	1	—	—

例数（割合）
第 II/III 相試験［CL-0021］及び高齢者試験［CL-0022］では FAS，製剤切替試験［CL-0023］では治療 II 期及び治療 III 期の治験薬投与例を対象とした。第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期 + 治療 II 期は，治療 I 期又は治療 II 期での本剤投与例。

a：要約統計量は不明の 1 名を除いて算出 (n=372)
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.1.2.2.1，CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.2.2.1，CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.1.2.2.1.1

用量調整可能時期での FK949E の投与状況を表 2.7.3-18 に示す。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は 228 例（61.1%）が 300 mg/日へ増量され, 156 例（41.8%）が 300 mg/日からの減量なしであった。高齢者試験［CL-0022］では 9 例（45.0%）が最高用量として 300 mg/日の投与を受けた。製剤切替試験［CL-0023］では 15 例（75.0%）が 300 mg/日の投与を受けた。

表 2.7.3-18　　投与状況（治療 I 期 + 治療 II 期［CL-0021］，［CL-0022］，［CL-0023］）

		第 II/III 相試験 ［CL-0021］ 治療 I 期 + 治療 II 期 n=373	高齢者試験 ［CL-0022］ n=20	製剤切替試験 ［CL-0023］ n=20
投与量 [a]	50 mg/日	－	0	－
	150 mg/日	－	11 (55.0%)	5 (25.0%)
	300 mg/日	－	9 (45.0%)	15 (75.0%)
150 mg/日から 300 mg/日へ増量の有無	なし	145 (38.9%)	－	－
	あり	228 (61.1%)	－	－
300 mg/日へ増量後の 150 mg/日への減量の有無	300 mg/日へ増量せず	145 (38.9%)	11 (55.0%)	－
	なし	156 (41.8%)	7 (35.0%)	－
	あり	72 (19.3%)	2 (10.0%)	－

例数（割合）
第 II/III 相試験［CL-0021］では FAS，高齢者試験［CL-0022］では治験薬投与例，製剤切替試験［CL-0023］では治療 II 期及び治療 III 期の治験薬投与例を対象とした。第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期 + 治療 II 期は，治療 I 期又は治療 II 期での本剤投与例。
a：高齢者試験［CL-0022］では 52 週終了時までの最高投与量，製剤切替試験［CL-0023］では治療 II 期及び治療 III 期の投与量

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.2.1.3.1, CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.1.7, CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.1.1.10, Table 12.1.1.15

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　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 2.7.3-19 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（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）。

欠測値を補完しない観測データ（OC，8 週時）を用いた解析では，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−2.1（−4.5, 0.3）であり，統計的な有意差は認められなかった（P=0.084，共分散分析）（表 2.7.3-20）。

また，反復測定混合効果モデルを用いた解析（MMRM 解析，分散構造 unstructured 及び compound symmetry）では，1 週時から 8 週時までのすべての時点で FK949E 300 mg 群ではプラセボ群に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（表 2.7.3-21，表 2.7.3-22）。

表 2.7.3-19　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

表 2.7.3-20　MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量［CL-0021］（FAS，OC）

	プラセボ群 n=135	FK949E 300 mg 群 n=138
ベースラインの平均値（SD）	30.8 (6.4)[a]	30.9 (6.9)[b]
8 週時の平均値（SD）	18.2 (10.8)	16.1 (10.6)
8 週時でのベースラインからの変化量の平均値（SD）	−12.7 (10.0)	−14.8 (10.9)
共分散分析モデル [c]		
プラセボとの調整済み平均値の差（95% CI）	―	−2.1 (−4.5, 0.3)
P 値	―	0.084

a : n=177　b : n=179　c : 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 A12.3.1.2.2，Table A12.3.2.1.2

表 2.7.3-21　MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM 解析，分散構造 unstructured）［CL-0021］（FAS）

評価時期	プラセボ群			FK949E 300 mg 群			MMRM[a]	
	n	平均値（SD）	変化量の平均値（95% CI）	n	平均値（SD）	変化量の平均値（95% CI）	プラセボとの調整済み平均値の差（95% CI）	P 値
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 (−4.4, −2.7)	179	25.8 (8.1)	−5.1 (−6.1, −4.1)	−1.6 (−2.8, −0.3)	0.013
2 週時	165	25.1 (8.1)	−5.4 (−6.5, −4.3)	162	22.3 (9.2)	−8.7 (−10.0, −7.5)	−3.3 (−4.9, −1.7)	<0.001
3 週時	158	22.3 (8.9)	−7.8 (−9.1, −6.4)	157	20.4 (9.8)	−10.5 (−11.9, −9.1)	−2.7 (−4.6, −0.8)	0.004
4 週時	146	20.4 (9.1)	−9.7 (−11.0, −8.3)	150	17.9 (9.2)	−12.8 (−14.2, −11.4)	−3.2 (−5.0, −1.3)	<0.001
6 週時	144	19.7 (10.0)	−10.5 (−12.0, −9.0)	147	17.1 (10.2)	−13.4 (−15.0, −11.8)	−2.9 (−5.1, −0.7)	0.009
8 週時	135	18.2 (10.8)	−11.7 (−13.4, −10.1)	138	16.1 (10.6)	−14.1 (−15.8, −12.4)	−2.4 (−4.7, −0.0)	0.049

a：ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量，投与群，双極性障害診断（I 型／II 型），時期及び投与群と時期の交互作用項を固定効果とした反復測定混合効果モデル。時期は反復効果とした。

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table A12.3.1.2.3.1.1，Table A12.3.2.1.2

表 2.7.3-22　MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM 解析，分散構造 compound symmetry）［CL-0021］（FAS）

評価時期	プラセボ群			FK949E 300 mg 群			MMRM[a]	
	n	平均値（SD）	変化量の平均値（95% CI）	n	平均値（SD）	変化量の平均値（95% CI）	プラセボとの調整済み平均値の差（95% CI）	P 値
ベースライン	177	30.8 (6.4)	―	179	30.9 (6.9)	―	―	―
1 週時	177	27.3 (7.5)	−3.6 (−4.5, −2.7)	179	25.8 (8.1)	−5.2 (−6.2, −4.2)	−1.6 (−2.8, −0.3)	0.014
2 週時	165	25.1 (8.1)	−5.6 (−6.7, −4.5)	162	22.3 (9.2)	−8.8 (−10.1, −7.5)	−3.2 (−4.8, −1.6)	<0.001
3 週時	158	22.3 (8.9)	−8.1 (−9.4, −6.7)	157	20.4 (9.8)	−10.6 (−12.0, −9.2)	−2.6 (−4.4, −0.7)	0.006
4 週時	146	20.4 (9.1)	−10.0 (−11.3, −8.6)	150	17.9 (9.2)	−13.1 (−14.4, −11.7)	−3.1 (−4.9, −1.3)	<0.001
6 週時	144	19.7 (10.0)	−10.8 (−12.3, −9.2)	147	17.1 (10.2)	−13.7 (−15.4, −12.1)	−3.0 (−5.1, −0.8)	0.007
8 週時	135	18.2 (10.8)	−12.2 (−13.9, −10.5)	138	16.1 (10.6)	−14.6 (−16.3, −12.9)	−2.4 (−4.7, −0.1)	0.037

a：ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量，投与群，双極性障害診断（I 型／II 型），時期及び投与群と時期の交互作用項を固定効果とした反復測定混合効果モデル。時期は反復効果とした。

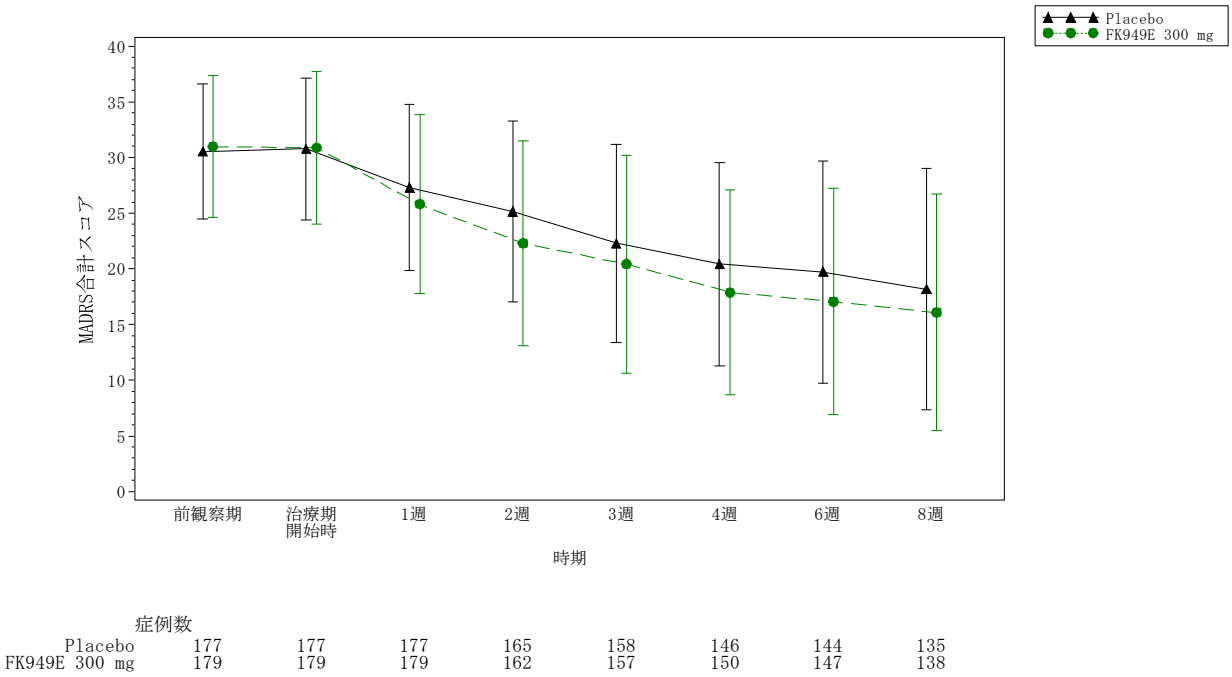
Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table A12.3.1.2.3.2.1，Table A12.3.2.1.2

2.7.3.3.2.2　MADRS

2.7.3.3.2.2.1　二重盲検期

第 II/III 相試験［CL-0021］での治療 I 期（二重盲検期）の MADRS 合計スコアの推移を図 2.7.3-1 及び表 2.7.3-23 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。

図 2.7.3-1　　MADRS 合計スコアの推移（平均値，SD）［CL-0021］（FAS）



Source：CTD 解析報告書（追加解析 1）（5.3.5.3-2）Figure A12.3.2.1.2

表 2.7.3-23　　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 2.7.3-24）。

表 2.7.3-24　　MADRS 合計スコアの反応例及び寛解例［CL-0021］（FAS，LOCF）

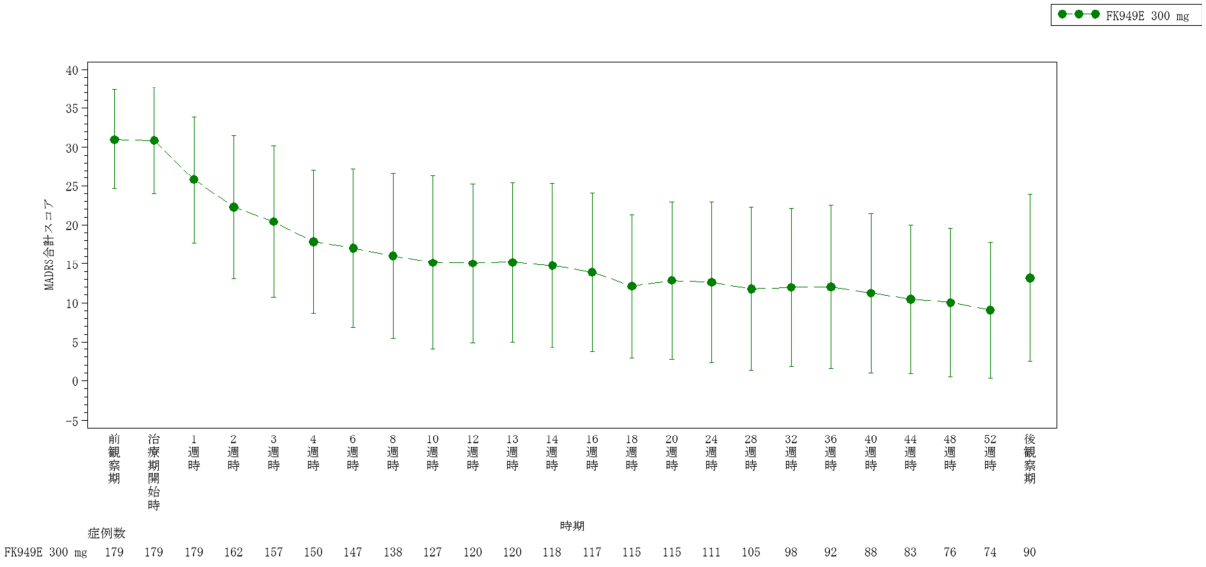
評価時期	MADRS 反応例		MADRS 寛解例	
	プラセボ群 n=177	FK949E 300 mg 群 n=179	プラセボ群 n=177	FK949E 300 mg 群 n=179
ベースライン	―	―	0	0
1 週時	4 (2.3%)	15 (8.4%)	4 (2.3%)	12 (6.7%)
2 週時	13 (7.3%)	41 (22.9%)	9 (5.1%)	28 (15.6%)
3 週時	36 (20.3%)	52 (29.1%)	26 (14.7%)	39 (21.8%)
4 週時	47 (26.6%)	62 (34.6%)	31 (17.5%)	49 (27.4%)
6 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

2.7.3.3.2.2.2　継続投与（治療期最終時）

第 II/III 相試験[CL-0021]の 300 mg + FK949E 投与例での MADRS 合計スコアの推移を図 2.7.3-2 及び表 2.7.3-25 に示す。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。後観察期では 52 週時よりも MADRS 合計スコアは上昇したが明らかな悪化はみられなかった。

図 2.7.3-2　　MADRS 合計スコアの推移（平均値，SD）［CL-0021］（治療期最終時，FAS）



FK949E 300 mg：300 mg + FK949E 投与例
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure B12.3.1.2.2

表 2.7.3-25　　MADRS 合計スコアの平均値の推移［CL-0021］（治療期最終時，FAS）

評価時期	300 mg + FK949E 投与例		
	n	平均値（SD）	ベースラインからの差（SD）
前観察期	179	31.0 (6.4)	―
ベースライン	179	30.9 (6.9)	―
1 週時	179	25.8 (8.1)	−5.1 (6.8)
2 週時	162	22.3 (9.2)	−8.5 (8.7)
3 週時	157	20.4 (9.8)	−10.6 (9.3)
4 週時	150	17.9 (9.2)	−13.2 (9.2)
6 週時	147	17.1 (10.2)	−13.8 (10.8)
8 週時	138	16.1 (10.6)	−14.8 (10.9)
10 週時	127	15.2 (11.1)	−15.9 (10.9)
12 週時	120	15.1 (10.2)	−16.0 (10.3)
13 週時	120	15.2 (10.2)	−16.0 (10.1)
14 週時	118	14.8 (10.5)	−16.4 (10.7)
16 週時	117	13.9 (10.2)	−17.2 (10.2)
18 週時	115	12.1 (9.2)	−19.0 (9.8)
20 週時	115	12.8 (10.1)	−18.2 (9.9)
24 週時	111	12.6 (10.3)	−18.4 (10.2)
28 週時	105	11.8 (10.5)	−19.4 (10.4)
32 週時	98	12.0 (10.2)	−19.4 (10.3)
36 週時	92	12.0 (10.5)	−19.4 (10.5)
40 週時	88	11.3 (10.2)	−19.8 (10.4)
44 週時	83	10.5 (9.5)	−20.7 (9.7)
48 週時	76	10.0 (9.5)	−20.9 (10.7)
52 週時	74	9.1 (8.7)	−22.1 (9.3)
治療期最終時	179	15.7 (12.0)	−15.2 (12.2)
後観察期	90	13.2 (10.7)	−17.4 (11.4)

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.3.1.1，Table B12.3.1.2

300 mg + FK949E 投与例の 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。300 mg + FK949E 投与例の 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（表 2.7.3-26）。

表 2.7.3-26　　MADRS 合計スコアの反応例及び寛解例［CL-0021］（治療期最終時, FAS, LOCF）

評価時期	MADRS 反応例	MADRS 寛解例
	300 mg + FK949E 投与例 n=179	300 mg + FK949E 投与例 n=179
ベースライン	－	0
1 週時	15 (8.4%)	12 (6.7%)
2 週時	41 (22.9%)	28 (15.6%)
3 週時	52 (29.1%)	39 (21.8%)
4 週時	62 (34.6%)	49 (27.4%)
6 週時	70 (39.1%)	60 (33.5%)
8 週時	79 (44.1%)	68 (38.0%)
10 週時	81 (45.3%)	71 (39.7%)
12 週時	80 (44.7%)	70 (39.1%)
13 週時	78 (43.6%)	71 (39.7%)
14 週時	80 (44.7%)	74 (41.3%)
16 週時	82 (45.8%)	75 (41.9%)
18 週時	93 (52.0%)	82 (45.8%)
20 週時	88 (49.2%)	78 (43.6%)
24 週時	91 (50.8%)	81 (45.3%)
28 週時	89 (49.7%)	82 (45.8%)
32 週時	86 (48.0%)	78 (43.6%)
36 週時	84 (46.9%)	75 (41.9%)
40 週時	86 (48.0%)	78 (43.6%)
44 週時	88 (49.2%)	80 (44.7%)
48 週時	88 (49.2%)	81 (45.3%)
52 週時	89 (49.7%)	82 (45.8%)
治療期最終時	89 (49.7%)	82 (45.8%)
後観察期 [a]	58/90 (64.4%)	49/90 (54.4%)

例数（割合）

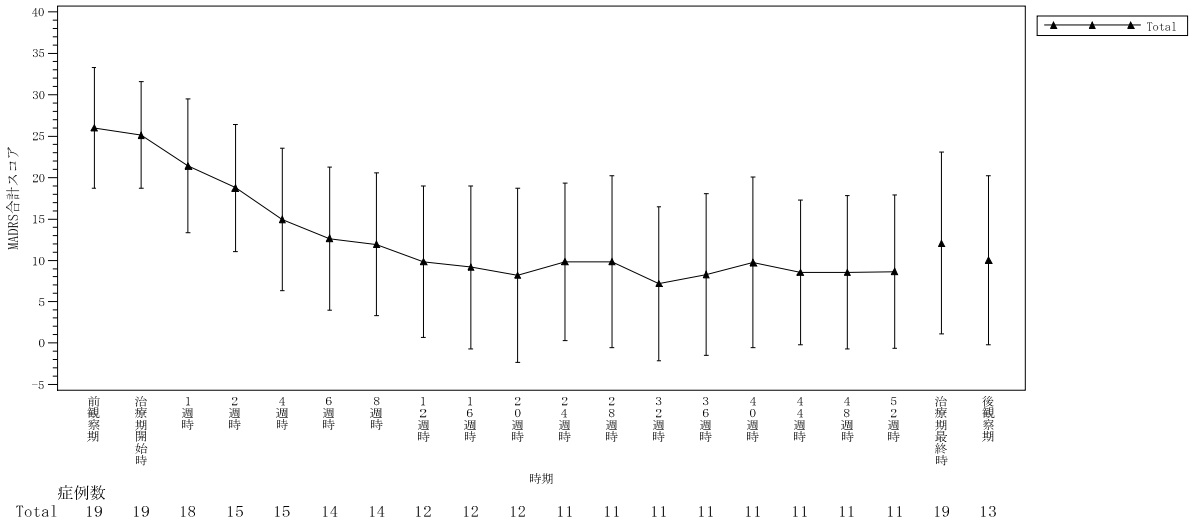
a：後観察期の OC での例数を示した。例数/評価例数（割合）

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.3.1.6，Table B12.3.1.7，Table B12.3.1.8，Table B12.3.1.9

2.7.3.3.2.2.3　高齢者での検討（治療期最終時）

高齢者試験［CL-0022］での MADRS 合計スコアの推移を図 2.7.3-3 及び表 2.7.3-27 に示す。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。

図 2.7.3-3　　MADRS 合計スコアの推移（平均値，SD）［CL-0022］（治療期最終時，FAS）



Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Figure 12.3.1.1

表 2.7.3-27　　MADRS 合計スコアの平均値の推移［CL-0022］（治療期最終時，FAS）

評価時期	n	平均値（SD）	ベースラインからの差（SD）
前観察期	19	26.0 (7.3)	―
ベースライン	19	25.1 (6.4)	―
1 週時	18	21.4 (8.1)	−4.0 (4.4)
2 週時	15	18.7 (7.7)	−6.7 (6.7)
4 週時	15	14.9 (8.6)	−10.5 (7.9)
6 週時	14	12.6 (8.7)	−12.6 (9.1)
8 週時	14	11.9 (8.6)	−13.3 (9.5)
12 週時	12	9.8 (9.2)	−15.1 (11.5)
16 週時	12	9.2 (9.8)	−15.8 (12.0)
20 週時	12	8.2 (10.5)	−16.8 (11.7)
24 週時	11	9.8 (9.5)	−14.2 (9.3)
28 週時	11	9.8 (10.3)	−14.2 (10.2)
32 週時	11	7.2 (9.3)	−16.8 (9.3)
36 週時	11	8.3 (9.8)	−15.7 (10.3)
40 週時	11	9.7 (10.3)	−14.3 (11.2)
44 週時	11	8.5 (8.7)	−15.5 (10.2)
48 週時	11	8.5 (9.3)	−15.5 (10.2)
52 週時	11	8.6 (9.3)	−15.4 (9.5)
治療期最終時	19	12.1 (11.0)	−13.1 (11.0)
後観察期	13	10.0 (10.2)	−15.0 (12.3)

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.3.1.1

治験薬投与量別の有効性を検討するため，ベースライン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 150 mg/日へ減量された 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］）。

2.7.3.3.2.3 HAM-D_{17}

2.7.3.3.2.3.1 二重盲検期

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 2.7.3-28 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 2.7.3-28　　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）

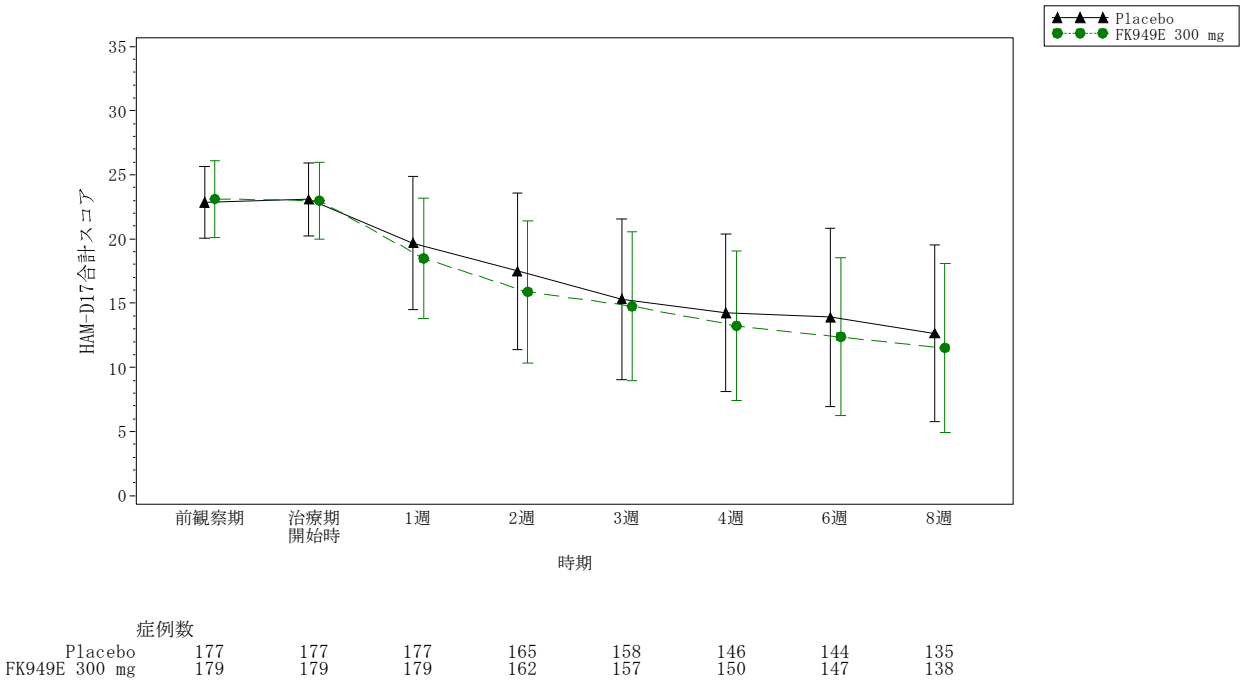
	プラセボ群 n=177	FK949E 300 mg 群 n=179
ベースラインの平均値（SD）	23.1 (2.8)	23.0 (3.0)
治療 I 期最終時の平均値（SD）	14.7 (8.3)	12.9 (7.1)
治療 I 期最終時でのベースラインからの変化量の平均値（SD）	−8.4 (7.6)	−10.1 (7.6)
共分散分析モデル [a]		
プラセボとの調整済み平均値の差（95% CI）	−	−1.7 (−3.3, −0.1)
P 値	−	0.033

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図 2.7.3-4 及び表 2.7.3-29 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。

図 2.7.3-4　　HAM-D_{17} 合計スコアの推移（平均値，SD）［CL-0021］（FAS）



Source：CTD 解析報告書（追加解析 1）（5.3.5.3-2）Figure A12.3.2.2.2

表 2.7.3-29　　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 2.7.3-30）。

表 2.7.3-30　　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%)

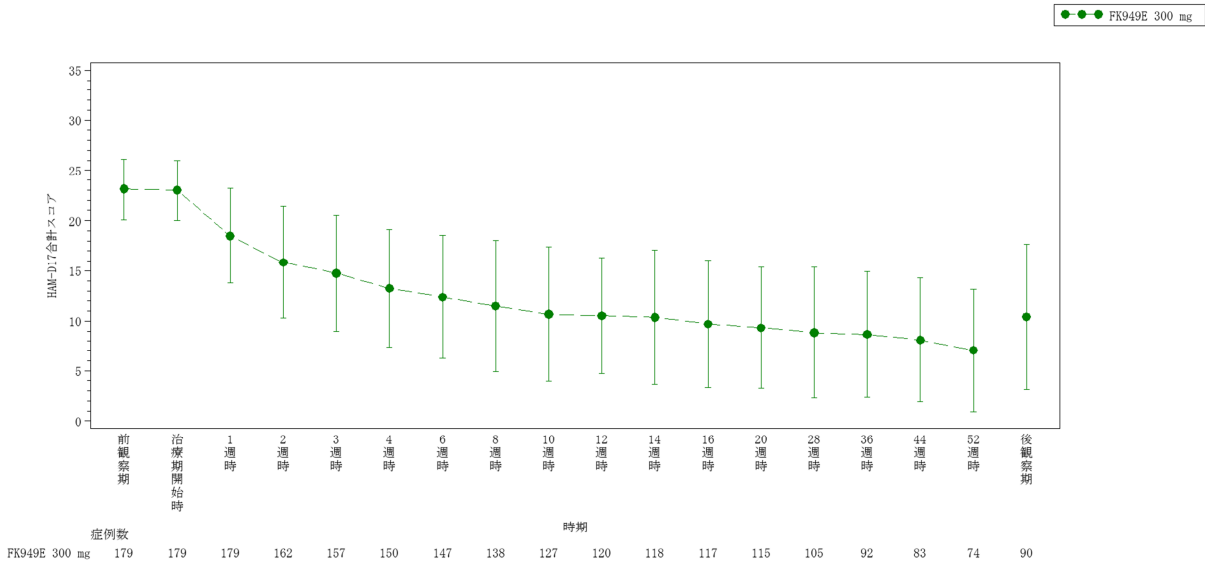
例数（割合）

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

2.7.3.3.2.3.2　継続投与（治療期最終時）

第 II/III 相試験［CL-0021］の 300 mg + FK949E 投与例での HAM-D_{17} 合計スコアの推移を図 2.7.3-5 及び表 2.7.3-31 に示す。HAM-D_{17} 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，その後はその低下が維持された。後観察期では 52 週時よりも HAM-D_{17} 合計スコアは上昇したが明らかな悪化はみられなかった。

図 2.7.3-5　　HAM-D_{17} 合計スコアの推移（平均値，SD）［CL-0021］（治療期最終時，FAS）



FK949E 300 mg：300 mg + FK949E 投与例

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure B12.3.2.2.2

表 2.7.3-31　　HAM-D_{17} 合計スコアの平均値の推移［CL-0021］（治療期最終時，FAS）

評価時期	300 mg + FK949E 投与例		
	n	平均値（SD）	ベースラインからの差（SD）
前観察期	179	23.1 (3.0)	—
ベースライン	179	23.0 (3.0)	—
1 週時	179	18.5 (4.7)	−4.5 (4.9)
2 週時	162	15.9 (5.5)	−7.1 (5.8)
3 週時	157	14.8 (5.8)	−8.4 (6.1)
4 週時	150	13.2 (5.9)	−9.9 (6.3)
6 週時	147	12.4 (6.1)	−10.7 (6.8)
8 週時	138	11.5 (6.6)	−11.6 (7.2)
10 週時	127	10.7 (6.7)	−12.4 (7.2)
12 週時	120	10.5 (5.8)	−12.6 (6.5)
14 週時	118	10.4 (6.7)	−12.8 (7.1)
16 週時	117	9.7 (6.4)	−13.4 (6.9)
20 週時	115	9.3 (6.1)	−13.8 (6.6)
28 週時	105	8.8 (6.5)	−14.3 (7.0)
36 週時	92	8.7 (6.3)	−14.6 (6.8)
44 週時	83	8.1 (6.2)	−15.1 (6.9)
52 週時	74	7.1 (6.1)	−16.2 (6.7)
治療期最終時	179	11.4 (7.9)	−11.6 (8.3)
後観察期	90	10.4 (7.3)	−12.6 (7.7)

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.3.2.1，Table B12.3.2.2

300 mg + FK949E 投与例の 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（表 2.7.3-32）。

表 2.7.3-32　　HAM-D_{17} 合計スコアの反応例［CL-0021］（治療期最終時，FAS，LOCF）

評価時期	300 mg + FK949E 投与例 n=179
1 週時	14 (7.8%)
2 週時	42 (23.5%)
3 週時	52 (29.1%)
4 週時	64 (35.8%)
6 週時	66 (36.9%)
8 週時	78 (43.6%)
10 週時	85 (47.5%)
12 週時	87 (48.6%)
14 週時	90 (50.3%)
16 週時	93 (52.0%)
20 週時	87 (48.6%)
28 週時	91 (50.8%)
36 週時	89 (49.7%)
44 週時	92 (51.4%)
52 週時	95 (53.1%)
治療期最終時	95 (53.1%)
後観察期 [a]	56/90 (62.2%)

例数（割合）

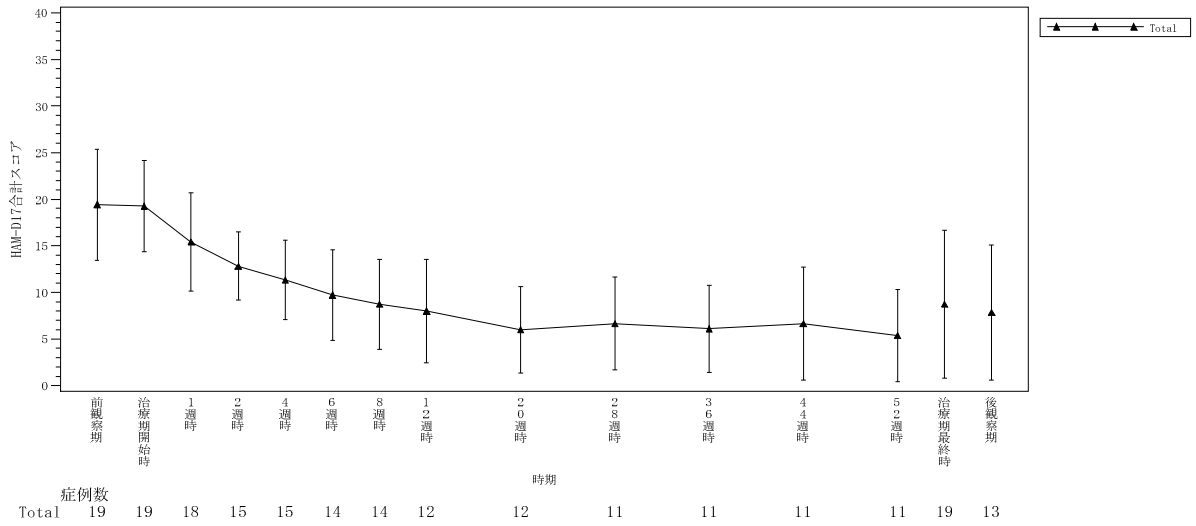
a：後観察期の OC での例数を示した。例数/評価例数（割合）

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.3.2.5，Table B12.3.2.6

2.7.3.3.2.3.3 高齢者での検討（治療期最終時）

高齢者試験［CL-0022］での HAM-D_{17} 合計スコアの推移を図 2.7.3-6 及び表 2.7.3-33 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 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。

図 2.7.3-6　　HAM-D_{17} 合計スコアの推移（平均値，SD）［CL-0022］（治療期最終時，FAS）



Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Figure 12.3.2.1

表 2.7.3-33　　HAM-D_{17} 合計スコアの平均値の推移［CL-0022］（治療期最終時，FAS）

評価時期	n	平均値（SD）	ベースラインからの差（SD）
前観察期	19	19.4 (6.0)	—
ベースライン	19	19.3 (4.9)	—
1 週時	18	15.4 (5.3)	−4.2 (3.8)
2 週時	15	12.8 (3.6)	−6.7 (4.7)
4 週時	15	11.3 (4.3)	−8.1 (5.6)
6 週時	14	9.7 (4.9)	−9.6 (6.7)
8 週時	14	8.7 (4.8)	−10.6 (6.5)
12 週時	12	8.0 (5.5)	−11.3 (7.6)
20 週時	12	6.0 (4.6)	−13.3 (7.4)
28 週時	11	6.6 (5.0)	−12.4 (7.8)
36 週時	11	6.1 (4.7)	−12.9 (7.3)
44 週時	11	6.6 (6.1)	−12.4 (8.4)
52 週時	11	5.4 (5.0)	−13.6 (7.1)
治療期最終時	19	8.7 (8.0)	−10.5 (8.2)
後観察期	13	7.8 (7.3)	−11.2 (9.0)

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.3.2.1

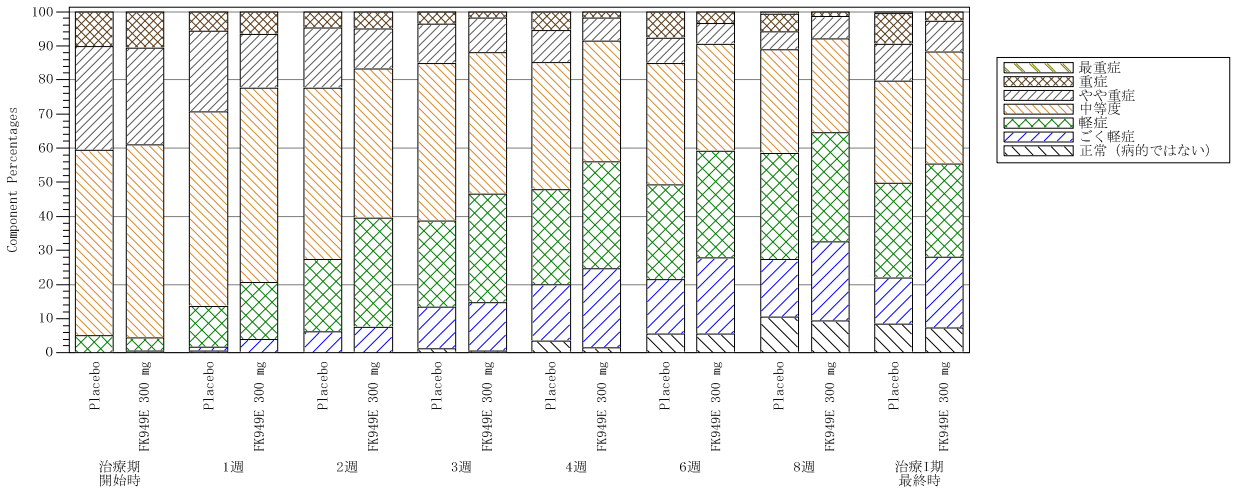
2.7.3.3.2.4　CGI-BP-S

2.7.3.3.2.4.1　二重盲検期

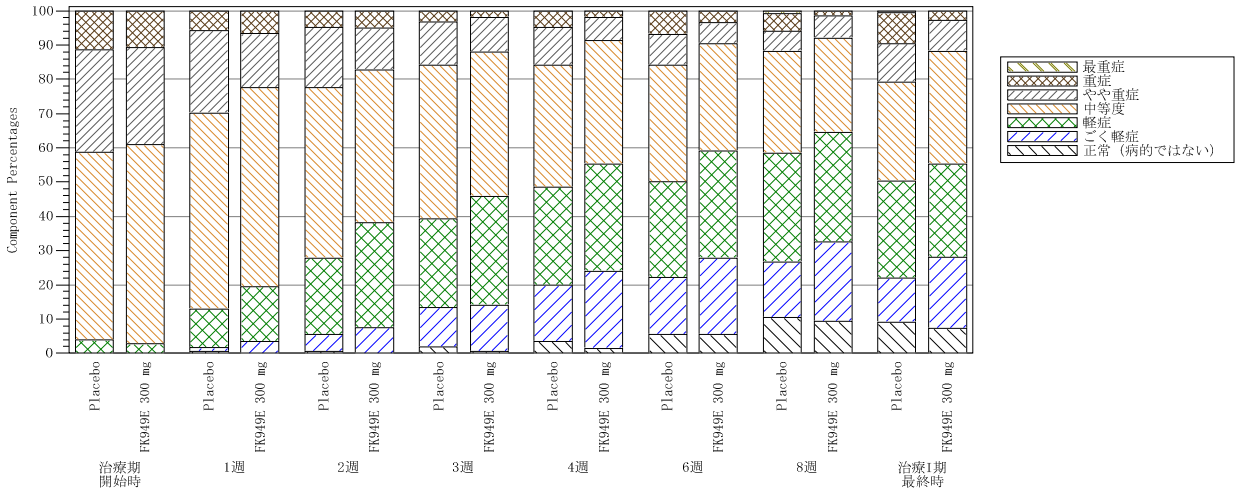
CGI-BP-S は，Overall bipolar illness，Depression，Mania のそれぞれについて 1（正常）から 7（最重症）の 7 段階で評価した。第 II/III 相試験［CL-0021］での治療 I 期の CGI-BP-S の度数集計の推移を図 2.7.3-7 に，ベースラインと治療 I 期最終時の度数集計を表 2.7.3-34 に示す。

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。

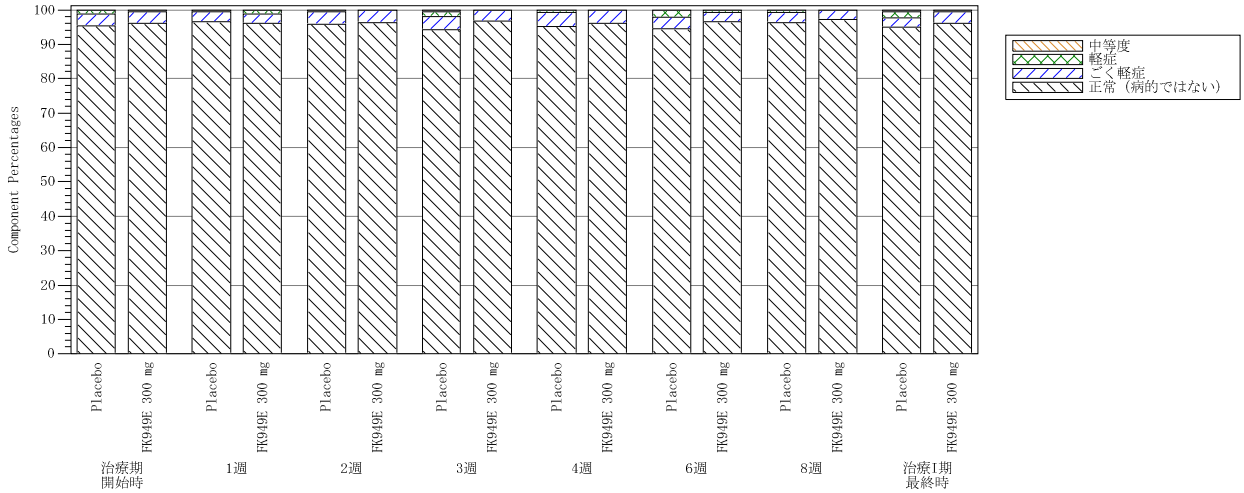
図 2.7.3-7　　CGI-BP-S：度数集計［CL-0021］（FAS）
Overall bipolar illness



Depression



Mania



Source：CTD 解析報告書（追加解析 1）（5.3.5.3-2）Figure A12.3.3.1

表 2.7.3-34　　CGI-BP-S：要約統計量及び度数集計［CL-0021］（FAS）

		プラセボ群 n=177		FK949E 300 mg 群 n=179	
		ベースライン	治療 I 期最終時	ベースライン	治療 I 期最終時
Overall bipolar illness	平均値（SD）	4.5 (0.7)	3.5 (1.4)	4.4 (0.8)	3.2 (1.2)
	変化量の平均値（SD）	－	−1.0 (1.3)	－	−1.2 (1.3)
	正常（病的ではない）	0	15 (8.5%)	0	13 (7.3%)
	ごく軽症	0	24 (13.6%)	1 (0.6%)	37 (20.7%)
	軽症	9 (5.1%)	49 (27.7%)	7 (3.9%)	49 (27.4%)
	中等度	96 (54.2%)	53 (29.9%)	101 (56.4%)	59 (33.0%)
	やや重症	54 (30.5%)	19 (10.7%)	51 (28.5%)	16 (8.9%)
	重症	18 (10.2%)	16 (9.0%)	19 (10.6%)	5 (2.8%)
	最重症	0	1 (0.6%)	0	0
Depression	平均値（SD）	4.5 (0.7)	3.5 (1.4)	4.5 (0.7)	3.2 (1.2)
	変化量の平均値（SD）	－	−1.0 (1.4)	－	−1.2 (1.3)
	正常（病的ではない）	0	16 (9.0%)	0	13 (7.3%)
	ごく軽症	0	23 (13.0%)	0	37 (20.7%)
	軽症	7 (4.0%)	50 (28.2%)	5 (2.8%)	49 (27.4%)
	中等度	97 (54.8%)	51 (28.8%)	104 (58.1%)	59 (33.0%)
	やや重症	53 (29.9%)	20 (11.3%)	51 (28.5%)	16 (8.9%)
	重症	20 (11.3%)	16 (9.0%)	19 (10.6%)	5 (2.8%)
	最重症	0	1 (0.6%)	0	0
Mania	平均値（SD）	1.1 (0.3)	1.1 (0.4)	1.0 (0.2)	1.0 (0.2)
	変化量の平均値（SD）	－	0.0 (0.3)	－	0.0 (0.2)
	正常（病的ではない）	169 (95.5%)	168 (94.9%)	172 (96.1%)	172 (96.1%)
	ごく軽症	6 (3.4%)	5 (2.8%)	6 (3.4%)	6 (3.4%)
	軽症	2 (1.1%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
	中等度	0	1 (0.6%)	0	0
	やや重症	0	0	0	0
	重症	0	0	0	0
	最重症	0	0	0	0

例数（割合）
Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table A12.3.2.3.1，Table A12.3.2.3.3

2.7.3.3.2.4.2　継続投与（治療期最終時）

第 II/III 相試験［CL-0021］の 300 mg + FK949E 投与例での CGI-BP-S の度数集計の推移を図 2.7.3-8 に，要約統計量及び度数集計を表 2.7.3-35 に示す。

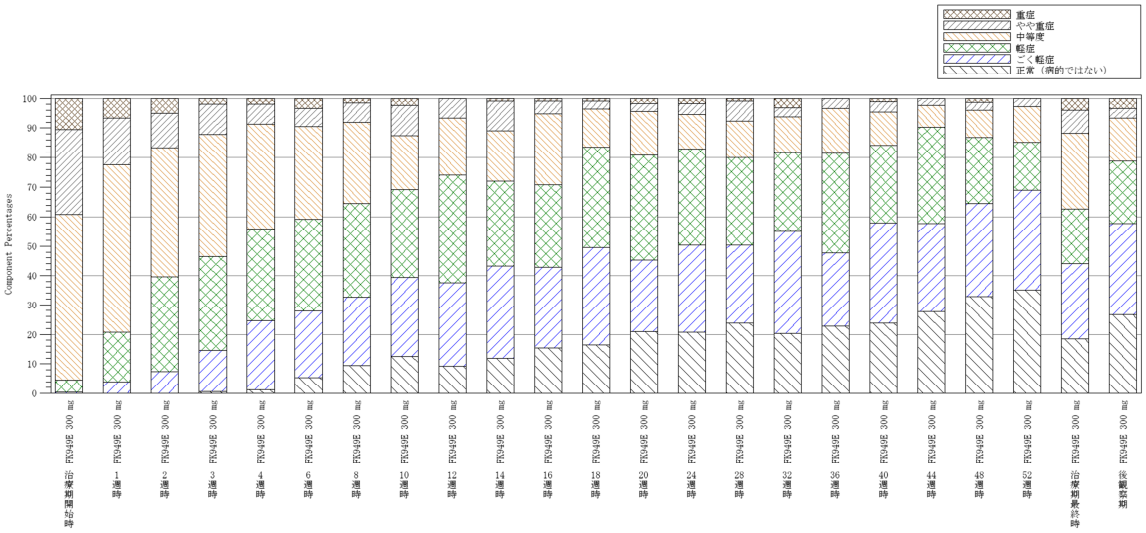
CGI-BP-S（Overall bipolar illness）については，ベースラインで CGI-BP-S（Overall bipolar illness）が中等度の患者の割合は 300 mg + FK949E 投与例で 56.4%であり最も多かった。CGI-BP-S（Overall bipolar illness）は経時的に改善し，52 週時では正常の患者の割合が 35.1%であり最も多かった。300 mg + FK949E 投与例の 52 週時でのベースラインからの変化量（SD）は−2.4（1.2）であった。CGI-BP-S（Depression）については，ベースラインで CGI-BP-S（Depression）が中等度の患者の割合は 300 mg + FK949E 投与例で 58.1%であり最も多かった。CGI-BP-S（Depression）は経時的に改善し，52 週時では正常の患者の割合が 35.1%であり最も多かった。300 mg + FK949E 投与例の 52 週時でのベースラインからの変化量（SD）は−2.4（1.2）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，300 mg + FK949E 投与例で 96.1%であった。

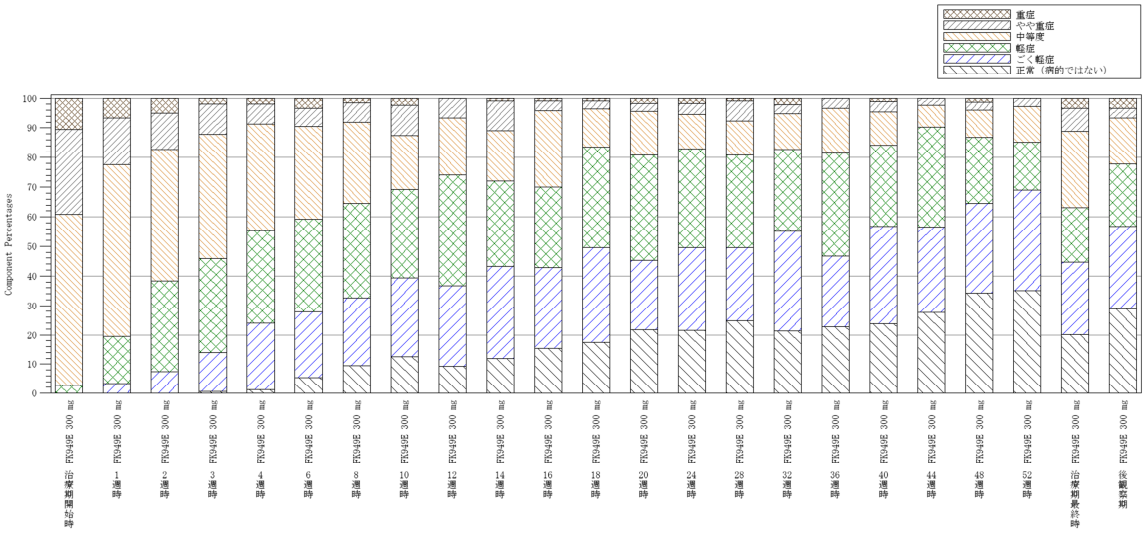
後観察期では 52 週時よりも CGI-BP-S（Overall bipolar illness，Depression）は上昇したが明らかな悪化はみられなかった。

図 2.7.3-8　　CGI-BP-S：度数集計［CL-0021］（治療期最終時，FAS）

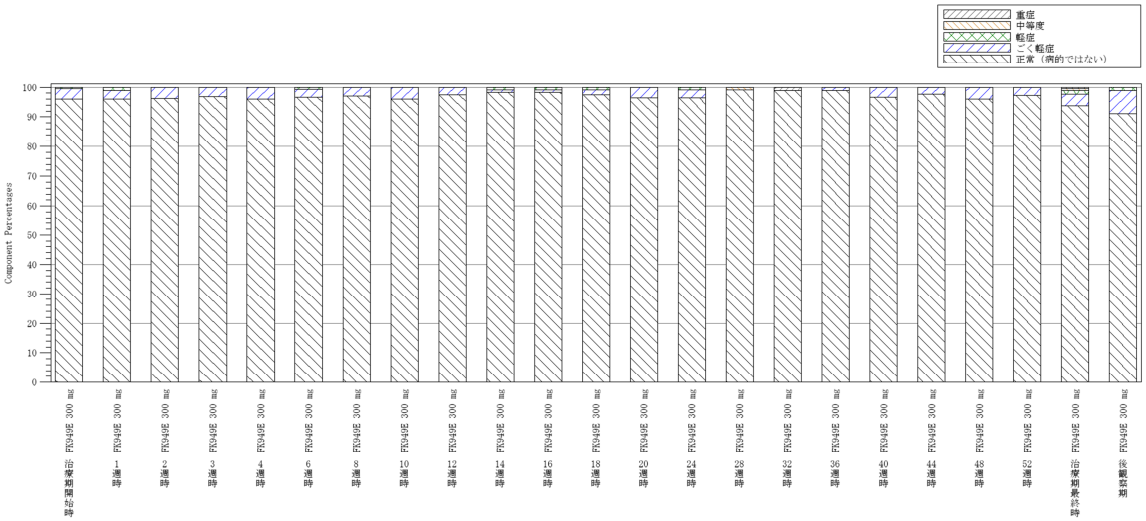
Overall bipolar illness



Depression



Mania



FK949E 300 mg：300 mg + FK949E 投与例
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure B12.3.3.1.2

表 2.7.3-35　　CGI-BP-S：要約統計量及び度数集計［CL-0021］（治療期最終時，FAS）

		300 mg + FK949E 投与例			
		ベースライン n=179	52 週時 n=74	治療期最終時 n=179	後観察期 n=90
Overall bipolar illness	平均値（SD）	4.4 (0.8)	2.1 (1.1)	2.9 (1.4)	2.5 (1.3)
	変化量の平均値（SD）	―	−2.4 (1.2)	−1.5 (1.5)	−2.0 (1.4)
	正常（病的ではない）	0	26 (35.1%)	33 (18.4%)	24 (26.7%)
	ごく軽症	1 (0.6%)	25 (33.8%)	46 (25.7%)	28 (31.1%)
	軽症	7 (3.9%)	12 (16.2%)	33 (18.4%)	19 (21.1%)
	中等度	101 (56.4%)	9 (12.2%)	46 (25.7%)	13 (14.4%)
	やや重症	51 (28.5%)	2 (2.7%)	14 (7.8%)	3 (3.3%)
	重症	19 (10.6%)	0	7 (3.9%)	3 (3.3%)
	最重症	0	0	0	0
Depression	平均値（SD）	4.5 (0.7)	2.1 (1.1)	2.9 (1.4)	2.5 (1.3)
	変化量の平均値（SD）	―	−2.4 (1.2)	−1.6 (1.5)	−2.0 (1.4)
	正常（病的ではない）	0	26 (35.1%)	36 (20.1%)	26 (28.9%)
	ごく軽症	0	25 (33.8%)	44 (24.6%)	25 (27.8%)
	軽症	5 (2.8%)	12 (16.2%)	33 (18.4%)	19 (21.1%)
	中等度	104 (58.1%)	9 (12.2%)	46 (25.7%)	14 (15.6%)
	やや重症	51 (28.5%)	2 (2.7%)	14 (7.8%)	3 (3.3%)
	重症	19 (10.6%)	0	6 (3.4%)	3 (3.3%)
	最重症	0	0	0	0
Mania	平均値（SD）	1.0 (0.2)	1.0 (0.2)	1.1 (0.5)	1.1 (0.3)
	変化量の平均値（SD）	―	−0.0 (0.1)	0.1 (0.5)	0.0 (0.3)
	正常（病的ではない）	172 (96.1%)	72 (97.3%)	168 (93.9%)	82 (91.1%)
	ごく軽症	6 (3.4%)	2 (2.7%)	7 (3.9%)	7 (7.8%)
	軽症	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	1 (1.1%)
	中等度	0	0	1 (0.6%)	0
	やや重症	0	0	0	0
	重症	0	0	1 (0.6%)	0
	最重症	0	0	0	0

例数（割合）

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.3.3.1，Table B12.3.3.2，Table B12.3.3.3，Table B12.3.3.4

2.7.3.3.2.4.3　高齢者での検討（治療期最終時）

高齢者試験［CL-0022］での CGI-BP-S の要約統計量及び度数集計を表 2.7.3-36 に示す。

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。

表 2.7.3-36　　CGI-BP-S：要約統計量及び度数集計［CL-0022］（治療期最終時，FAS）

		ベースライン n=19	52 週時 n=11	治療期最終時 n=19	後観察期 n=13
Overall bipolar illness	平均値（SD）	3.9 (0.6)	2.2 (1.1)	2.7 (1.3)	2.3 (1.1)
	変化量の平均値（SD）	―	−1.6 (1.5)	−1.2 (1.5)	−1.5 (1.5)
	正常（病的ではない）	0	3 (27.3%)	3 (15.8%)	3 (23.1%)
	ごく軽症	0	5 (45.5%)	7 (36.8%)	6 (46.2%)
	軽症	4 (21.1%)	1 (9.1%)	3 (15.8%)	1 (7.7%)
	中等度	12 (63.2%)	2 (18.2%)	5 (26.3%)	3 (23.1%)
	やや重症	3 (15.8%)	0	0	0
	重症	0	0	1 (5.3%)	0
	最重症	0	0	0	0
Depression	平均値（SD）	4.0 (0.7)	2.2 (1.1)	2.7 (1.3)	2.3 (1.1)
	変化量の平均値（SD）	―	−1.7 (1.4)	−1.3 (1.5)	−1.6 (1.4)
	正常（病的ではない）	0	3 (27.3%)	3 (15.8%)	3 (23.1%)
	ごく軽症	0	5 (45.5%)	7 (36.8%)	6 (46.2%)
	軽症	4 (21.1%)	1 (9.1%)	3 (15.8%)	1 (7.7%)
	中等度	11 (57.9%)	2 (18.2%)	5 (26.3%)	3 (23.1%)
	やや重症	4 (21.1%)	0	0	0
	重症	0	0	1 (5.3%)	0
	最重症	0	0	0	0
Mania	平均値（SD）	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)
	変化量の平均値（SD）	―	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
	正常（病的ではない）	19 (100.0%)	11 (100.0%)	19 (100.0%)	13 (100.0%)
	ごく軽症	0	0	0	0
	軽症	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0
	やや重症	0	0	0	0
	重症	0	0	0	0
	最重症	0	0	0	0

例数（割合）

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.3.3.1，Table 12.3.3.2

2.7.3.3.2.5　CGI-BP-C

2.7.3.3.2.5.1　二重盲検期

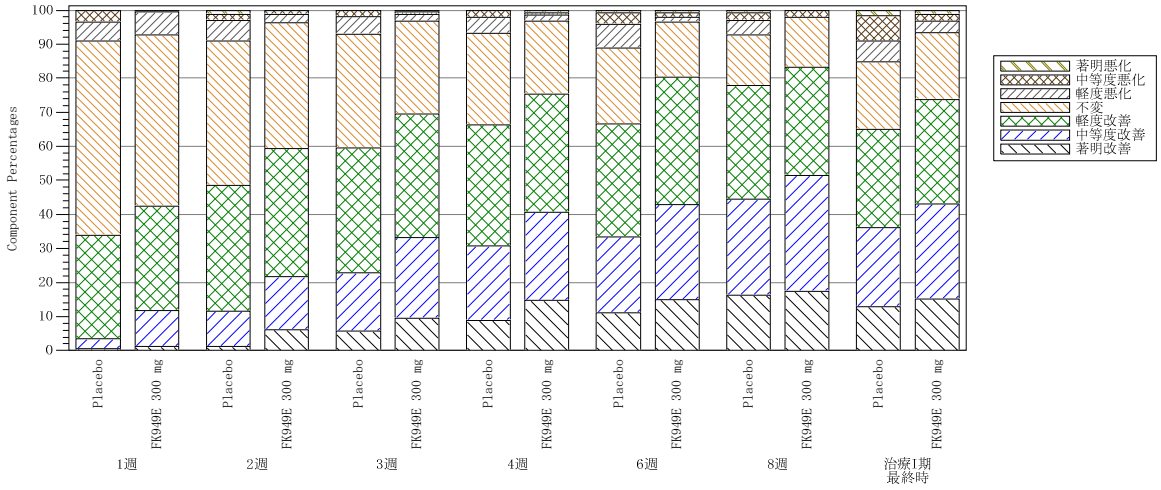
CGI-BP-C は，Overall bipolar illness，Depression，Mania のそれぞれについてベースラインと比較した改善の程度を 1（著明改善）から 7（著明悪化）又は 8（該当なし）の 8 段階で評価した。また，CGI-BP-C が 1（著明改善）又は 2（中等度改善）と判定された症例を CGI-BP-C 反応例と定義した。第 II/III 相試験［CL-0021］での治療 I 期の CGI-BP-C の度数集計の推移を図 2.7.3-9 に，治療 I 期最終時の度数集計を表 2.7.3-37 に示す。

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

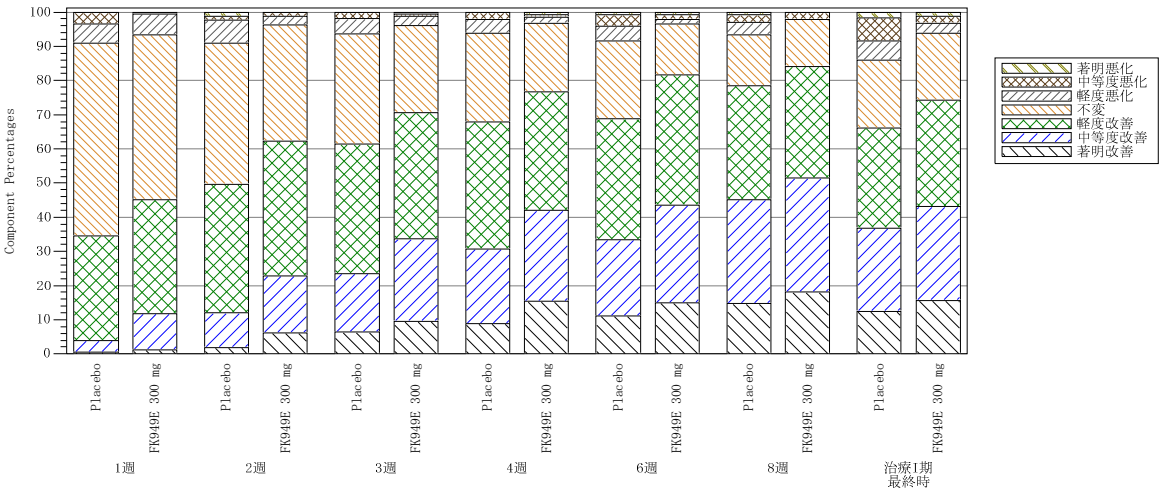
CGI-BP-C（Depression）の平均値（SD）は，プラセボ群で 3.1（1.4），FK949E 300 mg 群で 2.8（1.2）であった。CGI-BP-C（Depression）反応例の割合は，プラセボ群で 36.7%，FK949E 300 mg 群で 43.0%であり，プラセボ群に比べ FK949E 300 mg 群で高かった。CGI-BP-C（Mania）では，ほとんどが不変であり，治療 I 期最終時の不変の患者の割合はプラセボ群で 94.9%，FK949E 300 mg 群で 97.2%であった。

図 2.7.3-9　　CGI-BP-C：度数集計［CL-0021］（FAS）

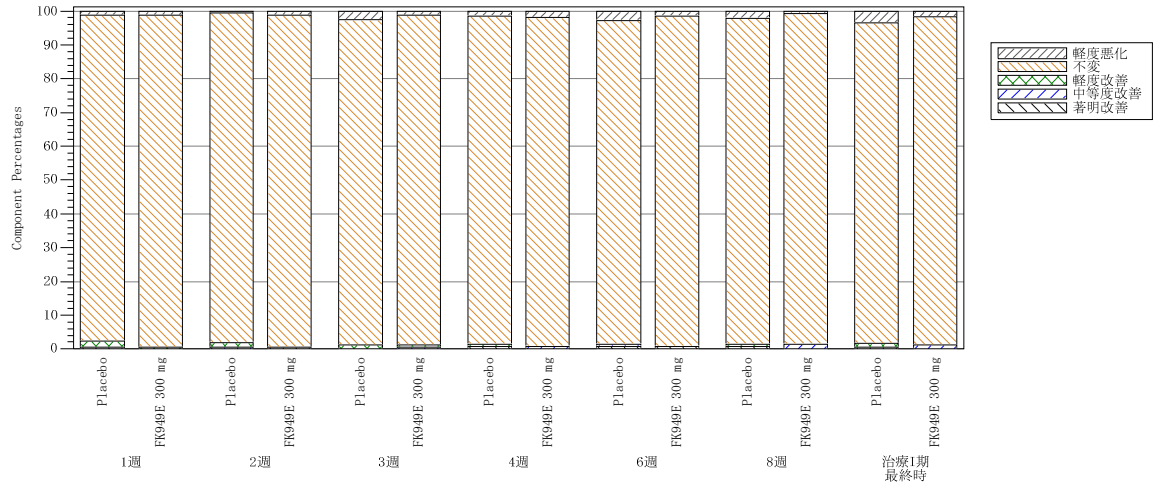
Overall bipolar illness



Depression



Mania



Source：CTD 解析報告書（追加解析 1）（5.3.5.3-2）Figure A12.3.3.2

表 2.7.3-37　　CGI-BP-C：治療 I 期最終時の度数集計［CL-0021］（FAS）

		プラセボ群 n=177		FK949E 300 mg 群 n=179	
Overall bipolar illness	平均値（SD）	3.1 (1.5)		2.8 (1.2)	
	著明改善	23 (13.0%)	反応例	27 (15.1%)	反応例
	中等度改善	41 (23.2%)	64 (36.2%)	50 (27.9%)	77 (43.0%)
	軽度改善	51 (28.8%)		55 (30.7%)	
	不変	35 (19.8%)		35 (19.6%)	
	軽度悪化	11 (6.2%)		6 (3.4%)	
	中等度悪化	13 (7.3%)		4 (2.2%)	
	著明悪化	3 (1.7%)		2 (1.1%)	
	該当なし	0		0	
Depression	平均値（SD）	3.1 (1.4)		2.8 (1.2)	
	著明改善	22 (12.4%)	反応例	28 (15.6%)	反応例
	中等度改善	43 (24.3%)	65 (36.7%)	49 (27.4%)	77 (43.0%)
	軽度改善	52 (29.4%)		56 (31.3%)	
	不変	35 (19.8%)		35 (19.6%)	
	軽度悪化	10 (5.6%)		5 (2.8%)	
	中等度悪化	12 (6.8%)		4 (2.2%)	
	著明悪化	3 (1.7%)		2 (1.1%)	
	該当なし	0		0	
Mania	平均値（SD）	4.0 (0.3)		4.0 (0.2)	
	著明改善	1 (0.6%)	反応例	0	反応例
	中等度改善	0	1 (0.6%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
	軽度改善	2 (1.1%)		0	
	不変	168 (94.9%)		174 (97.2%)	
	軽度悪化	6 (3.4%)		3 (1.7%)	
	中等度悪化	0		0	
	著明悪化	0		0	
	該当なし	0		0	

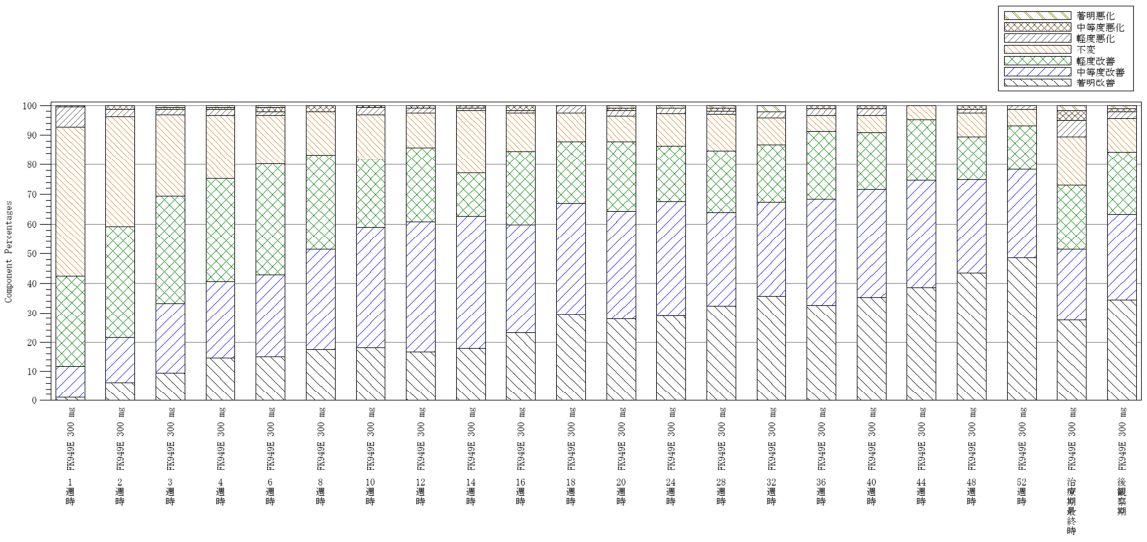
例数（割合）
反応例は著明改善又は中等度改善と定義した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table A12.3.2.4.1，Table A12.3.2.4.3，Table A12.3.2.4.5

2.7.3.3.2.5.2　継続投与（治療期最終時）

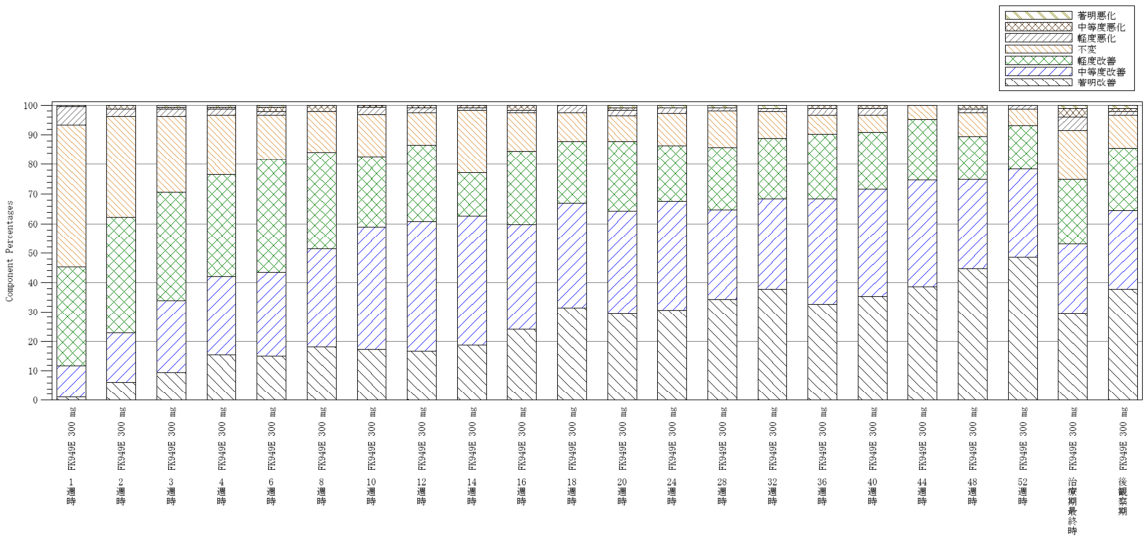
第 II/III 相試験［CL-0021］の 300 mg + FK949E 投与例での CGI-BP-C の度数集計の推移を図 2.7.3-10 に，度数集計を表 2.7.3-38 に示す。

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。300 mg + FK949E 投与例では，52 週時の平均値（SD）は 1.8（1.0）であり，CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例は 78.4%であった。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。300 mg + FK949E 投与例では，52 週時の CGI-BP-C（Depression）の平均値（SD）は，1.8（1.0）であり，CGI-BP-C（Depression）反応例は 78.4%であった。CGI-BP-C（Mania）では，ほとんどが不変であり，52 週時で不変の患者の割合は 300 mg + FK949E 投与例で 98.6%であった。

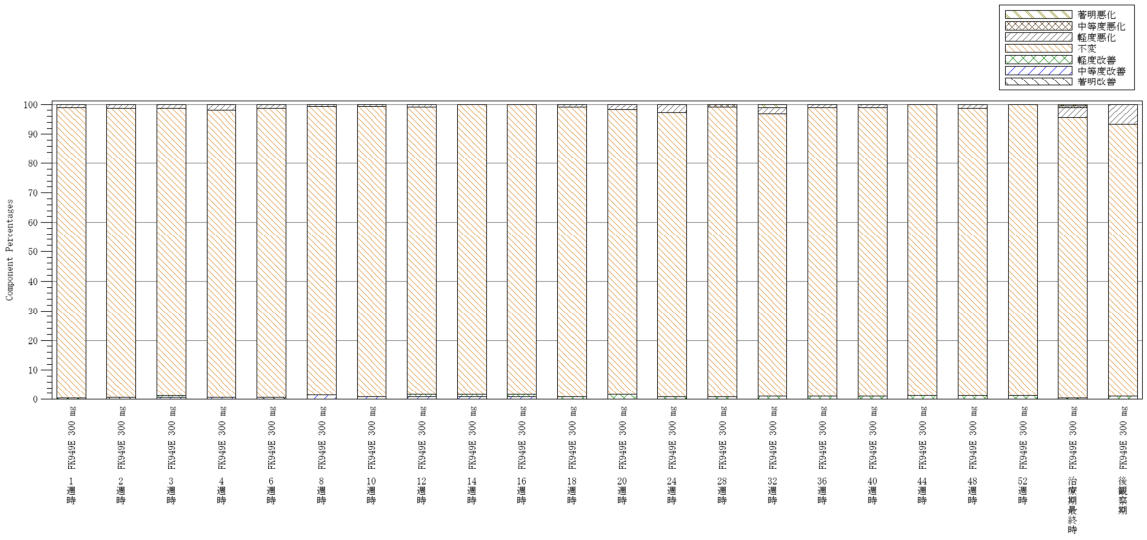
図 2.7.3-10　　CGI-BP-C：度数集計［CL-0021］（治療期最終時，FAS）
Overall bipolar illness



Depression



Mania



FK949E 300 mg：300 mg + FK949E 投与例

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure B12.3.3.2.2

表 2.7.3-38　　CGI-BP-C：度数集計［CL-0021］（治療期最終時，FAS）

		300 mg + FK949E 投与例					
		52 週時 n=74		治療期最終時 n=179		後観察期 n=90	
Overall bipolar illness	平均値（SD）	1.8 (1.0)		2.7 (1.5)		2.3 (1.3)	
	著明改善	36 (48.6%)	反応例	49 (27.4%)	反応例	31 (34.4%)	反応例
	中等度改善	22 (29.7%)	58 (78.4%)	43 (24.0%)	92 (51.4%)	26 (28.9%)	57 (63.3%)
	軽度改善	11 (14.9%)		39 (21.8%)		19 (21.1%)	
	不変	4 (5.4%)		29 (16.2%)		10 (11.1%)	
	軽度悪化	1 (1.4%)		10 (5.6%)		2 (2.2%)	
	中等度悪化	0		6 (3.4%)		1 (1.1%)	
	著明悪化	0		3 (1.7%)		1 (1.1%)	
	該当なし	0		0		0	
Depression	平均値（SD）	1.8 (1.0)		2.6 (1.4)		2.2 (1.3)	
	著明改善	36 (48.6%)	反応例	53 (29.6%)	反応例	34 (37.8%)	反応例
	中等度改善	22 (29.7%)	58 (78.4%)	42 (23.5%)	95 (53.1%)	24 (26.7%)	58 (64.4%)
	軽度改善	11 (14.9%)		39 (21.8%)		19 (21.1%)	
	不変	4 (5.4%)		30 (16.8%)		10 (11.1%)	
	軽度悪化	1 (1.4%)		8 (4.5%)		1 (1.1%)	
	中等度悪化	0		5 (2.8%)		1 (1.1%)	
	著明悪化	0		2 (1.1%)		1 (1.1%)	
	該当なし	0		0		0	
Mania	平均値（SD）	4.0 (0.1)		4.1 (0.3)		4.1 (0.3)	
	著明改善	0	反応例	0	反応例	0	反応例
	中等度改善	0	0	0	0	0	0
	軽度改善	1 (1.4%)		1 (0.6%)		1 (1.1%)	
	不変	73 (98.6%)		170 (95.0%)		83 (92.2%)	
	軽度悪化	0		6 (3.4%)		6 (6.7%)	
	中等度悪化	0		1 (0.6%)		0	
	著明悪化	0		1 (0.6%)		0	
	該当なし	0		0		0	

例数（割合）
反応例は著明改善又は中等度改善と定義した。

Source : CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.3.4.1，Table B12.3.4.2，Table B12.3.4.3，Table B12.3.4.4，Table B12.3.4.5 Table B12.3.4.6

2.7.3.3.2.5.3　高齢者での検討（治療期最終時）

高齢者試験［CL-0022］での CGI-BP-C の度数集計を表 2.7.3-39 に示す。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，反応例は 0%であった。

表 2.7.3-39　　CGI-BP-C：度数集計［CL-0022］（治療期最終時，FAS）

		52 週時 n=11		治療期最終時 n=19		後観察期 n=13	
Overall bipolar illness	平均値（SD）	1.7 (0.9)		2.4 (1.3)		2.0 (1.2)	
	著明改善	6 (54.5%)	反応例	6 (31.6%)	反応例	6 (46.2%)	反応例
	中等度改善	2 (18.2%)	8 (72.7%)	5 (26.3%)	11 (57.9%)	3 (23.1%)	9 (69.2%)
	軽度改善	3 (27.3%)		5 (26.3%)		2 (15.4%)	
	不変	0		2 (10.5%)		2 (15.4%)	
	軽度悪化	0		0		0	
	中等度悪化	0		1 (5.3%)		0	
	著明悪化	0		0		0	
	該当なし	0		0		0	
Depression	平均値（SD）	1.7 (0.9)		2.4 (1.3)		2.0 (1.2)	
	著明改善	6 (54.5%)	反応例	6 (31.6%)	反応例	6 (46.2%)	反応例
	中等度改善	2 (18.2%)	8 (72.7%)	5 (26.3%)	11 (57.9%)	3 (23.1%)	9 (69.2%)
	軽度改善	3 (27.3%)		5 (26.3%)		2 (15.4%)	
	不変	0		2 (10.5%)		2 (15.4%)	
	軽度悪化	0		0		0	
	中等度悪化	0		1 (5.3%)		0	
	著明悪化	0		0		0	
	該当なし	0		0		0	
Mania	平均値（SD）	4.0 (0.0)		4.0 (0.0)		4.0 (0.0)	
	著明改善	0	反応例	0	反応例	0	反応例
	中等度改善	0	0	0	0	0	0
	軽度改善	0		0		0	
	不変	11 (100.0%)		19 (100.0%)		13 (100.0%)	
	軽度悪化	0		0		0	
	中等度悪化	0		0		0	
	著明悪化	0		0		0	
	該当なし	0		0		0	

例数（割合）
反応例は著明改善又は中等度改善と定義した。
Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.3.4.1，Table 12.3.4.2，Table 12.3.4.3

2.7.3.3.2.6　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。

有効性の評価項目である MADRS 合計スコアの製剤間の差を表 2.7.3-40 に，HAM-D_{17} 合計スコアの製剤間の差を表 2.7.3-41 に，CGI-BP-S 及び CGI-BP-C（いずれもすべての患者で同値のため算出不能であった Mania を除く）の製剤間の差を表 2.7.3-42 に示す。

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。患者ごとの有効性について，

一部の患者で治療 II 期及び治療 III 期の有効性に変化はみられたものの，治験担当医師は 50 mg 錠と 150 mg 錠の製剤切り替えによる影響はなかったと判断した。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。

表 2.7.3-40　　MADRS 合計スコアの製剤間の差［CL-0023］（FAS）

	50 mg 錠先行群 n=9	150 mg 錠先行群 n=11
12 週時（治療 II 期）の平均値（SD）	9.2 (6.9)	9.1 (7.2)
20 週時（治療 III 期）の平均値（SD）	6.8 (5.4)	5.9 (5.6)[a]
分散分析モデル [b]		
50 mg 錠投与での調整済み平均値（95% CI）	7.4 (4.4, 10.4)	
150 mg 錠投与での調整済み平均値（95% CI）	7.9 (5.0, 10.9)	
調整済み平均値の製剤間の差（50 mg 錠投与－150 mg 錠投与）（95% CI）	−0.5 (−3.4, 2.3)	

a：n=10　b：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

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.3.1.1.1，Table 12.3.1.2.1.1

表 2.7.3-41　　HAM-D_{17} 合計スコアの製剤間の差［CL-0023］（FAS）

	50 mg 錠先行群 n=9	150 mg 錠先行群 n=11
12 週時（治療 II 期）の平均値（SD）	7.0 (4.4)	5.7 (5.1)
20 週時（治療 III 期）の平均値（SD）	5.0 (3.7)	4.2 (3.5)[a]
分散分析モデル [b]		
50 mg 錠投与での調整済み平均値（95% CI）	5.5 (3.4, 7.5)	
150 mg 錠投与での調整済み平均値（95% CI）	5.4 (3.4, 7.3)	
調整済み平均値の製剤間の差（50 mg 錠投与－150 mg 錠投与）（95% CI）	0.1 (−1.7, 1.9)	

a：n=10　b：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

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.3.2.1.1，Table 12.3.2.2.1.1

表 2.7.3-42　　CGI-BP-S 及び CGI-BP-C の製剤間の差［CL-0023］（FAS）

		各製剤の平均値と製剤間の差（95% CI）	
CGI-BP-S	Overall bipolar illness	50 mg 錠投与	2.1 (1.7, 2.5)
		150 mg 錠投与	2.0 (1.7, 2.4)
		製剤間の差（50 mg 錠投与－150 mg 錠投与）	0.1 (−0.3, 0.4)
	Depression	50 mg 錠投与	2.1 (1.7, 2.5)
		150 mg 錠投与	2.0 (1.7, 2.4)
		製剤間の差（50 mg 錠投与－150 mg 錠投与）	0.1 (−0.3, 0.4)
CGI-BP-C	Overall bipolar illness	50 mg 錠投与	2.0 (1.6, 2.5)
		150 mg 錠投与	2.0 (1.6, 2.5)
		製剤間の差（50 mg 錠投与－150 mg 錠投与）	−0.0 (−0.5, 0.5)
	Depression	50 mg 錠投与	2.0 (1.6, 2.5)
		150 mg 錠投与	2.0 (1.6, 2.5)
		製剤間の差（50 mg 錠投与－150 mg 錠投与）	−0.0 (−0.5, 0.5)

Mania については全症例同じ値で算出不能のため出力しなかった。平均値と製剤間の差及びそれぞれの 95% CI は，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から算出した。

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.3.3.1.1，Table 12.3.4.1.1

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 サブグループ解析

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を表 2.7.3-43 に示す。

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。

MADRS 合計スコアのプラセボ群との調整済み平均値の差は，性別では女性，年齢では 40 歳以上，ベースラインの MADRS 合計スコアでは 31 以上，ベースラインの HAM-D_{17} 合計スコアでは 22 以上のサブグループのほうが他のサブグループよりも低下が大きかった。

表 2.7.3-43　治療 I 期最終時での MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量：サブグループ解析［CL-0021］（FAS）

サブグループ因子		投与群	n	ベースラインからの変化量 （95% CI）	プラセボ群との差の調整済み平均値（95% CI）[a]
性別	男性	プラセボ	76	−10.7 (−13.4, −7.9)	−0.8 (−4.2, 2.7)
		FK949E 300 mg	86	−11.4 (−13.9, −8.9)	
	女性	プラセボ	101	−10.0 (−12.2, −7.9)	−4.0 (−7.0, −1.0)
		FK949E 300 mg	93	−14.0 (−16.3, −11.7)	
年齢	< 40	プラセボ	102	−11.2 (−13.5, −9.0)	−1.9 (−4.9, 1.1)
		FK949E 300 mg	103	−13.1 (−15.4, −10.9)	
	40 ≤	プラセボ	75	−9.2 (−11.8, −6.6)	−3.4 (−6.9, 0.2)
		FK949E 300 mg	76	−12.6 (−15.2, −10.0)	
ベースラインの MADRS 合計スコア	< 31	プラセボ	85	−8.4 (−10.5, −6.2)	−0.6 (−3.5, 2.3)
		FK949E 300 mg	91	−9.0 (−11.1, −6.8)	
	31 ≤	プラセボ	92	−12.4 (−15.0, −9.8)	−4.4 (−7.9, −0.9)
		FK949E 300 mg	88	−16.8 (−19.4, −14.2)	
ベースラインの HAM-D_{17} 合計スコア	< 22	プラセボ	61	−10.8 (−13.4, −8.2)	0.7 (−2.5, 4.0)
		FK949E 300 mg	80	−10.1 (−12.5, −7.6)	
	22 ≤	プラセボ	116	−10.3 (−12.5, −8.1)	−4.5 (−7.7, −1.4)
		FK949E 300 mg	99	−14.8 (−17.2, −12.5)	
診断名	双極 I 型障害	プラセボ	51	−11.2 (−14.5, −8.0)	−2.3 (−7.0, 2.3)
		FK949E 300 mg	51	−13.6 (−16.9, −10.3)	
	双極 II 型障害	プラセボ	126	−9.9 (−11.7, −8.1)	−2.1 (−4.6, 0.5)
		FK949E 300 mg	128	−12.0 (−13.8, -10.2)	

a：ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量，投与群及び双極性障害診断（I 型／II 型）を固定効果とするモデルを用いた共分散分析。診断名をサブグループ因子とした解析では，双極性障害診断（I 型／II 型）を固定効果から除外した。

Source : CL-0021（5.3.5.1-1）Table A12.3.1.2.4.1.1，Table A12.3.1.2.4.2.1，Table A12.3.1.2.4.3.1，Table A12.3.1.2.4.4.1，Table A12.3.1.2.4.5.1

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

2.7.3.3.3.2.1　主な患者背景及び有効性評価の基準値

FK949E 150 mg 群への割付中止前後の主な患者背景及び有効性評価の基準値を表 2.7.3-44 に示す。プラセボ群及び FK949E 300 mg 群の主な患者背景及び有効性評価の基準値は，FK949E 150 mg 群への割付中止前後で大きな違いはなかった。年齢の平均値は，割付中止前後で各群 37.1～39.7 歳であった。性別について，女性の割合は，プラセボ群では割付中止前が 58.3%，割付中止後が 56.2%と同程度であったが，FK949E 300 mg 群では割付中止前が 41.1%，割付中止後が 59.4%と，割付中止後で女性の割合が高かった。診断名については，双極 II 型障害の割合が割付中止前後で各群 69.4%～72.4%であった。現在の大うつ病エピソード発症からの期間の平均値は，プラセボ群では割付中止前が 4.1 カ月，割付中止後が 3.4 カ月，FK949E 300 mg 群では割付中止前が 3.5 カ月，割付中止後が 3.0 カ月であり，いずれの群でも割付中止前に比べて割付中止後が短かった。MADRS 合計スコアの平均値は，割付中止前後で各群 30.4～31.5 であり，HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は各群 23.0～23.1 であった。

表 2.7.3-44　主な患者背景及び有効性評価の基準値：FK949E 150 mg 群への割付中止の前後別［CL-0021］（FAS）

項目		FK949E 150 mg 群への割付中止前		FK949E 150 mg 群への割付中止後	
		プラセボ群 n=72	FK949E 300 mg 群 n=73	プラセボ群 n=105	FK949E 300 mg 群 n=106
年齢（歳）（同意取得時）	平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	37.6 (10.3) 35.5 20, 63	37.1 (11.0) 36.0 21, 64	39.7 (11.5) 39.0 20, 64	38.7 (11.2) 38.0 20, 64
	20≤ <30	19 (26.4%)	19 (26.0%)	23 (21.9%)	25 (23.6%)
	30≤ <40	26 (36.1%)	25 (34.2%)	34 (32.4%)	34 (32.1%)
	40≤ <50	16 (22.2%)	19 (26.0%)	25 (23.8%)	26 (24.5%)
	50≤ <60	9 (12.5%)	7 (9.6%)	18 (17.1%)	16 (15.1%)
	60≤ <65	2 (2.8%)	3 (4.1%)	5 (4.8%)	5 (4.7%)
性別	男性	30 (41.7%)	43 (58.9%)	46 (43.8%)	43 (40.6%)
	女性	42 (58.3%)	30 (41.1%)	59 (56.2%)	63 (59.4%)
診療区分	入院	1 (1.4%)	2 (2.7%)	4 (3.8%)	0
	外来	71 (98.6%)	71 (97.3%)	101 (96.2%)	106 (100.0%)
診断名	双極 I 型障害	22 (30.6%)	21 (28.8%)	29 (27.6%)	30 (28.3%)
	双極 II 型障害	50 (69.4%)	52 (71.2%)	76 (72.4%)	76 (71.7%)
過去 12 カ月以内の気分エピソード回数	4 回未満	66 (91.7%)	63 (86.3%)	90 (85.7%)	94 (88.7%)
	4 回以上	4 (5.6%)	7 (9.6%)	9 (8.6%)	7 (6.6%)
	不明	2 (2.8%)	3 (4.1%)	6 (5.7%)	5 (4.7%)
初発のエピソード発症からの期間（月）	例数 平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	71 109.8 (70.8) 97.0 4, 272	71 120.3 (101.2) 94.0 5, 408	100 116.2 (108.6) 73.0 4, 504	96 125.9 (104.0) 96.0 6, 429
	<12	4 (5.6%)	3 (4.1%)	5 (4.8%)	5 (4.7%)
	12≤ <24	4 (5.6%)	5 (6.8%)	5 (4.8%)	3 (2.8%)
	24≤ <36	2 (2.8%)	3 (4.1%)	9 (8.6%)	5 (4.7%)
	36≤ <60	9 (12.5%)	13 (17.8%)	22 (21.0%)	15 (14.2%)
	60≤ <120	22 (30.6%)	16 (21.9%)	20 (19.0%)	32 (30.2%)
	120≤	30 (41.7%)	31 (42.5%)	39 (37.1%)	36 (34.0%)
	不明	1 (1.4%)	2 (2.7%)	5 (4.8%)	10 (9.4%)
現在の大うつ病エピソード発症からの期間（月）	平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	4.1 (2.7) 3.0 1, 10	3.5 (2.8) 2.0 0, 11	3.4 (2.5) 2.0 1, 12	3.0 (2.5) 2.0 0, 11
	<3	26 (36.1%)	37 (50.7%)	53 (50.5%)	64 (60.4%)
	3≤ <6	23 (31.9%)	22 (30.1%)	35 (33.3%)	30 (28.3%)
	6≤ <9	17 (23.6%)	8 (11.0%)	11 (10.5%)	5 (4.7%)
	9≤	6 (8.3%)	6 (8.2%)	6 (5.7%)	7 (6.6%)
MADRS 合計スコア	平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	30.7 (6.5) 31.0 17, 52	31.5 (6.4) 32.0 19, 52	30.8 (6.3) 31.0 13, 51	30.4 (7.1) 30.0 14, 50
	<20	5 (6.9%)	1 (1.4%)	4 (3.8%)	5 (4.7%)
	20≤ <25	5 (6.9%)	9 (12.3%)	8 (7.6%)	16 (15.1%)
	25≤ <30	19 (26.4%)	20 (27.4%)	31 (29.5%)	31 (29.2%)
	30≤ <35	30 (41.7%)	22 (30.1%)	41 (39.0%)	28 (26.4%)
	35≤	13 (18.1%)	21 (28.8%)	21 (20.0%)	26 (24.5%)
$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	23.1 (2.8) 22.0 20, 33	23.0 (2.9) 22.0 20, 31	23.1 (2.8) 22.0 20, 32	23.0 (3.1) 22.0 20, 35
	20≤ <25	53 (73.6%)	53 (72.6%)	77 (73.3%)	74 (69.8%)
	25≤ <30	16 (22.2%)	17 (23.3%)	26 (24.8%)	28 (26.4%)
	30≤	3 (4.2%)	3 (4.1%)	2 (1.9%)	4 (3.8%)

例数（割合）
Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table A12.1.2.1.1.2，Table A12.1.2.2.1.2

2.7.3.3.3.2.2　MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量

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を表 2.7.3-45 に示す。FK949E 300 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差は，割付中止前が−1.1，割付中止後が−3.5 であった。FK949E 300 mg 群の変化量は，割付中止前後のいずれもプラセボ群に比べて点推定値として大きな値であった。

表 2.7.3-45　　治療 I 期最終時での MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量：FK949E 150 mg 群への割付中止前後別［CL-0021］（FAS）

サブグループ因子	投与群	n	ベースラインからの変化量　（95% CI）	プラセボ群との調整済み平均値の差（95% CI）[a]
FK949E 150 mg 群への割付中止前	プラセボ	72	−10.9 (−13.5, −8.2)	−1.1 (−4.6, 2.5)
	FK949E 300 mg	73	−11.9 (−14.6, −9.3)	
FK949E 150 mg 群への割付中止後	プラセボ	105	−10.0 (−12.2, −7.8)	−3.5 (−6.4, −0.6)
	FK949E 300 mg	106	−13.5 (−15.7, −11.3)	

a：ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量，投与群及び双極性障害診断（I 型／II 型）を固定効果とするモデルを用いた共分散分析

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table A12.3.1.2.4.6.1

2.7.3.3.3.2.3　その他の検討項目

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ついて，主な患者背景, 有効性評価の基準値, 前治療薬及び併用薬の投与状況を因子としたサブグループ解析を行った。その結果，検討した範囲では，FK949E 150 mg 群への割付中止前後の FK949E 300 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差に対する明らかな因子の影響は示唆されなかった。また，副次評価項目である治療 I 期最終時の MADRS 反応例，MADRS 寛解例及び CGI-BP-C（Overall bipolar illness，Depression,）反応例の割合は，FK949E 150 mg 群への割付中止前後のいずれでも，プラセボ群より FK949E 300 mg 群で高かった。治療 I 期最終時における $HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコアのベースラインからの変化量についての解析では，FK949E 300 mg 群の変化量は，FK949E 150 mg 群への割付中止前後のいずれもプラセボ群に比べて点推定値として大きな値であった。

2.7.3.3.3.2.4　150 mg 群への割付中止による影響のまとめ

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，FK949E 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。有効性評価に対するサブグループ解析を行ったところ，FK949E 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。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　用法・用量の設定根拠

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。

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。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

第 II/III 相試験［CL-0021］での継続投与及び高齢者試験［CL-0022］での 52 週間投与での有効性評価項目の検討結果を 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討に示す。その結果，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。

2.7.3.6　参考文献

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.

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.

2.7.3.7　付録

なし

目次

2.7.4 臨床的安全性 2
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13
2.7.4.2 有害事象 20
2.7.4.2.1 有害事象の解析 20
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 21
2.7.4.2.1.2 死亡 26
2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象（死亡例を含む） 27
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 30
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 33
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 39
2.7.4.3 臨床検査値の評価 39
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 45
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 50
2.7.4.5.1 内因性要因 50
2.7.4.5.2 外因性要因 53
2.7.4.5.3 薬物相互作用 55
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 56
2.7.4.5.5 過量投与 56
2.7.4.5.6 薬物乱用 56
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 56
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 57
2.7.4.5.9 製剤切替による影響 58
2.7.4.5.10 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 62
2.7.4.6 市販後データ 67
2.7.4.7 付録 137

2.7.4 臨床的安全性

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.7.4 - 1 に示した。

表 2.7.4 - 1　　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
BMI	体格指数
C-SSRS	コロンビア自殺評価スケール
DIEPSS	薬原性錐体外路症状評価尺度
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
PBRER	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PT	基本語
SD	標準偏差
SOC	器官別大分類
ULN	基準値上限
YMRS	ヤング躁病評価尺度

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

クエチアピン徐放性製剤（以下，FK949E）の安全性を評価した試験の一覧を表 2.7.4 - 2 及び表 2.7.4 - 3 に示した。

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。このうち，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 試験で，FK949E の主要な安全性評価を行った。その他の試験については，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に安全性の結果をまとめた。

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］及び第 II 相試験［CL-0005］，また，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に実施した海外第 III 相試験［D144CC00002］は参考資料とし，これら試験の安全性の結果を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

表 2.7.4 - 2　　安全性を評価した試験一覧（評価資料）

実施地域	試験名［試験番号］	試験対象	試験デザイン	投与量	投与期間	例数†	添付資料番号
国内	第 I 相試験［CL-0009］	大うつ病性障害	非盲検, 漸増法	FK949E 150，300，600 mg/日	150 mg/日：9 日 300 mg/日：11 日 600 mg/日：13 日	32 例	5.3.3.2-1
国内	高齢者第 I 相試験［CL-0002］	高齢の大うつ病性障害	非盲検, 漸増法	FK949E 300 mg/日	グループ 1：17 日 グループ 2：11 日	19 例	5.3.3.3-1
国内	食事の影響試験［CL-0003］	健康成人	非盲検, 無作為化, クロスオーバー	FK949E 50 mg/日	単回	24 例	5.3.1.1-1
国内	フルボキサミンとの薬物相互作用試験［CL-0004］	健康成人	非盲検	FK949E 50 mg/日 フルボキサミン 100 mg/日	FK949E：単回 フルボキサミン：9 日	24 例	5.3.3.4-1
国内	製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］	大うつ病性障害	非盲検, 無作為化, クロスオーバー	FK949E 150 mg/日	10 日	16 例	5.3.1.2-3
国内	第 II/III 相試験［CL-0021］	双極性障害の大うつ病エピソード	治療 I 期 : プラセボ対照, 二重盲検，無作為化, 並行群間比較 治療 II 期：非盲検	治療 I 期：FK949E 300 mg/日‡，プラセボ 治療 II 期：FK949E 150～300 mg/日	治療 I 期：8 週 治療 II 期：44 週	430 例‡	5.3.5.1-1（28 週時） 5.3.5.1-1.1（治験終了時）
国内	高齢者試験［CL-0022］	双極性障害の大うつ病エピソード	非盲検	FK949E 150～300 mg/日	52 週	20 例	5.3.5.2-1（28 週時） 5.3.5.2-1.1（治験終了時）
国内	製剤切替試験［CL-0023］	双極性障害の大うつ病エピソード	非盲検, 無作為化, クロスオーバー	FK949E 150～300 mg/日	20 週	22 例§	5.3.5.2-2

† 安全性解析対象例
‡ 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。安全性解析対象例数は，治験実施計画変更前に組み入れられた被験者も含めた合計（プラセボ群 177 例，FK949E 150 mg 群 74 例，FK949E 300 mg 群 179 例）
§ 治療 II 期前中止の 2 例を含む。

表 2.7.4 - 3　　安全性を評価した試験一覧（参考資料）

実施地域	試験名［試験番号］	試験対象	試験デザイン	投与量	投与期間	例数†	添付資料番号
国内	第 I 相試験［CL-0001］	大うつ病性障害	非盲検, 漸増法	FK949E 300，600 mg/日	300 mg/日：11 日 600 mg/日：13 日	12 例	5.3.3.2-3
海外	海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0086］	統合失調症‡	非盲検, 漸増法	FK949E 50～800 mg/日	19 日	16 例	5.3.3.2-4
海外	海外薬物動態比較試験［5077IL/0097］	統合失調症‡	非盲検, 無作為化, クロスオーバー	FK949E 及びクエチアピン即放錠 300 mg/日	10 日	28 例	5.3.1.2-4
海外	海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0118］	統合失調症§	非盲検, 漸増法	FK949E 50～400 mg/日，クエチアピン即放錠 300 mg/日	17 日	30 例	5.3.3.2-5
海外	海外食事の影響試験［D1444C00003］	統合失調症‡，健康成人	非盲検, 無作為化, クロスオーバー	患者：FK949E 300 mg/日 健康成人：FK949E 50 mg/日	6 日	患者：13 例 健康成人：20 例	5.3.1.1-3
海外	海外薬物動態比較試験［D1444C00001］	統合失調症‡	非盲検, 無作為化, クロスオーバー	FK949E 及びクエチアピン即放錠 400 mg/日	15 日	18 例	5.3.1.1-2
海外	海外 QT/QTc 評価試験［5077IL/0093］	統合失調症‡	非盲検, 漸増法	クエチアピン即放錠 50～800 mg/日	10 日	13 例	5.3.3.3-3
国内	第 II 相試験［CL-0005］	大うつ病性障害	プラセボ対照, 二重盲検, 無作為化, 並行群間比較	FK949E 50，150，300 mg/日，プラセボ	6 週	172 例	5.3.5.4-1
海外	海外第 III 相試験［D144CC00002］	双極性障害の大うつ病エピソード	プラセボ対照, 二重盲検, 無作為化, 並行群間比較	FK949E 300 mg/日，プラセボ	8 週	277 例	5.3.5.1-2

† 安全性解析対象例
‡ 統合失調感情障害，双極性障害を含む
§ 統合失調感情障害を含む

2.7.4.1.1.2　臨床的安全性の解析対象集団

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（治療 II 期前に中止した 2 例の安全性の成績の詳細は, 2.7.6.16 製剤切替試験［CL-0023］に示した)。

表 2.7.4 - 4　　安全性解析対象集団の内訳

試験	群	例数	比較試験の FK949E 合計の 併合の対象	長期投与試験 併合の対象
第 II/III 相試験［CL-0021］ 治療 I 期	プラセボ	177		
	FK949E 150 mg	74	○	
	FK949E 300 mg	179	○	
	合計	430		
第 II/III 相試験［CL-0021］ 治療 I 期+治療 II 期	プラセボ+FK949E 投与例	120		
	150 mg+FK949E 投与例	74		○
	300 mg+FK949E 投与例	179		○
	合計	373		
高齢者試験［CL-0022］		20		○
製剤切替試験［CL-0023］	50 mg 錠先行	9		
	150 mg 錠先行	11		
	合計	20		
	治験薬投与例 （治療 II 期前中止例含む）	22		

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.1.1.3.2.1，Table B12.1.1.2.1.1，CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.1.3.1，CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.1.1.22，Table 12.1.1.27，Table 12.1.1.32

2.7.4.1.1.3　臨床的安全性の評価方法

2.7.4.1.1.3.1　有害事象

有害事象の定義

治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象と定義した。臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見等の検査所見でみられた異常は，以下に合致する場合に，有害事象とした。

- 臨床的徴候や臨床症状を引き起こしている場合
- 積極的な治療を要する場合
- 治験薬投与の中断又は中止を要する場合

- 治験責任医師等が身体所見や検査値の異常に臨床的な意義があると判断した場合

重篤な有害事象の定義

有害事象のうち，以下に該当するものを重篤な有害事象と定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（その事象が起こった際に被験者が死の危険にさらされていたという意味であり，その事象が最も重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの（有害事象が原因の治療／観察／検査のための入院は重篤とみなす）
- その他の医学的に重要な事象

有害事象の程度判定基準

治験担当医師は，平成 4 年 6 月 29 日付薬安第 80 号添付「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のグレードを参考にして，有害事象の程度を「軽度」,「中等度」,「重度」の 3 段階で判定した。この基準に規定されていない項目については，以下に従って判定した。

- 軽度：日常の活動に支障がないもの
- 中等度：日常の活動に支障があるもの
- 重度：日常の活動が不可能になるもの

有害事象の関連性判定基準

治験薬との関連性判定基準を表 2.7.4 - 5 に示した。「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを，「治験薬との関連性が否定できない有害事象」と定義した。（なお，製剤切替試験［CL-0023］では，「多分（おそらく）関連あり」から「たぶん関連あり」に変更されているが，関連性判定基準の内容には変更はない。）

表 2.7.4 - 5　　治験薬との関連性判定基準

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ● 要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ● 投与中止に関する情報が不明確な場合

治験薬との関連性	関連性判定基準
多分（おそらく）関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ● 再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快をしめす場合 ● 合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

有害事象の解析

有害事象の解析には，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）又は MedDRA 日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類（System Organ Class，SOC）及び基本語（Preferred Term，PT）を用いた。第 II/III 相試験［CL-0021］，高齢者試験［CL-0022］，製剤切替試験［CL-0023］及び安全性の併合解析のいずれも MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて，有害事象の医師記載用語をコード化した。

2.7.4.1.1.3.2 バイタルサイン及び体重

血圧及び脈拍数を坐位で測定した。また，体重を測定した。

2.7.4.1.1.3.3 臨床検査

血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査を実施した。

2.7.4.1.1.3.4 12 誘導心電図，QT/QTc 評価

12 誘導心電図を記録した。記録された心電図は QT 解析実施機関の循環器専門医による評価をもとに，治験担当医師により，「正常」，「臨床的に重要でない異常」又は「臨床的に重要な異常」の 3 段階で判定された。QT 評価用に記録された 12 誘導心電図が QT 解析実施機関で解析され，QT 間隔が算出された。また，Bazett 補正式，Fridericia 補正式及び Framingham 補正式を用いて，QTc 間隔が算出された。

2.7.4.1.1.3.5 薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）

DIEPSS を用いて，治験薬投与後の薬原性錐体外路症状を評価した。DIEPSS は 8 つの下位項目（歩行，動作緩慢，流涎，筋強剛，振戦，アカシジア，ジストニア，ジスキネジア）及び概括重症度から構成され，DIEPSS 合計スコアは 8 つの下位項目の合計とした。パーキンソニズムは，歩行，動作緩慢，流涎，筋強剛，振戦のスコアの合計とした。

2.7.4.1.1.3.6　ヤング躁病評価尺度（YMRS）

YMRS を用いて，治験薬投与後の躁症状を評価した。YMRS 合計スコアは，11 の評価項目（気分高揚，活動の量的－質的増加，性的関心，睡眠，易怒性，会話（速度と量），言語－思考障害，思考内容，破壊的－攻撃的行為，身なり，病識）の評点の合計とした。

2.7.4.1.1.3.7　コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）

C-SSRS を用いて，治験薬投与後の自殺念慮と自殺行動の重症度を評価した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

第 II/III 相試験［CL-0021］

第 II/III 相試験［CL-0021］の治療期用治験薬の平均投与期間は，治療 I 期ではプラセボ群で 47.7 日，FK949E 150 mg 群で 49.5 日，FK949E 300 mg 群で 48.0 日であり（表 2.7.4 - 6），長期投与時（治療 I 期+治療 II 期）の FK949E の平均投与期間は，プラセボ+FK949E 投与例で 213.9 日，150 mg+FK949E 投与例で 213.9 日，300 mg+FK949E 投与例で 218.0 日であった（表 2.7.4 - 7）。治療期用治験薬の平均投与期間には，治療 I 期では群間に差はみられなかった。長期投与時（治療 I 期+治療 II 期）の治療期用治験薬の平均服薬率はプラセボ+FK949E 投与例で 95.03%，150 mg+FK949E 投与例で 97.42%，300 mg+FK949E 投与例で 95.51%であり，群間で差はみられなかった。

治療 I 期の治療期用治験薬の平均服薬率は，プラセボ群で 97.71%，FK949E 150 mg 群で 97.69%，FK949E 300 mg 群で 95.58%であり（表 2.7.4 - 6），群間で差はみられなかった。

治療 I 期+治療 II 期での FK949E の投与状況では，治療 II 期の治療期 14 週以降に 150 mg/日から 300 mg/日に増量した被験者はプラセボ+FK949E 投与例で 84/120 例，150 mg+FK949E 投与例で 46/74 例，300 mg+FK949E 投与例で 98/179 例であった。300 mg/日に増量後，150 mg/日に減量した被験者はプラセボ+FK949E 投与例で 30/120 例，150 mg+FK949E 投与例で 12/74 例，300 mg+FK949E 投与例で 30/179 例であった（表 2.7.4 - 8）。

表 2.7.4 - 6　　治療期用治験薬の投与状況（第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期）

項目		プラセボ群 (N=177)	FK949E 150 mg 群 (N=74)	FK949E 300 mg 群 (N=179)
治療 I 期の 治療期用治験薬の 投与期間（日）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	47.7 (16.5) 56.0 1～63	49.5 (15.2) 56.0 1～64	48.0 (16.8) 56.0 1～64
	8 未満	7 (4.0%)	1 (1.4%)	12 (6.7%)
	8 以上 15 未満	7 (4.0%)	6 (8.1%)	8 (4.5%)
	15 以上 22 未満	14 (7.9%)	1 (1.4%)	7 (3.9%)
	22 以上 29 未満	3 (1.7%)	4 (5.4%)	3 (1.7%)
	29 以上 43 未満	11 (6.2%)	0	5 (2.8%)
	43 以上	135 (76.3%)	62 (83.8%)	144 (80.4%)
治療 I 期の 治療期用治験薬の 服薬率（%）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	97.71 (7.61) 100.00 35.0～105.0	97.69 (5.38) 100.00 71.4～100.0	95.58 (9.94) 100.00 42.9～100.0
	50 未満	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)
	50 以上 70 未満	1 (0.6%)	0	7 (3.9%)
	70 以上 90 未満	4 (2.3%)	4 (5.4%)	13 (7.3%)
	90 以上 100 以下	165 (93.2%)	68 (91.9%)	158 (88.3%)
	100 を超える	1 (0.6%)	0	0
	不明	4 (2.3%)	2 (2.7%)	0

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.2.1.1.3.1，Table A12.2.1.2.3.1

表 2.7.4 - 7　　FK949E の投与状況（第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期+治療 II 期）

項目		プラセボ+ FK949E 投与例 (N=120)	150 mg+ FK949E 投与例 (N=74)	300 mg+ FK949E 投与例 (N=179)
FK949E の 投与期間（日）	n 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	120 213.9 (100.8) 279.0 2～295	74 213.9 (146.2) 199.5 1～378	179 218.0 (146.9) 252.0 1～378
	＜8 未満	4(3.3%)	1(1.4%)	12(6.7%)
	8 以上 15 未満	4(3.3%)	6(8.1%)	8(4.5%)
	15 以上 29 未満	4(3.3%)	5(6.8%)	10(5.6%)
	29 以上 57 未満	5(4.2%)	7(9.5%)	18(10.1%)
	57 以上 85 未満	6(5.0%)	4(5.4%)	10(5.6%)
	85 以上 113 未満	3(2.5%)	3(4.1%)	6(3.4%)
	113 以上 141 未満	7(5.8%)	5(6.8%)	3(1.7%)
	141 以上 197 未満	6(5.0%)	6(8.1%)	11(6.1%)
	197 以上 253 未満	1(0.8%)	2(2.7%)	12(6.7%)
	253 以上 309 未満	80(66.7%)	3(4.1%)	10(5.6%)
	309 以上 365 未満	0	21(28.4%)	53(29.6%)
	365 以上	0	11(14.9%)	26(14.5%)
FK949E の 服薬率（%）	n 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	119 95.03 (10.40) 98.98 28.6～100.4	71 97.42 (5.50) 99.47 71.4～102.3	178 95.51 (9.89) 99.27 42.9～104.1
	50 未満	2(1.7%)	0	1(0.6%)
	50 以上 70 未満	2(1.7%)	0	7(3.9%)
	70 以上 90 未満	15(12.5%)	4(5.4%)	11(6.1%)
	90 以上 100 以下	98(81.7%)	66(89.2%)	158(88.3%)
	100 超	2(1.7%)	1(1.4%)	1(0.6%)
	不明	1(0.8%)	3(4.1%)	1(0.6%)

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.2.1.1.2，Table B12.2.1.2.2

表 2.7.4 - 8　　FK949E 投与量の増減（第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期+治療 II 期）

項目		プラセボ+ FK949E 投与例 (N=120) n(%)	150 mg+ FK949E 投与例 (N=74) n(%)	300 mg+ FK949E 投与例 (N=179) n(%)
300 mg/日への増量	なし	36 (30.0%)	28 (37.8%)	81 (45.3%)
	あり	84 (70.0%)	46 (62.2%)	98 (54.7%)
300 mg/日へ増量後の 150 mg/日への減量	なし	54 (45.0%)	34 (45.9%)	68 (38.0%)
	あり	30 (25.0%)	12 (16.2%)	30 (16.8%)
	増量せず	36 (30.0%)	28 (37.8%)	81 (45.3%)

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.2.1.3.2

高齢者試験［CL-0022］

高齢者試験[CL-0022]の治療期用治験薬の平均投与期間は 214.0 日, 平均服薬率は 98.43%であった（表 2.7.4 - 9）。

治療期の最高投与量は，11 例で 150 mg/日，9 例で 300 mg/日であり，治療期に 300 mg/日が投与された 9 例のうち 2 例は 150 mg/日に減量された（表 2.7.4 - 10）。

表 2.7.4 - 9　　治療期用治験薬の投与状況（高齢者試験［CL-0022］）

項目		合計 (N=20)
FK949E の 投与期間（日）	平均値 (SD) 中央値 最小値，最大値	214.0 (171.0) 357.0 1, 371
	29 未満	6(30.0%)
	29 以上 57 未満	2(10.0%)
	57 以上 85 未満	0
	85 以上 113 未満	0
	113 以上 141 未満	1(5.0%)
	141 以上 169 未満	0
	169 以上 197 未満	0
	197 以上 225 未満	0
	225 以上 253 未満	0
	253 以上 281 未満	0
	281 以上 309 未満	0
	309 以上 337 未満	0
	337 以上 365 未満	7(35.0%)
	365 以上	4(20.0%)
FK949 の 服薬率（%）	n 平均値 (SD) 中央値 最小値，最大値	19 98.43 (6.54) 100.00 71.4, 100.0
	50 未満	0
	50 以上 70 未満	0
	70 以上 90 未満	1(5.0%)
	90 以上 100 以下	18(90.0%)
	不明	1(5.0%)

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.2.1.1.2，Table 12.2.1.2.2

表 2.7.4 - 10　　治療期用治験薬の最高投与量及び減量の有無（高齢者試験［CL-0022］）

項目	用量	合計 (N=20) n(%)
治療期の最高投与量	50 mg	0
	150 mg	11(55.0%)
	300 mg	9(45.0%)
減量の有無	300 mg/日からの減量あり	2(10.0%)
	300 mg/日からの減量なし	7(35.0%)
	300 mg/日への増量なし	11(55.0%)

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.1.7

製剤切替試験［CL-0023］

製剤切替試験［CL-0023］の治療期用治験薬の平均投与期間は，治療 I 期では 50 mg 錠先行群 28.0 日, 150 mg 錠先行群 30.8 日, 治療 II 期では 50 mg 錠先行群 54.1 日, 150 mg 錠先行群 51.8 日，治療 III 期では 50 mg 錠先行群 57.1 日，150 mg 錠先行群 55.5 日であり，治療 I 期から治療 III 期のいずれも，平均投与期間に群間で差はみられなかった（表 2.7.4 - 11）。治療期用治験薬の平均服薬

率は，治療 I 期では 50 mg 錠先行群 95.1%，150 mg 錠先行群 98.9%，治療 II 期では 50 mg 錠先行群 96.2%，150 mg 錠先行群 99.5%，治療 III 期では 50 mg 錠先行群 96.7%，150 mg 錠先行群 98.4%であり，治療 I 期から治療 III 期のいずれも，平均服薬率に群間で差はみられなかった（表 2.7.4 - 11）。

表 2.7.4 - 11　　治療期用治験薬の投与状況（製剤切替試験［CL-0023］）

項目			50 mg 錠先行群 (N=9)	150 mg 錠先行群 (N=11)	合計 (N=20)
治療期用治験薬の投与期間（日）	治療 I 期	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	28.0 (3.6) 28.0 22～35	30.8 (2.9) 30.0 28～36	29.6 (3.4) 29.0 22～36
	治療 II 期	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	54.1 (6.3) 56.0 42～63	51.8 (4.3) 53.0 42～56	52.9 (5.3) 54.5 42～63
	治療 III 期	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	57.1 (9.3) 56.0 46～70	55.5 (4.9) 56.0 49～63	56.2 (7.1) 56.0 46～70
治療期用治験薬の服薬率 (%)	治療 I 期	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	95.1 (9.6) 100.0 77～100	98.9 (2.7) 100.0 92～100	97.2 (6.8) 100.0 77～100
		50 未満	0	0	0
		50 以上 70 未満	0	0	0
		70 以上 90 未満	2 (22.2%)	0	2 (10.0%)
		90 以上 100 以下	7 (77.8%)	11 (100.0%)	18 (90.0%)
	治療 II 期	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	96.2 (6.3) 100.0 82～100	99.5 (1.2) 100.0 96～100	98.0 (4.5) 100.0 82～100
		50 未満	0	0	0
		50 以上 70 未満	0	0	0
		70 以上 90 未満	2 (22.2%)	0	2 (10.0%)
		90 以上 100 以下	7 (77.8%)	11 (100.0%)	18 (90.0%)
	治療 III 期	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	96.7 (4.9) 98.0 86～100	98.4 (4.6) 100.0 85～100	97.7 (4.7) 100.0 85～100
		50 未満	0	0	0
		50 以上 70 未満	0	0	0
		70 以上 90 未満	1 (11.1%)	1 (9.1%)	2 (10.0%)
		90 以上 100 以下	8 (88.9%)	10 (90.9%)	18 (90.0%)

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.2.1.1.3.1，Table 12.2.1.2.3.1

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

比較試験

比較試験の人口統計学的特性を表 2.7.4 - 12 に示した。平均年齢はプラセボ群で 38.8 歳，FK949E 300 mg 群で 38.1 歳，FK949E 群合計で 38.4 歳，女性の割合はプラセボ群で 57.1%，FK949E 300 mg 群で 52.0%，FK949E 群合計で 51.4%，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%，FK949E 群合計で 71.1%，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，FK949E 群合計で 3.4 カ月であり，

いずれも群間で大きな差はみられなかった。その他の被験者背景についても，群間で大きな差はみられなかった。

表 2.7.4 - 12　　人口統計学的特性（比較試験）

Parameter	Category/ Statistic	プラセボ群 (N=177)	FK949E		
			150 mg 群 (N=74)	300 mg 群 (N=179)	合計 (N=253)
年齢（歳）	n	177	74	179	253
	平均値	38.8	39.2	38.1	38.4
	SD	11.0	10.2	11.2	10.9
	最小値	20	21	20	20
	中央値	38.0	40.0	37.0	38.0
	最大値	64	62	64	64
	20 以上 30 未満	42(23.7%)	13(17.6%)	44(24.6%)	57(22.5%)
	30 以上 40 未満	60(33.9%)	22(29.7%)	59(33.0%)	81(32.0%)
	40 以上 50 未満	41(23.2%)	27(36.5%)	45(25.1%)	72(28.5%)
	50 以上 60 未満	27(15.3%)	11(14.9%)	23(12.8%)	34(13.4%)
	60 以上 65 未満	7(4.0%)	1(1.4%)	8(4.5%)	9(3.6%)
性別	男性	76(42.9%)	37(50.0%)	86(48.0%)	123(48.6%)
	女性	101(57.1%)	37(50.0%)	93(52.0%)	130(51.4%)
双極性障害の家族歴	なし	155(87.6%)	66(89.2%)	166(92.7%)	232(91.7%)
	あり	22(12.4%)	8(10.8%)	13(7.3%)	21(8.3%)
診療区分	入院	5(2.8%)	3(4.1%)	2(1.1%)	5(2.0%)
	外来	172(97.2%)	71(95.9%)	177(98.9%)	248(98.0%)
診断名	双極 I 型障害	51(28.8%)	22(29.7%)	51(28.5%)	73(28.9%)
	双極 II 型障害	126(71.2%)	52(70.3%)	128(71.5%)	180(71.1%)
過去 12 カ月以内の気分エピソード回数	n	169	73	171	244
	平均値	1.5	1.4	1.6	1.6
	SD	1.3	1.3	1.3	1.3
	最小値	0	0	0	0
	中央値	1.0	1.0	1.0	1.0
	最大値	6	6	8	8
	4 回未満	156(88.1%)	69(93.2%)	157(87.7%)	226(89.3%)
	4 回以上	13(7.3%)	4(5.4%)	14(7.8%)	18(7.1%)
	不明	8(4.5%)	1(1.4%)	8(4.5%)	9(3.6%)
初発のエピソード発症からの期間（月）	n	171	72	167	239
	平均値	113.5	113.6	123.5	120.5
	SD	94.5	90.7	102.5	99.1
	最小値	4	11	5	5
	中央値	84.0	81.5	96.0	91.0
	最大値	504	480	429	480
現在のエピソード発症からの期間（月）	n	177	74	179	253
	平均値	3.6	3.9	3.2	3.4
	SD	2.6	2.8	2.6	2.7
	最小値	1	1	0	0
	中央値	3.0	3.0	2.0	2.0
	最大値	12	11	11	11
身長（cm）	n	177	74	179	253
	平均値	163.38	164.33	164.21	164.24
	SD	8.54	8.08	8.02	8.02
	最小値	143.7	146.6	145.4	145.4
	中央値	163.50	164.10	164.10	164.10
	最大値	186.0	180.5	188.2	188.2
体重（kg）	n	177	74	179	253
	平均値	62.65	64.09	63.15	63.43
	SD	13.10	13.06	13.71	13.51
	最小値	39.5	42.7	35.7	35.7
	中央値	61.80	64.15	61.50	62.60

Parameter	Category/ Statistic	プラセボ群 (N=177)	FK949E		
			150 mg 群 (N=74)	300 mg 群 (N=179)	合計 (N=253)
	最大値	108.8	91.8	101.6	101.6
既往症	なし	138(78.0%)	57(77.0%)	141(78.8%)	198(78.3%)
	あり	39(22.0%)	17(23.0%)	38(21.2%)	55(21.7%)
合併症	なし	42(23.7%)	16(21.6%)	34(19.0%)	50(19.8%)
	あり	135(76.3%)	58(78.4%)	145(81.0%)	203(80.2%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.1.2.1.3.1

長期投与試験併合

長期投与試験併合の人口統計学的特性を表 2.7.4 - 13 に示した。長期投与試験併合で，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。

表 2.7.4 - 13　　人口統計学的特性（長期投与試験併合）

Parameter	Category/ Statistic	CL-0021		CL-0022	FK949E (長期併合) (N=273)
		150 mg+FK949E 投与例 (N=74)	300 mg+FK949E 投与例 (N=179)	(N=20)	
年齢（歳）	n	74	179	20	273
	平均値	39.2	38.1	70.9	40.8
	SD	10.2	11.2	5.1	13.5
	最小値	21	20	65	20
	中央値	40.0	37.0	70.5	39.0
	最大値	62	64	81	81
	20 以上 30 未満	13(17.6%)	44(24.6%)		57(20.9%)
	30 以上 40 未満	22(29.7%)	59(33.0%)		81(29.7%)
	40 以上 50 未満	27(36.5%)	45(25.1%)		72(26.4%)
	50 以上 60 未満	11(14.9%)	23(12.8%)		34(12.5%)
	60 以上 65 未満	1(1.4%)	8(4.5%)		9(3.3%)
	65 以上 70 未満			8(40.0%)	20(7.3%)†
	70 以上 75 未満			6(30.0%)	
	75 以上 80 未満			5(25.0%)	
	80 以上			1(5.0%)	
性別	男性	37(50.0%)	86(48.0%)	9(45.0%)	132(48.4%)
	女性	37(50.0%)	93(52.0%)	11(55.0%)	141(51.6%)
双極性障害の家族歴	なし	66(89.2%)	166(92.7%)	18(90.0%)	250(91.6%)
	あり	8(10.8%)	13(7.3%)	2(10.0%)	23(8.4%)
診療区分	入院	3(4.1%)	2(1.1%)	5(25.0%)	10(3.7%)
	外来	71(95.9%)	177(98.9%)	15(75.0%)	263(96.3%)
診断名	双極 I 型障害	22(29.7%)	51(28.5%)	9(45.0%)	82(30.0%)
	双極 II 型障害	52(70.3%)	128(71.5%)	11(55.0%)	191(70.0%)
過去 12 カ月以内の気分エピソード回数	n	73	171	20	264
	平均値	1.4	1.6	1.2	1.5
	SD	1.3	1.3	1.1	1.3
	最小値	0	0	0	0
	中央値	1.0	1.0	1.0	1.0
	最大値	6	8	4	8
	4 回未満	69(93.2%)	157(87.7%)	19(95.0%)	245(89.7%)
	4 回以上	4(5.4%)	14(7.8%)	1(5.0%)	19(7.0%)
	不明	1(1.4%)	8(4.5%)	0	9(3.3%)
初発のエピソード発症からの期間（月）	n	72	167	17	256
	平均値	113.6	123.5	257.7	129.7
	SD	90.7	102.5	189.2	112.1
	最小値	11	5	28	5
	中央値	81.5	96.0	202.0	96.0
	最大値	480	429	660	660
現在のエピソード発症からの期間（月）	n	74	179	20	273
	平均値	3.9	3.2	3.2	3.4
	SD	2.8	2.6	2.1	2.6
	最小値	1	0	1	0
	中央値	3.0	2.0	3.0	2.0
	最大値	11	11	7	11
身長（cm）	n	74	179	20	273
	平均値	164.33	164.21	154.57	163.53
	SD	8.08	8.02	10.00	8.54
	最小値	146.6	145.4	140.0	140.0
	中央値	164.10	164.10	152.50	163.80

Parameter	Category/ Statistic	CL-0021		CL-0022	FK949E (長期併合) (N=273)
		150 mg+FK949E 投与例 (N=74)	300 mg+FK949E 投与例 (N=179)	(N=20)	
	最大値	180.5	188.2	173.0	188.2
体重（kg）	n	74	179	20	273
	平均値	64.09	63.15	52.80	62.65
	SD	13.06	13.71	11.50	13.64
	最小値	42.7	35.7	38.4	35.7
	中央値	64.15	61.50	50.85	61.00
	最大値	91.8	101.6	77.0	101.6
BMI（kg/m^2）	n	74	179	20	273
	平均値	23.65	23.31	21.92	23.30
	SD	4.11	4.28	3.15	4.17
	最小値	17.3	13.9	17.6	13.9
	中央値	23.39	22.55	20.78	22.87
	最大値	33.6	38.3	27.9	38.3
既往症	なし	57(77.0%)	141(78.8%)	15(75.0%)	213(78.0%)
	あり	17(23.0%)	38(21.2%)	5(25.0%)	60(22.0%)
合併症	なし	16(21.6%)	34(19.0%)	0	50(18.3%)
	あり	58(78.4%)	145(81.0%)	20(100.0%)	223(81.7%)

† 65 歳以上の被験者数（割合）

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.1.2.1.2，CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.2.1.2

製剤切替試験［CL-0023］

製剤切替試験［CL-0023］の人口統計学的特性を表 2.7.4 - 14 に示した。平均年齢は 50 mg 錠先行群で 34.1 歳，150 mg 錠先行群で 44.2 歳，女性の割合は 50 mg 錠先行群で 44.4%，150 mg 錠先行群で 36.4%であった。診断名では双極 II 型障害の割合は 50 mg 錠先行群で 55.6%，150 mg 錠先行群で 72.7%であり，現在のエピソード発症からの平均期間は 50 mg 錠先行群で 4.0 カ月，150 mg 錠先行群で 5.5 カ月であった。

表 2.7.4 - 14　　人口統計学的特性（製剤切替試験［CL-0023］）

Parameter	Category/ Statistic	50mg 錠 先行投与群 (N=9)	150mg 錠 先行投与群 (N=11)	合計 (N=20)
年齢（歳）（同意取得時）	n	9	11	20
	平均値	34.1	44.2	39.7
	SD	7.6	10.2	10.3
	最小値	21	23	21
	中央値	34.0	45.0	39.0
	最大値	47	60	60
	20 以上 30 未満	2(22.2%)	1(9.1%)	3(15.0%)
	30 以上 40 未満	6(66.7%)	2(18.2%)	8(40.0%)
	40 以上 50 未満	1(11.1%)	6(54.5%)	7(35.0%)
	50 以上 60 未満	0	1(9.1%)	1(5.0%)
	60 以上 65 未満	0	1(9.1%)	1(5.0%)
性別	男性	5(55.6%)	7(63.6%)	12(60.0%)
	女性	4(44.4%)	4(36.4%)	8(40.0%)
双極性障害の家族歴	なし	9(100.0%)	11(100.0%)	20(100.0%)
	あり	0	0	0
診療区分	入院	0	0	0
	外来	9(100.0%)	11(100.0%)	20(100.0%)
診断名	双極 I 型障害	4(44.4%)	3(27.3%)	7(35.0%)
	双極 II 型障害	5(55.6%)	8(72.7%)	13(65.0%)
初発のエピソード発症からの期間（月）	n	9	11	20
	平均値	146.2	148.9	147.7
	SD	67.5	96.2	82.4
	最小値	38	47	38
	中央値	168.0	134.0	139.0
	最大値	219	336	336
現在のエピソード発症からの期間（月）	n	9	11	20
	平均値	4.0	5.5	4.9
	SD	6.1	7.7	6.9
	最小値	1	1	1
	中央値	2.0	2.0	2.0
	最大値	20	27	27
合併症	なし	1(11.1%)	2(18.2%)	3(15.0%)
	あり	8(88.9%)	9(81.8%)	17(85.0%)
身長（cm）	n	9	11	20
	平均値	165.56	166.98	166.34
	SD	6.45	9.68	8.21
	最小値	154.5	152.8	152.8
	中央値	165.50	166.80	165.75
	最大値	176.9	182.0	182.0
体重（kg）（治療期開始時）	n	9	11	20
	平均値	59.19	64.25	61.97
	SD	10.09	10.13	10.17
	最小値	46.0	48.0	46.0
	中央値	64.00	64.10	64.05
	最大値	75.2	81.1	81.1
BMI（kg/m^2）（治療期開始時）	n	9	11	20
	平均値	21.53	23.00	22.34
	SD	3.05	2.78	2.93
	最小値	17.4	19.1	17.4
	中央値	21.20	22.37	22.05

Parameter	Category/ Statistic	50mg 錠 先行投与群 (N=9)	150mg 錠 先行投与群 (N=11)	合計 (N=20)
	最大値	27.5	28.5	28.5

Source: CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.1.2.1.3.1

2.7.4.2 有害事象

本項では，比較試験及び長期投与試験併合の結果を記述することとした。なお，製剤切替試験［CL-0023］の有害事象の発現状況については，「2.7.4.5.9 製剤切替による影響」に示した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

比較試験

第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期における有害事象の要約を表 2.7.4 - 15 に示した。第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期では，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り，FK949E 300 mg 群ではすべて軽度又は中等度であった。死亡例はプラセボ群の 1 例にみられ，死亡例を含む重篤な有害事象の発現率はプラセボ群で 1.1%（2/177 例）であり，FK949E 300 mg 群では重篤な有害事象はみられなかった。投与中止に至った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 15.1%（27/179 例）であった。

なお，FK949E 300 mg 群と FK949E 群合計の有害事象の発現状況には，差はみられなかった。

表 2.7.4 - 15　　有害事象の要約（比較試験）

	プラセボ群 (N=177) n (%)	FK949E 300 mg 群 (N=179) n (%)	FK949E 150 mg 群 (N=74) n (%)	FK949E 合計 (N=253) n (%)
有害事象	81(45.8%)	149(83.2%)	55(74.3%)	204(80.6%)
軽度	66(37.3%)	96(53.6%)	41(55.4%)	137(54.2%)
中等度	13(7.3%)	53(29.6%)	13(17.6%)	66(26.1%)
重度	2(1.1%)	0	1(1.4%)	1(0.4%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	52(29.4%)	133(74.3%)	50(67.6%)	183(72.3%)
死亡	1(0.6%)	0	0	0
重篤な有害事象	2(1.1%)	0	1(1.4%)	1(0.4%)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	16(9.0%)	27(15.1%)	6(8.1%)	33(13.0%)
治験薬との関連性が否定できない治験薬投与中止に至った有害事象	11(6.2%)	23(12.8%)	5(6.8%)	28(11.1%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.1，Table A12.6.1.3.1

長期投与試験併合

長期投与試験併合の有害事象の要約を表 2.7.4 - 16 に示した。長期投与試験併合の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は死亡例はみられず，重篤な有害事象の発現率は 4.0%（11/273 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現率は 27.1%（74/273 例）であった。

表 2.7.4 - 16　　有害事象の要約（長期投与試験併合）

	CL-0021		CL-0022	
	300 mg+ FK949E 投与例 (N=179) n (%)	150 mg+ FK949E 投与例 (N=74) n (%)	(N=20) n (%)	FK949E (長期併合) (N=273) n (%)
有害事象	171(95.5%)	63(85.1%)	18(90.0%)	252(92.3%)
軽度	68(38.0%)	29(39.2%)	4(20.0%)	101(37.0%)
中等度	101(56.4%)	32(43.2%)	14(70.0%)	147(53.8%)
重度	2(1.1%)	2(2.7%)	0	4(1.5%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	159(88.8%)	60(81.1%)	18(90.0%)	237(86.8%)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	5(2.8%)	4(5.4%)	2(10.0%)	11(4.0%)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	2(1.1%)	2(2.7%)	1(5.0%)	5(1.8%)
治験薬投与中止に至った有害事象	51(28.5%)	15(20.3%)	8(40.0%)	74(27.1%)
治験薬との関連性が否定できない治験薬投与中止に至った有害事象	39(21.8%)	11(14.9%)	7(35.0%)	57(20.9%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.1，Table B12.6.1.3.1，CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.1，Table 12.6.1.3.1

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

比較試験

プラセボ群, FK949E 150 mg 群又は FK949E 300 mg 群のいずれかで発現率が 2%以上の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をそれぞれ表 2.7.4 - 17 及び表 2.7.4 - 18 に示した。

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，5%以上にみられた有害事象は，口渇（27.9%），鼻咽頭炎（14.5%），倦怠感（8.9%），アカシジア（8.4%），便秘（7.8%）及び血中プロラクチン増加（7.3%）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。

FK949E 300 mg 群で最もよくみられた治験薬との関連性が否定できない有害事象は傾眠（44.7%）であった。その他, 5%以上にみられた治験薬との関連性が否定できない有害事象は, 口渇（27.9%），倦怠感（8.4%），アカシジア（8.4%），便秘（7.8%）及び血中プロラクチン増加（6.1%）であった。プラセボ群と比較して，FK949E 300 mg 群で発現率が 5%以上高かった治験薬との関連性が否定できない有害事象は，傾眠，口渇，倦怠感，アカシジア及び便秘であった。

なお, FK949E 300 mg 群で 5%以上にみられ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には，FK949E 群合計の発現率と比較して大きな差はみられなかった。

表 2.7.4 - 17　　いずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象（比較試験）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=177) n(%)	FK949E 300 mg 群 (N=179) n(%)	FK949E 150 mg 群 (N=74) n(%)	FK949E 合計 (N=253) n(%)
心臓障害	2(1.1%)	3(1.7%)	3(4.1%)	6(2.4%)
動悸	2(1.1%)	0	2(2.7%)	2(0.8%)
耳および迷路障害	0	1(0.6%)	2(2.7%)	3(1.2%)
回転性めまい	0	1(0.6%)	2(2.7%)	3(1.2%)
内分泌障害	1(0.6%)	5(2.8%)	0	5(2.0%)
高プロラクチン血症	1(0.6%)	4(2.2%)	0	4(1.6%)
胃腸障害	22(12.4%)	34(19.0%)	15(20.3%)	49(19.4%)
便秘	3(1.7%)	14(7.8%)	10(13.5%)	24(9.5%)
下痢	3(1.7%)	4(2.2%)	1(1.4%)	5(2.0%)
口内乾燥	0	5(2.8%)	0	5(2.0%)
悪心	3(1.7%)	2(1.1%)	2(2.7%)	4(1.6%)
嘔吐	4(2.3%)	1(0.6%)	3(4.1%)	4(1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	10(5.6%)	61(34.1%)	12(16.2%)	73(28.9%)
倦怠感	2(1.1%)	16(8.9%)	3(4.1%)	19(7.5%)
口渇	5(2.8%)	50(27.9%)	9(12.2%)	59(23.3%)
感染症および寄生虫症	22(12.4%)	38(21.2%)	15(20.3%)	53(20.9%)
鼻咽頭炎	19(10.7%)	26(14.5%)	12(16.2%)	38(15.0%)
傷害、中毒および処置合併症	6(3.4%)	8(4.5%)	0	8(3.2%)
靭帯捻挫	0	4(2.2%)	0	4(1.6%)
創傷	4(2.3%)	3(1.7%)	0	3(1.2%)
臨床検査	16(9.0%)	41(22.9%)	15(20.3%)	56(22.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	8(4.5%)	4(5.4%)	12(4.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.6%)	2(1.1%)	4(5.4%)	6(2.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.6%)	5(2.8%)	7(9.5%)	12(4.7%)
血中プロラクチン増加	5(2.8%)	13(7.3%)	4(5.4%)	17(6.7%)
血中トリグリセリド増加	2(1.1%)	3(1.7%)	3(4.1%)	6(2.4%)
体重増加	0	8(4.5%)	1(1.4%)	9(3.6%)
神経系障害	17(9.6%)	95(53.1%)	29(39.2%)	124(49.0%)
アカシジア	4(2.3%)	15(8.4%)	7(9.5%)	22(8.7%)
浮動性めまい	1(0.6%)	5(2.8%)	4(5.4%)	9(3.6%)
体位性めまい	2(1.1%)	7(3.9%)	0	7(2.8%)
傾眠	4(2.3%)	80(44.7%)	26(35.1%)	106(41.9%)
精神障害	20(11.3%)	12(6.7%)	2(2.7%)	14(5.5%)
うつ病	10(5.6%)	4(2.2%)	1(1.4%)	5(2.0%)
軽躁	4(2.3%)	1(0.6%)	0	1(0.4%)
血管障害	1(0.6%)	8(4.5%)	2(2.7%)	10(4.0%)
起立性低血圧	0	5(2.8%)	1(1.4%)	6(2.4%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.12.1

表 2.7.4 - 18　　いずれかの群で発現率が 2%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象（比較試験）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=177) n(%)	FK949E 300 mg 群 (N=179) n(%)	FK949E 150 mg 群 (N=74) n(%)	FK949E 合計 (N=253) n(%)
心臓障害	1(0.6%)	3(1.7%)	3(4.1%)	6(2.4%)
動悸	1(0.6%)	0	2(2.7%)	2(0.8%)
耳および迷路障害	0	1(0.6%)	2(2.7%)	3(1.2%)
回転性めまい	0	1(0.6%)	2(2.7%)	3(1.2%)
内分泌障害	1(0.6%)	5(2.8%)	0	5(2.0%)
高プロラクチン血症	1(0.6%)	4(2.2%)	0	4(1.6%)
胃腸障害	15(8.5%)	31(17.3%)	12(16.2%)	43(17.0%)
便秘	3(1.7%)	14(7.8%)	9(12.2%)	23(9.1%)
口内乾燥	0	5(2.8%)	0	5(2.0%)
悪心	3(1.7%)	2(1.1%)	2(2.7%)	4(1.6%)
嘔吐	2(1.1%)	1(0.6%)	3(4.1%)	4(1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9(5.1%)	59(33.0%)	11(14.9%)	70(27.7%)
倦怠感	2(1.1%)	15(8.4%)	3(4.1%)	18(7.1%)
口渇	5(2.8%)	50(27.9%)	9(12.2%)	59(23.3%)
感染症および寄生虫症	2(1.1%)	3(1.7%)	3(4.1%)	6(2.4%)
鼻咽頭炎	2(1.1%)	1(0.6%)	2(2.7%)	3(1.2%)
臨床検査	11(6.2%)	37(20.7%)	11(14.9%)	48(19.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	8(4.5%)	2(2.7%)	10(4.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2(1.1%)	2(2.7%)	4(1.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2(1.1%)	3(4.1%)	5(2.0%)
血中プロラクチン増加	5(2.8%)	11(6.1%)	4(5.4%)	15(5.9%)
血中トリグリセリド増加	1(0.6%)	2(1.1%)	3(4.1%)	5(2.0%)
体重増加	0	8(4.5%)	1(1.4%)	9(3.6%)
神経系障害	17(9.6%)	93(52.0%)	28(37.8%)	121(47.8%)
アカシジア	4(2.3%)	15(8.4%)	7(9.5%)	22(8.7%)
浮動性めまい	1(0.6%)	4(2.2%)	3(4.1%)	7(2.8%)
体位性めまい	2(1.1%)	7(3.9%)	0	7(2.8%)
傾眠	4(2.3%)	80(44.7%)	26(35.1%)	106(41.9%)
精神障害	11(6.2%)	8(4.5%)	2(2.7%)	10(4.0%)
うつ病	5(2.8%)	4(2.2%)	1(1.4%)	5(2.0%)
軽躁	4(2.3%)	1(0.6%)	0	1(0.4%)
血管障害	1(0.6%)	7(3.9%)	1(1.4%)	8(3.2%)
起立性低血圧	0	4(2.2%)	1(1.4%)	5(2.0%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.12.2

長期投与試験併合

長期投与試験併合で発現率が 2%以上の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をそれぞれ表 2.7.4 - 19 及び表 2.7.4 - 20 に示した。

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%以上にみられた有害事象は，鼻咽頭炎（35.9%），口渇（25.6%），便秘（13.9%），倦怠感（11.7%），血中プロラクチン増加（11.4%），アカシジア（11.0%），体重増加（8.8%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.4%），浮動性めまい（7.3%），頭痛（7.0%），悪心（6.6%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.6%），血中トリグリセリド増加（5.9%）及びうつ病（5.5%）であった。

長期投与試験併合で最もよくみられた治験薬との関連性が否定できない有害事象は傾眠（52.0%）であった。その他, 5%以上にみられた治験薬との関連性が否定できない有害事象は, 口渇（25.6%）, 便秘（12.8%）, 倦怠感（11.0%）, アカシジア（11.0%）, 血中プロラクチン増加（10.3%）, 体重増加（8.4%）, 浮動性めまい（6.2%）, 悪心（5.9%）, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.9%）及び血中トリグリセリド増加（5.1%）であった。

表 2.7.4 - 19　　長期投与試験併合で発現率が 2%以上の有害事象

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	CL-0021 300 mg+ FK949E 投与例 (N=179) n(%)	CL-0021 150 mg+ FK949E 投与例 (N=74) n(%)	CL-0022 (N=20) n(%)	FK949E (長期併合) (N=273) n(%)
Overall	171(95.5%)	63(85.1%)	18(90.0%)	252(92.3%)
胃腸障害	63(35.2%)	36(48.6%)	3(15.0%)	102(37.4%)
腹部不快感	4(2.2%)	3(4.1%)	0	7(2.6%)
上腹部痛	7(3.9%)	4(5.4%)	0	11(4.0%)
便秘	21(11.7%)	16(21.6%)	1(5.0%)	38(13.9%)
齲歯	4(2.2%)	5(6.8%)	0	9(3.3%)
下痢	7(3.9%)	6(8.1%)	0	13(4.8%)
悪心	10(5.6%)	6(8.1%)	2(10.0%)	18(6.6%)
嘔吐	5(2.8%)	7(9.5%)	0	12(4.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	71(39.7%)	17(23.0%)	11(55.0%)	99(36.3%)
倦怠感	22(12.3%)	6(8.1%)	4(20.0%)	32(11.7%)
口渇	51(28.5%)	12(16.2%)	7(35.0%)	70(25.6%)
感染症および寄生虫症	79(44.1%)	41(55.4%)	4(20.0%)	124(45.4%)
胃腸炎	9(5.0%)	1(1.4%)	0	10(3.7%)
インフルエンザ	2(1.1%)	4(5.4%)	1(5.0%)	7(2.6%)
鼻咽頭炎	58(32.4%)	36(48.6%)	4(20.0%)	98(35.9%)
傷害、中毒および処置合併症	13(7.3%)	4(5.4%)	2(10.0%)	19(7.0%)
靭帯捻挫	5(2.8%)	1(1.4%)	0	6(2.2%)
臨床検査	75(41.9%)	26(35.1%)	5(25.0%)	106(38.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13(7.3%)	5(6.8%)	0	18(6.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(2.8%)	5(6.8%)	0	10(3.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13(7.3%)	9(12.2%)	1(5.0%)	23(8.4%)
血中プロラクチン増加	21(11.7%)	6(8.1%)	4(20.0%)	31(11.4%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5(2.8%)	1(1.4%)	2(10.0%)	8(2.9%)
血中トリグリセリド増加	9(5.0%)	6(8.1%)	1(5.0%)	16(5.9%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(2.2%)	3(4.1%)	0	7(2.6%)
体重増加	19(10.6%)	5(6.8%)	0	24(8.8%)
代謝および栄養障害	16(8.9%)	6(8.1%)	0	22(8.1%)
食欲亢進	6(3.4%)	2(2.7%)	0	8(2.9%)
筋骨格系および結合組織障害	26(14.5%)	9(12.2%)	1(5.0%)	36(13.2%)
関節痛	4(2.2%)	2(2.7%)	0	6(2.2%)
背部痛	8(4.5%)	2(2.7%)	1(5.0%)	11(4.0%)
筋肉痛	5(2.8%)	1(1.4%)	0	6(2.2%)
神経系障害	115(64.2%)	40(54.1%)	12(60.0%)	167(61.2%)
アカシジア	21(11.7%)	9(12.2%)	0	30(11.0%)
浮動性めまい	7(3.9%)	9(12.2%)	4(20.0%)	20(7.3%)
体位性めまい	9(5.0%)	0	1(5.0%)	10(3.7%)
頭痛	12(6.7%)	5(6.8%)	2(10.0%)	19(7.0%)
傾眠	97(54.2%)	34(45.9%)	11(55.0%)	142(52.0%)
精神障害	29(16.2%)	9(12.2%)	2(10.0%)	40(14.7%)
うつ病	8(4.5%)	5(6.8%)	2(10.0%)	15(5.5%)
不眠症	6(3.4%)	1(1.4%)	0	7(2.6%)
血管障害	11(6.1%)	3(4.1%)	1(5.0%)	15(5.5%)
起立性低血圧	7(3.9%)	1(1.4%)	0	8(2.9%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.2.1，CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.2.1

表 2.7.4 - 20　長期投与試験併合で発現率が 2%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	CL-0021 300 mg+ FK949E 投与例 (N=179) n(%)	CL-0021 150 mg+ FK949E 投与例 (N=74) n(%)	CL-0022 (N=20) n(%)	FK949E (長期併合) (N=273) n(%)
Overall	159(88.8%)	60(81.1%)	18(90.0%)	237(86.8%)
胃腸障害	**50(27.9%)**	**22(29.7%)**	**3(15.0%)**	**75(27.5%)**
便秘	20(11.2%)	14(18.9%)	1(5.0%)	35(12.8%)
下痢	5(2.8%)	3(4.1%)	0	8(2.9%)
悪心	10(5.6%)	4(5.4%)	2(10.0%)	16(5.9%)
嘔吐	5(2.8%)	5(6.8%)	0	10(3.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**68(38.0%)**	**16(21.6%)**	**10(50.0%)**	**94(34.4%)**
倦怠感	21(11.7%)	5(6.8%)	4(20.0%)	30(11.0%)
口渇	51(28.5%)	12(16.2%)	7(35.0%)	70(25.6%)
臨床検査	**66(36.9%)**	**20(27.0%)**	**5(25.0%)**	**91(33.3%)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12(6.7%)	4(5.4%)	0	16(5.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(2.2%)	3(4.1%)	0	7(2.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5(2.8%)	4(5.4%)	1(5.0%)	10(3.7%)
血中プロラクチン増加	19(10.6%)	5(6.8%)	4(20.0%)	28(10.3%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5(2.8%)	0	2(10.0%)	7(2.6%)
血中トリグリセリド増加	7(3.9%)	6(8.1%)	1(5.0%)	14(5.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(2.2%)	2(2.7%)	0	6(2.2%)
体重増加	18(10.1%)	5(6.8%)	0	23(8.4%)
代謝および栄養障害	**12(6.7%)**	**5(6.8%)**	**0**	**17(6.2%)**
食欲亢進	6(3.4%)	2(2.7%)	0	8(2.9%)
神経系障害	**111(62.0%)**	**39(52.7%)**	**12(60.0%)**	**162(59.3%)**
アカシジア	21(11.7%)	9(12.2%)	0	30(11.0%)
浮動性めまい	5(2.8%)	8(10.8%)	4(20.0%)	17(6.2%)
体位性めまい	9(5.0%)	0	1(5.0%)	10(3.7%)
頭痛	9(5.0%)	2(2.7%)	2(10.0%)	13(4.8%)
傾眠	97(54.2%)	34(45.9%)	11(55.0%)	142(52.0%)
精神障害	**19(10.6%)**	**6(8.1%)**	**1(5.0%)**	**26(9.5%)**
うつ病	5(2.8%)	3(4.1%)	1(5.0%)	9(3.3%)
血管障害	**10(5.6%)**	**1(1.4%)**	**1(5.0%)**	**12(4.4%)**
起立性低血圧	6(3.4%)	1(1.4%)	0	7(2.6%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.2.2，CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.2.2

2.7.4.2.1.2　死亡

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］で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開始後，1 例の死亡例がみられた（表 2.7.4 - 21）。

なお，国内で FK949E を投与したその他の試験では，死亡例はみられなかった。

表 2.7.4 - 21　　死亡例一覧

試験	症例番号	投与群	性別年齢	投与期間	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置
CL-0021	P06603	プラセボ	男性 57 歳	6 日間	自殺既遂	day 11 day 11	重度	否定できる	中止

† MedDRA/J v18.0

‡ 治療 I 期用治験薬の初回服薬日を day 1 とした。

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Appendix A13.2.4.1.1，Appendix A13.2.5.1.1，Appendix A13.2.7.3

2.7.4.2.1.3　重篤な有害事象（死亡例を含む）

2.7.4.2.1.3.1　主要な評価資料（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試験）

比較試験での重篤な有害事象を表 2.7.4 - 22，長期投与試験併合の重篤な有害事象を表 2.7.4 - 23 に示した。また，死亡例を除く重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4 - 24 に示した。

比較試験では，治療期用治験薬投与開始後，プラセボ群で 2 例，FK949E 群合計で 1 例に重篤な有害事象がみられた。FK949E 群合計でみられた重篤な有害事象は網膜剥離（1 例）であり，プラセボ群でみられた重篤な有害事象はアナフィラキシー反応及び自殺既遂（各 1 例）であった。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，FK949E 投与後，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。

このほかに，第 II/III 相試験［CL-0021］のプラセボ+FK949E 投与例の 1 例で重篤な有害事象（意識消失及び自殺企図）がみられた（表 2.7.4 - 24）。

なお，第 II/III 相試験［CL-0021］の 300 mg+FK949E 投与例の 1 例にみられた自殺企図は，治験担当医師により，非重篤と判定されたため，重篤な有害事象の集計から除外された（表 2.7.4 - 23，表 2.7.4 - 24）。

表 2.7.4 - 22　　重篤な有害事象（比較試験）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=177) n(%)	FK949E 300 mg 群 (N=179) n(%)	 150 mg 群 (N=74) n(%)	 合計 (N=253) n(%)
Overall	2(1.1%)	0	1(1.4%)	1(0.4%)
眼障害	0	0	1(1.4%)	1(0.4%)
網膜剥離	0	0	1(1.4%)	1(0.4%)
免疫系障害	1(0.6%)	0	0	0
アナフィラキシー反応	1(0.6%)	0	0	0
精神障害	1(0.6%)	0	0	0
自殺既遂	1(0.6%)	0	0	0

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.5.1

表 2.7.4 - 23　　重篤な有害事象（長期投与試験併合）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	CL-0021 300 mg+ FK949E 投与例 (N=179) n(%)	 150 mg+ FK949E 投与例 (N=74) n(%)	CL-0022 (N=20) n(%)	 FK949E (長期併合) (N=273) n(%)
Overall	5(2.8%)	4(5.4%)	2(10.0%)	11(4.0%)
心臓障害	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
心房粗動	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
眼障害	0	1(1.4%)	0	1(0.4%)
網膜剥離	0	1(1.4%)	0	1(0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1(5.0%)	1(0.4%)
倦怠感	0	0	1(5.0%)	1(0.4%)
感染症および寄生虫症	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
虫垂炎	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.6%)	1(1.4%)	0	2(0.7%)
脊椎圧迫骨折	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
各種物質毒性	0	1(1.4%)	0	1(0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1(1.4%)	0	1(0.4%)
横紋筋融解症	0	1(1.4%)	0	1(0.4%)
神経系障害	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
意識変容状態	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
精神障害	1(0.6%)	2(2.7%)	1(5.0%)	4(1.5%)
うつ病	0	0	1(5.0%)	1(0.4%)
躁病	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
自殺企図	0	2(2.7%)	0	2(0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
喘息	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.5.1，CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.5.1

表 2.7.4 - 24　　重篤な有害事象一覧（死亡例を除く）

試験	症例番号	投与群	性別 年齢	治療期	投与期間	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度/重篤度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
CL-0021	P00410	300 mg+FK949E投与例	女性 46 歳	II 期	288 日間	脊椎圧迫骨折	day 292 -††	中等度/重篤	否定できる	変更なし	未回復††
	P00508	プラセボ	女性 49 歳	I 期	56 日間	アナフィラキシー反応	day 38 day 41	中等度/重篤	否定できる	変更なし	回復
	P00702	150 mg+FK949E投与例	女性 51 歳	II 期	358 日間	自殺企図	day 331 day 331	軽度/重篤	関連あるかもしれない	中止	回復
	P02006	150 mg+FK949E投与例	男性 44 歳	II 期	165 日間	横紋筋融解症	day 156 -	重度/重篤	多分（おそらく）関連あり	中止	軽快§
	P02602	300 mg+FK949E投与例	男性 42 歳	II 期	219 日間	躁病	day 222 -††	重度/重篤	関連あるかもしれない	中止	未回復††
	P03001	150 mg+FK949E投与例	女性 23 歳	II 期	189 日間	各種物質毒性	day 189 day 191	中等度/重篤	否定できる	中止	回復
						自殺企図	day 189 day 191	中等度/重篤	否定できる	中止	回復
	P03104	300 mg+FK949E投与例	男性 30 歳	II 期	71 日間	虫垂炎	day 64 day 87	中等度/重篤	否定できる	中止	回復
	P03105	300 mg+FK949E投与例	男性 50 歳	II 期	363 日間	心房粗動	day 309 -††	中等度/重篤	関連あるかもしれない	変更なし	未回復††
	P04107	300 mg+FK949E投与例	女性 27 歳	II 期	161 日間	自殺企図	day 159 day 159	軽度/非重篤‡‡	否定できる	中止	回復
	P08501	150 mg+FK949E投与例	男性 48 歳	I 期	55 日間	網膜剥離	day 55 -	重度/重篤	否定できる	中止	未回復¶
	P09501	プラセボ+FK949E投与例	男性 28 歳	II 期	148 日間	意識消失	day 147 day 147	中等度/重篤	否定できる	中止	回復
						自殺企図	day 147 day 147	中等度/重篤	否定できる	中止	回復
	P09505	300 mg+FK949E投与例	女性 34 歳	II 期	316 日間	喘息	day 318 day 327	重度/重篤	否定できる	中止	回復
						意識変容状態	day 322 day 323	重度/重篤	否定できる	変更なし	回復
CL-0022	P22201		女性 71 歳		45 日間	倦怠感	day 46 day 48	中等度/重篤	多分（おそらく）関連あり	該当せず	回復
	P22501		男性 71 歳		3 日間	うつ病	day 7 -††	中等度/重篤	否定できる	中止	未回復††

† MedDRA/J v18.0
‡ 治療 I 期用治験薬の初回服薬日を day 1 とした。
§ 追跡調査で，「後遺症あり」であることが確認された。
¶ 追跡調査で，「軽快」であることが確認された。
†† 追跡調査で，第 II/III 相試験［CL-0021］の P00410 では day 351，P02602 では day 268，P03105 では day 428 に回復が確認され，高齢者試験［CL-0022］の P22501 では day 54 に回復が確認された。
‡‡ 治験担当医師は非重篤と判定したが，治験依頼者は重篤と判定した。

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Appendix A13.2.4.1.1，Appendix A13.2.5.1.1，Appendix A13.2.7.4，Appendix B13.2.4.1.1，Appendix B13.2.5.1.1，Appendix B13.2.7.4，別添 1-有害事象の叙述（P00410，P02006，P02602，P03105，P08501），CL-0022（5.3.5.2-1.1）Appendix 13.2.4.1.1，Appendix 13.2.5.1.1，Appendix 13.2.7.4，別添 1-有害事象の叙述（P22501）

2.7.4.2.1.3.2 国内で FK949E を投与したその他の試験でみられた重篤な有害事象

国内で FK949E を投与したその他の試験（評価資料及び参考資料）でみられた重篤な有害事象の一覧を表2.7.4 - 25に示した。重篤な有害事象は, フルボキサミンとの薬物相互作用試験［CL-0004］で 2 例，第 II 相試験［CL-0005］で 2 例にみられ，いずれも治験薬（FK949E）との関連性が否定されなかった。

表 2.7.4 - 25　　重篤な有害事象一覧（国内で FK949E を投与したその他の試験）

試験	症例番号	投与群	性別 年齢	投与期間	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度/ 重篤度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
CL-0004	S40117	第 1 期 FK949E（50 mg/日）単独投与時§	男性 23 歳	1 日間	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	day 2 -¶	軽度/ 重篤	FK949E：関連あるかもしれない フルボキサミン：否定できる	中止	未回復¶
	S40141	第 2 期フルボキサミン（100 mg/日）と FK949E（50 mg/日）の併用投与時§	男性 37 歳	11 日間	失神	day 11 day 11	重度/ 重篤	FK949E : 多分（おそらく）関連あり フルボキサミン：多分（おそらく）関連あり	中止	回復
CL-0005	P50303	FK949E 300 mg	女性 28 歳	27 日間	急性肝炎	day 26 -	重度/ 重篤	多分（おそらく）関連あり	中止	軽快
	P50607	FK949E 50 mg	女性 34 歳	49 日間	部分発作	day 58 day 58††	中等度/ 重篤	関連あるかもしれない††	該当せず	回復 ††

† MedDRA/J v12.0（フルボキサミンとの薬物相互作用試験［CL-0004］), MedDRA/J v14.1（第 II 相試験［CL-0005］）
‡ フルボキサミンとの薬物相互作用試験［CL-0004］では治験薬投与開始日，第 II 相試験［CL-0005］では治療期間用治験薬の初回服薬日を day 1 とした。
§ 有害事象発現時の投与量
¶ 追跡調査で，day 8 に回復が確認された。
†† day 58 に発現した 1 日の症状及びそれ以降の症状も含めて一連の事象と変更された。day 58 の最終観察日の 40 日後での転帰は「未回復」，治験薬との関連性は「否定できる」とされた。
Source: CL-0004（5.3.3.4-1）表 13.2.7.4-1，表 13.2.7.4-2，別添 1-有害事象の叙述（S40117），CL-0005（5.3.5.4-1）Appendix 13.2.4.1.1，Appendix 13.2.5.1，Appendix 13.2.7.1，別添 1-有害事象の叙述（P50607）

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

比較試験で投与中止に至った有害事象を表 2.7.4 - 26，長期投与試験併合で投与中止に至った有害事象を表 2.7.4 - 27 に示した。

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（4 例），うつ病（3 例），口渇（2 例）及びアカシジア（2 例）であった。プラセボ群で 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（8 例），軽躁（4 例）及び自殺企図（2 例）であった。FK949E 300 mg 群と FK949E 群合計では，投与中止に至った有害事象の発現率に差はみられなかった。

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（10 例），倦怠感（5 例），軽躁（5 例），アカシジア（4 例），口渇（3 例），自殺企図（3 例），体位性めまい（2 例），頭痛（2 例），故意の自傷行為（2 例），自殺念慮（2 例），喘息（2 例）及び起立性低血圧（2 例）であった。

表 2.7.4 - 26　　投与中止に至った有害事象（比較試験）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class 　Preferred Term	プラセボ群 (N=177) n(%)	FK949E 300 mg 群 (N=179) n(%)	FK949E 150 mg 群 (N=74) n(%)	FK949E 合計 (N=253) n(%)
Overall	16(9.0%)	27(15.1%)	6(8.1%)	33(13.0%)
眼障害	0	0	1(1.4%)	1(0.4%)
網膜剥離	0	0	1(1.4%)	1(0.4%)
胃腸障害	1(0.6%)	1(0.6%)	0	1(0.4%)
便秘	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
悪心	1(0.6%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4(2.2%)	0	4(1.6%)
倦怠感	0	4(2.2%)	0	4(1.6%)
口渇	0	2(1.1%)	0	2(0.8%)
感染症および寄生虫症	0	3(1.7%)	0	3(1.2%)
膀胱炎	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
胃腸炎	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
副鼻腔炎	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
臨床検査	1(0.6%)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.6%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
滑液嚢腫	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
神経系障害	0	15(8.4%)	4(5.4%)	19(7.5%)
アカシジア	0	2(1.1%)	1(1.4%)	3(1.2%)
体位性めまい	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
過眠症	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
鎮静	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
傾眠	0	12(6.7%)	4(5.4%)	16(6.3%)
精神障害	14(7.9%)	6(3.4%)	1(1.4%)	7(2.8%)
双極 1 型障害	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
自殺既遂	1(0.6%)	0	0	0
うつ病	8(4.5%)	3(1.7%)	1(1.4%)	4(1.6%)
軽躁	4(2.3%)	1(0.6%)	0	1(0.4%)
自殺念慮	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
自殺企図	2(1.1%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1(1.4%)	1(0.4%)
喘息	0	0	1(1.4%)	1(0.4%)
血管障害	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
起立性低血圧	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.6.1

表 2.7.4 - 27　　投与中止に至った有害事象（長期投与試験併合）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	CL-0021 300 mg+ FK949E 投与例 (N=179) n(%)	CL-0021 150 mg+ FK949E 投与例 (N=74) n(%)	CL-0022 (N=20) n(%)	FK949E (長期併合) (N=273) n(%)
Overall	51(28.5%)	15(20.3%)	8(40.0%)	74(27.1%)
眼障害	0	1(1.4%)	0	1(0.4%)
網膜剥離	0	1(1.4%)	0	1(0.4%)
胃腸障害	2(1.1%)	0	0	2(0.7%)
便秘	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
悪心	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4(2.2%)	0	2(10.0%)	6(2.2%)
倦怠感	4(2.2%)	0	1(5.0%)	5(1.8%)
口渇	2(1.1%)	0	1(5.0%)	3(1.1%)
肝胆道系障害	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
胆石症	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
感染症および寄生虫症	4(2.2%)	0	0	4(1.5%)
虫垂炎	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
膀胱炎	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
胃腸炎	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
副鼻腔炎	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.6%)	1(1.4%)	0	2(0.7%)
過量投与	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
各種物質毒性	0	1(1.4%)	0	1(0.4%)
臨床検査	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
グリコヘモグロビン増加	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	1(0.6%)	1(1.4%)	0	2(0.7%)
横紋筋融解症	0	1(1.4%)	0	1(0.4%)
滑液嚢腫	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
真珠腫	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
神経系障害	24(13.4%)	6(8.1%)	6(30.0%)	36(13.2%)
アカシジア	3(1.7%)	1(1.4%)	0	4(1.5%)
注意力障害	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
浮動性めまい	0	0	1(5.0%)	1(0.4%)
体位性めまい	2(1.1%)	0	0	2(0.7%)
頭痛	0	0	2(10.0%)	2(0.7%)
過眠症	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
感覚鈍麻	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
鎮静	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
傾眠	18(10.1%)	6(8.1%)	5(25.0%)	29(10.6%)
精神障害	15(8.4%)	6(8.1%)	2(10.0%)	23(8.4%)
双極１型障害	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
うつ病	4(2.2%)	4(5.4%)	2(10.0%)	10(3.7%)
軽躁	5(2.8%)	0	0	5(1.8%)
不眠症	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
故意の自傷行為	1(0.6%)	0	1(5.0%)	2(0.7%)
躁病	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
自殺念慮	2(1.1%)	0	0	2(0.7%)
自殺企図	1(0.6%)	2(2.7%)	0	3(1.1%)
適応障害	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	CL-0021 300 mg+ FK949E 投与例 (N=179) n(%)	CL-0021 150 mg+ FK949E 投与例 (N=74) n(%)	CL-0022 (N=20) n(%)	FK949E (長期併合) (N=273) n(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.6%)	1(1.4%)	0	2(0.7%)
喘息	1(0.6%)	1(1.4%)	0	2(0.7%)
皮膚および皮下組織障害	0	1(1.4%)	0	1(0.4%)
発疹	0	1(1.4%)	0	1(0.4%)
血管障害	2(1.1%)	0	0	2(0.7%)
起立性低血圧	2(1.1%)	0	0	2(0.7%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.6.1，CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.6.1

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1　躁症状及び軽躁に関連する有害事象

MedDRA/J の PT で，「躁病，軽躁，双極 1 型障害」に該当する事象を躁症状及び軽躁に関連する有害事象として集計した。

比較試験

比較試験の躁症状及び軽躁に関連する有害事象を表 2.7.4 - 28 に示した。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 群又はプラセボ群で 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，プラセボ群では軽躁（4 例），FK949E 300 mg 群ではなかった。FK949E 300 mg 群と FK949E 群合計では，躁症状及び軽躁に関連する有害事象の発現率に差はみられなかった。

なお，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 合計スコアの平均値に悪化はみられなかった（2.7.4.4.3.2）。

表 2.7.4 - 28　　躁症状及び軽躁に関連する有害事象（比較試験）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=177) n(%)	FK949E 300 mg 群 (N=179) n(%)	FK949E 150 mg 群 (N=74) n(%)	FK949E 合計 (N=253) n(%)
Overall	4(2.3%)	2(1.1%)	1(1.4%)	3(1.2%)
精神障害	4(2.3%)	2(1.1%)	1(1.4%)	3(1.2%)
双極 1 型障害	0	1(0.6%)	1(1.4%)	2(0.8%)
軽躁	4(2.3%)	1(0.6%)	0	1(0.4%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.8.1.1

長期投与試験併合

長期投与試験併合の躁症状及び軽躁に関連する有害事象を表 2.7.4 - 29 に示した。長期投与試験併合で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（5 例）及び双極 1 型障害（2 例）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（2.7.4.4.3.2）。

表 2.7.4 - 29　　躁症状及び軽躁に関連する有害事象（長期投与試験併合）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	CL-0021 300 mg+ FK949E 投与例 (N=179) n(%)	CL-0021 150 mg+ FK949E 投与例 (N=74) n(%)	CL-0022 (N=20) n(%)	FK949E (長期併合) (N=273) n(%)
Overall	7(3.9%)	1(1.4%)	0	8(2.9%)
精神障害	**7(3.9%)**	**1(1.4%)**	**0**	**8(2.9%)**
双極１型障害	1(0.6%)	1(1.4%)	0	2(0.7%)
軽躁	5(2.8%)	0	0	5(1.8%)
躁病	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.8.1.1，CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.8.1.1

2.7.4.2.1.5.2　錐体外路症状に関連する有害事象

医学専門家と錐体外路症状に関連する有害事象について協議し，MedDRA/J の PT で，「アカシジア，錐体外路障害，運動障害，ジスキネジア，ジストニア，筋痙縮，筋骨格硬直，運動緩慢，歩行障害，振戦，構語障害，構音障害，会話障害，ミオトニー，関節硬直，筋骨格不快感，流涎過多」に該当する事象を錐体外路症状に関連する有害事象として集計した。

比較試験

比較試験の錐体外路症状に関連する有害事象を表 2.7.4 - 30 に示した。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（3 例），運動緩慢（2 例）及びジスキネジア（2 例）であった。プラセボ群で 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アカシジア（4 例）であった。FK949E 300 mg 群と FK949E 群合計では，錐体外路症状に関連する有害事象の発現率に差はみられなかった。

なお，DIEPSS を用いて薬原性錐体外路症状を評価した結果，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（2.7.4.4.3.1）。

表 2.7.4 - 30　　錐体外路症状に関連する有害事象（比較試験）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=177) n(%)	FK949E 300 mg 群 (N=179) n(%)	 150 mg 群 (N=74) n(%)	 合計 (N=253) n(%)
Overall	7(4.0%)	22(12.3%)	7(9.5%)	29(11.5%)
筋骨格系および結合組織障害	1(0.6%)	1(0.6%)	0	1(0.4%)
筋痙縮	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
筋骨格硬直	1(0.6%)	0	0	0
神経系障害	6(3.4%)	21(11.7%)	7(9.5%)	28(11.1%)
アカシジア	4(2.3%)	15(8.4%)	7(9.5%)	22(8.7%)
運動緩慢	0	2(1.1%)	0	2(0.8%)
構語障害	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
ジスキネジア	1(0.6%)	2(1.1%)	0	2(0.8%)
構音障害	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
ジストニア	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
錐体外路障害	1(0.6%)	3(1.7%)	0	3(1.2%)
会話障害	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
振戦	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.9.1.1

長期投与試験併合

長期投与試験併合の錐体外路症状に関連する有害事象を表 2.7.4 - 31 に示した。長期投与試験併合で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（5 例），歩行障害（3 例），筋痙縮（3 例），構語障害（3 例），ジストニア（3 例），錐体外路障害（3 例），流涎過多（2 例），運動緩慢（2 例），ジスキネジア（2 例）及び振戦（2 例）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（2.7.4.4.3.1）。

表 2.7.4 - 31　　錐体外路症状に関連する有害事象（長期投与試験併合）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	CL-0021 300 mg+ FK949E 投与例 (N=179) n(%)	CL-0021 150 mg+ FK949E 投与例 (N=74) n(%)	CL-0022 (N=20) n(%)	FK949E (長期併合) (N=273) n(%)
Overall	34(19.0%)	10(13.5%)	3(15.0%)	47(17.2%)
胃腸障害	1(0.6%)	0	1(5.0%)	2(0.7%)
流涎過多	1(0.6%)	0	1(5.0%)	2(0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1(1.4%)	2(10.0%)	3(1.1%)
歩行障害	0	1(1.4%)	2(10.0%)	3(1.1%)
筋骨格系および結合組織障害	6(3.4%)	1(1.4%)	1(5.0%)	8(2.9%)
関節硬直	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
筋痙縮	2(1.1%)	0	1(5.0%)	3(1.1%)
筋骨格硬直	3(1.7%)	1(1.4%)	1(5.0%)	5(1.8%)
神経系障害	30(16.8%)	9(12.2%)	2(10.0%)	41(15.0%)
アカシジア	21(11.7%)	9(12.2%)	0	30(11.0%)
運動緩慢	2(1.1%)	0	0	2(0.7%)
構語障害	2(1.1%)	0	1(5.0%)	3(1.1%)
ジスキネジア	2(1.1%)	0	0	2(0.7%)
構音障害	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
ジストニア	3(1.7%)	0	0	3(1.1%)
錐体外路障害	3(1.7%)	0	0	3(1.1%)
運動障害	0	0	1(5.0%)	1(0.4%)
会話障害	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
振戦	2(1.1%)	0	0	2(0.7%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.9.1.1，CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.9.1.1

2.7.4.2.1.5.3　自殺に関連する有害事象

MedDRA 標準検索式「自殺/自傷」の広域検索を参考にして，自殺に関連する有害事象を選択し，該当する事象を集計した。

比較試験

比較試験の自殺に関連する有害事象を表 2.7.4 - 32 に示した。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 群又はプラセボ群で 2 例以上にみられた自殺に関連する有害事象は，FK949E 300 mg 群では自傷行動（2 例），プラセボ群では自殺企図（2 例）であった。FK949E 300 mg 群と FK949E 群合計では，自殺に関連する有害事象の発現率に差はみられなかった。

なお，C-SSRS による評価の詳細は，2.7.4.4.3.4 に示した。

表 2.7.4 - 32　　自殺に関連する有害事象（比較試験）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=177) n(%)	FK949E 300 mg 群 (N=179) n(%)	 150 mg 群 (N=74) n(%)	 合計 (N=253) n(%)
Overall	4(2.3%)	4(2.2%)	0	4(1.6%)
精神障害	**4(2.3%)**	**4(2.2%)**	**0**	**4(1.6%)**
自殺既遂	1(0.6%)	0	0	0
故意の自傷行為	1(0.6%)	1(0.6%)	0	1(0.4%)
自殺念慮	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
自殺企図	2(1.1%)	0	0	0
自傷念慮	0	0	0	0
自傷行動	0	2(1.1%)	0	2(0.8%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.10.1.1

長期投与試験併合

長期投与試験併合の自殺に関連する有害事象を表 2.7.4 - 33 に示した。長期投与試験併合で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（4 例），自殺企図（4 例），自殺念慮（2 例）及び自傷行動（2 例）であった。

なお，C-SSRS による評価の詳細は，2.7.4.4.3.4 に示した。

表 2.7.4 - 33　　自殺に関連する有害事象（長期投与試験併合）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	CL-0021 300 mg+ FK949E 投与例 (N=179) n(%)	 150 mg+ FK949E 投与例 (N=74) n(%)	CL-0022 (N=20) n(%)	 FK949E (長期併合) (N=273) n(%)
Overall	8(4.5%)	3(4.1%)	1(5.0%)	12(4.4%)
精神障害	**8(4.5%)**	**3(4.1%)**	**1(5.0%)**	**12(4.4%)**
故意の自傷行為	2(1.1%)	1(1.4%)	1(5.0%)	4(1.5%)
自殺念慮	2(1.1%)	0	0	2(0.7%)
自殺企図	2(1.1%)	2(2.7%)	0	4(1.5%)
自傷念慮	0	1(1.4%)	0	1(0.4%)
自傷行動	2(1.1%)	0	0	2(0.7%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.10.1.1，CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.10.1.1

2.7.4.2.1.5.4　有害事象の発現時期

本項では，比較試験及び長期投与試験併合について，時期別の有害事象の発現率を検討した。また，比較試験で発現率が高かった傾眠及び口渇，長期投与試験併合で発現率が高かった傾眠，鼻咽頭炎及び口渇についても，時期別の発現率を検討した。

比較試験

有害事象全体，傾眠及び口渇の初回発現時期を表 2.7.4 - 34 に示した。FK949E 300 mg 群及び FK949E 群合計で，有害事象全体，傾眠及び口渇のいずれも，投与初期（1～7 日目）の発現率が最も高かった。プラセボ群では有害事象全体，傾眠及び口渇のいずれにも発現時期に一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.4 - 34　　有害事象の初回発現時期（比較試験）

有害事象	初回発現日（日）	プラセボ群		FK949E 300 mg 群		FK949E 150 mg 群		FK949E 合計	
		N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)
全体	1～7	177	16(9.0%)	179	100(55.9%)	74	29(39.2%)	253	129(51.0%)
	8～14	174	24(13.8%)	176	14(8.0%)	73	11(15.1%)	249	25(10.0%)
	15～21	164	22(13.4%)	169	16(9.5%)	71	5(7.0%)	240	21(8.8%)
	22～28	155	4(2.6%)	162	2(1.2%)	67	5(7.5%)	229	7(3.1%)
	29～42	148	9(6.1%)	154	7(4.5%)	67	0	221	7(3.2%)
	43～56	143†	6(4.2%)‡	145†	10(6.9%)‡	62†	5(8.1%)‡	207	8(3.9%)
	57～70							156	7(4.5%)
	71～84							10	0
傾眠	1～7	177	1(0.6%)	179	62(34.6%)	74	18(24.3%)	253	80(31.6%)
	8～14	174	2(1.1%)	176	7(4.0%)	73	5(6.8%)	249	12(4.8%)
	15～21	164	0	169	6(3.6%)	71	2(2.8%)	240	8(3.3%)
	22～28	155	1(0.6%)	162	2(1.2%)	67	1(1.5%)	229	3(1.3%)
	29～42	148	0	154	3(1.9%)	67	0	221	3(1.4%)
	43～56	143†	0‡	145†	0‡	62†	0‡	207	0
	57～70							156	0
	71～84							10	0
口渇	1～7	177	2(1.1%)	179	40(22.3%)	74	4(5.4%)	253	44(17.4%)
	8～14	174	0	176	7(4.0%)	73	0	249	7(2.8%)
	15～21	164	2(1.2%)	169	0	71	2(2.8%)	240	2(0.8%)
	22～28	155	1(0.6%)	162	2(1.2%)	67	2(3.0%)	229	4(1.7%)
	29～42	148	0	154	0	67	0	221	0
	43～56	143†	0‡	145†	1(0.7%)‡	62†	1(1.6%)‡	207	2(1.0%)
	57～70							156	0
	71～84							10	0

† 43 日以上の被験者数
‡ 43 日以上の n(%)
Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table A12.6.1.7.1

長期投与試験併合

有害事象全体，傾眠，鼻咽頭炎及び口渇の初回発現時期を表 2.7.4 - 35 に示した。長期投与試験併合では，有害事象全体，傾眠及び口渇のいずれも，投与初期（1～7 日目）の発現率が最も高かったが，鼻咽頭炎の発現時期には，明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4 - 35　　有害事象の初回発現時期（長期投与試験併合）

初回発現日（日）	N	有害事象			
		全体 n(%)	傾眠 n(%)	鼻咽頭炎 n(%)	口渇 n(%)
1～7	273	143(52.4%)	88(32.2%)	9(3.3)	51(18.7%)
8～14	267	25(9.4%)	13(4.9%)	3(1.1)	7(2.6%)
15～28	256	28(10.9%)	11(4.3%)	13(5.1)	6(2.3%)
29～56	237	17(7.2%)	5(2.1%)	12(5.1)	2(0.8%)
57～84	210	16(7.6%)	0	13(6.2)	0
85～112	189	11(5.8%)	8(4.2%)	7(3.7)	3(1.6%)
113～140	179	4(2.2%)	14(7.8%)	12(6.7)	0
141～196	172	4(2.3%)	1(0.6%)	12(7.0)	0
197～252	154	3(1.9%)	1(0.6%)	5(3.2)	1(0.6%)
253～308	138	0	1(0.7%)	5(3.6)	0
309～364	126	0	0	6(4.8)	0
365～	113	1(0.9%)	0	1(0.9)	0

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

評価資料及び参考資料とした試験でみられた死亡，その他の重篤な有害事象に関する叙述は，各試験の報告書に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　器官別大分類の臨床検査の有害事象

比較試験

比較試験で器官別大分類の臨床検査の有害事象を表 2.7.4 - 36 に示した。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（7.3%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4.5%），体重増加（4.5%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.8%）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。なお，FK949E 300 mg 群と FK949E 群合計の臨床検査の有害事象の発現率には，大きな差はみられなかった。

表 2.7.4 - 36　　臨床検査の有害事象（比較試験）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=177) n(%)	FK949E 300 mg 群 (N=179) n(%)	FK949E 150 mg 群 (N=74) n(%)	FK949E 合計 (N=253) n(%)
臨床検査	16(9.0%)	41(22.9%)	15(20.3%)	56(22.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	8(4.5%)	4(5.4%)	12(4.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.6%)	2(1.1%)	4(5.4%)	6(2.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.6%)	5(2.8%)	7(9.5%)	12(4.7%)
血中ブドウ糖増加	0	0	1(1.4%)	1(0.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
血中カリウム増加	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
血圧低下	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
血圧上昇	0	0	1(1.4%)	1(0.4%)
血中プロラクチン増加	5(2.8%)	13(7.3%)	4(5.4%)	17(6.7%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1(0.6%)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2(1.1%)	3(1.7%)	0	3(1.2%)
血中トリグリセリド増加	2(1.1%)	3(1.7%)	3(4.1%)	6(2.4%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3(1.7%)	1(1.4%)	4(1.6%)
尿中ブドウ糖陽性	0	1(0.6%)	1(1.4%)	2(0.8%)
グリコヘモグロビン増加	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
心拍数増加	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
肝機能検査異常	1(0.6%)	1(0.6%)	0	1(0.4%)
体重減少	3(1.7%)	0	0	0
体重増加	0	8(4.5%)	1(1.4%)	9(3.6%)
白血球数減少	0	3(1.7%)	1(1.4%)	4(1.6%)
尿中蛋白陽性	2(1.1%)	0	0	0
遊離トリヨードチロニン減少	0	1(0.6%)	0	1(0.4%)
遊離サイロキシン減少	0	2(1.1%)	0	2(0.8%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.2.1

長期投与試験併合

長期投与試験併合で器官別大分類の臨床検査の有害事象を表 2.7.4 - 37 に示した。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（11.4%），体重増加（8.8%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.4%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.6%），血中トリグリセリド増加（5.9%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3.7%），血中甲状腺刺激ホルモン増加（2.9%）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2.6%）であった。

表 2.7.4 - 37　　臨床検査の有害事象（長期投与試験併合）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	CL-0021 300 mg+ FK949E 投与例 (N=179) n(%)	CL-0021 150 mg+ FK949E 投与例 (N=74) n(%)	CL-0022 (N=20) n(%)	FK949E (長期併合) (N=273) n(%)
臨床検査	75(41.9%)	26(35.1%)	5(25.0%)	106(38.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13(7.3%)	5(6.8%)	0	18(6.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(2.8%)	5(6.8%)	0	10(3.7%)
血中ビリルビン増加	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13(7.3%)	9(12.2%)	1(5.0%)	23(8.4%)
血中ブドウ糖減少	0	0	1(5.0%)	1(0.4%)
血中ブドウ糖増加	1(0.6%)	2(2.7%)	0	3(1.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2(1.1%)	0	0	2(0.7%)
血中カリウム増加	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
血圧低下	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
血圧上昇	0	2(2.7%)	0	2(0.7%)
血中プロラクチン増加	21(11.7%)	6(8.1%)	4(20.0%)	31(11.4%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2(1.1%)	3(4.1%)	0	5(1.8%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5(2.8%)	1(1.4%)	2(10.0%)	8(2.9%)
血中トリグリセリド増加	9(5.0%)	6(8.1%)	1(5.0%)	16(5.9%)
血中尿酸増加	1(0.6%)	1(1.4%)	1(5.0%)	3(1.1%)
心電図 QT 延長	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
フルクトサミン減少	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(2.2%)	3(4.1%)	0	7(2.6%)
尿中ブドウ糖陽性	2(1.1%)	1(1.4%)	0	3(1.1%)
グリコヘモグロビン増加	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
心拍数増加	1(0.6%)	1(1.4%)	0	2(0.7%)
脂質異常	0	1(1.4%)	0	1(0.4%)
肝機能検査異常	2(1.1%)	0	1(5.0%)	3(1.1%)
低比重リポ蛋白増加	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
トリヨードチロニン増加	0	1(1.4%)	0	1(0.4%)
体重減少	2(1.1%)	0	1(5.0%)	3(1.1%)
体重増加	19(10.6%)	5(6.8%)	0	24(8.8%)
白血球数減少	3(1.7%)	1(1.4%)	0	4(1.5%)
白血球数増加	1(0.6%)	1(1.4%)	0	2(0.7%)
血小板数増加	0	0	1(5.0%)	1(0.4%)
遊離トリヨードチロニン増加	0	2(2.7%)	0	2(0.7%)
遊離トリヨードチロニン減少	1(0.6%)	0	0	1(0.4%)
遊離サイロキシン減少	2(1.1%)	0	0	2(0.7%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.2.1，CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.2.1

2.7.4.3.2　臨床検査値の推移

第 II/III 相試験［CL-0021］

- 治療 I 期

血液学検査のいずれの平均値にも，特に問題となる変動はみられなかった。血液生化学検査では，血中クレアチンホスホキナーゼ及び血中プロラクチンの平均値で，FK949E 300 mg 群ではプラセボ群と比較して増加する傾向がみられたが，その他の検査項目の平均値には明らかな変動は

みられなかった。尿検査では，いずれの項目にもほとんどの被験者で特に問題となる変動はみられなかった。

- 治療 I 期+治療 II 期

血液学的検査及び血液生化学検査のいずれの項目の平均値にも，特に問題となる変動はみられなかった。尿検査のいずれの項目にもほとんどの被験者で特に問題となる変動はみられなかった。

高齢者試験［CL-0022］

血液学的検査及び血液生化学検査のいずれの項目の平均値にも，特に問題となる変動はみられなかった。尿検査のいずれの項目にもほとんどの被験者で特に問題となる変動はみられなかった。

製剤切替試験［CL-0023］

50 mg 錠先行群，150 mg 錠先行群ともに，血液学的検査及び血液生化学検査のいずれの項目の平均値にも，特に問題となる変動はみられなかった。尿検査のいずれの項目にもほとんどの被験者で意味のある変動はみられなかった。

2.7.4.3.3 血糖値及び HbA1c への影響

以下に血糖値（グルコース）及び HbA1c の推移を試験ごとに示した。

第 II/III 相試験［CL-0021］

- 治療 I 期

グルコースは，プラセボ群では治療期開始時（ベースライン）で 97.9 mg/dL，治療 I 期最終時で 98.4 mg/dL，FK949E 300 mg 群ではベースラインで 98.5 mg/dL，治療 I 期最終時で 101.3 mg/dL であり，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で 0.5 mg/dL，FK949E 300 mg 群で 3.1 mg/dL であった。

HbA1c は，プラセボ群ではベースラインで 5.01%，治療 I 期最終時で 5.03%，FK949E 300 mg 群ではベースラインで 5.05%，治療 I 期最終時で 5.06%であり，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で 0.01%，FK949E 300 mg 群で 0.01%であった。

プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれも，グルコース及び HbA1c ともにベースラインから大きな変動はみられなかった。

- 治療 I 期+治療 II 期

グルコースは，300 mg+FK949E 投与例ではベースラインで 98.5 mg/dL，治療期最終時で 100.3 mg/dL であり，治療期最終時のベースラインからの変化量は 2.1 mg/dL であった。

HbA1c は，300 mg+FK949E 投与例ではベースラインで 5.05%，治療期最終時で 5.09%であり，治療期最終時のベースラインからの変化量は 0.04%であった。

グルコース及び HbA1c のいずれも, 300 mg+FK949E 投与例ではベースラインから大きな変動はみられなかった。

高齢者試験［CL-0022］

グルコースは，ベースラインで 113.1 mg/dL，治療期最終時で 113.5 mg/dL であり，治療期最終時のベースラインからの変化量は 1.4 mg/dL であった。

HbA1c は，ベースラインで 5.24%，治療期最終時で 5.27%であり，治療期最終時のベースラインからの変化量は 0.05%であった。

グルコース及び HbA1c のいずれも，ベースラインから大きな変動はみられなかった。

製剤切替試験［CL-0023］

グルコースは，50 mg 錠先行群ではベースラインで 95.6 mg/dL，20 週時で 92.8 mg/dL，150 mg 錠先行群ではベースラインで 98.6 mg/dL，20 週時で 98.2 mg/dL であり，20 週時のベースラインからの変化量は 50 mg 錠先行群で−2.8 mg/dL，150 mg 錠先行群で−0.8 mg/dL であった。

HbA1c は，50 mg 錠先行群ではベースラインで 5.30%，20 週時で 5.37%，150 mg 錠先行群ではベースラインで 5.33%，20 週時で 5.41%であり，20 週時のベースラインからの変化量は 50 mg 錠先行群で 0.07%，150 mg 錠先行群で 0.09%であった。

50 mg 錠先行群及び 150 mg 錠先行群のいずれも, グルコース及び HbA1c ともにベースラインから大きな変動はみられなかった。

2.7.4.3.4 臨床的に重要な肝機能検査値

以下に臨床的に重要な肝機能検査値の検討結果を試験ごとに示した。

第 II/III 相試験［CL-0021］

第 II/III 相試験［CL-0021］では，治療 I 期及び治療 II 期のいずれにも，（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（表 2.7.4 - 38，表 2.7.4 - 39）。

表 2.7.4 - 38　　重要な肝機能異常（治療 I 期）

Parameter	Criteria	プラセボ群 (N=177) n (%)	FK949E 300 mg 群 (N=179) n (%)	FK949E 150 mg 群 (N= 74) n (%)
ALT	>3×ULN	0	1(0.6%)	1(1.4%)
	>5×ULN	0	0	0
	>10×ULN	0	0	0
	>20×ULN	0	0	0
AST	>3×ULN	1(0.6%)	0	0
	>5×ULN	0	0	0
	>10×ULN	0	0	0
	>20×ULN	0	0	0
ALT，AST	ALT>3×ULN 又は AST>3×ULN	1(0.6%)	1(0.6%)	1(1.4%)
T-Bil	>2×ULN	1(0.6%)	0	0
ALP	>1.5×ULN	1(0.6%)	0	1(1.4%)
ALT，AST，T-Bil†	(ALT>3×ULN かつ/又は AST>3×ULN) かつ(T-Bil>2×ULN)	0	0	0

† 同一検査日の値

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.2.4

表 2.7.4 - 39　　重要な肝機能異常（治療 I 期+治療 II 期）

Parameter	Criteria	プラセボ+FK949E 投与例 (N=120) n (%)	300 mg+FK949E 投与例 (N=179) n (%)	150 mg+FK949E 投与例 (N=74) n (%)
ALT	>3×ULN	2(1.7%)	4(2.2%)	3(4.1%)
	>5×ULN	0	1(0.6%)	0
	>10×ULN	0	0	0
	>20×ULN	0	0	0
AST	>3×ULN	0	0	1(1.4%)
	>5×ULN	0	0	0
	>10×ULN	0	0	0
	>20×ULN	0	0	0
ALT，AST	ALT>3×ULN 又は AST>3×ULN	2(1.7%)	4(2.2%)	3(4.1%)
T-Bil	>2×ULN	1(0.8%)	0	0
ALP	>1.5×ULN	0	0	1(1.4%)
ALT，AST，T-Bil†	(ALT>3×ULN かつ/又は AST>3×ULN) かつ(T-Bil>2×ULN)	0	0	0

† 同一検査日の値

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.2.4

高齢者試験［CL-0022］

高齢者試験［CL-0022］では，（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。

製剤切替試験［CL-0023］

製剤切替試験［CL-0023］では，（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。

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では，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］の試験ごとに各評価項目の結果を示した。

2.7.4.4.1　バイタルサイン

第 II/III 相試験［CL-0021］

- 治療 I 期

収縮期血圧及び拡張期血圧については，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれも治療 I 期最終時までに明らかな変動はなかった。脈拍数については，FK949E 300 mg 群ではベースラインで 75.9 回/分，治療 I 期最終時で 82.8 回/分であり，増加する傾向がみられた。

- 治療 I 期+治療 II 期

300 mg+FK949E 投与例では，収縮期血圧及び拡張期血圧に明らかな変動はなく，脈拍数については，ベースラインで 75.9 回/分，治療期最終時で 82.9 回/分であり，若干増加する傾向がみられた。

高齢者試験［CL-0022］

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数に明らかな変動はなかった。

製剤切替試験［CL-0023］

収縮期血圧及び拡張期血圧については，50 mg 錠先行群及び 150 mg 錠先行群のいずれも治療 II 期及び治療 III 期で大きな変動はなかった。脈拍数についても，50 mg 錠先行群及び 150 mg 錠先行群のいずれも治療 II 期及び治療 III 期で大きな変動はなかった。

2.7.4.4.2　心電図

2.7.4.4.2.1　12 誘導心電図

第 II/III 相試験［CL-0021］

- 治療 I 期

FK949E 300 mg 群の 2 例に臨床的に重要な異常がみられた。このうち，1 例で治療期 8 週に臨床的に重要な異常（心房粗動）が認められたため，軽度の有害事象（心房粗動）と判断された。

- 治療 I 期+治療 II 期

300 mg+FK949E 投与例では，4 例に臨床的に重要な異常がみられた。このうち，3 例にみられた臨床的に重要な異常が有害事象と判断された（中等度の心電図 QT 延長 1 例，中等度の心房粗動 1 例，軽度の洞性頻脈 1 例）。これらのうち，中等度の心房粗動については，患者が入院し，カテーテルアブレーションを施行されたため，重篤な有害事象と判断された。

高齢者試験［CL-0022］

1 例に前観察期，治療期開始時及び治療期最終時において，臨床的に重要な異常がみられたが，治験薬投与開始前からみられていたため，有害事象とされなかった。

製剤切替試験［CL-0023］

50 mg 錠先行群及び 150 mg 錠先行群のいずれも，臨床的に重要な異常はなかった。

2.7.4.4.2.2　QT/QTc 評価

第 II/III 相試験［CL-0021］

- 治療 I 期

QTc（Fridericia）の実測値では，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれも，前観察期及び治療期開始時を含むすべての評価時期で 480 msec を超えた患者はなかった。QTc（Framingham）の分布も同様の結果であった。QTc（Bazett）では，480 msec を超えた患者は，前観察期でプラセボ群 2 例（1.1%），FK949E 300 mg 群 0 例，治療期開始時でプラセボ群 3 例（1.7%），FK949E 300 mg 群 0 例であり，治療 I 期最終時ではプラセボ群 0 例，FK949E 300 mg 群 1 例（0.6%）であった。

QTc（Fridericia）のベースラインからの各時点の変化量は，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれも 30 msec 以下の患者がほとんどであった。30 msec を超えた患者は，治療 I 期最終時でプラセボ群 10 例（5.8%），FK949E 300 mg 群 7 例（4.2%）であった。60 msec を超えた患者はなかった。QTc（Framingham）の分布も同様の結果であった。QTc（Bazett）では，60 msec を超える患者が治療 I 期最終時でプラセボ群及び FK949E 300 mg 群の各 1 例（0.6%）に認められた。

- 治療 I 期+治療 II 期

QTc（Fridericia）の実測値では，300 mg+FK949E 投与例で，各時点で 450 msec 以下の患者がほとんどであり，480 msec を超えた患者はなかった。QTc（Framingham）の分布も同様の結果であった。QTc（Bazett）では，480 msec を超えた患者が 8，12，20，28 週時及び治療期最終時に 1～4 例みられ，500 msec を超えた患者が 20 週及び 28 週に各 1 例みられた。

QTc（Fridericia）のベースラインからの各時点の変化量は，300 mg+FK949E 投与例では，変化量が 30 msec 以下の患者がほとんどであり，60 msec を超えた患者はみられなかった。QTc

（Framingham）の分布も同様の結果であった。QTc（Bazett）で 60 msec を超える患者が 8，20，52 週時及び治療期最終時に 1～2 例みられた。

高齢者試験［CL-0022］

QTc（Fridericia）の実測値では，すべての評価時期で，ほとんどの患者の実測値（最大値）は 450 msec 以下であった。450 msec を超えた患者は，治療期開始時及び治療期最終時に各 1 例みられ，480 msec を超えた患者はみられなかった。

QTc（Fridericia）の各評価時期のベースラインからの変化量では，すべての評価時期で，ほとんどの患者の変化量は 30 msec 以下であった。変化量が 30 msec を超えた患者は，8 週時に 1 例みられ，60 msec を超えた患者はみられなかった。

製剤切替試験［CL-0023］

QTc（Fridericia）の実測値では，治療期開始時（0 週）及び 8 週時に 150 mg 錠先行群の 1 例で 450 msec を超えたのみであり，そのほかの評価時期では 50 mg 錠先行群及び 150 mg 錠先行群のいずれも 450 msec を超えた患者はなかった。QTc（Framingham）の分布も同様の結果であった。QTc（Bazett）で 450 msec を超えた患者は，50 mg 錠先行群では治療期開始時及び 20 週時に各 1 例，150 mg 錠先行群では治療期開始時に 1 例，8 週時に 2 例，16 週に 3 例，20 週時 1 例であった。

2.7.4.4.3 安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.3.1 薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）

第 II/III 相試験［CL-0021］

- 治療 I 期

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，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 300 mg 群の間で大きな違いはなかった。

- 治療 I 期+治療 II 期

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，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，平均値は治療期最終時までほとんど変化がなかった。

高齢者試験［CL-0022］

治験薬投与開始後の DIEPSS 合計スコア，パーキンソニズム及び概括重症度はベースラインと同程度であった。

製剤切替試験［CL-0023］

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，50 mg 錠先行群及び 150 mg 錠先行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，20 週時でほとんど変化がなく，50 mg 錠先行群と 150 mg 錠先行群で大きな違いはなかった。

2.7.4.4.3.2　ヤング躁病評価尺度（YMRS）

第 II/III 相試験［CL-0021］

- 治療 I 期

YMRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインでプラセボ群 1.9（1.5），FK949E 300 mg 群 2.1（1.7）であり，治療 I 期最終時でプラセボ群 1.7（2.3），FK949E 300 mg 群 1.2（2.1）であった。プラセボ群，FK949E 300 mg 群ともに YMRS 合計スコアの平均値に悪化はみられなかった。

- 治療 I 期+治療 II 期

300 mg+FK949E 投与例の YMRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインでは 2.1（1.7），治療期最終時で 1.7（4.3）であり，YMRS 合計スコアの平均値に悪化はみられなかった。

高齢者試験［CL-0022］

YMRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインでは 1.6（0.9），治療期最終時で 0.8（1.0）であり，悪化はみられなかった。

製剤切替試験［CL-0023］

YMRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインで 50 mg 錠先行群 0.7（1.1），150 mg 錠先行群 1.3（1.0）であり，20 週時で 50 mg 錠先行群 0.0（0.0），150 mg 錠先行群 0.1（0.3）であった。50 mg 錠先行群，150 mg 錠先行群ともに YMRS 合計スコアの平均値に悪化はみられなかった。

2.7.4.4.3.3　体重

第 II/III 相試験［CL-0021］

- 治療 I 期

体重の平均値は, プラセボ群ではベースラインで 62.65 kg, 治療 I 期最終時では 62.32 kg, FK949E 300 mg 群ではベースラインで 63.15 kg，治療 I 期最終時では 64.16 kg であった。FK949E 300 mg 群では体重の平均値は，若干増加する傾向がみられた。

- 治療 I 期+治療 II 期

体重の平均値は，300 mg+FK949E 投与例ではベースラインで 63.15 kg，治療期最終時で 64.26 kg であり，若干増加する傾向がみられた。

高齢者試験［CL-0022］

体重の平均値は，ベースラインで 52.80 kg，治療期最終時で 54.80 kg であり，ベースラインに比べてわずかに増加する傾向がみられた。

製剤切替試験［CL-0023］

体重の平均値は，50 mg 錠先行群ではベースラインで 59.19 kg，20 週時で 58.46 kg，150 mg 錠先行群ではベースラインで 64.25 kg，20 週時で 65.13 kg であり，体重の平均値の推移には一定の傾向はみられなかった。

2.7.4.4.3.4　コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）

第 II/III 相試験［CL-0021］

- 治療 I 期

プラセボ群及び FK949E 300 mg 群について，5 段階の自殺念慮のうち，最も程度の高い段階（5.積極的な自殺念慮-具体的な計画および実行する意思あり）が「あり」の患者は，ベースライン（過去 6 カ月間）及び治療 I 期最終時ともにプラセボ群の 1 例のみであった。また，最も程度の低い段階（1.死んでしまいたいという願望）では，ベースラインにおいて自殺念慮「あり」の割合は，プラセボ群 35.0%，FK949E 300 mg 群 40.8%であり，治療 I 期最終時はプラセボ群 18.5%，FK949E 300 mg 群 14.8%であった。自殺行動については，自殺行動（自殺企図）及び自殺行動（自殺行動）の両項目で治療 I 期最終時にプラセボ群 2 例（1.2%）が「あり」となった。また，自殺行動（自殺の意図を伴わない自傷行為がみられましたか？）が「あり」の割合はベースラインでプラセボ群 3.4%，FK949E 300 mg 群 2.8%であり，治療 I 期最終時はプラセボ群 0.6%，FK949E 300 mg 群 1.1%であった。

- 治療 I 期+治療 II 期

300 mg+FK949E 投与例では，5 段階の自殺念慮のうち，最も程度の高い段階（5.積極的な自殺念慮-具体的な計画および実行する意思あり）が「あり」の患者は，24 週及び治療期最終時に 1 例みられた。また，最も程度の低い段階（1.死んでしまいたいという願望）について，自殺念慮「あり」の割合はベースラインで 40.8%，治療期最終時で 14.8%であった。自殺行動については，自殺行動（自殺企図）で 24 週及び治療期最終時に 1 例が「あり」となり，自殺行動（自殺行動）で 24 週及び治療期最終時に 1 例，後観察期に 1 例が「あり」となった。自殺行動（中断された自殺企図）では後観察期に 1 例が「あり」となった。また，自殺行動（自殺の意図を伴わない自傷行為がみられましたか？）が「あり」の割合はベースラインで 2.8%，治療期最終時で 0.6%であり，後観察期に「あり」となったのは 1 例であった。

高齢者試験［CL-0022］

自殺念慮の 5 項目のうち，最も程度の低い項目「自殺念慮（1.死んでしまいたいという願望)」が「あり」の患者は，ベースライン（過去 6 カ月）では 25%であり，治療期最終時では 0%であった。また，「自殺念慮（2.積極的な自殺念慮-具体性なし)」は，治療期開始後のすべての評価時期で「あり」の患者はいなかった。自殺行動の 7 項目はいずれも，治療期開始後のすべての評価時期で「あり」の患者はいなかった。

製剤切替試験［CL-0023］

自殺念慮については，150 mg 錠先行群の 1 例で治療 II 期（8 及び 12 週時）に最も程度の低い段階（1.死んでしまいたいという願望）が「あり」であったが，ベースライン（これまでの人生で自殺念慮が最も強かった時期，過去 6 カ月）でも「あり」であった。自殺行動は 50 mg 錠先行群及び 150 mg 錠先行群のいずれでも認められなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

内因性要因として，双極性障害の診断名別及び性別が，FK949E 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。また，年齢が FK949E の安全性に及ぼす影響を検討するため，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］と比較した。

2.7.4.5.1.1　双極性障害の診断名

比較試験

比較試験の有害事象の発現状況について，双極性障害の診断名別でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 40 に示した。FK949E 群合計で有害事象の発現率は，双極 I 型障害で 82.2%（60/73 例），双極 II 型障害で 80.0%（144/180 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双極 I 型障害で 75.3%（55/73 例），双極 II 型障害で 71.1%（128/180 例）であり，サブグループ間で大きな差はみられなかった。また，投与中止に至った有害事象にもサブグループ間で発現率に大きな差はみられなかった。

表 2.7.4 - 40　　双極性障害の診断名別での有害事象の要約（比較試験）

	プラセボ		FK949E(合計)	
	双極 I 型障害 (N=51) n (%)	双極 II 型障害 (N=126) n (%)	双極 I 型障害 (N=73) n (%)	双極 II 型障害 (N=180) n (%)
有害事象	27(52.9%)	54(42.9%)	60(82.2%)	144(80.0%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	20(39.2%)	32(25.4%)	55(75.3%)	128(71.1%)
死亡	0	1(0.8%)	0	0
重篤な有害事象	0	2(1.6%)	1(1.4%)	0
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	5(9.8%)	11(8.7%)	6(8.2%)	27(15.0%)
治験薬との関連性が否定できない治験薬投与中止に至った有害事象	3(5.9%)	8(6.3%)	4(5.5%)	24(13.3%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.13.3

長期投与試験併合

長期投与試験併合の有害事象の発現状況について，双極性障害の診断名別でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 41 に示した。長期投与試験併合で有害事象の発現率は，双極 I 型障害で 91.5%（75/82 例），双極 II 型障害で 92.7%（177/191 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，双極 I 型障害で 87.8%（72/82 例），双極 II 型障害で 86.4%（165/191 例）であり，サブグループ間で大きな差はみられなかった。また，投与中止に至った有害事象にもサブグループ間で発現率に大きな差はみられなかった。

表 2.7.4 - 41　　双極性障害の診断名別での有害事象の要約（長期投与試験併合）

	FK949E(長期併合) 双極 I 型障害 (N=82) n (%)	FK949E(長期併合) 双極 II 型障害 (N=191) n (%)
有害事象	75(91.5%)	177(92.7%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	72(87.8%)	165(86.4%)
死亡	0	0
重篤な有害事象	5(6.1%)	6(3.1%)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	3(3.7%)	2(1.0%)
治験薬投与中止に至った有害事象	24(29.3%)	50(26.2%)
治験薬との関連性が否定できない治験薬投与中止に至った有害事象	17(20.7%)	40(20.9%)

2.7.4.5.1.2　性別

比較試験

比較試験の有害事象の発現状況について，性別でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 42 に示した。FK949E 群合計で有害事象の発現率は，男性で 75.6%（93/123 例），女性で 85.4%（111/130 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，男性で 70.7%（87/123 例），女性で 73.8%（96/130 例）であり，サブグループ間で大きな差はみられなかった。また，投与中止に至った有害事象にもサブグループ間で発現率に大きな差はみられなかった。

表 2.7.4 - 42　　性別の有害事象の要約（比較試験）

	プラセボ		FK949E (合計)	
	男性 (N=76) n (%)	女性 (N=101) n (%)	男性 (N=123) n (%)	女性 (N=130) n (%)
有害事象	32(42.1%)	49(48.5%)	93(75.6%)	111(85.4%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	20(26.3%)	32(31.7%)	87(70.7%)	96(73.8%)
死亡	1(1.3%)	0	0	0
重篤な有害事象	1(1.3%)	1(1.0%)	1(0.8%)	0
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	9(11.8%)	7(6.9%)	15(12.2%)	18(13.8%)
治験薬との関連性が否定できない治験薬投与中止に至った有害事象	6(7.9%)	5(5.0%)	12(9.8%)	16(12.3%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.13.1

長期投与試験併合

長期投与試験併合の有害事象の発現状況について，性別でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 43 に示した。長期投与試験併合で有害事象の発現率は，男性で 87.1%（115/132 例），女性で 97.2%（137/141 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，男性で 82.6%（109/132 例），女性で 90.8%（128/141 例）であった。有害事象の発現率は，男性と比較して女性で高かったが，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，サブグループ間で大きな差はみられなかった。また，投与中止に至った有害事象にもサブグループ間で発現率に大きな差はみられなかった。

表 2.7.4 - 43　　性別の有害事象の要約（長期投与試験併合）

	FK949E (長期併合) 男性 (N=132) n (%)	FK949E (長期併合) 女性 (N=141) n (%)
有害事象	115(87.1%)	137(97.2%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	109(82.6%)	128(90.8%)
死亡	0	0
重篤な有害事象	6(4.5%)	5(3.5%)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	3(2.3%)	2(1.4%)
治験薬投与中止に至った有害事象	29(22.0%)	45(31.9%)
治験薬との関連性が否定できない治験薬投与中止に至った有害事象	24(18.2%)	33(23.4%)

2.7.4.5.1.3　年齢

65 歳以上の患者を対象に実施された高齢者試験［CL-0022］で，有害事象の発現率は 90.0%（18/20 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 90.0%（18/20 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。第 II/III 相試験［CL-0021］の 300 mg+FK949E 投与例及び高齢者試験［CL-0022］のいず

れも，最もよくみられた有害事象は傾眠（第 II/III 相試験［CL-0021］の 300 mg+FK949E 投与例で 54.2%，高齢者試験［CL-0022］で 55.0%）であり，次いで口渇（第 II/III 相試験［CL-0021］の 300 mg+FK949E 投与例で 28.5%，高齢者試験［CL-0022］で 35.0%）であった。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因として，治験薬投与開始時以降の睡眠薬の併用有無及び抗不安薬の併用有無が，FK949E 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。また，食事が FK949E の安全性に及ぼす影響を検討するために，食事の影響試験［CL-0003］でみられた有害事象について，空腹時及び食後（低脂肪食又は高脂肪食）の投与条件間で比較した。

2.7.4.5.2.1 睡眠薬の併用有無

比較試験

比較試験の有害事象の発現状況について，睡眠薬の併用有無別でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 44 に示した。FK949E 群合計で有害事象の発現率は，睡眠薬併用なしで 81.4%（96/118 例），睡眠薬併用ありで 80.0%（108/135 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，睡眠薬併用なしで 72.9%（86/118 例），睡眠薬併用ありで 71.9%（97/135 例）であり，サブグループ間で大きな差はみられなかった。また，投与中止に至った有害事象にもサブグループ間で発現率に大きな差はみられなかった。

表 2.7.4 - 44　　睡眠薬の併用有無別での有害事象の要約（比較試験）

	プラセボ		FK949E(合計)	
	なし (N=86) n (%)	あり (N=91) n (%)	なし (N=118) n (%)	あり (N=135) n (%)
有害事象	36(41.9%)	45(49.5%)	96(81.4%)	108(80.0%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	24(27.9%)	28(30.8%)	86(72.9%)	97(71.9%)
死亡	1(1.2%)	0	0	0
重篤な有害事象	1(1.2%)	1(1.1%)	0	1(0.7%)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	5(5.8%)	11(12.1%)	18(15.3%)	15(11.1%)
治験薬との関連性が否定できない治験薬投与中止に至った有害事象	4(4.7%)	7(7.7%)	17(14.4%)	11(8.1%)

長期投与試験併合

長期投与試験併合の有害事象の発現状況について，睡眠薬の併用有無別でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 45 に示した。長期投与試験併合で有害事象の発現率は，睡眠薬併用なしで 91.9%（113/123 例），睡眠薬併用ありで 92.7%（139/150 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，睡眠薬併用なしで 86.2%（106/123 例），睡眠薬併用ありで 87.3%（131/150 例）

であり，サブグループ間で大きな差はみられなかった。また，投与中止に至った有害事象にもサブグループ間で発現率に大きな差はみられなかった。

表 2.7.4 - 45　　睡眠薬の併用有無別での有害事象の要約（長期投与試験併合）

	FK949E(長期併合) なし (N=123) n (%)	FK949E(長期併合) あり (N=150) n (%)
有害事象	113(91.9%)	139(92.7%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	106(86.2%)	131(87.3%)
死亡	0	0
重篤な有害事象	5(4.1%)	6(4.0%)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	3(2.4%)	2(1.3%)
治験薬投与中止に至った有害事象	36(29.3%)	38(25.3%)
治験薬との関連性が否定できない治験薬投与中止に至った有害事象	31(25.2%)	26(17.3%)

2.7.4.5.2.2　抗不安薬の併用有無

比較試験

比較試験の有害事象の発現状況について，抗不安薬の併用有無別でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 46 に示した。FK949E 群合計で有害事象の発現率は，抗不安薬併用なしで 80.5%（103/128 例），抗不安薬併用ありで 80.8%（101/125 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，抗不安薬併用なしで 75.0%（96/128 例），抗不安薬併用ありで 69.6%（87/125 例）であり，サブグループ間で大きな差はみられなかった。また，投与中止に至った有害事象にもサブグループ間で発現率に大きな差はみられなかった。

表 2.7.4 - 46　　抗不安薬の併用有無別での有害事象の要約（比較試験）

	プラセボ		FK949E(合計)	
	なし (N=104) n (%)	あり (N=73) n (%)	なし (N=128) n (%)	あり (N=125) n (%)
有害事象	44(42.3%)	37(50.7%)	103(80.5%)	101(80.8%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	31(29.8%)	21(28.8%)	96(75.0%)	87(69.6%)
死亡	1(1.0%)	0	0	0
重篤な有害事象	1(1.0%)	1(1.4%)	0	1(0.8%)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	7(6.7%)	9(12.3%)	20(15.6%)	13(10.4%)
治験薬との関連性が否定できない治験薬投与中止に至った有害事象	5(4.8%)	6(8.2%)	18(14.1%)	10(8.0%)

長期投与試験併合

長期投与試験併合の有害事象の発現状況について，抗不安薬の併用有無別でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 47 に示した。長期投与試験併合で有害事象の発現率は，抗不安薬併用なしで 91.4%（127/139 例），抗不安薬併用ありで 93.3%（125/134 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，抗不安薬併用なしで 85.6%（119/139 例），抗不安薬併用ありで 88.1%

（118/134 例）であり，サブグループ間で大きな差はみられなかった。また，投与中止に至った有害事象にもサブグループ間で発現率に大きな差はみられなかった。

表 2.7.4 - 47　　抗不安薬の併用有無別の有害事象の要約（長期投与試験併合）

	FK949E(長期併合) なし (N=139) n (%)	FK949E(長期併合) あり (N=134) n (%)
有害事象	127(91.4%)	125(93.3%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	119(85.6%)	118(88.1%)
死亡	0	0
重篤な有害事象	3(2.2%)	8(6.0%)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	1(0.7%)	4(3.0%)
治験薬投与中止に至った有害事象	36(25.9%)	38(28.4%)
治験薬との関連性が否定できない治験薬投与中止に至った有害事象	29(20.9%)	28(20.9%)

2.7.4.5.2.3　食事の影響

食事の影響試験［CL-0003］で健康成人を対象に，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安全性に及ぼす食事の影響を検討した。有害事象は，空腹時投与で 12.5%（3/24 例），低脂肪食摂取後投与で 4.2%（1/24 例），高脂肪食摂取後投与で 8.3%（2/24 例）の被験者にみられた。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。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

フルボキサミンとの薬物相互作用試験［CL-0004］で，健康成人を対象に弱い CYP3A4 阻害作用を有するフルボキサミンを反復投与したときの FK949E の安全性に及ぼす影響を検討した。本試験では，非高齢健康成人男性 24 例を対象に，FK949E 50 mg の単回投与後 2 日間休薬した後，フルボキサミン（100 mg/日）反復投与時に FK949E 50 mg を単回投与で併用した。

有害事象は 24 例全例にみられた。有害事象の発現率は，FK949E 単独投与時で 54.2%（13/24 例），フルボキサミン単独投与時で 17.4%（4/23 例），FK949E とフルボキサミンの併用投与時で 100.0%（23/23 例）であった。FK949E との関連性が否定できない有害事象及びフルボキサミンとの関連性が否定できない有害事象についても，ほぼ同様の発現傾向であった。試験全体で最も多くみられた有害事象は傾眠であり，95.8%（23/24 例）にみられた。重篤な有害事象は，第 1 期 FK949E 単独投与時に 1 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）及び第 2 期フルボキサミンと FK949E の併用投与時に 1 件（失神）が発現したが，いずれも回復した（2.7.6.12 フルボキサミンとの薬物相互作用試験［CL-0004］）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時の使用に関する安全性を検討するための臨床試験は実施していない。

試験期間中に妊娠した患者が，第 II/III 相試験［CL-0021］で 6 例に報告された。

FK949E 300 mg 群の 1 例で治療 I 期用治験薬投与開始 6 日後に妊娠が判明し治験は中止された。治験中止の翌日に不全流産となった。不全流産と治験薬との関連性について，治験担当医師は，被験者が高齢であったこと及び原疾患の精神的ストレスによるものと考えられるため否定できると判断した。

150 mg+FK949E 投与例の 1 例では，治療 II 期の投与中に妊娠が判明したため治験は中止された。満期産で出産し，母子ともに異常はなかった。

プラセボ+FK949E 投与例の 1 例では，治療 II 期の投与中に妊娠が判明したため治験は中止され，満期産で男児を出産した。出生児に停留精巣（左睾丸）の先天異常が認められ，治験担当医師は治験薬との関連性が否定できないと判断した。

300 mg+FK949E 投与例の 1 例では，治療 II 期の投与中に妊娠が判明したため治験は中止され，患者の希望により完全人工流産とされた。

300 mg+FK949E 投与例の 1 例では，治療 II 期の投与中に妊娠が判明したため治験は中止され，その約 1 カ月後に稽留流産となった。

300 mg+FK949E 投与例の 1 例では，治療 II 期の投与中に妊娠が判明したため治験は中止され，満期産で出産し，母子ともに異常はなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

統合失調症，大うつ病性障害患者又は双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした臨床試験で，FK949E は海外では 800 mg/日まで，国内では 600 mg/日までの用量が投与されており，安全性に大きな問題はみられなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物依存性を検討するための臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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］のいずれにも漸減期及び治療期又は漸減期後の後観察期が設定された。

第 II/III 相試験［CL-0021］の 300 mg+FK949E 投与例では，66 例に治療 I 期又は治療 II 期で FK949E 投与後に漸減期が設定され，96 例に後観察期が設定された。高齢者試験［CL-0022］では，治験薬投与終了時に 300 mg/日が投与されていた 7 例に漸減期が設定され，13 例に後観察期が設定さ

れた。製剤切替試験［CL-0023］では，50 mg 錠先行群で 6 例，150 mg 錠先行群で 6 例に漸減期が設定され，50 mg 錠先行群で 8 例，150 mg 錠先行群で 9 例に後観察期が設定された。

2.7.4.5.7.1　離脱症状

離脱症状について，漸減期及び後観察期に発現した有害事象のうち薬剤性離脱症候群及び離脱症候群に注目した。

第 II/III 相試験［CL-0021］の 300 mg+FK949E 投与例では，漸減期の有害事象の発現率は 13.6%（9/66 例）であり，後観察期では 18.8%（18/96 例）であった。薬剤離脱症候群は後観察期に 2 例（2.1%），離脱症候群は漸減期に 1 例（1.5%），後観察期に 2 例（2.1%）認められたが，後観察期に発現した離脱症候群の 1 例を除きいずれも回復した。そのほか，治療期で発現がなく漸減期又は後観察期のみで認められた有害事象は，悪寒（後観察期に 2 例），細菌性胃腸炎，脊椎圧迫骨折，薬疹（以上，後観察期に各 1 例）であった。

高齢者試験［CL-0022］では，漸減期及び後観察期に，離脱症候群などの離脱症状を示唆する有害事象はみられなかった。なお，漸減期にみられた有害事象は血中ブドウ糖減少（1 例），後観察期にみられた有害事象は，悪心及び鼻咽頭炎（各 1 例）であり，いずれも治療期では発現がなく，漸減期又は後観察期のみでみられた事象であった。

製剤切替試験［CL-0023］では，離脱症状の有害事象はみられなかった。

2.7.4.5.7.2　反跳現象

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，MADRS 等のうつ症状の評価項目には後観察期の間に明らかな悪化はみられなかった（2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討）。

第 II/III 相試験［CL-0021］の 300 mg+FK949E 投与例でみられたうつ病及び自殺に関連する有害事象は，うつ病（漸減期に 1 例），自傷行動（後観察期に 1 例），自殺企図（後観察期に 1 例）であった（うつ病及び自傷行動は同一患者でみられた）。これら有害事象については，いずれも回復が確認された。

高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］のいずれにも，反跳現象と考えられるうつ病及び自殺に関連する有害事象はみられなかった。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を検討するための臨床試験は実施していない。なお，器官別大分類の神経系障害及び精神障害に関する有害事象について，比較試験の FK949E 300 mg 群で 2%以上にみられた有害事象は，傾眠（44.7%），アカシジア（8.4%），体位性めまい（3.9%），浮動性めまい（2.2%）及びうつ病（2.2%），長期投与試験併合で 2%以上にみ

られた有害事象は，傾眠（52.0%），アカシジア（11.0%），浮動性めまい（7.3%），頭痛（7.0%），うつ病（5.5%），体位性めまい（3.7%）及び不眠症（2.6%）であった。

2.7.4.5.9 製剤切替による影響

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 錠先行群で若干高かったが，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（表 2.7.4 - 48）。

50 mg 錠先行群又は 150 mg 錠先行群のいずれかで，2 例以上にみられた有害事象は，50 mg 錠先行群では鼻咽頭炎（3 例），傾眠（3 例）及び口渇（2 例）であり，150 mg 錠先行群では便秘（2 例），口渇（2 例）及び傾眠（2 例）であった。これら有害事象のうち，50 mg 錠先行群でみられた鼻咽頭炎は，いずれも軽度であり，治験薬との関連性が否定された（表 2.7.4 - 49，表 2.7.4 - 50）。いずれかの群で 2 例以上にみられた有害事象の発現率には，鼻咽頭炎を除き，群間で大きな差はみられなかった。

表 2.7.4 - 48　　有害事象の要約（製剤切替試験［CL-0023］：投与群別）

	50 mg 錠 先行群 (N=9) n (%)	150 mg 錠 先行群 (N=11) n (%)	合計 (N=20) n (%)
有害事象	7(77.8%)	6(54.5%)	13(65.0%)
軽度	5(55.6%)	3(27.3%)	8(40.0%)
中等度	2(22.2%)	3(27.3%)	5(25.0%)
重度	0	0	0
治験薬との関連性が否定できない有害事象	4(44.4%)	4(36.4%)	8(40.0%)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0
治験薬との関連性が否定できない治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.1.1.1，Table 12.6.1.3.1.1

表 2.7.4 - 49　いずれかの群で 2 例以上にみられた有害事象（製剤切替試験［CL-0023］：投与群別）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	50 mg 錠 先行群 (N=9) n (%)	150 mg 錠 先行群 (N=11) n (%)	合計 (N=20) n (%)
胃腸障害	**3(33.3%)**	**3(27.3%)**	**6(30.0%)**
便秘	1(11.1%)	2(18.2%)	3(15.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2(22.2%)**	**2(18.2%)**	**4(20.0%)**
口渇	2(22.2%)	2(18.2%)	4(20.0%)
感染症および寄生虫症	**4(44.4%)**	**2(18.2%)**	**6(30.0%)**
鼻咽頭炎	3(33.3%)	0	3(15.0%)
神経系障害	**4(44.4%)**	**2(18.2%)**	**6(30.0%)**
傾眠	3(33.3%)	2(18.2%)	5(25.0%)

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.2.1.1

表 2.7.4 - 50　いずれかの群で 2 例以上にみられた治験薬との関連性が否定できない有害事象（製剤切替試験［CL-0023］：投与群別）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	50 mg 錠 先行群 (N=9) n (%)	150 mg 錠 先行群 (N=11) n (%)	合計 (N=20) n (%)
胃腸障害	**1(11.1%)**	**2(18.2%)**	**3(15.0%)**
便秘	1(11.1%)	2(18.2%)	3(15.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2(22.2%)**	**2(18.2%)**	**4(20.0%)**
口渇	2(22.2%)	2(18.2%)	4(20.0%)
神経系障害	**4(44.4%)**	**2(18.2%)**	**6(30.0%)**
傾眠	3(33.3%)	2(18.2%)	5(25.0%)

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.2.5.1

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（表 2.7.4 - 51，表 2.7.4 - 53）。

治療期別に, 50 mg錠先行群又は150 mg錠先行群のいずれかで2例以上にみられた有害事象は，治療 I 期では傾眠及び口渇であり，傾眠は 50 mg 錠先行群で 3 例，150 mg 錠先行群で 2 例にみられ，口渇は 50 mg 錠先行群で 2 例，150 mg 錠先行群で 2 例にみられた。治療 II 期では，いずれの群にも 2 例以上にみられた有害事象はなかった。治療 III 期では，鼻咽頭炎が 50 mg 錠先行群（150 mg 錠投与時）の 3 例にみられた（表 2.7.4 - 52）。

表 2.7.4 - 51　　有害事象の要約（製剤切替試験［CL-0023］：治療期別）

	治療 I 期†		治療 II 期‡		治療 III 期§	
	50 mg 錠先行群 (N=9) n (%)	150 mg 錠先行群 (N=11) n (%)	50 mg 錠先行群 (N=9) n (%)	150 mg 錠先行群 (N=11) n (%)	50 mg 錠先行群 (N=9) n (%)	150 mg 錠先行群 (N=11) n (%)
有害事象	4(44.4%)	5(45.5%)	1(11.1%)	2(18.2%)	5(55.6%)	2(18.2%)
軽度	2(22.2%)	2(18.2%)	1(11.1%)	1(9.1%)	5(55.6%)	2(18.2%)
中等度	2(22.2%)	3(27.3%)	0	1(9.1%)	0	0
重度	0	0	0	0	0	0
治験薬との関連性が否定できない有害事象	4(44.4%)	4(36.4%)	0	1(9.1%)	2(22.2%)	0
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
治験薬との関連性が否定できない治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

† 50 mg 錠先行群，150 mg 錠先行群ともに 150 mg 錠投与
‡ 50 mg 錠先行群では 50 mg 錠投与，150 mg 錠先行群では 150 mg 錠投与
§ 50 mg 錠先行群では 150 mg 錠投与，150 mg 錠先行群では 50 mg 錠投与

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.1.2，Table 12.6.1.1.3，Table 12.6.1.1.4，Table 12.6.1.3.2，Table 12.6.1.3.3，Table 12.6.1.3.4

表 2.7.4 - 52　　有害事象（製剤切替試験［CL-0023］：治療期別）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	治療 I 期†		治療 II 期‡		治療 III 期§	
	50mg 錠 先行群 (N=9) n (%)	150mg 錠 先行群 (N=11) n (%)	50mg 錠 先行群 (N=9) n (%)	150mg 錠 先行群 (N=11) n (%)	50mg 錠 先行群 (N=9) n (%)	150mg 錠 先行群 (N=11) n (%)
Overall	4(44.4%)	5(45.5%)	1(11.1%)	2(18.2%)	5(55.6%)	2(18.2%)
胃腸障害	0	1(9.1%)	0	2(18.2%)	3(33.3%)	0
腹部膨満	0	1(9.1%)	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	1(11.1%)	0
便秘	0	1(9.1%)	0	1(9.1%)	1(11.1%)	0
悪心	0	0	0	0	1(11.1%)	0
口内炎	0	0	0	1(9.1%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2(22.2%)	2(18.2%)	0	0	0	0
口渇	2(22.2%)	2(18.2%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1(9.1%)	4(44.4%)	1(9.1%)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	3(33.3%)	0
上気道感染	0	0	0	0	1(11.1%)	1(9.1%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	1(9.1%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1(11.1%)	0	0	0
肉離れ	0	0	1(11.1%)	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	1(9.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	1(9.1%)
神経系障害	4(44.4%)	2(18.2%)	0	0	1(11.1%)	0
アカシジア	1(11.1%)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1(11.1%)	0	0	0	0	0
知覚過敏	0	0	0	0	1(11.1%)	0
傾眠	3(33.3%)	2(18.2%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	1(9.1%)	0	0
緊張性膀胱	0	0	0	1(9.1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(9.1%)	0	0	1(11.1%)	0
あくび	0	0	0	0	1(11.1%)	0
口腔咽頭痛	0	1(9.1%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1(9.1%)	1(11.1%)	0
湿疹	0	0	0	1(9.1%)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1(11.1%)	0

† 50 mg 錠先行群，150 mg 錠先行群ともに 150 mg 錠投与
‡ 50 mg 錠先行群では 50 mg 錠投与，150 mg 錠先行群では 150 mg 錠投与
§ 50 mg 錠先行群では 150 mg 錠投与，150 mg 錠先行群では 50 mg 錠投与

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.2.2，Table 12.6.1.2.3，Table 12.6.1.2.4

表 2.7.4 - 53　治験薬との関連性が否定できない有害事象（製剤切替試験［CL-0023］：治療期別）

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	治療 I 期†		治療 II 期‡		治療 III 期§	
	50mg 錠 先行群 (N=9) n (%)	150mg 錠 先行群 (N=11) n (%)	50mg 錠 先行群 (N=9) n (%)	150mg 錠 先行群 (N=11) n (%)	50mg 錠 先行群 (N=9) n (%)	150mg 錠 先行群 (N=11) n (%)
Overall	4(44.4%)	4(36.4%)	0	1(9.1%)	2(22.2%)	0
胃腸障害	0	1(9.1%)	0	1(9.1%)	1(11.1%)	0
腹部膨満	0	1(9.1%)	0	0	0	0
便秘	0	1(9.1%)	0	1(9.1%)	1(11.1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2(22.2%)	2(18.2%)	0	0	0	0
口渇	2(22.2%)	2(18.2%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1(9.1%)	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	1(9.1%)	0	0
神経系障害	4(44.4%)	2(18.2%)	0	0	0	0
アカシジア	1(11.1%)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1(11.1%)	0	0	0	0	0
傾眠	3(33.3%)	2(18.2%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	1(9.1%)	0	0
緊張性膀胱	0	0	0	1(9.1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1(11.1%)	0
あくび	0	0	0	0	1(11.1%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1(9.1%)	0	0
湿疹	0	0	0	1(9.1%)	0	0

† 50 mg 錠先行群，150 mg 錠先行群ともに 150 mg 錠投与
‡ 50 mg 錠先行群では 50 mg 錠投与，150 mg 錠先行群では 150 mg 錠投与
§ 50 mg 錠先行群では 150 mg 錠投与，150 mg 錠先行群では 50 mg 錠投与
Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.2.6，Table 12.6.1.2.7，Table 12.6.1.2.8

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。

2.7.4.5.10　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

治験対象集団の人口統計学的特性

FK949E 150 mg 群への割付中止前後の人口統計学的特性を表 2.7.4 - 54 に示した。プラセボ群及び FK949E 300 mg 群の主な患者背景は，FK949E 150 mg 群への割付中止前後で大きな違いはなかった。平均年齢は，割付中止前後で各群 37.1 歳～39.7 歳であった。性別では，女性の割合は，プラセボ群では割付中止前で 58.3%，割付中止後で 56.2%と同程度であったが，FK949E 300 mg

群では割付中止前で 41.1%，割付中止後で 59.4%と，割付中止後で女性の割合が高かった。診断名では，双極 II 型障害の割合が割付中止前後で各群 69.4%～72.4%であった。現在の大うつ病エピソード発症からの平均期間は，プラセボ群では割付中止前が 4.1 カ月，割付中止後が 3.4 カ月，FK949E 300 mg 群では割付中止前が 3.5 カ月，割付中止後が 3.0 カ月であり，いずれの群でも割付中止前に比べて割付中止後が短かった。

表 2.7.4 - 54　　人口統計学的特性（治療 I 期，FK949E 150 mg 群への割付中止の前後別）

Parameter	Category/ Statistic	FK949E 150 mg 群への割付中止前		FK949E 150 mg 群への割付中止後	
		プラセボ群（N=72）	FK949E 300 mg 群（N=73）	プラセボ群（N=105）	FK949E 300 mg 群（N=106）
年齢（歳）	n	72	73	105	106
	平均値	37.6	37.1	39.7	38.7
	SD	10.3	11.0	11.5	11.2
	最小値	20	21	20	20
	中央値	35.5	36.0	39.0	38.0
	最大値	63	64	64	64
	20 以上 30 未満	19(26.4%)	19(26.0%)	23(21.9%)	25(23.6%)
	30 以上 40 未満	26(36.1%)	25(34.2%)	34(32.4%)	34(32.1%)
	40 以上 50 未満	16(22.2%)	19(26.0%)	25(23.8%)	26(24.5%)
	50 以上 60 未満	9(12.5%)	7(9.6%)	18(17.1%)	16(15.1%)
	60 以上 65 未満	2(2.8%)	3(4.1%)	5(4.8%)	5(4.7%)
性別	男性	30(41.7%)	43(58.9%)	46(43.8%)	43(40.6%)
	女性	42(58.3%)	30(41.1%)	59(56.2%)	63(59.4%)
診療区分	入院	1(1.4%)	2(2.7%)	4(3.8%)	0
	外来	71(98.6%)	71(97.3%)	101(96.2%)	106(100.0%)
診断名	双極 I 型障害	22(30.6%)	21(28.8%)	29(27.6%)	30(28.3%)
	双極 II 型障害	50(69.4%)	52(71.2%)	76(72.4%)	76(71.7%)
過去 12 カ月以内の気分エピソード回数	n	70	70	99	101
	平均値	1.2	1.6	1.6	1.6
	SD	1.3	1.6	1.3	1.2
	最小値	0	0	0	0
	中央値	1.0	1.0	2.0	1.0
	最大値	6	8	6	6
	4 回未満	66(91.7%)	63(86.3%)	90(85.7%)	94(88.7%)
	4 回以上	4(5.6%)	7(9.6%)	9(8.6%)	7(6.6%)
	不明	2(2.8%)	3(4.1%)	6(5.7%)	5(4.7%)
初発のエピソード発症からの期間（月）	n	71	71	100	96
	平均値	109.8	120.3	116.2	125.9
	SD	70.8	101.2	108.6	104.0
	最小値	4	5	4	6
	中央値	97.0	94.0	73.0	96.0
	最大値	272	408	504	429
現在の大うつ病エピソード発症からの期間（月）	n	72	73	105	106
	平均値	4.1	3.5	3.4	3.0
	SD	2.7	2.8	2.5	2.5
	最小値	1	0	1	0
	中央値	3.0	2.0	2.0	2.0
	最大値	10	11	12	11
身長（cm）	n	72	73	105	106
	平均値	162.61	165.15	163.90	163.55
	SD	8.95	7.39	8.25	8.40
	最小値	148.0	149.0	143.7	145.4
	中央値	161.80	165.50	164.80	163.00
	最大値	185.0	179.8	186.0	188.2
体重（kg）	n	72	73	105	106
	平均値	61.82	65.22	63.21	61.73
	SD	13.80	13.66	12.64	13.63
	最小値	39.5	38.6	41.8	35.7
	中央値	62.00	65.00	61.80	58.30
	最大値	99.8	95.8	108.8	101.6
既往症	なし	56(77.8%)	57(78.1%)	82(78.1%)	84(79.2%)

Parameter	Category/ Statistic	FK949E 150 mg 群への割付中止前		FK949E 150 mg 群への割付中止後	
		プラセボ群 (N=72)	FK949E 300 mg 群 (N=73)	プラセボ群 (N=105)	FK949E 300 mg 群 (N=106)
	あり	16(22.2%)	16(21.9%)	23(21.9%)	22(20.8%)
合併症	なし	20(27.8%)	11(15.1%)	22(21.0%)	23(21.7%)
	あり	52(72.2%)	62(84.9%)	83(79.0%)	83(78.3%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.1.2.1.3.2

有害事象の要約

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（表 2.7.4 - 55）。有害事象の各項目の発現率について，プラセボ群では概して割付中止前に比べて割付中止後で低く，FK949E 300 mg 群では割付中止前後で同程度であるという傾向はみられたが，全体的に FK949E 150 mg 群への割付中止前後で，有害事象の発現率に大きな差はみられなかった。

表 2.7.4 - 55　　有害事象の要約（治療 I 期，FK949E 150 mg 群への割付中止の前後別）

	FK949E 150 mg 群への割付中止前		FK949E 150 mg 群への割付中止後	
	プラセボ群 (N=72) n (%)	FK949E 300 mg 群 (N=73) n (%)	プラセボ群 (N=105) n (%)	FK949E 300 mg 群 (N=106) n (%)
有害事象	37(51.4%)	62 (84.9%)	44 (41.9%)	87 (82.1%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	25 (34.7%)	57 (78.1%)	27 (25.7%)	76 (71.7%)
死亡	0	0	1 (1.0%)	0
重篤な有害事象	0	0	2 (1.9%)	0
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	9 (12.5%)	12 (16.4%)	7 (6.7%)	15 (14.2%)
治験薬との関連性が否定できない治験薬投与中止に至った有害事象	8 (11.1%)	10 (13.7%)	3 (2.9%)	13 (12.3%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.13.4

比較的よくみられる有害事象

プラセボ群又は FK949E 300 mg 群のいずれかで 5%以上にみられ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について，FK949E 150 mg 群への割付中止前後別に表 2.7.4 - 56 及び表 2.7.4 - 57 に示した。

有害事象では，試験全体で最もよくみられた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。

治験薬との関連性が否定できない有害事象では，試験全体で発現率の高かった傾眠及び口渇で，割付中止前後の発現率は上記の有害事象と同じであり，傾眠及び口渇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。

表 2.7.4 - 56　プラセボ群又は FK949E 300 mg 群のいずれかで発現率が 5%以上の有害事象（治療 I 期，FK949E 150 mg 群への割付中止の前後別）

	FK949E 150 mg 群への割付中止前		FK949E 150 mg 群への割付中止後	
MedDRA/J version 18.0 System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=72) n (%)	FK949E 300 mg 群 (N=73) n (%)	プラセボ群 (N=105) n (%)	FK949E 300 mg 群 (N=106) n (%)
胃腸障害	12 (16.7%)	16 (21.9%)	10 (9.5%)	18 (17.0%)
便秘	2 (2.8%)	7 (9.6%)	1 (1.0%)	7 (6.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (8.3%)	31 (42.5%)	4 (3.8%)	30 (28.3%)
倦怠感	1 (1.4%)	7 (9.6%)	1 (1.0%)	9 (8.5%)
口渇	2 (2.8%)	26 (35.6%)	3 (2.9%)	24 (22.6%)
感染症および寄生虫症	10 (13.9%)	13 (17.8%)	12 (11.4%)	25 (23.6%)
鼻咽頭炎	9 (12.5%)	8 (11.0%)	10 (9.5%)	18 (17.0%)
臨床検査	8 (11.1%)	20 (27.4%)	8 (7.6%)	21 (19.8%)
血中プロラクチン増加	1 (1.4%)	8 (11.0%)	4 (3.8%)	5 (4.7%)
神経系障害	3 (4.2%)	43 (58.9%)	14 (13.3%)	52 (49.1%)
アカシジア	0	5 (6.8%)	4 (3.8%)	10 (9.4%)
傾眠	1 (1.4%)	38 (52.1%)	3 (2.9%)	42 (39.6%)
精神障害	8 (11.1%)	9 (12.3%)	12 (11.4%)	3 (2.8%)
うつ病	4 (5.6%)	2 (2.7%)	6 (5.7%)	2 (1.9%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.14.4.1

表 2.7.4 - 57　プラセボ群又はFK949E 300 mg群のいずれかで発現率が5%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象（治療 I 期，FK949E 150 mg 群への割付中止の前後別）

	FK949E 150 mg 群への割付中止前		FK949E 150 mg 群への割付中止後	
MedDRA/J version 18.0 System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=72) n (%)	FK949E 300 mg 群 (N=73) n (%)	プラセボ群 (N=105) n (%)	FK949E 300 mg 群 (N=106) n (%)
胃腸障害	7 (9.7%)	16 (21.9%)	8 (7.6%)	15 (14.2%)
便秘	2 (2.8%)	7 (9.6%)	1 (1.0%)	7 (6.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.9%)	30 (41.1%)	4 (3.8%)	29 (27.4%)
倦怠感	1 (1.4%)	7 (9.6%)	1 (1.0%)	8 (7.5%)
口渇	2 (2.8%)	26 (35.6%)	3 (2.9%)	24 (22.6%)
臨床検査	5 (6.9%)	18 (24.7%)	6 (5.7%)	19 (17.9%)
血中プロラクチン増加	1 (1.4%)	6 (8.2%)	4 (3.8%)	5 (4.7%)
神経系障害	3 (4.2%)	42 (57.5%)	14 (13.3%)	51 (48.1%)
アカシジア	0	5 (6.8%)	4 (3.8%)	10 (9.4%)
傾眠	1 (1.4%)	38 (52.1%)	3 (2.9%)	42 (39.6%)

Source: CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.14.4.2

FK949E 150 mg 群への割付中止による影響のまとめ

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等を確認したところ，FK949E 150 mg 群への割付中止前後で明らかな患者層の違いは示唆されなかった。また，割付中止前後で安全性の結果に大きな差はみられなかった。

2.7.4.6　市販後データ

クエチアピン徐放性製剤は，2015 年 7 月 31 日時点で，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で，90 カ国以上において承認を取得し，販売されている。クエチアピン（即放錠及び徐放性製剤）の市販後の安全性情報は，定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）にまとめられている（5.3.6-1）。

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（表 2.7.4 - 58）。

表 2.7.4 - 58　　市販後に報告された重篤な副作用

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
感染症および寄生虫症	1368	7
エイズ関連合併症	1	0
腹部感染	1	0
腹壁膿瘍	1	0
膿瘍	12	0
腸管膿瘍	2	0
四肢膿瘍	3	0
頚部膿瘍	1	0
後天性免疫不全症候群	4	0
急性 C 型肝炎	1	0
急性副鼻腔炎	2	0
羊膜腔感染	1	0
肛門膿瘍	1	0
虫垂炎	15	0
穿孔性虫垂炎	11	0
適用部位感染	1	0
細菌性関節炎	1	0
異型肺炎	2	0
BK ウイルス感染	1	0
菌血症	4	0
細菌性疾患キャリアー	2	0
細菌感染	1	0
細菌性敗血症	1	0
細菌性腟症	1	0
感染性水疱	1	0
脳膿瘍	3	0
乳房膿瘍	4	0
気管支炎	30	1
気管支肺炎	18	0
ブドウ球菌感染性滑液包炎	1	0
カンジダ感染	5	0
心臓弁疣贅	1	0
蜂巣炎	49	0
ブドウ球菌性蜂巣炎	1	0
レンサ球菌性蜂巣炎	1	0
中枢神経系感染	1	0
感染性胆嚢炎	1	0
慢性 C 型肝炎	4	0
慢性副鼻腔炎	2	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	7	0
結膜炎	2	0
細菌性結膜炎	1	0
膀胱炎	8	0
サイトメガロウイルス感染	2	0
皮膚皮下組織炎	2	0
医療機器関連敗血症	1	0
糖尿病性足感染	6	0
糖尿病性壊疽	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
憩室炎	15	0
耳感染	3	0
蓄膿	1	0
脳炎	6	0
ウイルス性脳炎	1	0
心内膜炎	4	0
細菌性心内膜炎	1	0
感染性腸炎	1	0
腸球菌感染	1	0
エプスタイン・バーウイルス感染	2	0
丹毒	3	0
大腸菌感染	1	0
大腸菌性敗血症	3	0
大腸菌性尿路感染	1	0
眼膿瘍	1	0
眼感染	2	0
ウイルス性眼感染	1	0
熱性感染症	1	0
真菌感染	2	0
真菌性食道炎	1	0
真菌性鼻炎	1	0
皮膚真菌感染	1	0
せつ	7	0
壊疽	7	0
胃腸炎	19	0
サルモネラ菌性胃腸炎	1	0
ウイルス性胃腸炎	5	0
細菌性消化管感染	1	0
消化管感染	2	0
細菌性性器感染	1	0
歯肉炎	2	0
鼻径部感染	1	0
H1N1 インフルエンザ	6	0
HIV 感染	10	0
HIV 感染 CDC 分類 C	1	0
ヘモフィルス感染	1	0
ヘリコバクター性胃炎	1	0
ヘリコバクター感染	1	0
肝感染	1	0
A 型肝炎	3	0
B 型肝炎	6	0
C 型肝炎	59	1
ウイルス性肝炎	4	0
ヘルペス眼感染	2	0
単純ヘルペス	3	0
ヘルペスウイルス感染	1	0
帯状疱疹	5	0
耳帯状疱疹	1	0
ヒストプラスマ症	1	0
切開部位感染	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
咬傷感染	2	0
感染性瘻孔	1	0
感染	36	0
伝染性単核症	2	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	3	0
インフルエンザ	15	0
注射部位感染	1	0
椎間板炎	1	0
関節膿瘍	1	0
真菌性角膜炎	1	0
腎感染	17	0
クレブシエラ性敗血症	1	0
レジオネラ感染	1	0
大葉性肺炎	4	0
限局性感染	12	0
下気道感染	7	0
肺膿瘍	2	0
肺感染	18	0
ライム病	3	0
リンパ管炎	1	0
乳腺炎	2	0
乳様突起炎	1	0
縦隔洞膿瘍	1	0
髄膜炎	12	0
無菌性髄膜炎	1	0
細菌性髄膜炎	1	0
クリプトコッカス性髄膜炎	1	0
肺炎球菌性髄膜炎	1	0
ウイルス性髄膜炎	2	0
髄膜炎菌性敗血症	1	0
ヘルペス性髄膜脳炎	1	0
マイコバクテリア感染	1	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1	0
鼻咽頭炎	5	1
壊死性筋膜炎	6	0
新生児感染	1	0
神経嚢虫症	1	0
ノカルジア症	1	0
院内感染	5	0
口腔カンジダ症	2	0
骨髄炎	7	0
膵感染	1	0
眼窩周囲蜂巣炎	1	0
直腸周囲膿瘍	1	0
腹膜炎	11	0
細菌性腹膜炎	1	0
臍帯周囲膿瘍	1	0
咽頭炎	3	0
毛巣嚢胞	1	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
肺炎	369	2
細菌性肺炎	5	0
クレブシエラ菌性肺炎	2	0
壊死性肺炎	1	0
ブドウ球菌性肺炎	4	0
レンサ球菌性肺炎	2	0
ウイルス性肺炎	1	0
処置後感染	3	0
処置後敗血症	1	0
術後創感染	3	0
前立腺膿瘍	1	0
偽膜性大腸炎	1	0
シュードモナス感染	2	0
腰筋膿瘍	1	0
肺敗血症	1	0
腎盂腎炎	4	0
急性腎盂腎炎	4	0
膿尿	1	0
Q 熱	1	0
膿疱性皮疹	1	0
直腸膿瘍	1	0
RS ウイルス感染	1	0
気道感染	5	0
細菌性気道感染	1	0
網膜炎	1	0
鼻炎	6	0
敗血症	69	0
新生児敗血症	1	0
敗血症症候群	5	0
敗血症性塞栓	1	0
敗血症性脳症	1	0
敗血症性ショック	35	0
副鼻腔炎	7	0
皮膚カンジダ	1	0
植皮感染	1	0
皮膚感染	1	0
ブドウ球菌性菌血症	2	0
ブドウ球菌感染	34	1
ブドウ球菌性敗血症	2	0
レンサ球菌性敗血症	2	0
皮下組織膿瘍	3	0
横隔膜下膿瘍	1	0
化膿性血栓静脈炎	1	0
足部白癬	2	0
扁桃炎	3	1
歯膿瘍	5	0
トキソプラズマ症	1	0
結核性胸膜炎	1	0
上気道感染	6	0
尿路感染	91	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
細菌性尿路感染	1	0
腸球菌性尿路感染	1	0
シュードモナス性尿路感染	1	0
尿路性敗血症	5	0
腟感染	2	0
水痘	1	0
ウイルス性心筋症	1	0
ウイルス性出血性膀胱炎	1	0
ウイルス感染	10	0
ウイルス性心膜炎	2	0
ウイルス性上気道感染	2	0
外陰部腟カンジダ症	1	0
外陰部腟炎	1	0
創部膿瘍	1	0
創傷感染	2	0
ブドウ球菌性創感染	1	0
接合真菌症	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	759	1
急性白血病	5	0
急性リンパ性白血病	1	0
急性骨髄性白血病	1	0
急性前骨髄球性白血病	2	0
腺癌	4	0
膵腺癌	1	0
副腎癌	1	0
副腎新生物	3	0
肛門癌第 0 期	1	0
B 細胞性リンパ腫	2	0
B 細胞性小リンパ球性リンパ腫	1	0
基底細胞癌	6	0
良性新生物	2	0
副腎の良性新生物	1	0
膵臓の良性新生物	1	0
腎臓の良性新生物	1	0
胆管癌	1	0
膀胱癌	7	0
膀胱新生物	1	0
骨癌	6	0
骨新生物	3	0
遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍	1	0
脳新生物	27	0
脳の悪性新生物	6	0
乳癌	81	0
女性乳癌	14	1
遠隔転移を伴う乳癌	2	0
再発乳癌	4	0
乳癌第 2 期	1	0
乳癌第 4 期	2	0
癌、寛解期	4	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
前立腺のカルチノイド腫瘍	1	0
皮膚上皮内癌	1	0
子宮頚部癌	7	0
再発子宮頚部癌	1	0
子宮頚部癌第 0 期	1	0
真珠腫	1	0
軟骨腫症	1	0
慢性リンパ性白血病	4	0
慢性骨髄性白血病	1	0
慢性骨髄単球性白血病	1	0
大腸腺腫	1	0
結腸癌	18	0
遠隔転移を伴う結腸癌	2	0
再発結腸癌	1	0
結腸新生物	1	0
結腸直腸癌	2	0
耳新生物	1	0
子宮内膜癌	1	0
子宮内膜癌第 1 期	1	0
濾胞中心リンパ腫、濾胞グレード 1、2、3	1	0
胆嚢癌	1	0
免疫グロブリン血症	1	0
胃癌	4	0
胃新生物	2	0
消化器新生物	2	0
消化管間質性腫瘍	1	0
女性生殖器の悪性新生物	1	0
泌尿生殖器新生物	1	0
多形性神経膠芽細胞腫	1	0
神経膠腫	2	0
膠細胞神経細胞腫瘍	1	0
HER-2 陽性乳癌	1	0
血管腫	1	0
肝臓血管腫	1	0
頭頚部癌	1	0
肝癌	1	0
遠隔転移を伴う肝癌	1	0
肝新生物	3	0
肝細胞癌	1	0
ホジキン病	1	0
ヒュルトレ細胞癌	1	0
感染性母斑	1	0
インスリノーマ	1	0
浸潤性乳癌	1	0
浸潤性乳管癌	4	0
平滑筋肉腫	1	0
白血病	14	0
白血病、寛解期	1	0
白血病再発	1	0
口唇および口腔内癌第 4 期	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
口唇の悪性新生物、病期不明	1	0
遠隔転移を伴う肺癌	1	0
再発肺癌、細胞タイプ不明	1	0
肺癌第 3 期、細胞タイプ不明	2	0
肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	2	0
肺新生物	3	0
肺の悪性新生物	42	0
リンパ腫	7	0
悪性リンパ様新生物	1	0
悪性黒色腫	4	0
悪性黒色腫第 4 期	1	0
眼の悪性新生物	2	0
涙管の悪性新生物	1	0
悪性新生物進行	3	0
腹膜の悪性新生物	1	0
悪性胸水	1	0
マントル細胞リンパ腫	1	0
メラノサイト性母斑	1	0
悪性髄膜腫	1	0
骨転移	5	0
中枢神経系転移	4	0
胆嚢転移	1	0
腎転移	1	0
肝転移	5	0
肺転移	6	0
リンパ節転移	3	0
膵転移	1	0
腹膜転移	1	0
胃転移	1	0
転移	2	0
遠隔転移を伴うリンパ腫	1	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1	0
遠隔転移を伴う新生物	1	0
骨髄異形成症候群	3	0
鼻新生物	1	0
新生物	12	0
悪性新生物	138	0
新生物進行	1	0
新生物再発	1	0
非ホジキンリンパ腫	4	0
再発非ホジキンリンパ腫	1	0
非小細胞肺癌	3	0
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	2	0
非小細胞肺癌第 2 期	1	0
眼部新生物	2	0
食道癌	7	0
再発食道癌	1	0
卵巣癌	6	0
遠隔転移を伴う卵巣癌	1	0
卵巣胚細胞癌第 2 期	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
卵巣胚細胞奇形腫第 2 期	1	0
低悪性度卵巣腫瘍	2	0
卵巣新生物	2	0
膵癌	4	0
遠隔転移を伴う膵癌	1	0
膵新生物	6	0
乳頭様甲状腺癌	1	0
良性副甲状腺腫瘍	1	0
褐色細胞腫	1	0
咽頭新生物	1	0
下垂体腫瘍	14	0
下垂体の良性腫瘍	6	0
形質細胞性骨髄腫	1	0
形質細胞腫	1	0
プロラクチン産生腫瘍	1	0
前立腺癌	22	0
遠隔転移を伴う前立腺癌	2	0
前立腺癌第 4 期	2	0
直腸癌	1	0
再発癌	5	0
腎癌	13	0
腎癌第 4 期	1	0
腎新生物	2	0
後腹膜癌	1	0
シュワン細胞腫	1	0
脂腺癌	1	0
皮膚癌	12	0
皮膚乳頭腫	1	0
小細胞癌	1	0
小腸癌	1	0
脊髄新生物	1	0
扁平上皮癌	4	0
皮膚有棘細胞癌	1	0
腟扁平上皮癌	1	0
滑膜肉腫	1	0
T 細胞性リンパ腫	1	0
良性奇形腫	1	0
精巣癌	4	0
咽喉癌	10	0
甲状腺腺腫	1	0
甲状腺癌	7	0
甲状腺新生物	6	0
舌の良性新生物	1	0
舌の悪性新生物、病期不明	1	0
腫瘍熱	1	0
腫瘍性塞栓症	1	0
尿道新生物	1	0
子宮癌	5	0
子宮平滑筋腫	11	0
腟癌	2	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
血液およびリンパ系障害	1155	6
無顆粒球症	81	1
貧血	89	0
大球性貧血	2	0
巨赤芽球性貧血	1	0
新生児貧血	2	0
慢性疾患の貧血	1	0
抗リン脂質抗体症候群	2	0
赤芽球癆	4	0
再生不良性貧血	5	0
二血球減少症	1	0
血液障害	10	0
骨髄機能不全	16	0
骨髄毒性	2	0
凝血異常	12	0
血球減少症	2	0
欠乏性貧血	1	0
播種性血管内凝固	16	0
好酸球増加症	10	0
発熱性好中球減少症	6	0
顆粒球減少症	28	0
顆粒球増加症	1	0
溶血	1	0
溶血性貧血	3	0
出血性貧血	4	0
出血性障害	3	0
肺門リンパ節腫脹	1	0
凝固亢進	2	0
過粘稠度症候群	2	0
低色素性貧血	1	0
凝固低下状態	1	0
免疫性血小板減少性紫斑病	4	0
内出血発生の増加傾向	2	0
鉄欠乏性貧血	4	0
白血球増加症	31	0
白血球減少症	240	2
リンパ節石灰化	1	0
リンパ節症	9	0
縦隔リンパ節腫脹	2	0
リンパ球増加症	2	0
リンパ球減少症	11	0
大赤血球症	1	0
微小血管症性溶血性貧血	1	0
小球性貧血	1	0
壊死性肉芽腫性リンパ節炎	1	0
好中球減少症	325	2
好中球増加症	2	0
正色素性正球性貧血	4	0
汎血球減少症	51	0
傍気管リンパ節腫脹	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
悪性貧血	1	0
血小板障害	4	0
血小板生成減少	1	0
赤血球増加症	1	0
偽リンパ腫	1	0
赤血球異常	1	0
鎌状赤血球貧血クリーゼ	2	0
脾臓うっ血	1	0
脾臓障害	2	0
脾臓梗塞	2	0
脾静脈血栓症	2	0
脾腫	7	0
血小板減少症	118	1
新生児血小板減少症	1	0
血小板減少性紫斑病	2	0
血小板増加症	1	0
血栓性血小板減少性紫斑病	4	0
白血球障害	1	0
免疫系障害	125	2
アミロイドーシス	1	0
アナフィラキシー反応	20	1
アナフィラキシーショック	15	0
アナフィラキシー様反応	5	0
自己免疫障害	1	0
薬物過敏症	17	1
食物アレルギー	1	0
皮膚移植片対宿主病	1	0
過敏症	52	0
免疫再構築炎症反応症候群	1	0
免疫系障害	2	0
免疫不全症	2	0
免疫抑制	1	0
肝移植拒絶反応	1	0
複合アレルギー	1	0
サルコイドーシス	3	0
1 型過敏症	1	0
内分泌障害	203	1
先端巨大症	1	0
副腎障害	2	0
副腎機能不全	9	0
副腎腫瘤	1	0
急性副腎皮質機能不全	1	0
無排卵性周期	1	0
自己免疫性甲状腺炎	5	0
バセドウ病	3	0
クッシング症候群	3	0
尿崩症	14	0
膵内分泌障害	1	0
巨人症	1	0
甲状腺腫	4	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
副甲状腺機能亢進症	2	0
高プロラクチン血症	28	1
甲状腺機能亢進症	9	0
低アルドステロン症	1	0
下垂体機能低下症	1	0
視床下部-下垂体障害	1	0
甲状腺機能低下症	62	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	28	0
粘液水腫	1	0
下垂体依存性クッシング症候群	1	0
偽アルドステロン症	1	0
偽褐色細胞腫	1	0
続発性副腎皮質機能不全	1	0
ステロイド離脱症候群	1	0
甲状腺障害	13	0
甲状腺炎	3	0
亜急性甲状腺炎	1	0
甲状腺中毒クリーゼ	2	0
代謝および栄養障害	6194	10
異常体重減少	1	0
異常体重増加	9	1
アセトン血症	2	0
アシドーシス	14	0
食欲障害	2	0
悪液質	1	0
カルシフィラキシス	1	0
細胞死	1	0
コレステリン沈着症	1	0
食欲減退	48	1
脱水	138	0
糖尿病を合併する妊娠	1	0
糖尿病	1351	4
コントロール不良の糖尿病	575	0
高浸透圧をともなう糖尿病	13	0
糖尿病合併症	50	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1154	0
脂質異常症	11	0
電解質低下	1	0
電解質失調	12	0
成長障害	5	0
栄養補給障害	13	0
新生児哺乳障害	17	1
水分摂取量減少	1	0
水分過負荷	3	0
体液貯留	9	0
食物渇望	5	0
劇症 1 型糖尿病	3	0
耐糖能障害	17	0
妊娠時の耐糖能障害	2	0
痛風	5	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
ヘモクロマトーシス	1	0
ヒスタミン不耐性	1	0
高アンモニア血症	11	0
高カルシウム血症	3	0
高コレステロール血症	21	0
高クレアチニン血症	2	0
高血糖	336	1
高インスリン血症	2	0
高カリウム血症	16	0
高脂血症	30	0
高ナトリウム血症	23	0
高浸透圧性高血糖状態	38	0
高浸透圧状態	10	0
過食	10	0
高トリグリセリド血症	37	1
高尿酸血症	2	0
低アルブミン血症	6	0
低カルシウム血症	4	0
低クロール血症	4	0
低血糖症	150	0
新生児低血糖症	4	0
無自覚性低血糖	1	0
低カリウム血症	59	0
低脂血症	1	0
低マグネシウム血症	10	0
低ナトリウム血症	140	1
低ナトリウム血症候群	1	0
過小食	2	0
低リン酸血症	1	0
低鉄血症	1	0
低尿酸血症	1	0
血液量減少症	9	0
食欲亢進	18	0
インスリン抵抗性	8	0
インスリン抵抗性糖尿病	3	0
インスリン必要 2 型糖尿病	15	0
鉄欠乏	1	0
ケトアシドーシス	1114	0
ケトーシス	8	0
乳酸アシドーシス	12	0
成人潜在性自己免疫性糖尿病	1	0
脂質代謝障害	1	0
脂肪性浮腫	1	0
栄養障害	9	0
代謝性アシドーシス	56	0
代謝性アルカローシス	3	0
代謝障害	7	0
代謝症候群	28	0
肥満	40	0
過体重	2	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
膵性糖尿病	1	0
多飲症	12	0
低血糖ショック	1	0
飢餓性衰弱	2	0
テタニー	1	0
1 型糖尿病	100	0
2 型糖尿病	333	0
ビタミン B12 欠乏	1	0
ビタミン D 欠乏	1	0
水中毒	12	0
精神障害	8936	192
異常行動	68	0
異常な夢	16	0
睡眠関連異常事象	2	0
無為	2	0
急性精神病	19	0
急性ストレス反応	1	0
適応障害	7	0
不安を伴う適応障害	1	0
情動障害および素行障害を伴う適応障害	1	0
感情不安定	8	1
感情障害	25	0
攻撃性	221	4
激越性うつ病	1	0
激越	241	8
新生児不穏	9	0
広場恐怖症	2	0
アルコール乱用	31	0
アルコールに関連する問題	3	0
アルコール離脱症候群	6	0
アルコール症	30	0
怒り	36	0
快感消失	2	0
無オルガズム症	1	0
反社会的行動	7	0
反社会性パーソナリティ障害	5	0
不安	207	8
不安障害	11	0
身体疾患による不安障害	2	0
無感情	17	3
非社会的行動	2	1
アスペルガー障害	1	0
注意欠陥多動性障害	8	0
注意喚起行動	1	0
回避的パーソナリティ障害	1	0
認知症の行動と心理症状	3	0
好戦的態度	3	0
気晴らし食い	4	0
双極 1 型障害	39	0
双極 2 型障害	3	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
双極性障害	157	3
情動鈍麻	1	0
境界性パーソナリティ障害	12	0
退屈感	1	0
精神緩慢	21	0
著明なストレッサーを伴う短期精神病性障害	1	0
短期精神病性障害、産後発症	1	0
歯ぎしり	11	0
神経性過食症	5	0
燃え尽き症候群	1	0
カタトニー	42	3
小児精神病	1	0
コミュニケーション障害	9	0
自殺既遂	779	9
強迫行為	3	1
素行障害	3	0
作話	4	0
錯乱状態	308	1
転換性障害	6	0
興味の減少	3	0
譫妄	173	2
振戦譫妄	3	0
妄想	65	4
誇大妄想	2	0
関連妄想	1	0
妄想性障害、詳細不明	11	0
妄想知覚	2	0
依存	9	0
依存性パーソナリティ障害	1	0
離人症	8	0
抑うつ気分	21	0
うつ病	374	3
希死念慮を有するうつ病	12	0
抑うつ症状	6	0
現実感消失	2	0
脱抑制	16	0
まとまりのない会話	1	0
失見当識	80	1
解離	4	0
解離性障害	4	0
解離性遁走	1	0
解離性同一性障害	2	0
転導性	1	0
性的興奮障害	3	0
社会的行為障害	1	0
薬物乱用	245	0
薬物依存	46	0
ディスフェミア	12	0
不快気分	3	1
睡眠異常	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
気分変調性障害	9	0
摂食障害	19	0
摂食障害症状	1	0
高揚状態	5	0
情動障害	9	0
感情的苦悩	8	0
感情の貧困	2	0
多幸気分	4	0
遂行機能障害	1	0
虚偽性障害	4	0
恐怖	4	0
死の恐怖	3	0
転倒の恐怖	1	0
絶望感	5	0
フラッシュバック	1	0
感情の平板化	2	0
観念奔逸	1	0
食物嫌悪	1	0
欲求不満	2	0
性同一性障害	1	0
全般性不安障害	6	0
誇大的態度	2	0
幻覚	177	6
幻聴	66	1
幻嗅	1	0
触覚性幻覚	1	0
幻視	43	0
混合性幻覚	5	0
頭を激しくぶっつける	2	0
殺人念慮	102	0
敵意	11	0
性欲過剰	4	0
過覚醒	2	0
入眠時幻覚	1	0
覚醒時幻覚	1	0
軽躁	26	0
錯覚	3	0
衝動制御障害	6	0
衝動行為	7	1
不相応な情動	1	0
無関心	1	0
初期不眠症	1	0
不眠症	184	8
故意の自傷行為	72	0
間欠性爆発性障害	3	0
易刺激性	39	5
嫉妬妄想	0	1
窃盗癖	2	1
リビドー減退	4	0
リビドー障害	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
リビドー亢進	8	0
気力低下	3	0
言葉もれ	5	1
リビドー消失	4	0
大うつ病	97	0
躁病	193	6
精神障害	188	1
身体疾患による精神障害	1	0
精神状態変化	58	0
反すう	1	0
中期不眠症	2	0
呻吟	1	0
気分変化	7	0
身体疾患による気分障害	1	0
気分動揺	30	0
病的思考	2	0
陰気	1	0
無言症	4	0
消極的思考	4	0
外見に対する無関心	1	0
神経過敏	27	0
神経精神症候群	1	0
ニコチン依存	4	0
悪夢	33	0
強迫観念	1	0
強迫性障害	18	0
強迫性パーソナリティ障害	2	0
反抗挑戦性障害	2	0
パニック発作	71	0
パニック障害	9	0
広場恐怖症を伴うパニック障害	6	0
広場恐怖症を伴わないパニック障害	1	0
パニック反応	6	0
妄想症	69	2
妄想性パーソナリティ障害	1	0
知覚変容発作	1	0
被害妄想	9	1
人格変化	6	0
パーソナリティ障害	12	0
恐怖症	5	0
音韻障害	1	0
心因性多飲症	4	0
多物質依存	11	0
心的外傷後ストレス障害	37	0
産後うつ病	3	1
不自然な姿勢	2	0
発語の乏しさ	3	0
談話促迫	1	0
仮性認知症	1	0
精神的機能代償不全	19	2

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
精神症状	16	0
心因性勃起機能不全	1	0
心因性発作	7	0
精神運動制止遅滞	7	0
精神性的障害	1	0
精神病的行動	10	0
精神病性障害	276	10
身体疾患による精神病性障害	1	0
レム睡眠異常	1	0
落ち着きのなさ	79	4
統合失調感情障害	63	0
双極型統合失調感情障害	6	0
うつ病型統合失調感情障害	2	0
統合失調質パーソナリティ障害	1	0
統合失調症	77	13
単純型統合失調症	1	0
統合失調症、解体型	3	0
統合失調症、妄想型	32	0
統合失調症、鑑別不能型	4	0
統合失調症様障害	3	0
統合失調型パーソナリティ障害	1	0
絶叫	8	0
自尊心低下	3	0
自傷行動	33	36
自傷念慮	32	0
不適切な性的行動	1	0
睡眠発作	2	0
睡眠障害	23	1
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	2	0
睡眠時驚愕	6	0
睡眠関連摂食障害	3	0
社会逃避行動	9	0
社会的恐怖	1	0
社交恐怖症	2	0
独語	2	0
身体化障害	1	0
身体表現性障害	2	0
身体表現性妊娠	2	0
夢遊症	24	0
昏眠	136	0
凝視	2	0
常同症	1	0
ストレス	20	0
物質乱用	27	0
物質誘発性気分障害	1	0
物質誘発性精神病性障害	1	0
自殺行為	129	1
自殺念慮	1245	32
自殺企図	1115	0
疑い深さ	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
精神活動過多	11	1
涙ぐむ	2	0
緊張	5	0
思考異常	31	0
思考途絶	2	0
チック	16	0
タバコ乱用	2	0
トランス	2	0
一過性精神病	1	0
暴力関連症状	15	1
ろう屈症	1	0
離脱症候群	62	3
神経系障害	12501	152
味覚消失	3	0
失認症	1	0
アカシジア	139	4
無動	10	1
アルコール性痙攣	3	0
意識変容状態	83	0
無表情	1	0
健忘	89	1
健忘障害	2	0
筋萎縮性側索硬化症	8	0
無感覚	1	0
無嗅覚	5	0
病態失認	1	0
抗コリン作動性症候群	15	0
失外套症候群	3	0
失語症	62	1
失声症	3	0
失行症	2	0
くも膜嚢胞	1	0
反射消失	2	0
固定姿勢保持困難	4	0
運動失調	38	0
アテトーゼ	2	0
脱力発作	2	0
前兆	1	0
自閉症	2	0
自己免疫性ニューロパチー	1	0
自律神経失調	4	0
自律神経ニューロパチー	9	0
軸索型ニューロパチー	1	0
平衡障害	44	0
バリズム	2	0
大脳基底核変性	1	0
良性頭蓋内圧亢進	6	0
運動緩慢	20	0
脳圧迫	1	0
脳低酸素症	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
脳損傷	74	0
脳正中線偏位	1	0
脳浮腫	20	0
脳幹梗塞	1	0
脳幹卒中	1	0
脳幹症候群	2	0
灼熱感	11	0
頚動脈硬化症	1	0
頚動脈瘤	1	0
頚動脈疾患	2	0
頚動脈閉塞	3	0
頚動脈狭窄	1	0
手根管症候群	8	0
中枢神経系病変	8	0
小脳性運動失調	4	0
小脳萎縮	2	0
小脳出血	1	0
小脳梗塞	2	0
小脳症候群	3	0
脳動脈硬化症	1	0
大脳動脈塞栓症	1	0
大脳動脈閉塞	1	0
大脳萎縮	4	0
大脳石灰化	1	0
脳嚢胞	5	0
脳出血	48	0
脳梗塞	33	0
脳虚血	5	0
脳微小血管症	1	0
脳血栓症	4	0
大脳静脈血栓症	1	0
脳血管発作	452	2
脳血管障害	11	0
脳血管不全	2	0
頚髄症	1	0
頚髄神経根障害	2	0
舞踏病	11	0
舞踏病アテトーゼ	7	0
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	2	0
間代性痙攣	1	0
間代	4	0
群発頭痛	2	0
認知障害	39	1
歯車様固縮	11	0
昏睡	384	3
肝性昏睡	2	0
複雑部分発作	8	0
複合性局所疼痛症候群	2	0
意識変動	2	0
小児痙攣	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
新生児痙攣	4	0
痙攣閾値低下	2	0
協調運動異常	26	0
脳神経障害	1	0
認知症	62	0
アルツハイマー型認知症	56	0
レヴィ小体型認知症	3	0
脱髄	2	0
意識レベルの低下	145	1
糖尿病性自律神経ニューロパチー	6	0
糖尿病性昏睡	812	0
糖尿病性脳症	1	0
糖尿病性高血糖昏睡	3	0
糖尿病性高浸透圧性昏睡	32	0
糖尿病性単ニューロパチー	1	0
糖尿病性ニューロパチー	780	0
両麻痺	5	0
注意力障害	46	3
浮動性めまい	279	11
体位性めまい	9	1
夢幻状態	1	0
よだれ	15	0
転倒発作	3	0
薬物離脱性痙攣	11	2
薬物離脱性頭痛	2	0
構語障害	114	0
味覚異常	5	0
書字障害	5	0
ジスキネジア	236	2
構音障害	2	0
起立障害	26	0
ジストニア	179	0
塞栓性脳卒中	2	0
自己免疫性脳炎	2	0
脳軟化	1	0
脳症	23	0
てんかん	117	7
伸展性足底反応	1	0
錐体外路障害	224	2
顔面神経障害	2	0
顔面不全麻痺	4	0
顔面痙攣	7	0
熱性痙攣	2	0
蟻走感	3	0
前頭葉てんかん	1	0
前頭側頭型認知症	4	0
全身性強直性間代性発作	220	1
しかめ面	4	0
ギラン・バレー症候群	2	0
頭蓋内出血	7	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
出血性卒中	8	0
手眼協調運動障害	1	0
頭部不快感	6	0
頭部動揺	1	0
頭痛	127	1
不全片麻痺	30	0
片麻痺	17	0
片麻痺性片頭痛	1	0
肝性脳症	8	0
水頭症	3	1
知覚過敏	1	0
高アンモニア血性脳症	3	3
高血糖性痙攣	1	0
運動過多	6	0
反射亢進	8	0
過眠症	35	2
高血圧性脳症	2	0
筋緊張亢進	20	0
感覚鈍麻	44	1
低血糖昏睡	5	0
低血糖性脳症	3	0
低血糖性痙攣	3	0
低血糖性意識消失	2	0
運動低下	18	0
低ナトリウム血性脳症	1	0
反射減弱	2	0
刺激反応低下	2	0
筋緊張低下	25	1
低酸素性虚血性脳症	9	0
第 3 脳神経麻痺	4	0
思考散乱	19	1
企図振戦	3	0
頭蓋内動脈瘤	13	0
頭蓋内圧上昇	7	0
頭蓋内静脈洞血栓症	1	0
脳室内出血	2	0
虚血性脳卒中	18	0
判断力低下	3	0
ラクナ梗塞	2	0
嗜眠	68	1
白質脳症	3	0
閉じ込め症候群	1	0
意識消失	478	4
腰髄神経根障害	1	0
仮面状顔貌	4	0
メージ症候群	4	0
記憶障害	51	0
髄膜症	1	0
精神的機能障害	31	0
精神遅滞	8	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
感覚異常性大腿神経痛	2	0
代謝性脳症	6	0
片頭痛	34	0
前兆を伴う片頭痛	3	0
軽度精神遅滞	1	0
単神経炎	3	0
単ニューロパチー	5	0
多発性単ニューロパチー	1	0
不全単麻痺	2	0
単麻痺	16	0
運動機能障害	10	0
運動ニューロン疾患	1	0
運動障害	33	0
多発性硬化症	37	0
多発性硬化症再発	2	0
多系統萎縮症	1	0
不随意性筋収縮	13	0
筋痙直	5	0
重症筋無力症	5	0
横断性脊髄炎	1	0
脊髄症	1	0
ミオクロニーてんかん	1	0
ミオクローヌス	52	0
ミオトニー	1	0
ナルコレプシー	5	0
新生児行動症候群	1	0
神経圧迫	8	0
神経系障害	29	0
神経痛	9	0
神経炎	1	0
神経変性障害	2	0
神経低糖症	1	0
悪性症候群	784	3
神経学的代償不全	1	0
神経学的症状	5	0
ニューロミオパチー	2	0
末梢性ニューロパチー	700	0
神経毒性	4	0
正常圧水頭症	1	0
眼振	10	0
オンオフ現象	0	1
弓なり緊張	3	0
視神経炎	5	0
口下顎ジストニア	4	1
起立不耐性	1	0
錯感覚	54	0
粘膜異常感覚	1	0
麻痺	42	0
対麻痺	6	0
パーキンソン病	32	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
パーキンソン歩行	1	0
パーキンソン病安静時振戦	1	0
パーキンソニズム	82	0
嗅覚錯誤	1	0
部分発作	9	0
二次性全般化を伴う部分発作	2	0
末梢性運動ニューロパチー	1	0
末梢神経病変	1	0
末梢神経不全麻痺	1	0
末梢性麻痺	1	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	3	0
末梢性感覚ニューロパチー	13	0
腓骨神経麻痺	3	0
小発作てんかん	14	0
側反弓	20	0
多発ニューロパチー	39	0
アルコール性多発ニューロパチー	3	0
特発性進行性多発ニューロパチー	4	0
睡眠の質低下	10	0
吸啜反射不良	4	0
ヘルペス後神経痛	1	0
ポリオ後症候群	1	0
外傷後てんかん	1	0
可逆性後白質脳症症候群	1	0
蘇生後脳症	1	0
失神寸前の状態	28	2
最重度精神遅滞	1	0
精神運動亢進	34	0
精神運動機能障害	10	0
錐体路症候群	0	1
四肢麻痺	4	0
兎の口症候群	1	0
橈骨神経麻痺	4	0
神経根障害	1	0
反射異常	1	0
下肢静止不能症候群	59	1
逆行性健忘	3	0
回復性虚血性神経脱落症候	1	0
坐骨神経ニューロパチー	2	0
坐骨神経麻痺	2	0
坐骨神経痛	4	0
鎮静	179	12
痙攣発作	1198	40
無酸素性発作	1	0
発作様現象	2	0
老年認知症	2	0
感覚運動障害	1	0
感覚障害	9	0
感覚神経節炎	1	0
感覚消失	8	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
セロトニン症候群	77	1
単純部分発作	1	0
睡眠時麻痺	1	0
睡眠期リズム障害	2	0
刺激反応遅滞	2	0
言語緩慢	2	0
傾眠	422	12
痙攣性発声障害	2	0
会話障害	79	0
発達性会話障害	1	0
脊髄障害	5	0
脊髄髄膜嚢胞	1	0
てんかん重積状態	31	0
昏迷	33	1
くも膜下出血	3	0
失神	368	7
遅発性ジスキネジア	858	1
側頭葉てんかん	1	1
視床梗塞	0	1
咬舌	4	0
舌の麻痺	4	0
強直性間代性運動	2	0
強直性痙攣	6	0
中毒性脳症	5	0
中毒性ニューロパチー	1	0
一過性脳虚血発作	108	2
振戦	229	5
新生児振戦	4	0
三叉神経痛	4	0
トンネル状視野	2	0
尺骨神経麻痺	1	0
尺骨神経炎	1	0
刺激無反応	89	1
上位運動ニューロンの病変	1	0
第 7 脳神経麻痺	19	1
第 6 脳神経麻痺	2	0
血管性認知症	9	0
血管性脳症	1	0
血管性頭痛	1	0
椎骨動脈狭窄	1	0
中枢神経系に起因する回転性めまい	1	0
視野欠損	11	0
声帯麻痺	2	0
ウェルニッケ脳症	1	0
眼障害	1179	3
眼の異常感	2	0
調節障害	4	0
深径覚の変化	2	0
黒内障	1	0
弱視	3	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
閉塞隅角緑内障	4	0
乱視	1	0
眼瞼痙攣	6	0
失明	109	1
一過性失明	9	0
片側失明	26	0
白内障	208	1
皮質白内障	1	0
糖尿病性白内障	2	0
核性白内障	1	0
嚢下白内障	11	0
霰粒腫	1	0
網脈絡膜萎縮	1	0
色視症	2	0
結膜障害	1	0
結膜出血	1	0
結膜充血	1	0
角膜障害	2	0
角膜びらん	1	0
角膜混濁	1	0
角膜瘢痕	2	0
糖尿病性失明	5	0
糖尿病性眼病変	39	0
糖尿病性網膜浮腫	3	0
糖尿病網膜症	157	0
複視	16	0
眼窩障害	1	0
眼乾燥	8	0
眼球突出症	1	0
眼の障害	20	0
眼出血	3	0
眼の炎症	1	0
眼刺激	2	0
眼運動障害	14	0
眼痛	15	0
眼そう痒症	1	0
眼部腫脹	7	0
眼瞼出血	1	0
眼瞼障害	2	0
眼瞼浮腫	4	0
眼瞼下垂	2	0
眼瞼後退	1	0
注視麻痺	2	0
緑内障	34	0
緑内障性視神経乳頭萎縮	1	0
眼球斜位	2	0
遠視	3	0
低眼圧	1	0
角膜炎	1	0
円錐角膜	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
流涙増加	2	0
水晶体障害	4	0
黄斑変性	2	0
黄斑浮腫	1	0
黄斑症	2	0
縮瞳	26	1
散瞳	27	0
近視	2	0
夜盲	1	0
眼部不快感	1	0
眼充血	4	0
眼筋無力症	1	0
眼血管障害	1	0
眼球回転発作	21	0
開放隅角緑内障	1	0
眼筋麻痺	1	0
眼球クローヌスミオクローヌス	1	0
視神経障害	3	0
視神経症	3	0
視神経乳頭浮腫	7	0
眼窩周囲浮腫	6	0
羞明	6	0
光視症	5	0
後嚢部混濁	1	0
固定瞳孔	3	0
瞳孔反射障害	7	0
瞳孔不同	1	0
屈折障害	1	0
網膜変性	1	0
網膜剥離	15	0
網膜障害	3	0
網膜出血	6	0
網膜虚血	1	0
網膜浮腫	1	0
網膜瘢痕	1	0
網膜裂孔	3	0
網膜血管障害	1	0
網膜血管血栓症	2	0
網膜静脈閉塞	3	0
網膜症	21	0
高血圧性網膜症	1	0
衝動性眼球運動	1	0
強膜変色	1	0
斜視	4	0
中毒性視神経症	1	0
潰瘍性角膜炎	2	0
霧視	112	0
視力低下	34	0
視力障害	69	0
硝子体剥離	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
硝子体浮遊物	1	0
硝子体出血	2	0
耳および迷路障害	113	1
耳垢栓塞	1	0
難聴	21	0
両耳難聴	1	0
感音性難聴	1	0
片耳難聴	6	0
耳不快感	1	0
耳の障害	2	0
耳出血	1	0
耳痛	8	0
耳部腫脹	1	0
聴覚障害	5	0
聴覚過敏	2	0
聴力低下	3	0
内耳障害	2	0
乳突部障害	1	0
突発性難聴	1	0
耳鳴	18	0
鼓膜穿孔	1	0
回転性めまい	37	1
心臓障害	3047	24
急性冠動脈症候群	16	0
急性心筋梗塞	41	0
急性右室不全	1	0
死戦調律	1	0
アレルギー性心筋炎	2	0
狭心症	58	0
不安定狭心症	21	0
大動脈弁疾患	1	0
大動脈弁閉鎖不全症	4	0
不整脈	106	0
上室性不整脈	1	0
冠動脈硬化症	22	0
冠動脈攣縮	1	0
心房細動	76	1
心房粗動	9	0
心房肥大	1	0
心房頻脈	3	0
房室ブロック	25	0
完全房室ブロック	11	0
第一度房室ブロック	9	0
第二度房室ブロック	7	0
徐脈性不整脈	1	0
徐脈	108	0
胎児徐脈	1	0
新生児徐脈	2	0
ブルガダ症候群	2	0
脚ブロック	7	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
左脚ブロック	11	0
右脚ブロック	15	0
心臓瘤	1	0
心停止	184	3
心不快感	3	0
心障害	165	1
心不全	77	0
急性心不全	9	1
慢性心不全	1	0
うっ血性心不全	155	0
心細動	3	0
心粗動	5	0
心肥大	2	0
心タンポナーデ	2	0
心臓弁膜疾患	7	0
心室障害	1	0
心肺停止	198	0
心肺機能窮迫	1	0
心原性ショック	7	0
心拡大	27	0
心筋症	49	0
心肺不全	8	0
心毒性	6	0
心血管障害	23	1
心血管不全	1	0
伝導障害	3	0
うっ血性心筋症	27	0
肺性心	1	0
慢性肺性心	1	0
冠動脈疾患	86	0
冠動脈不全	3	0
冠動脈閉塞	25	0
冠動脈狭窄	6	0
冠動脈血栓症	3	0
チアノーゼ	21	0
細胞毒性心筋症	1	0
糖尿病性心筋症	3	0
拡張機能障害	2	0
心室拡張	2	0
心内膜線維症	1	0
好酸球性心筋炎	1	0
期外収縮	13	0
胎児不整脈	1	0
交互脈	1	0
心臓弁閉鎖不全	6	0
高血圧性心筋症	2	0
高血圧性心疾患	14	0
心臓内腫瘤	1	0
心臓内血栓	2	0
虚血性心筋症	10	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
左房拡張	1	0
左室機能不全	10	1
左室不全	5	0
左室肥大	6	0
QT 延長症候群	14	1
僧帽弁疾患	7	0
僧帽弁閉鎖不全症	6	0
僧帽弁逸脱	4	0
心筋線維症	3	0
心筋梗塞	377	0
心筋虚血	21	0
心筋断裂	1	0
心筋炎	18	0
感染後心筋炎	1	0
新生児頻脈	1	0
結節性調律	1	0
非閉塞性心筋症	1	0
動悸	107	3
心膜嚢胞	1	0
心膜疾患	1	0
心嚢液貯留	18	0
心膜炎	12	0
起立性頻脈症候群	1	0
プリンツメタル狭心症	1	0
肺動脈弁閉鎖不全症	2	0
無脈性電気活動	5	0
固有心室調律	1	0
右房拡張	1	0
右室不全	5	0
右室隆起	1	0
右室肥大	2	0
洞房ブロック	2	0
洞停止	1	0
洞性不整脈	1	0
洞性徐脈	10	0
洞結節機能不全	9	0
洞性頻脈	98	0
ストレス心筋症	4	0
上室性期外収縮	4	1
上室性頻脈	37	0
頻脈性不整脈	5	0
頻脈	353	10
胎児頻脈	1	0
発作性頻脈	4	0
トルサード ド ポアント	37	0
三尖弁疾患	1	0
三尖弁閉鎖不全症	3	0
心室性不整脈	4	0
心室機能不全	2	0
心室性期外収縮	25	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
心室細動	20	1
心室粗動	1	0
心室肥大	4	0
心室壁運動低下	1	0
心室早期興奮	1	0
心室性頻脈	47	0
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	3	0
血管障害	1354	15
進行性高血圧	3	0
空気塞栓症	1	0
動脈瘤	5	0
動脈瘤破裂	2	0
血管障害	7	0
大動脈瘤	10	0
大動脈硬化症	1	0
大動脈塞栓	1	0
大動脈閉塞	1	0
大動脈破裂	2	0
大動脈狭窄	2	0
動脈障害	1	0
動脈出血	1	0
動脈閉塞性疾患	10	0
動脈血栓症	1	0
動脈硬化症	39	0
血圧変動	8	1
コントロール不良の血圧	4	0
血性分泌物	1	0
循環虚脱	59	0
深部静脈血栓症	104	0
糖尿病性血管障害	17	0
血液分布異常性ショック	1	0
乾性壊疽	1	0
塞栓症	8	0
動脈塞栓症	1	0
静脈塞栓症	3	0
本態性高血圧症	6	0
大腿動脈閉塞	2	0
潮紅	9	0
血腫	8	0
血行動態不安定	5	0
出血	39	0
出血性梗塞	1	0
出血性血管炎	1	0
ほてり	10	0
充血	1	0
高血圧	179	2
高血圧クリーゼ	9	0
高血圧緊急症	1	0
低血圧	418	10
血液量減少性ショック	4	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
腸骨動脈閉塞	1	0
梗塞	3	0
間欠性跛行	1	0
内出血	1	0
虚血	5	0
川崎病	1	0
不安定血圧	4	0
不安定高血圧	2	0
リンパ浮腫	5	0
悪性高血圧	2	0
起立性高血圧	2	0
起立性低血圧	87	1
蒼白	21	0
骨盤静脈血栓症	2	0
末梢動脈閉塞性疾患	2	0
末梢動脈狭窄	1	0
末梢動脈血栓症	5	0
末梢循環不全	3	0
末梢冷感	5	0
末梢血管塞栓症	3	0
末梢性虚血	3	0
末梢血管障害	8	0
末梢静脈疾患	2	0
静脈炎	6	0
表在性静脈炎	1	0
末梢循環不良	8	0
レイノー現象	2	0
ショック	43	1
出血性ショック	1	0
鎖骨下静脈血栓症	1	0
帽状腱膜下血腫	1	0
収縮期高血圧	1	0
血栓性静脈炎	7	0
表在性血栓性静脈炎	3	0
血栓症	94	0
静脈瘤	3	0
血管閉塞	2	0
血管痛	1	0
血管破裂	2	0
血管炎	4	0
壊死性血管炎	1	0
静脈障害	2	0
大静脈血栓症	2	0
静脈狭窄	1	0
静脈血栓症	5	0
四肢静脈血栓症	7	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1946	33
急性肺損傷	1	0
急性肺水腫	4	0
急性呼吸窮迫症候群	30	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
急性呼吸不全	37	0
胞隔炎	2	0
無酸素症	1	0
無呼吸	18	0
新生児無呼吸	4	0
無呼吸発作	5	0
窒息	12	0
誤嚥	45	1
喘息	69	0
喘息クリーゼ	2	0
無気肺	10	0
徐呼吸	4	0
気管支障害	1	0
気管支反応性亢進	2	0
気管支拡張症	1	0
慢性気管支炎	3	0
気管支肺疾患	1	0
気管支痙攣	9	0
チェーン・ストークス呼吸	3	0
息詰まり	24	0
息詰まり感	6	0
慢性閉塞性肺疾患	101	0
慢性呼吸不全	3	0
咳嗽	27	0
新生児チアノーゼ	2	0
横隔膜痛	1	0
横隔膜障害	1	0
横隔膜麻痺	2	0
咽喉乾燥	5	0
発声障害	11	0
呼吸困難	258	3
労作性呼吸困難	6	0
発作性夜間呼吸困難	1	0
肺気腫	15	0
好酸球性肺炎	2	0
喉頭蓋浮腫	1	0
鼻出血	18	1
喀血	8	0
しゃっくり	1	0
胸水症	1	0
高炭酸ガス血症	4	0
過換気	23	0
減呼吸	7	0
低換気	2	0
低酸素症	28	0
特発性肺線維症	1	0
上気道分泌増加	1	0
間質性肺疾患	13	0
喉頭浮腫	6	0
喉頭痙攣	13	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
肺硬化	1	0
肺嚢胞	1	0
肺障害	32	0
肺浸潤	4	0
メンデルソン症候群	1	0
鼻閉	6	0
鼻部不快感	2	0
鼻閉塞	1	0
新生児仮死	1	0
新生児吸引	2	1
新生児呼吸性アシドーシス	1	0
新生児呼吸抑制	2	0
新生児呼吸窮迫症候群	25	0
新生児呼吸不全	3	0
新生児頻呼吸	2	0
夜間呼吸困難	1	0
非心原性肺水腫	1	0
閉塞性気道障害	8	0
器質化肺炎	3	0
口腔咽頭痛	12	1
口腔咽頭痙攣	3	0
起坐呼吸	4	0
呼吸時疼痛	1	0
咽頭障害	1	0
咽頭腫瘤	1	0
咽頭浮腫	16	0
咽頭潰瘍	1	0
ピックウィック症候群	2	0
胸膜癒着	1	0
胸水	22	0
胸膜炎	3	0
胸膜痛	3	0
誤嚥性肺炎	115	0
肺臓炎	10	0
気胸	26	0
湿性咳嗽	4	1
肺動脈狭窄	1	0
肺動脈血栓症	1	0
肺空洞形成	1	0
肺うっ血	15	0
肺塞栓症	214	0
肺好酸球増多症	1	0
肺線維症	4	0
肺肉芽腫	1	0
肺出血	4	0
肺高血圧症	23	0
肺梗塞	8	0
肺腫瘤	10	0
肺水腫	46	0
新生児肺水腫	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
肺サルコイドーシス	2	0
肺血栓症	19	0
肺毒性	1	0
ラ音	1	0
呼吸異常	3	0
呼吸性アシドーシス	8	0
呼吸性アルカローシス	5	0
呼吸停止	79	0
呼吸抑制	47	3
呼吸障害	20	0
新生児呼吸障害	4	0
呼吸窮迫	40	19
呼吸不全	104	1
呼吸筋疲労	1	0
気道うっ血	3	0
気道浮腫	2	0
アレルギー性鼻炎	1	0
鼻漏	3	0
低音性連続性ラ音	4	0
副鼻腔障害	7	0
睡眠時無呼吸症候群	37	0
変色痰	0	1
上気道性喘鳴	1	0
窒息感	2	0
頻呼吸	9	0
咽喉刺激感	1	0
咽喉病変	1	0
咽喉絞扼感	16	0
扁桃障害	2	0
新生児一過性頻呼吸	2	0
上気道閉塞	1	0
声帯障害	4	0
声帯ポリープ	1	0
喘鳴	7	1
胃腸障害	5565	24
腹部癒着	3	0
腹部コンパートメント症候群	2	0
腹部不快感	14	0
腹部膨満	31	0
腹部ヘルニア	4	0
腹痛	99	0
下腹部痛	7	0
上腹部痛	31	0
腹部硬直	3	0
腹部絞扼性ヘルニア	1	0
腹壁血腫	1	0
異常便	1	0
急性腹症	5	0
アルコール性膵炎	31	0
裂肛	2	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
痔瘻	1	0
肛門出血	1	0
肛門直腸障害	1	0
嚥下不能	1	0
アフタ性口内炎	4	0
虫垂障害	4	0
唾液欠乏	1	0
腹水	12	0
バレット食道	2	0
胃石	5	7
便通不規則	2	0
頬舌症候群	2	0
セリアック病	2	0
大腸炎	12	0
虚血性大腸炎	18	0
顕微鏡的大腸炎	1	0
心因性結腸炎	1	0
潰瘍性大腸炎	5	0
結腸血腫	1	0
偽性結腸閉塞	4	0
便秘	112	0
クローン病	5	0
便意切迫	1	0
歯槽異常	1	0
齲歯	2	0
糖尿病性腸障害	1	0
糖尿病性胃腸障害	1	0
糖尿病性胃不全麻痺	71	0
糖尿病性胃障害	10	0
下痢	82	0
血性下痢	2	0
新生児下痢	1	0
憩室	2	0
胃憩室	1	0
口内乾燥	67	1
十二指腸潰瘍	5	0
穿孔性十二指腸潰瘍	2	0
十二指腸炎	4	0
消化不良	11	0
嚥下障害	121	1
小腸炎	2	0
腸炎	4	0
出血性腸炎	2	0
腸膀胱瘻	1	0
心窩部不快感	0	1
びらん性食道炎	1	0
おくび	1	0
便失禁	14	0
吐糞症	4	0
糞塊	21	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
変色便	1	0
白色便	4	0
放屁	4	0
食中毒	4	0
機能性胃腸障害	5	0
胃拡張	2	0
胃障害	20	0
胃出血	5	0
胃運動低下	1	0
胃粘膜病変	1	0
胃穿孔	2	0
胃潰瘍	15	0
出血性胃潰瘍	10	0
穿孔性胃潰瘍	1	0
胃軸捻転	1	0
胃炎	18	0
アルコール性胃炎	1	0
胃腸障害	24	0
消化管びらん	1	0
胃腸出血	45	0
消化管運動低下	5	0
胃腸の炎症	1	0
消化管運動障害	7	0
胃腸粘膜障害	1	0
消化管壊死	8	0
胃腸管閉塞	2	0
消化器痛	4	0
胃腸音異常	1	0
胃腸毒性	1	0
胃腸潰瘍	2	0
出血性胃腸潰瘍	3	0
穿孔性胃腸潰瘍	1	0
胃食道逆流性疾患	25	0
胃食道括約筋機能不全	1	0
歯肉出血	2	0
歯肉変色	1	0
歯肉障害	1	0
歯肉浮腫	1	0
歯肉痛	1	0
歯肉退縮	1	0
舌炎	6	0
舌痛	5	0
舌根沈下	1	0
吐血	37	0
血便排泄	12	0
痔出血	2	0
痔核	7	0
裂孔ヘルニア	15	0
閉塞性裂孔ヘルニア	1	0
口の感覚鈍麻	7	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
イレウス	28	1
麻痺性イレウス	23	1
胃排出不全	19	0
炎症性腸疾患	2	0
排便回数減少	1	0
鼠径ヘルニア	1	0
腸管拡張症	1	0
腸出血	1	0
腸梗塞	5	0
腸管虚血	4	0
腸閉塞	72	1
腸管穿孔	10	0
腸管狭窄	1	0
腸潰瘍	2	0
腹腔内出血	6	0
過敏性腸症候群	3	0
大腸出血	1	0
大腸閉塞	7	0
大腸狭窄	1	0
大腸穿孔	3	0
大腸ポリープ	2	0
口唇変色	1	0
口唇障害	2	0
口唇痛	1	0
口唇腫脹	14	0
口唇潰瘍	1	0
限局性腹腔内液貯留	1	0
弛緩歯	1	0
下部消化管出血	2	0
吸収不良	1	0
マロリー・ワイス症候群	2	0
機械的イレウス	1	0
巨大結腸	6	0
メレナ	8	0
腸間膜動脈塞栓	1	0
腸間膜静脈血栓症	2	0
口腔内出血	5	0
口腔腫脹	3	0
口腔内潰瘍形成	8	0
悪心	152	3
壊死性大腸炎	2	0
新生児壊死性腸炎	1	0
胃閉塞	1	0
嚥下痛	1	0
口腔浮腫	1	0
食道アカラシア	1	0
食道不快感	1	0
食道障害	3	0
食道閉塞症	3	0
食道痛	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
食道破裂	1	0
食道狭窄	1	0
食道潰瘍	2	0
食道静脈瘤出血	2	0
食道炎	9	0
潰瘍性食道炎	1	0
口腔内分泌物	2	0
口腔障害	1	0
口腔粘膜水疱形成	2	0
口腔粘膜疹	1	0
口腔内痛	2	0
膵萎縮	3	0
膵嚢胞	3	0
膵臓障害	20	0
膵管閉塞	1	0
膵管狭窄	1	0
膵腫大	1	0
膵機能不全	6	0
膵腫瘤	1	0
膵壊死	3	0
膵仮性嚢胞	17	0
膵炎	2909	1
急性膵炎	380	0
慢性膵炎	116	0
出血性膵炎	3	0
壊死性膵炎	11	0
再発性膵炎	33	0
ファーター乳頭狭窄	1	0
口の錯感覚	8	0
消化性潰瘍	5	0
出血性消化性潰瘍	1	0
閉塞性穿孔性消化性潰瘍	1	0
可視性蠕動不穏	1	0
腹膜癒着	1	0
腹膜出血	1	0
咽頭食道憩室	1	0
気腹	1	0
舌突出	5	0
直腸分泌物	1	0
直腸出血	19	0
直腸脱	3	0
逆流性胃炎	1	0
吐き戻し	3	0
レッチング	5	0
後腹膜出血	1	0
唾液変色	1	0
唾液腺結石	1	0
流涎過多	20	0
小腸出血	1	0
小腸閉塞	5	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
脾臓動脈瘤	1	0
口内炎	5	0
亜イレウス	11	0
舌腫脹	31	0
舌水疱形成	1	0
舌変色	2	0
舌障害	12	0
舌乾燥	1	0
舌出血	1	0
舌の運動障害	6	0
舌浮腫	5	0
舌痙攣	5	0
歯の障害	2	0
歯の脱落	8	0
歯痛	3	0
臍ヘルニア	5	0
上部消化管出血	1	0
内臓うっ血	1	0
腸の軸捻転	4	0
嘔吐	225	7
噴出性嘔吐	2	0
肝胆道系障害	776	3
妊娠時の急性脂肪肝	3	0
急性肝不全	14	0
アルコール性肝疾患	1	0
アレルギー性肝炎	1	0
自己免疫性肝炎	1	0
胆管閉塞	2	0
胆管狭窄	2	0
胆管結石	2	0
胆汁性肝硬変	2	0
胆道仙痛	2	0
胆管拡張	1	0
胆道ジスキネジア	1	0
胆管炎	5	0
硬化性胆管炎	1	0
胆嚢炎	18	0
急性胆嚢炎	12	0
慢性胆嚢炎	21	0
胆石症	69	0
胆汁うっ滞	13	0
妊娠時胆汁うっ滞	1	0
慢性肝不全	5	0
慢性肝炎	1	0
アルコール性肝硬変	1	0
特発性肝硬変	1	0
胆汁分泌不全	1	0
薬物性肝障害	31	1
胆嚢障害	66	0
胆嚢腫大	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
胆嚢穿孔	2	0
血性胆汁	1	0
肝硬変	28	0
肝臓うっ血	1	0
肝不全	48	0
肝線維症	2	0
肝機能異常	73	0
肝病変	3	0
肝腫瘤	1	0
肝壊死	2	0
肝臓痛	5	0
脂肪肝	33	0
肝静脈血栓症	1	0
肝炎	53	0
急性肝炎	14	1
アルコール性肝炎	3	0
胆汁うっ滞性肝炎	6	0
劇症肝炎	5	0
中毒性肝炎	5	0
肝細胞損傷	23	0
肝腫大	13	0
肝腎症候群	1	0
肝脾腫大	1	0
肝毒性	7	0
高ビリルビン血症	7	0
新生児高ビリルビン血症	1	0
高トランスアミナーゼ血症	2	0
黄疸	57	1
胆汁うっ滞性黄疸	5	0
肝障害	64	0
肝損傷	23	0
肝圧痛	1	0
混合型肝損傷	1	0
非アルコール性脂肪性肝炎	2	0
門脈圧亢進症	1	0
門脈血栓症	1	0
ライ症候群	1	0
皮膚および皮下組織障害	848	4
ざ瘡	6	0
急性汎発性発疹性膿疱症	3	0
脱毛症	19	0
円形脱毛症	1	0
血管浮腫	26	0
無汗症	1	0
白色萎縮	1	0
水疱	9	0
冷汗	13	0
昏睡性水疱	1	0
頭部粃糠疹	1	0
褥瘡性潰瘍	12	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
皮膚嚢腫	1	0
皮膚炎	1	0
アレルギー性皮膚炎	12	0
アトピー性皮膚炎	2	0
水疱性皮膚炎	5	0
剥脱性皮膚炎	5	0
乾癬様皮膚炎	1	0
皮膚筋炎	2	0
皮膚症	1	0
糖尿病性水疱	2	0
糖尿病性皮膚障害	1	0
糖尿病性足病変	67	0
糖尿病性神経障害性潰瘍	4	0
糖尿病性潰瘍	16	0
薬疹	23	0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	12	0
皮膚乾燥	8	0
斑状出血	5	0
湿疹	9	0
表皮壊死	2	0
紅斑	28	0
多形紅斑	18	0
結節性紅斑	1	0
全身紅斑	2	0
毛髪変色	1	0
毛髪障害	1	0
毛髪成長異常	3	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1	0
男性型多毛症	2	0
多汗症	105	0
過敏性血管炎	3	0
内方発育毛	1	0
間質性肉芽腫性皮膚炎	1	0
白斑症	1	0
青藍色状態	1	0
睫毛眉毛脱落症	1	0
爪変色	2	0
爪乾癬	1	0
糖尿病性脂肪類壊死症	1	0
寝汗	5	0
皮膚疼痛	1	0
丘疹	1	0
ボードレンジ	1	0
類天疱瘡	4	0
陰茎潰瘍形成	1	0
点状出血	2	0
光線過敏性反応	5	0
色素沈着障害	1	0
そう痒症	35	0
全身性そう痒症	4	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
乾癬	10	0
紫斑	5	0
壊疽性膿皮症	1	0
発疹	93	1
紅斑性皮疹	10	0
全身性皮疹	12	0
斑状皮疹	6	0
斑状丘疹状皮疹	16	0
麻疹様発疹	0	1
丘疹性皮疹	4	0
丘疹落屑性皮疹	1	0
そう痒性皮疹	11	0
小水疱性皮疹	3	0
酒さ	1	0
脂漏	1	0
脂漏性皮膚炎	1	0
皮膚萎縮	3	0
皮膚灼熱感	2	0
皮膚色素脱失	1	0
皮膚変色	9	0
皮膚障害	8	0
皮膚剥脱	10	0
皮膚亀裂	1	0
皮膚色素過剰	1	0
皮膚病変	4	0
皮膚腫瘤	1	0
皮膚壊死	1	0
皮膚局面	1	0
皮膚反応	2	0
皮膚のつっぱり感	2	0
皮膚潰瘍	9	0
皮膚しわ	2	0
うっ滞性皮膚炎	1	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	37	2
顔面腫脹	26	0
中毒性表皮壊死融解症	10	0
中毒性皮疹	6	0
裂毛	1	0
蕁麻疹	26	0
小水疱性蕁麻疹	1	0
黄色腫	1	0
黄色皮膚	1	0
筋骨格系および結合組織障害	1259	3
筋萎縮症	1	0
強直性脊椎炎	2	0
関節痛	40	0
関節炎	12	0
関節障害	40	0
背部障害	22	0
背部痛	42	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
骨嚢腫	1	0
骨障害	7	0
骨喪失	2	0
骨痛	4	0
滑液包炎	1	0
仮骨形成遅延	1	0
体幹前屈症	1	0
軟骨軟化症	1	0
軟骨疾患	1	0
コンパートメント症候群	5	0
結合組織障害	1	0
肋軟骨炎	2	0
糖尿病性筋萎縮	2	0
好酸球性筋膜炎	1	0
外骨腫	6	0
顔面非対称	4	0
筋膜炎	1	0
線維筋痛	4	0
瘻孔	2	0
側腹部痛	6	0
筋緊張低下児	2	0
足変形	8	0
骨折の遷延治癒	1	0
尺骨部痛	2	0
成長遅延	1	0
手変形	3	0
股関節変形	1	0
新生児筋緊張亢進	2	0
新生児筋緊張低下	12	0
椎間板圧迫	1	0
椎間板変性症	9	0
椎間板障害	9	0
椎間板偏位	3	0
椎間板突出	43	0
顎障害	3	0
関節拘縮	1	0
関節破壊	1	0
関節過伸展	2	0
関節ロック	1	0
関節硬直	11	0
関節腫脹	11	0
膝関節変形	2	0
靱帯障害	1	0
四肢非対称	1	0
四肢の変形	3	0
四肢不快感	7	0
腰部脊柱管狭窄症	3	0
咀嚼障害	2	0
運動性低下	18	0
単関節炎	2	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
筋萎縮	8	0
筋拘縮	1	0
筋障害	10	0
筋肥大	1	0
筋壊死	2	0
筋固縮	69	0
筋痙縮	65	2
筋緊張	10	0
筋攣縮	44	0
筋力低下	57	0
筋骨格系胸痛	11	0
筋骨格不快感	8	0
筋骨格障害	11	0
筋骨格痛	13	0
筋骨格硬直	56	0
筋肉痛	47	0
ミオパチー	9	0
筋硬化症	1	0
筋炎	4	0
頚部腫瘤	4	0
頚部痛	11	0
神経障害性関節症	1	0
項部硬直	6	0
変形性関節症	17	0
骨溶解	1	0
骨壊死	12	0
骨減少症	1	0
骨粗鬆症	4	0
四肢痛	60	0
顎痛	6	0
病的骨折	2	0
関節周囲炎	2	0
骨膜炎	1	0
足底筋膜炎	2	0
多発性関節炎	1	0
リウマチ性多発筋痛	1	0
多発性筋炎	1	0
姿勢異常	7	0
乾癬性関節症	1	0
下顎後退症	1	0
横紋筋融解症	207	0
関節リウマチ	2	0
肩回旋筋腱板症候群	14	0
仙腸骨炎	1	0
強皮症	1	0
側弯症	1	0
シェーグレン症候群	1	0
脊柱管狭窄症	5	0
脊柱変形	1	0
脊椎障害	5	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
変形性脊椎症	5	0
脊椎痛	1	0
脊椎炎	1	0
恥骨結合開離症	1	0
滑液嚢腫	1	0
全身性エリテマトーデス	25	0
腱障害	2	0
腱炎	3	0
狭窄性腱鞘炎	1	0
斜頸	14	1
弾発指	1	0
開口障害	15	0
脊柱腫瘤	3	0
体重支持困難	1	0
腎および尿路障害	1207	0
急性腎不全	148	0
急性腎前性腎不全	2	0
無尿	5	0
無緊張性膀胱	2	0
高窒素血症	4	0
膀胱拡大	3	0
膀胱障害	8	0
膀胱閉塞	1	0
膀胱痛	1	0
膀胱脱	2	0
膀胱痙縮	1	0
尿管結石	1	0
着色尿	7	0
慢性腎臓病	62	0
肋骨脊柱角圧痛	1	0
圧挫症候群	1	0
間質性膀胱炎	1	0
糖尿病性膀胱症	1	0
糖尿病性末期腎疾患	2	0
糖尿病性腎症	157	0
排尿困難	33	0
遺尿	13	0
糸球体腎炎	1	0
糖尿	9	0
血尿	10	0
ヘモグロビン尿	2	0
水腎症	5	0
高血圧性腎症	1	0
失禁	18	0
毛細血管間糸球体硬化症	1	0
ケトン尿	5	0
ループス腎炎	1	0
メトヘモグロビン尿	1	0
ミクロアルブミン尿	2	0
排尿異常	5	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
尿意切迫	4	0
ミオグロビン尿	3	0
腎炎	1	0
腎性尿崩症	8	0
腎結石症	28	0
腎症	18	0
中毒性ネフロパシー	2	0
腎硬化症	2	0
ネフローゼ症候群	2	0
神経因性膀胱	6	0
夜間頻尿	5	0
乏尿	1	0
頻尿	7	0
多尿	12	0
腎後性腎不全	1	0
腎前性腎不全	2	0
蛋白尿	5	0
腎動脈狭窄症	1	0
腎萎縮	1	0
腎仙痛	2	0
腎嚢胞	1	0
腎障害	55	0
腎不全	205	0
腎出血	3	0
腎性高血圧	1	0
腎機能障害	30	0
腎損傷	2	0
腎腫瘤	2	0
腎臓痛	4	0
腎尿細管壊死	4	0
腎血管炎	1	0
腎静脈血栓症	2	0
腹圧性尿失禁	3	0
尿細管間質性腎炎	7	0
尿管障害	1	0
尿管拡張	1	0
尿管閉塞	2	0
尿道障害	1	0
内尿道括約筋不全	1	0
尿道狭窄	3	0
切迫性尿失禁	1	0
膀胱出血	1	0
排尿躊躇	4	0
尿失禁	33	0
尿閉	201	0
尿路障害	3	0
尿路の炎症	1	0
尿路閉塞	1	0
尿異常	2	0
尿流量減少	2	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
膀胱尿管逆流	1	0
妊娠、産褥および周産期の状態	300	22
流産	5	0
不全流産	2	0
後期流産	2	0
稽留流産	2	0
自然流産	74	1
児頭骨盤不均衡	1	0
頚管無力症	1	0
妊娠合併症	1	0
異所性妊娠	3	0
胎児心疾患	1	0
胎児死亡	15	0
胎児ジストレス症候群	3	7
胎児発育遅延	14	0
胎児性巨大児	1	0
妊娠糖尿病	51	8
妊娠高血圧	3	0
HELLP 症候群	1	0
習慣流産	2	0
胎児出血	1	0
妊娠悪阻	1	0
新生児黄疸	2	0
陣痛	1	0
妊娠週に比して大きい児	8	0
低出生体重児	5	0
分娩時母体ジストレス	1	0
新生児障害	6	0
羊水過少	1	0
周産期心筋症	1	0
前置胎盤による出血	1	0
胎盤障害	3	0
胎盤梗塞	1	0
胎盤機能不全	2	0
羊水過多	2	0
分娩後出血	1	1
子癇前症	14	0
妊娠	1	0
経口避妊薬服用中の妊娠	1	0
早産児	25	2
未熟分娩	3	0
早産	3	0
前期破水	1	0
胎盤早期剥離	6	0
遷延分娩	2	1
胎盤遺残または卵膜遺残	2	0
胎盤後血腫	1	0
肩甲難産	1	0
妊娠週に比して小さい児	6	0
死産	8	1

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
分娩開始切迫	3	0
臍帯頚部巻絡	2	1
子宮筋緊張低下	2	0
生殖系および乳房障害	606	1
腺筋症	1	0
子宮付属器捻転	1	0
無月経	15	0
アッシャーマン症候群	1	0
良性前立腺肥大症	7	0
乳房嚢胞	1	0
乳房分泌	7	0
乳房不快感	3	0
乳房障害	2	0
乳房うっ滞	2	0
乳房腫大	4	0
乳房炎症	2	0
乳房腫瘤	12	0
乳房痛	11	0
乳房腫脹	5	0
乳房圧痛	2	0
子宮頚部上皮異形成	2	0
子宮頚管ポリープ	1	0
子宮頚部肥大	1	0
膀胱瘤	1	0
機能不全性子宮出血	2	0
月経困難症	3	0
性交困難	1	0
射精障害	5	0
射精不能	3	0
子宮内膜症	3	0
勃起不全	136	0
勃起増強	3	0
卵管嚢胞	1	0
卵管障害	1	0
女性生殖器瘻	1	0
乳汁漏出症	30	1
性器出血	1	0
陰唇癒着	1	0
生殖器痛	1	0
性器錯感覚	2	0
生殖器の炎症	1	0
女性化乳房	12	0
不妊症	2	0
女性不妊症	1	0
乳汁分泌障害	3	0
過長過多不規則月経	3	0
月経過多	9	0
月経障害	6	0
月経遅延	2	0
不規則月経	4	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
不正子宮出血	3	0
精子減少症	1	0
非感染性精巣炎	1	0
器質性勃起機能不全	16	0
卵巣萎縮	1	0
卵巣嚢胞	7	0
卵巣障害	1	0
卵巣腫瘤	2	0
勃起時疼痛	4	0
骨盤癒着症	1	0
骨盤不快感	2	0
骨盤液貯留	1	0
骨盤痛	11	0
陰茎出血	2	0
陰茎痛	1	0
陰茎障害	2	0
会陰瘙	1	0
ペイロニー病	3	0
多嚢胞性卵巣	2	0
閉経後出血	1	0
持続勃起症	164	0
前立腺障害	4	0
直腸瘤	2	0
生殖器系障害	2	0
陰嚢刺激症状	1	0
陰嚢痛	1	0
性機能不全	5	0
自発陰茎勃起	1	0
乳汁分泌抑制	2	0
精巣嚢胞	1	0
精巣腫瘤	1	0
精巣痛	1	0
精巣腫脹	1	0
子宮障害	19	0
子宮出血	3	0
子宮腫瘤	1	0
子宮ポリープ	1	0
子宮脱	2	0
腟分泌物	2	0
腟障害	1	0
腟出血	9	0
外陰腟障害	1	0
先天性、家族性および遺伝性障害	187	3
無脳症	1	0
先天性外耳異常	2	0
大動脈形成不全	1	0
形成不全	1	0
アーノルド・キアリ奇形	2	0
動静脈奇形	1	0
心房中隔欠損症	11	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
短指症	1	0
脳奇形	1	0
炭水化物代謝障害	1	0
先天性白内障	2	0
小脳低形成	1	0
脳性麻痺	1	0
後鼻孔閉鎖	1	0
総胆管嚢胞	1	0
口唇裂	1	0
口唇口蓋裂	3	1
口蓋裂	6	0
大動脈縮窄	1	0
色覚異常	1	0
先天異常	4	0
先天性副腎異常	1	0
先天性大動脈異常	1	0
先天性大動脈弁狭窄	1	0
先天性中枢神経系異常	1	0
先天性脈絡叢嚢胞	1	0
先天性嚢胞性腎疾患	2	0
先天性横隔膜ヘルニア	1	0
先天性外胚葉形成不全	1	0
先天性肺気腫	1	0
先天性手奇形	1	0
先天性水腎症	3	0
先天性甲状腺機能低下症	1	0
先天性四肢過伸展	1	0
先天性巨大結腸	1	0
先天性筋骨格異常	1	0
先天性眼球運動失行	1	0
先天性膵臓異常	1	0
先天性肺炎	1	0
先天性肺動脈弁閉鎖	1	1
先天性側弯症	1	0
先天性尿管異常	2	0
停留精巣	1	0
細胞遺伝学的異常	1	0
異形症	2	0
エプスタイン奇形	1	0
脳瘤	2	0
尿道上裂	1	0
第 V 因子欠乏症	1	0
ファロー四徴	3	0
腓骨欠損	1	0
胎児奇形	1	0
胎児巨大膀胱	1	0
胃腸奇形	1	0
先天性血管腫	2	0
先天性心臓疾患	2	0
遺伝性非腺腫性大腸癌症候群	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
先天性ヘルニア	1	0
高アーチ型口蓋	1	0
全前脳胞症	1	0
ハンチントン病	3	0
陰嚢水瘤	2	0
肥大型心筋症	3	0
尿道下裂	5	0
重複腎	3	0
KISS 症候群	1	0
肢欠損	4	0
リピドーシス	1	0
髄膜脊髄瘤	1	0
小脳症	1	0
心多重欠損	1	0
多発性先天異常	2	0
食道閉鎖	1	0
動脈管開存症	6	0
胎児循環遺残	1	0
ピエール・ロバン症候群	2	0
多指症	1	0
ポルフィリン症	3	0
急性ポルフィリン症	1	0
先天性肺動脈狭窄症	1	0
先天性肺動脈弁狭窄症	1	0
幽門狭窄	5	0
腎形成不全	1	0
気道奇形	1	0
網膜欠損	1	0
色素性網膜炎	2	0
ショーン複合	1	0
鎌状赤血球貧血	1	0
二分脊椎	2	0
先天性斜視	2	0
合指症	1	0
脊髄空洞症	1	0
弯足	8	0
トゥレット病	8	0
気管食道瘻	1	0
13 トリソミー	1	0
18 トリソミー	1	0
21 トリソミー	2	0
5 型高脂血症	3	0
心室中隔欠損症	7	1
先天性ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4793	129
歩行不能	51	0
偶発的死亡	7	0
医薬品副作用	37	1
有害事象	84	0
副作用	5	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
アルコール相互作用	6	0
仮死	32	0
適用部位丘疹	1	0
無力症	112	2
萎縮	1	0
脳死	10	0
石灰沈着症	1	0
心臓死	6	0
カテーテル留置部位血腫	1	0
胸部不快感	21	1
胸痛	206	0
悪寒	17	0
随伴疾患悪化	2	0
状態悪化	50	1
泣き	22	1
嚢胞	6	0
嚢胞破裂	1	0
死亡	1446	47
活動性低下	3	0
変形	1	0
発育遅延	6	0
医療機器の問題	1	0
医療機器機能不良	1	0
医療機器閉塞	2	0
医療機器ペーシング問題	1	0
不快感	5	0
疾患合併症	1	0
疾患進行	6	0
疾患再発	5	5
廃用症候群	1	0
溺死	4	0
薬効低下	3	0
薬効遅延	1	0
薬効不十分	5	0
薬効増加	4	0
薬効延長	1	0
薬効欠如	132	13
非承認適応に対する薬効欠如	11	0
薬物相互作用	494	5
薬物不耐性	13	0
薬剤耐性	1	0
薬物耐性	1	0
薬物耐性低下	1	0
薬剤離脱症候群	78	10
新生児薬物離脱症候群	33	29
滲出液	1	0
感電死	2	0
活力増進	1	0
運動耐性低下	2	0
顔面浮腫	21	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
顔面痛	2	0
脂肪壊死	2	0
脂肪組織増加	2	0
疲労	113	5
異常感	83	0
冷感	6	0
酩酊感	7	0
熱感	8	0
びくびく感	8	0
体温変動感	5	0
ゆったり感	2	0
口腔内泡沫	3	0
食物との相互作用	3	0
歩行障害	144	1
全身健康状態低下	25	1
全身症状	1	0
全身性浮腫	21	0
生気のない目	1	0
重力性浮腫	3	0
宿酔	3	0
ヘルニア	31	0
空腹	2	0
過形成	1	0
異常高熱	6	0
高熱	39	0
悪性高熱	9	0
低体温	62	0
不明確な障害	171	0
治癒不良	4	0
セルフケア障害	9	0
嵌頓ヘルニア	1	0
硬結	1	0
炎症	9	0
インフルエンザ様疾患	15	0
抑制的薬物相互作用	1	0
注射部位紅斑	1	0
注射部位漏出	1	0
局所腫脹	9	0
限局性浮腫	6	0
足のもつれ	1	0
巨大児	2	0
倦怠感	169	0
腫瘤	2	0
医療機器合併症	5	0
粘膜乾燥	2	0
粘膜出血	1	0
粘膜の炎症	1	0
多臓器障害	2	0
多臓器不全	34	0
多疾病罹患	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
壊死	3	0
有害事象なし	1	0
治療効果なし	1	0
小結節	1	0
非心臓性胸痛	7	0
非特異反応	2	0
閉塞	1	0
浮腫	59	0
末梢性浮腫	145	0
臓器不全	7	0
疼痛	73	0
薬剤逆説反応	1	0
骨盤腔内腫瘤	2	0
穿孔性潰瘍	3	0
活動状態低下	2	0
末梢腫脹	32	2
ポリープ	4	0
増強的薬物相互作用	8	0
先行疾患の改善	1	0
製品表示の問題	1	0
製品品質の問題	2	0
製品代替の問題	1	0
製品の変造	1	0
仮性嚢胞	2	0
穿刺部位出血	1	0
発熱	209	3
苦悶感	1	0
不活発	2	0
心突然死	42	0
突然死	80	1
乳児突然死症候群	3	0
外科手術不成功	1	0
腫脹	17	0
全身性炎症反応症候群	4	0
温度変化不耐症	4	0
体温調節障害	2	0
圧痛	1	0
終末期状態	4	0
非承認適応に対する治療用製品無効	2	0
治療効果変化	1	0
治療効果減弱	4	0
治療効果増強	1	0
予想外の治療反応	3	1
口渇	14	0
潰瘍	9	0
潰瘍性出血	14	0
評価不能の事象	6	0
乾燥症	1	0
臨床検査	3274	36
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	1	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	68	2
アンモニア増加	13	0
アンフェタミン	1	0
アミラーゼ増加	8	0
鎮痛剤濃度増加	2	0
アニオンギャップ異常	1	0
アニオンギャップ増加	2	0
抗凝固薬濃度治療量以下	1	0
抗痙攣剤濃度増加	3	0
抗うつ剤濃度	1	0
抗うつ剤濃度治療量以上	1	0
抗ミトコンドリア抗体陽性	1	0
抗好中球細胞質抗体減少	1	0
抗核抗体増加	1	0
抗核抗体陽性	2	0
抗リン脂質抗体	1	0
抗精神病薬濃度	2	0
抗精神病薬濃度治療量以上	5	0
抗精神病薬濃度治療量以下	5	0
抗精神病薬濃度増加	10	0
アプガールスコア低値	2	0
頚動脈血管造影異常	1	0
関節鏡検査	2	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	2	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	57	1
気管支吸引	2	0
杆状核好中球数増加	1	0
好塩基球数減少	1	0
抱合ビリルビン増加	1	0
乳房生検	2	0
肺生検	2	0
リンパ節生検	1	0
出血時間延長	3	0
血中アルブミン減少	2	0
血中アルコール増加	2	0
血中アルカリホスファターゼ	1	0
血中アルカリホスファターゼ増加	23	1
血中抗利尿ホルモン	1	0
血中抗利尿ホルモン増加	1	0
血中重炭酸塩減少	2	0
血中ビリルビン異常	1	0
血中ビリルビン増加	20	0
血中カルシウム増加	1	0
血中カテコールアミン増加	1	0
血中クロール減少	3	0
血中コレステロール	2	0
血中コレステロール異常	1	0
血中コレステロール増加	61	1

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
血中コリンエステラーゼ増加	1	0
血中コルチコトロピン減少	1	0
血中コルチゾール異常	1	0
血中コルチゾール減少	1	0
血球数異常	2	0
血中クレアチン増加	1	0
血中クレアチンホスホキナーゼ	1	0
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	2	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	183	3
血中クレアチニン減少	1	0
血中クレアチニン増加	19	0
血液培養陽性	1	0
血中電解質異常	2	0
血中電解質減少	1	0
血中電解質増加	1	0
血中エタノール増加	1	0
血中葉酸減少	1	0
血中葉酸増加	1	0
血中卵胞刺激ホルモン増加	1	0
血液ガス異常	1	0
血中ブドウ糖異常	7	0
血中ブドウ糖減少	21	2
血中ブドウ糖変動	6	0
血中ブドウ糖増加	196	6
血中鉄減少	1	0
血中乳酸脱水素酵素増加	6	0
血中乳酸増加	2	0
血中黄体形成ホルモン増加	1	0
血中マグネシウム減少	3	0
血中マグネシウム増加	1	0
血液浸透圧異常	1	0
血液浸透圧低下	1	0
血液浸透圧上昇	1	0
血液 pH 低下	2	0
血中リン減少	2	0
血中カリウム	1	0
血中カリウム異常	2	0
血中カリウム減少	24	0
血中カリウム増加	9	0
血圧	3	0
血圧異常	11	0
血圧低下	93	2
拡張期血圧低下	1	0
拡張期血圧上昇	1	0
四肢の血圧差	1	0
血圧測定不能	6	0
血圧上昇	79	0
収縮期血圧低下	2	0
収縮期血圧上昇	1	0
血中プロラクチン増加	32	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
血中ナトリウム	1	0
血中ナトリウム減少	20	0
血中ナトリウム増加	2	0
血液検査異常	2	0
血中テストステロン減少	1	0
血中テストステロン増加	1	0
血中甲状腺刺激ホルモン	1	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	10	0
血中トリグリセリド異常	1	0
血中トリグリセリド増加	88	0
血中尿素	1	0
血中尿素減少	4	0
血中尿素増加	7	0
血中尿素窒素／クレアチニン比減少	1	0
血中尿酸増加	2	0
尿中血陽性	10	0
ボディ・マス・インデックス減少	2	0
体温低下	9	1
体温変動	2	0
体温上昇	22	0
骨髄好酸球数増加	1	0
骨髄像異常	2	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	0
呼吸音異常	1	0
C-反応性蛋白増加	11	0
二酸化炭素増加	1	0
心雑音	10	0
心拍出量低下	1	0
心カテーテル検査	20	0
化学療法剤濃度治療量以上	1	0
凝固第 VII 因子量減少	1	0
凝固第 X 因子量減少	1	0
凝固時間延長	2	0
結腸内視鏡検査	1	0
昏睡尺度異常	14	0
コンピュータ断層撮影	1	0
コンピュータ断層撮影異常	1	0
角膜反射低下	1	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1	0
尿中クレアチニン増加	1	0
デヒドロエピアンドロステロン検査	1	0
薬物濃度	1	0
薬物濃度治療量以上	2	0
薬物濃度減少	5	0
薬物濃度増加	23	0
薬物スクリーニング偽陽性	3	0
薬物スクリーニング陽性	11	0
駆出率減少	8	0
心電図 PQ 間隔延長	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
心電図 PR 延長	1	0
心電図異常 Q 波	1	0
心電図 QRS 群延長	11	1
心電図 QT 間隔	3	0
心電図 QT 間隔異常	6	0
心電図 QT 延長	374	4
心電図 R on T 現象	1	0
心電図 ST 部分下降	3	0
心電図 ST 部分上昇	2	0
心電図 ST-T 部分上昇	1	0
心電図異常 T 波	2	0
心電図 T 波振幅減少	1	0
心電図 T 波逆転	6	0
心電図異常	24	0
外来心電図異常	1	0
心電図変化	6	0
心電図 δ 波異常	1	0
心電図再分極異常	1	0
脳波異常	11	0
好酸球数減少	2	0
好酸球数増加	4	0
エプスタイン・バーウイルス検査陽性	1	0
検査結果偽陽性	3	0
フィブリン D ダイマー増加	2	0
胎児心拍数異常	1	0
全血球数減少	2	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	1	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	55	0
胃内 pH 低下	2	0
全身健康状態異常	2	0
糸球体濾過率減少	3	0
耐糖能低下	1	0
尿中ブドウ糖	1	0
尿中ブドウ糖陽性	1	0
グリコヘモグロビン増加	9	0
顆粒球数減少	6	0
握力低下	1	0
HIV 抗原陽性	1	0
HIV 検査陽性	4	0
ヘマトクリット減少	3	0
血液学的検査異常	1	0
ヘモグロビン減少	15	0
頭囲異常	1	0
心拍数異常	4	0
心拍数減少	24	0
心拍数増加	79	3
心拍数不整	33	0
肝酵素異常	5	0
肝酵素上昇	93	1
肝胆道スキャン異常	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
ホルモン値異常	1	0
炎症マーカー上昇	1	0
国際標準比異常	1	0
国際標準比減少	1	0
国際標準比増加	22	0
眼圧上昇	9	0
検査	1	0
カオリンセファリン凝固時間延長	1	0
核型分析異常	1	0
臨床検査異常	5	0
リパーゼ増加	3	0
脂質異常	2	0
脂質増加	8	1
肝機能検査	1	0
肝機能検査異常	79	0
低比重リポ蛋白増加	5	0
腰椎穿刺	1	0
リンパ球数減少	4	0
リンパ球数増加	2	0
リンパ球刺激試験陽性	1	0
平均赤血球ヘモグロビン濃度増加	1	0
平均赤血球容積異常	1	0
医学的観察	1	0
残留薬剤存在	2	0
代謝機能検査異常	1	0
単球数	1	0
単球数減少	1	0
単球数増加	1	0
心筋壊死マーカー上昇	2	0
血中ミオグロビン増加	4	0
尿中ミオグロビン陽性	1	0
ナチュラルキラー細胞数減少	1	0
神経伝達物質値変動	1	0
好中球数	1	0
好中球数減少	43	0
好中球数増加	2	0
好中球中毒性顆粒存在	1	0
ノルエピネフリン増加	1	0
脳核磁気共鳴画像異常	1	0
便潜血陽性	1	0
酸素消費量減少	1	0
酸素消費量増加	1	0
酸素飽和度	2	0
酸素飽和度低下	32	0
炭酸ガス分圧低下	1	0
PO2 低下	1	0
血中寄生虫検査陽性	1	0
血小板凝集低下	1	0
血小板数異常	1	0
血小板数減少	48	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
血小板数増加	3	0
血小板機能検査異常	1	0
プロカルシトニン増加	1	0
プロゲステロン減少	1	0
前立腺特異性抗原増加	1	0
総蛋白異常	1	0
総蛋白減少	4	0
総蛋白増加	1	0
プロトロンビン量減少	1	0
プロトロンビン時間延長	10	0
プロトロンビン時間比減少	2	0
プロトロンビン時間短縮	1	0
精神医学的評価	2	0
精神医学的評価異常	1	0
肺動脈楔入圧上昇	1	0
肺機能検査値低下	1	0
脈拍異常	4	0
脈拍欠損	8	0
脈圧上昇	1	0
瞳孔対光反射試験異常	1	0
QOL 低下	3	0
赤血球数異常	1	0
赤血球数減少	10	0
赤血球数増加	1	0
血沈亢進	3	0
呼吸数減少	5	0
呼吸数増加	4	0
血清フェリチン減少	1	0
血清フェリチン増加	2	0
血清セロトニン増加	1	0
精子検査異常	1	0
T リンパ球数増加	1	0
甲状腺機能検査異常	6	0
サイロキシン減少	4	0
遊離サイロキシン減少	2	0
総コレステロール/HDL 比増加	1	0
トランスアミナーゼ上昇	51	1
トリヨードチロニン減少	1	0
トロポニン T 増加	2	0
トロポニン増加	10	0
超音波スキャン異常	1	0
尿検査異常	2	0
尿中ケトン体陽性	1	0
尿浸透圧上昇	1	0
尿量減少	3	0
尿量増加	2	0
尿中カリウム増加	1	0
生体機能異常	1	0
ビタミン B12 減少	3	0
ビタミン B12 増加	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
ウエスト周囲径増加	3	0
体重異常	1	0
体重減少	63	0
体重増加	406	5
白血球数	1	0
白血球数異常	1	0
白血球数減少	89	1
白血球数増加	24	0
体液 pH 異常	1	0
傷害、中毒および処置合併症	5532	56
腹部損傷	2	0
事故	46	0
家庭内事故	1	0
労働災害	10	0
偶発的製品曝露	12	0
子供の偶発的製品曝露	6	0
偶発的過量投与	87	4
偶発的中毒	2	0
アルコール中毒	19	0
術後貧血	1	0
動物咬傷	2	0
足関節部骨折	58	0
動脈損傷	1	0
節足動物咬傷	4	0
石綿肺症	1	0
背部損傷	26	0
脳挫傷	2	0
脳ヘルニア	1	0
第 3 度熱傷	1	0
滑液包損傷	1	0
心臓挫傷	1	0
心臓処置合併症	1	0
軟骨損傷	3	0
脳過潅流症候群	1	0
頚椎骨折	17	0
化学物質中毒	1	0
胸部損傷	2	0
投薬過誤につながる状況または情報	5	0
鎖骨骨折	18	0
粉砕骨折	1	0
圧迫骨折	4	0
脳振盪	18	0
挫傷	21	0
頭蓋脳損傷	31	0
挫滅	2	0
麻酔からの覚醒遅延	1	0
使用製品に対する記録された過敏症	1	0
不適切な年齢の患者への薬剤投与	1	0
薬剤誤投与	14	1
他の患者への誤調剤	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
調剤過誤	8	0
投薬欠落	394	2
処方過誤	11	0
ダンピング症候群	1	0
耳部損傷	1	0
感電	1	0
環境曝露	2	0
焼痂	1	0
期限切れの製品使用	3	0
母乳保育時の曝露	13	0
妊娠時曝露	167	15
かび曝露	1	0
毒性物質曝露	1	0
暴力的事象への曝露	1	0
父親経由の曝露	1	0
規定量以上の投与	9	0
眼の熱傷	1	0
眼外傷	5	0
眼部手術合併症	1	0
顔面の圧挫	2	0
顔面損傷	6	0
顔面骨骨折	10	0
転倒	461	5
大腿骨頚部骨折	4	0
大腿神経損傷	1	0
大腿骨骨折	29	0
腓骨骨折	8	0
妊娠時の胎児の曝露	3	0
足骨折	47	0
前腕骨折	3	0
体内異物	1	0
異物誤嚥	2	0
骨折	14	0
転位骨折	1	0
尾骨骨折	3	0
仙骨骨折	1	0
凍傷	1	0
胆嚢損傷	1	0
胃腸吻合部漏出	1	0
消化管損傷	2	0
移植片虚血	1	0
銃創	16	0
手骨折	22	0
頭部損傷	91	0
心臓損傷	1	0
熱中症	1	0
熱射病	7	0
股関節部骨折	48	1
上腕骨骨折	3	0
不適切な投与計画での薬剤の投与	2	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
瘢痕ヘルニア	3	0
誤用量投与	24	0
誤った剤形の投与	1	0
誤った投与経路	3	0
損傷	32	1
角膜損傷	1	0
企図的過量投与	528	1
企図的製品誤用	119	1
企図的製品使用の問題	15	0
回避された投薬過誤	1	0
椎間板損傷	2	0
顎の骨折	10	0
関節脱臼	20	0
関節損傷	34	0
表示された薬物-疾患相互作用による投薬過誤	1	0
表示された薬物-薬物相互作用による投薬過誤	3	0
裂傷	11	0
靭帯損傷	2	0
靭帯断裂	12	0
靭帯捻挫	9	0
四肢圧挫損傷	7	0
四肢損傷	22	0
口唇損傷	2	0
下肢骨折	75	0
腰椎骨折	7	0
胎児に影響する母体投与薬剤	1	0
妊娠前の母体の曝露	1	0
妊娠時の母体の曝露	1	0
時期不明な母体の曝露	1	0
投薬過誤	62	0
半月板損傷	16	0
金属中毒	1	0
口腔内損傷	2	0
多発骨折	16	0
多発性外傷	9	0
筋損傷	3	0
筋断裂	4	0
肉離れ	3	0
頚部損傷	17	0
神経損傷	14	0
適応外使用	85	0
開放骨折	2	0
視神経損傷	1	0
過量投与	1112	12
膵損傷	1	0
膝蓋骨骨折	2	0
骨盤骨折	13	0
眼窩周囲挫傷	1	0
末梢神経損傷	2	0
化学性肺炎	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
外傷性気胸	2	0
中毒	28	10
故意の中毒	10	0
脳振盪後症候群	1	0
腰椎穿刺後症候群	1	0
処置後胆汁漏出	1	0
処置後合併症	15	0
処置後血腫	1	0
処置後出血	2	0
外傷後頚部症候群	2	0
外傷後疼痛	2	0
術後血栓症	1	0
処方に基づく過量投与	6	0
処置合併症	5	0
処置による出血	2	0
処置による疼痛	1	0
製品名称の混同	2	0
製品使用の問題	19	0
術後精神病	1	0
恥骨骨折	2	0
肺挫傷	2	0
放射線損傷	1	0
橈骨骨折	1	0
フューム吸引性呼吸障害	1	0
網膜損傷	4	0
肋骨骨折	47	1
交通事故	221	0
瘢痕	4	0
引っかき傷	2	0
陰嚢血腫	1	0
骨格損傷	4	0
皮膚擦過傷	2	0
皮膚損傷	1	0
頭蓋骨骨折	11	0
頭蓋底骨折	1	0
蛇咬傷	1	0
軟部組織損傷	1	0
脊柱損傷	3	0
脊椎圧迫骨折	3	0
脊髄損傷	4	0
頚椎部脊髄損傷	1	0
脊椎骨折	42	0
脾血腫	1	0
脾臓損傷	2	0
刺創	6	0
胸骨骨折	2	0
ストレス骨折	5	0
皮下血腫	1	0
硬膜下血腫	15	0
サンバーン	3	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
縫合部離開	1	0
腱損傷	1	0
腱断裂	6	0
熱傷	11	0
胸椎骨折	6	0
脛骨骨折	12	0
舌損傷	1	0
歯牙破折	5	0
歯牙損傷	3	0
各種物質毒性	678	2
外傷性切断	1	0
外傷性関節炎	1	0
外傷性血腫	1	0
外傷性頭蓋内出血	1	0
外傷性肺損傷	8	0
外傷性腎損傷	1	0
尺骨骨折	1	0
尺骨神経損傷	1	0
過少量投与	3	0
上肢骨折	55	0
血管グラフト血栓症	1	0
創傷	10	0
創合併症	1	0
創離開	4	0
創傷出血	1	0
手首関節骨折	27	0
誤薬投与	12	0
他の患者への薬剤誤投与	16	0
薬剤使用過程における誤った技法	9	0
外科および内科処置	803	2
腹部ヘルニア修復	2	0
腹部皮下脂肪組織切除	1	0
腹壁形成	1	0
人工流産	5	0
アデノイド口蓋扁桃摘出	1	0
アルコールの解毒	5	0
アルコールリハビリテーション	2	0
切断	4	0
血管形成	1	0
足関節手術	2	0
大動脈瘤修復	1	0
大動脈バイパス	1	0
虫垂切除	8	0
腕切断	1	0
動脈切除	1	0
関節固定術	1	0
胆管診査	1	0
膀胱手術	4	0
骨移植	2	0
脳手術	9	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
脳腫瘍手術	2	0
乳房腫瘤摘除	2	0
乳房手術	3	0
バニオン手術	2	0
帝王切開	3	2
心臓手術	16	0
心臓ペースメーカーバッテリー交換	1	0
心臓ペースメーカー挿入	7	0
心臓ペースメーカー置換	2	0
心臓除細動	2	0
手根管除圧	1	0
白内障手術	6	0
脳脊髄液ドレナージ	1	0
化学療法	4	0
胆嚢切除	24	0
胆石摘出	2	0
結腸切除	2	0
結腸手術	4	0
結腸瘻造設	2	0
冠動脈ステント挿入	12	0
冠動脈バイパス	7	0
開頭	1	0
嚢胞切除	3	0
デブリードマン	2	0
深部脳刺激	1	0
透析	3	0
薬物の解毒	1	0
薬物リハビリテーション	2	0
耳手術	3	0
電撃療法	2	0
救急治療	1	0
気管内挿管	3	0
腸瘻造設	1	0
硬膜外麻酔	1	0
稽留受胎産物除去	1	0
眼球摘除	2	0
眼部手術	3	0
女性性器手術	1	0
女性不妊手術	2	0
指切断	2	0
足部手術	11	0
胆嚢手術	25	0
胃切除	1	0
胃緊縛術	3	0
胃バイパス	13	0
胃手術	6	0
胃潰瘍外科手術	1	0
胃腸手術	2	0
胃腸管挿入	3	0
胃瘻造設術	2	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
血腫除去	2	0
心臓移植	1	0
裂孔ヘルニア修復	1	0
ヘルニア修復	7	0
股関節形成	18	0
股関節手術	6	0
入院	109	0
子宮摘出	27	0
回腸瘻造設	1	0
植込み型除細動器挿入	2	0
集中治療	1	0
骨折内固定	1	0
脊椎内固定	2	0
椎間板手術	3	0
腸管手術	1	0
腸切除	1	0
脳内動脈瘤手術	1	0
眼内レンズ挿入	1	0
関節形成	1	0
関節安定化	1	0
膝関節形成	28	0
膝手術	23	0
喉頭手術	1	0
下肢切断	15	0
生命維持	1	0
四肢手術	10	0
脂肪腫切除	1	0
肝移植	1	0
肺葉切除	3	0
肺新生物手術	1	0
肺手術	2	0
肺移植	1	0
リンパ節切除	2	0
悪性乳房腫瘤摘除	3	0
乳房形成	1	0
乳房切除	4	0
機械的換気	6	0
医療機器埋込み	1	0
医療機器除去	1	0
薬物による昏睡導入	5	0
髄膜腫手術	1	0
顕微鏡皮膚手術	1	0
多剤療法	1	0
筋腫核出術	1	0
鼻中隔手術	1	0
頚部診査	5	0
腎摘除	1	0
腎瘻造設	1	0
神経ブロック	1	0
神経切断	1	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
肥満手術	2	0
食道-胃底部形成術	1	0
卵巣摘除	2	0
骨折観血的整復	2	0
口腔手術	2	0
口腔咽頭手術	1	0
骨切り術	1	0
卵巣嚢腫摘出術	1	0
卵巣手術	1	0
酸素補充	1	0
膵切除	2	0
胆膵管膨大部括約筋切開	1	0
肺部分切除	1	0
陰茎手術	2	0
末梢動脈バイパス	1	0
末梢神経除圧	1	0
咽頭手術	2	0
プラスマフェレシス	1	0
肺全摘除	2	0
脱修復	1	0
前立腺摘除	1	0
前立腺手術	2	0
社会心理学的補助療法	1	0
心理療法	1	0
幽門拡張術	1	0
根治的子宮摘出	1	0
根治的前立腺摘除	1	0
神経根切断	1	0
放射線療法	1	0
乳房放射線療法	1	0
直腸脱修復	1	0
リハビリテーション療法	2	0
腎結石除去	1	0
腎臓手術	1	0
腎移植	2	0
腎腫瘍摘除	1	0
蘇生法	3	0
肩回旋筋腱板修復	7	0
両側卵管卵巣摘除	1	0
セルフメディケーション	2	0
肩関節形成	1	0
肩関節手術	7	0
副鼻腔手術	1	0
植皮	1	0
皮膚病変切除	1	0
皮膚新生物切除	1	0
外科的脊椎固定	7	0
脊椎徒手整復	1	0
脊椎手術	8	0
ステント装着	14	0

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
支援的ケア	1	0
外科手術	77	0
外科的血管シャント	1	0
吸引治療	1	0
治療手技	1	0
治療中断	8	0
治療変更	6	0
胸部造瘻術	1	0
血栓除去	1	0
甲状腺手術	1	0
甲状腺摘除	1	0
足指切断	3	0
扁桃摘出	3	0
気管切開	6	0
輸血	3	0
腫瘍切除	2	0
尿道修復	1	0
尿道切開	1	0
子宮頚管拡張および子宮内掻爬	1	0
血管グラフト	3	0
血管手術	5	0
体重管理	1	0
手首手術	2	0
社会環境	207	3
日常生活動作障害者	28	0
アルコール中毒者	2	0
寝たきり	15	0
補助人工心臓使用者	1	0
内科的治療の禁忌	1	0
近親者の死	1	0
障害者	14	0
薬物乱用者	3	0
薬剤違法流用	3	0
義眼使用者	1	0
家庭内ストレス	1	0
殺人	17	0
運動不能	3	0
運転能力障害者	7	0
作業能力障害者	10	0
入獄	2	0
不適切な食事	1	0
人工関節使用者	1	0
学習障害者	1	0
法律問題	1	0
余命短縮	1	0
失職	3	0
精神障害者	6	0
パートナーの自然流産	1	0
麻痺性障害者	1	0
身体的暴行	28	1

MedDRA/J v18.0 System Organ Class Preferred Term	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	非介入の製造販売後臨床試験 Cumulative
身体障害者	4	0
衛生状態不良	1	0
性的虐待	6	0
視覚障害者	1	0
物質乱用者	1	0
物質使用	1	0
窃盗	2	0
治療非遵守	11	2
言語的虐待	1	0
虐待の被害者	1	0
小児虐待の被害者	1	0
犯罪被害者	3	0
性的虐待の被害者	8	0
歩行補助用具使用者	2	0
歩行障害者	6	0
車椅子使用者	5	0

件数

Source: PBRER（5.3.6-1）APPENDIX 2, Table 2

2.7.4.7 付録

該当なし