2.7.5　参考文献

「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」

なし

「2.7.2 臨床薬理試験」

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

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

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

「2.7.3 臨床的有効性」

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.

「2.7.4 臨床的安全性」

なし

2.7.6　個々の試験のまとめ

章	試験名［試験番号］	添付資料番号	頁
2.7.6.1	食事の影響試験［CL-0003］	5.3.1.1-1	4
2.7.6.2	海外薬物動態比較試験［D1444C00001］	5.3.1.1-2	12
2.7.6.3	海外食事の影響試験［D1444C00003］	5.3.1.1-3	18
2.7.6.4	製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］	5.3.1.2-3	24
2.7.6.5	海外薬物動態比較試験［5077IL/0097］	5.3.1.2-4	42
2.7.6.6	第 I 相試験［CL-0009］	5.3.3.2-1	48
2.7.6.7	第 I 相試験［CL-0001］	5.3.3.2-3	62
2.7.6.8	海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0086］	5.3.3.2-4	77
2.7.6.9	海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0118］	5.3.3.2-5	83
2.7.6.10	高齢者第 I 相試験［CL-0002］	5.3.3.3-1	90
2.7.6.11	海外 QT/QTc 評価試験［5077IL/0093］	5.3.3.3-3	104
2.7.6.12	フルボキサミンとの薬物相互作用試験［CL-0004］	5.3.3.4-1	110
2.7.6.13	第 II/III 相試験［CL-0021］	5.3.5.1-1 5.3.5.1-1.1	123
2.7.6.14	海外第 III 相試験［D144CC00002］	5.3.5.1-2	232
2.7.6.15	高齢者試験［CL-0022］	5.3.5.2-1 5.3.5.2-1.1	242
2.7.6.16	製剤切替試験［CL-0023］	5.3.5.2-2	283
2.7.6.17	第 II 相試験［CL-0005］	5.3.5.4-1	328

略語の定義

略語	略語の説明
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome：後天性免疫不全症候群
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase（GPT）：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Asparate aminotransferase（GOT）：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{24h}	AUC from the time of dosing to 24 h after dosing：時間 0 から投与後 24 時間までの AUC
AUC_{inf}	AUC from the time of dosing up to infinity with extrapolation of the terminal phase：時間 0 から無限時間まで外挿した AUC
AUC_{last}	AUC from the time of dosing to the last measurable concentration：時間 0 から濃度定量可能最終時点までの AUC
AUC_{tau}	AUC from the time of dosing to the start of the next dosing interval：時間 0 から投与間隔までの AUC
AUEC	Area under the effect curve：QT 間隔－時間曲線下面積
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale：Barnes アカシジア評価尺度
BMI	Body mass index：体格指数［体重(kg) / 身長$(m)^2$］
C_{8h}	Observed concentration at 8 hour after dosing：投与後 8 時間の濃度
CGI-BP	Clinical Global Impression-Bipolar Version：臨床全般印象尺度-双極性障害
CGI-BP-C	Clinical Global Impression-BP-Change：CGI-BP 改善度
CGI-BP-S	Clinical Global Impression-BP-Severity of illness：CGI-BP 重症度
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement Scale：臨床全般印象-改善尺度
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity Scale：臨床全般印象-重症尺度
CK	Creatine Kinase（CPK）：クレアチンキナーゼ
CL/F	Apparent total systemic clearance after single or multiple extra-vascular dosing：見かけの全身クリアランス（経口クリアランス）
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
COSTART	Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale：コロンビア自殺評価スケール
C_{trough}	Concentration immediately prior to dosing at multiple dosing（C_{min}）：投与直前血漿中濃度（トラフ濃度）
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4：チトクロム P450 3A4
DF	Degree of fluctuation：変動率
DIEPSS	Drug Induced Extra Pyramidal Symptoms Scale：薬原性錐体外路症状評価尺度
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition：精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision：精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（解説改訂）
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	US Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FK949E	2-[2-(4-Dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-ylpiperazin-1-yl)ethoxy]ethanol hemifumarate 一般名 INN:quetiapine，JAN:(和名) クエチアピンフマル酸塩，(英名) Quetiapine Fumarate の Extended release 錠（徐放性製剤）
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
$HAM\text{-}D_{17}$	Hamilton Depression Scale：ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版
HbA1c	Hemoglobin A1c：ヘモグロビン A1c
HDL	High density lipoprotein：高比重リポ蛋白
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IR 錠	Immediate release 錠：即放錠
JDS	Japan Diabetes Society：日本糖尿病学会
k_{el}	Elimination constant（λ_z）：消失速度定数
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LDL	Low density lipoprotein：低比重リポ蛋白

略語	略語の説明
LOCF	Last observation carried forward
M1	クエチアピン代謝物：*N*-脱アルキル-7-水酸化体（7-Hydroxy *N*-desalkyl quetiapine）
M2	クエチアピン代謝物：7-水酸化体（7-Hydroxy quetiapine）
M4	クエチアピン代謝物：*S*-酸化体（Quetiapine sulfoxide）
M5	クエチアピン代謝物：*N*-脱アルキル体（*N*-Desalkyl quetiapine，ノルクエチアピン）
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale：Montgomery-Åsberg うつ病評価尺度
MAO	Mono amine oxidase：モノアミンオキシダーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version：ICH 国際医薬用語集日本語版
M.I.N.I.	Mini-International Neuropsychiatric Interview：精神疾患簡易構造化面接法
MITT	Modified intention-to-treat
MMRM	Mixed-effect Models for Repeated Measures：反復測定混合効果モデル
MRA	Magnetic resonance angiography：磁気共鳴血管造影
MRI	Magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像法
MRT_{inf}	Mean residence time from the time of dosing up to infinity with extrapolation of the terminal phase：時間 0 から無限時間まで外挿した平均体内滞留時間
MRT_{last}	Mean residence time from the time of dosing to the last measurable concentration：時間 0 から濃度定量可能最終時点までの平均体内滞留時間
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
OC	Observed cases：欠測値を補完しない観測データ
PKAS	Pharmacokinetics analysis set：薬物動態解析対象集団
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index：ピッツバーグ睡眠質問票
PT	Preferred term：基本語
QOL	Quality of life：生活の質
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate Bazett：Bazett の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate Fridericia：Fridericia の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
SAF	Safety analysis set：安全性解析対象集団
SAS	Simpson-Angus Scale：Simpson-Angus 評価尺度
SD	Standard deviation：標準偏差
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey：健康関連 QOL を測定するための調査票
SOC	System organ class：器官別大分類
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life：消失半減期
T-Bil	Total bilirubin：総ビリルビン
TG	Triglycerides：トリグリセリド
t_{max}	Time of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
TSH	Thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
UA	Uric acid：尿酸
XR 錠	Extended release 錠：徐放性製剤
YMRS	Young Mania Rating Scale：ヤング躁病評価尺度

2.7.6.1　食事の影響試験［CL-0003］（添付資料番号 5.3.1.1-1）

2.7.6.1.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　　試験方法の概略

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>標題</td><td>FK949E 臨床薬物動態試験 -FK949E の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討-</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>1 施設（日本）</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>2009 年 6 月～2009 年 8 月</td></tr>
<tr><td>開発フェーズ</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>非高齢健康成人男性を対象に FK949E 錠（クエチアピン徐放性製剤）50 mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を 6 群 3 用法 3 時期のクロスオーバー法にて検討する。また，安全性について検討する。</td></tr>
<tr><td>デザイン</td><td>非盲検ランダム化 6 群 3 用法 3 時期クロスオーバー</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>非高齢健康成人男性（20～45 歳）</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>24 例
【設定根拠】FK949E 錠の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討に十分と思われる被験者数として，実施可能性も考慮し，24 例を総被験者数として設定した。</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>FK949E 錠 50 mg</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〔投与量・投与方法〕
空腹時又は食後（低脂肪食並びに高脂肪食）10 分以内に FK949E 錠 50 mg 1 錠を単回経口投与した。更に，休薬期間後に食事条件を変えて同様に単回経口投与した。
〔投与期間〕
第 1 期，第 2 期，第 3 期に空腹時又は食後に単回投与した。
<table>
<tr><td></td><td>第 1 期
投与</td><td>休薬期間</td><td>第 2 期
投与</td><td>休薬期間</td><td>第 3 期
投与</td></tr>
<tr><td>A 群
（n=4）</td><td>空腹時</td><td rowspan="6">7 日以上</td><td>低脂肪食</td><td rowspan="6">7 日以上</td><td>高脂肪食</td></tr>
<tr><td>B 群
（n=4）</td><td>空腹時</td><td>高脂肪食</td><td>低脂肪食</td></tr>
<tr><td>C 群
（n=4）</td><td>低脂肪食</td><td>空腹時</td><td>高脂肪食</td></tr>
<tr><td>D 群
（n=4）</td><td>低脂肪食</td><td>高脂肪食</td><td>空腹時</td></tr>
<tr><td>E 群
（n=4）</td><td>高脂肪食</td><td>低脂肪食</td><td>空腹時</td></tr>
<tr><td>F 群
（n=4）</td><td>高脂肪食</td><td>空腹時</td><td>低脂肪食</td></tr>
</table>
被験者 24 名を上記の投与順序［6 群（A から F）］のいずれかにランダムに割り付け，各被験者に，投与日の 9 時 00 分（目安），FK949E 錠 50 mg 1 錠を水 150 mL とともに経口投与した。なお，第 1 期投与と第 2 期投与の間（第 1 期治験薬投与日の翌日～第 2 期治験薬投与日の前日），並びに，第 2 期投与と第 3 期投与の間（第 2 期治験薬投与日の翌日～第 3 期治験薬投与日の前日）に 7 日以上の休薬期間を設けた。

食事条件は以下のとおり。
　空腹時：投与前日の夕食以降絶食下に経口投与した。
　食　後：食後 10 分以内（食事は 20 分以内に終了した）に経口投与した。
なお，治験薬を投与する直前の食事は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号）」別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下，後発医薬品ガイドライン）を参考に，高脂肪食（900 kcal 以</td></tr>
</table>

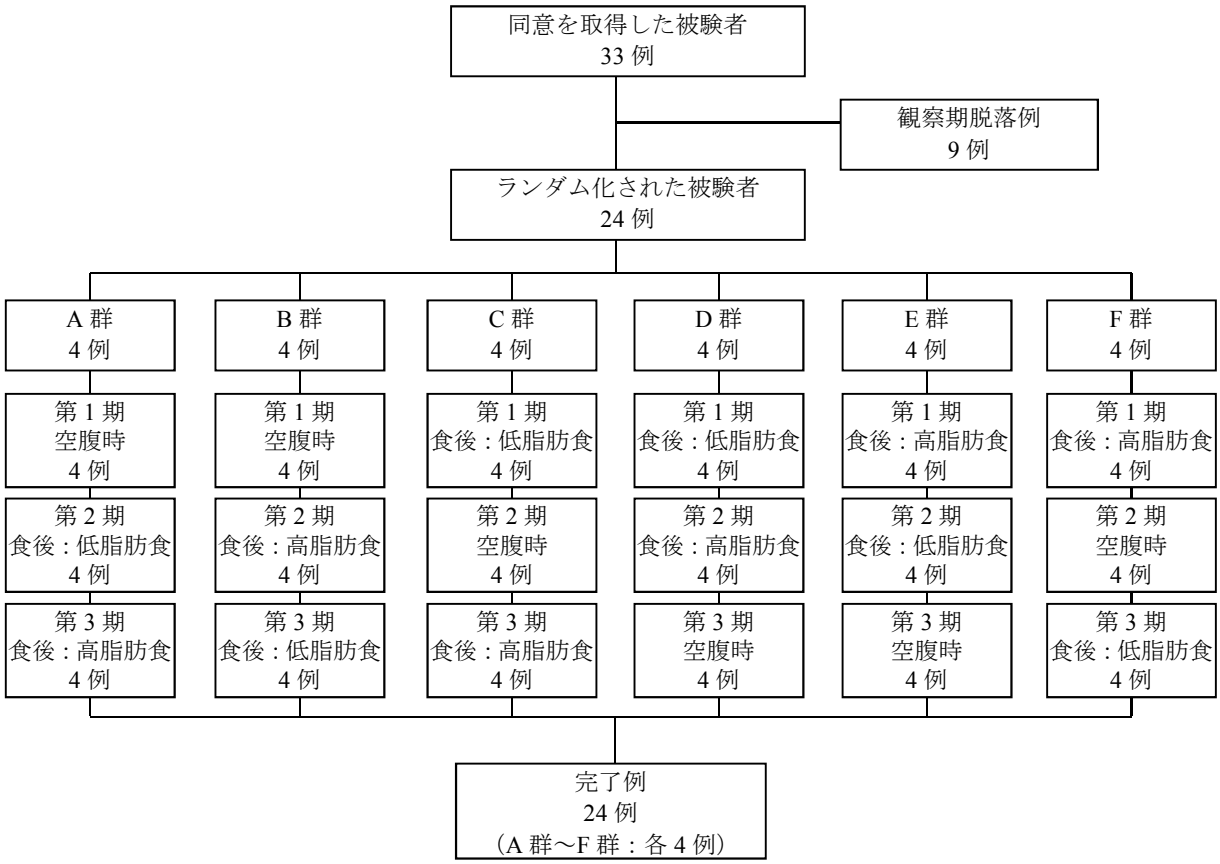
項目	内容
	上かつ総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 35%以上），低脂肪食（700 kcal 以下かつ総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 20%以下）を目安とした。 【投与量の設定根拠】　通常は臨床用量付近で実施することが望ましいが，海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0118］において 50 mg から 400 mg まで投与したときの C_{max}，AUC の線形性が確認されており，食事の影響の評価に問題ないものと考え，海外で実施された健康成人を対象とした試験（海外食事の影響試験［D1444C0003］）で忍容性が確認された 50 mg を用量として設定した。なお，海外で実施された臨床試験（試験番号 D1448C00013）において，投与量を 0 mg/日から 50 mg/日に増量した翌日に実施した起立性変化の評価において有害事象の発現がみられたため，50 mg 投与における安全性を確保するよう投与開始時刻，検査時刻，検査内容並びに被験者が遵守すべき事項を設定した。 【投与間隔の設定根拠】　休薬期間は，後発医薬品ガイドラインに記載されているように，消失半減期の 5 倍以上の時間をおけば十分と考えられた。海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0118］の結果より，FK949E 錠（50～400 mg の用量範囲で単回投与（空腹時並びに高脂肪食）したとき）の消失半減期は平均 5.40～7.10 時間であったことから，休薬期間として 27.0～35.5 時間（すなわち約 2 日）程度が必要と考えられた。しかしながら，FK949E 錠の主な有害事象として鎮静，傾眠等の中枢性作用も予想されることから，被験者の安全性を考慮し十分な休薬期間を設けることとし，7 日以上と設定した。
観察・検査の項目と時期	1．薬物動態 ・血漿中未変化体濃度（更に以下のパラメータを算出：C_{max}，t_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last}，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F，MRT_{inf} 及び MRT_{last}）採血時点は以下のとおりとした：各投与時期の治験薬投与前及び投与後 1，2，4，6，8，10，12，14，24，36，48 時間 2．安全性： ・有害事象 ・バイタルサイン（腋窩体温，臥位血圧，臥位脈拍数） ・12 誘導心電図 ・臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査） 【有害事象と治験薬との関連性】 有害事象と治験薬との関連性は「否定できる」，「関連あるかもしれない」，「多分（おそらく）関連あり」の 3 段階で判定し，「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，副作用と定義した。

2.7.6.1.2　被験者の内訳及び解析対象集団

本試験の被験者構成を図 2.7.6.1-1 に示した。33 例から同意を取得し，このうち 24 例が A 群から F 群の 6 群にランダム化され，治験薬が投与された。全被験者が第 1 期から第 3 期までの投与を完了し，投与中止となった被験者はいなかった。

24 例の全被験者を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団の対象とした。

図 2.7.6.1-1　　被験者構成



Source：CL-0003（5.3.1.1-1）表 12.1.1，表 12.1.3，表 12.1.4

2.7.6.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団（24 例）の主な被験者背景を表 2.7.6.1-2 に示した。年齢の平均値（SD）は 26.8（5.18）歳であり，BMI の平均値（SD）は 22.01（2.432）kg/m^2 であった。

表 2.7.6.1-2　　主な被験者背景

項目	平均値 (SD)	最小値～最大値
年齢（歳）（同意取得時）	26.8 (5.18)	22～41
身長（cm）	170.48 (5.087)	161.9～183.5
体重（kg）（スクリーニング時）	64.00 (7.482)	50.2～77.7
BMI（kg/m^2）	22.01 (2.432)	17.8～26.1

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団（24 例）

Source：CL-0003（5.3.1.1-1）表 12.1.7

2.7.6.1.4 治験薬の曝露

治験担当医師及び治験協力者が被験者の服薬に立会い，治験薬が服薬されたことを確認した。

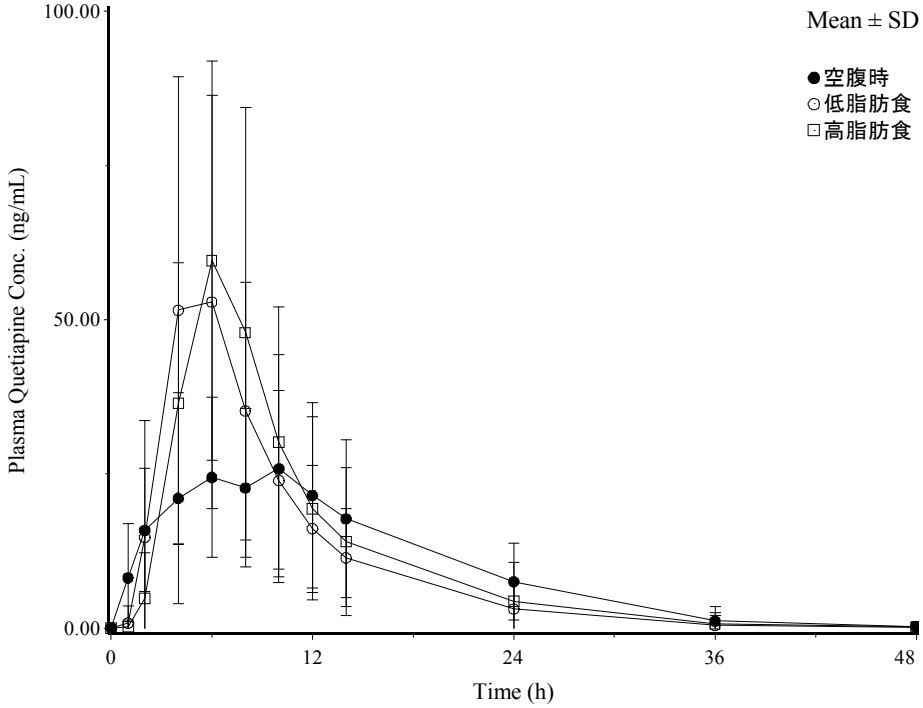
2.7.6.1.5 薬物動態

2.7.6.1.5.1 薬物動態パラメータ

平均血漿中未変化体濃度－時間曲線を図 2.7.6.1-2 に示した。食後投与（低脂肪食，高脂肪食）の血漿中未変化体濃度の平均値は空腹時投与に比べて高く，各被験者でみても血漿中未変化体濃度は食後投与（低脂肪食，高脂肪食）の方がおおむね高かった。

空腹時投与及び食後投与（低脂肪食，高脂肪食）の血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-3 に示した。各投与条件（空腹時，低脂肪食，高脂肪食）における血漿中未変化体の C_{max} の平均値（SD）は，それぞれ 33.03（17.72）ng/mL，62.39（38.17）ng/mL，70.18（32.56）ng/mL であり，同様に，AUC_{last} の平均値（SD）は，それぞれ 423.64（283.23）ng･h/mL，455.47（308.97）ng･h/mL，496.78（334.14）ng･h/mL であった。C_{max} 及び AUC_{last} のいずれも，空腹時投与に比べ高脂肪食で最も高い値を示し，次いで低脂肪食が高かった。t_{max} は空腹時投与に比べ低脂肪食，高脂肪食でやや短縮し，$t_{1/2}$ はやや短かった。

図 2.7.6.1-2　　平均血漿中未変化体濃度－時間曲線



●：空腹時投与（n=24），○：低脂肪食･食後投与（n=24），□：高脂肪食･食後投与（n=24）
Source：CL-0003（5.3.1.1-1）図 12.2.2

表 2.7.6.1-3　　血漿中未変化体の薬物動態パラメータの平均値（SD）

薬物動態パラメータ	空腹時 (n=24) [a]	低脂肪食 (n=24)	高脂肪食 (n=24)
C_{max} (ng/mL)	33.03 (17.72)	62.39 (38.17)	70.18 (32.56)
t_{max} (h)	8.0 (4.9)	5.2 (2.0)	6.0 (1.4)
AUC_{inf} (ng･h/mL)	465.50 (291.69)	485.36 (312.45)	528.26 (339.10)
AUC_{last} (ng･h/mL)	423.64 (283.23)	455.47 (308.97)	496.78 (334.14)
k_{el} (1/h)	0.1108 (0.0362)	0.1631 (0.0623)	0.1530 (0.0509)
$t_{1/2}$ (h)	6.8 (1.7)	4.8 (1.7)	5.0 (1.7)
CL/F (L/h)	140.12 (65.11)	140.18 (78.84)	124.18 (62.49)
MRT_{inf} (h)	13.8 (2.8)	9.4 (1.8)	10.3 (2.3)
MRT_{last} (h)	11.3 (3.0)	8.1 (1.7)	8.9 (2.2)

a：AUC_{inf}，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F 及び MRT_{inf} は，消失相が特定できなかった 2 例を除く 22 例で算出
Source：CL-0003（5.3.1.1-1）表 12.2.2

2.7.6.1.5.2　食事の影響の検討

C_{max} 及び AUC_{last} の空腹時投与に対する食後投与（低脂肪食及び高脂肪食）の幾何平均比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.1-4 に示した。C_{max} の幾何平均比は低脂肪食及び高脂肪食でそれぞれ 1.817 及び 2.140 であり，同様に AUC_{last} ではそれぞれ 1.062 及び 1.179 であった。低脂肪食の AUC_{last} を除いて 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲外であり，FK949E 錠投与時の血漿中未変化体の薬物動態には食事の影響が認められた。

表 2.7.6.1-4　　食事の影響の検討（主要評価）

パラメータ	比較	幾何平均比 [a]	90%信頼区間
C_{max}	低脂肪食 vs 空腹時	1.817	(1.598, 2.066)
	高脂肪食 vs 空腹時	2.140	(1.882, 2.434)
AUC_{last}	低脂肪食 vs 空腹時	1.062	(0.938, 1.203)
	高脂肪食 vs 空腹時	1.179	(1.041, 1.336)

a：食後投与／空腹時投与，n=24
Source：CL-0003（5.3.1.1-1）表 12.2.3

C_{max} 及び AUC_{last} 以外の薬物動態パラメータについて，空腹時投与に対する食後投与（低脂肪食及び高脂肪食）の幾何平均比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.1-5 に示した。$t_{1/2}$，MRT_{inf}，MRT_{last} についても食事（低脂肪食及び高脂肪食）の影響が認められた。一方，AUC_{inf} 及び CL/F の幾何平均比の 90%信頼区間は，低脂肪食及び高脂肪食のいずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。t_{max} について，空腹時投与に対する食後投与（低脂肪食及び高脂肪食）の変化率及び 90%信頼区間を表 2.7.6.1-6 に示した。食後投与（低脂肪食，高脂肪食）の t_{max} は空腹時に比べてそれぞれ約 35%及び約 25%短縮した。

表 2.7.6.1-5　　食事の影響の検討（副次評価，t_{max} 以外）

パラメータ	比較	幾何平均比 [a]	90%信頼区間
AUC_{inf}	低脂肪食 vs 空腹時	1.002	(0.887, 1.131)
	高脂肪食 vs 空腹時	1.106	(0.980, 1.249)
$t_{1/2}$	低脂肪食 vs 空腹時	0.696	(0.606, 0.799)
	高脂肪食 vs 空腹時	0.731	(0.637, 0.840)
CL/F	低脂肪食 vs 空腹時	0.998	(0.884, 1.127)
	高脂肪食 vs 空腹時	0.904	(0.801, 1.020)
MRT_{inf}	低脂肪食 vs 空腹時	0.691	(0.630, 0.758)
	高脂肪食 vs 空腹時	0.748	(0.681, 0.820)
MRT_{last}	低脂肪食 vs 空腹時	0.725	(0.657, 0.799)
	高脂肪食 vs 空腹時	0.794	(0.720, 0.876)

a：食後投与／空腹時投与，n=22（MRT_{last} は n=24）

Source：CL-0003（5.3.1.1-1）表 12.2.4

表 2.7.6.1-6　　食事の影響の検討（副次評価：t_{max}）

パラメータ [a]	比較	最小二乗平均の変化率	90%信頼区間
t_{max}	（低脂肪食－空腹時投与）/ 空腹時投与	−0.354	(−0.542, −0.166)
	（高脂肪食－空腹時投与）/ 空腹時投与	−0.250	(−0.438, −0.062)

a：平均値の差の推定値（n=24）

Source：CL-0003（5.3.1.1-1）表 12.2.5

2.7.6.1.6　安全性

2.7.6.1.6.1　有害事象

有害事象の要約

有害事象の発現状況の要約を表 2.7.6.1-7 に示した。有害事象は全体で 24 例中 6 例（25.0%）に 6 件みられ，空腹時で 3 例（12.5%）に 3 件，低脂肪食で 1 例（4.2%）に 1 件，高脂肪食で 2 例（8.3%）に 2 件みられた。このうち，治験薬との関連性が否定されたのは，空腹時に発現した有害事象 1 件（皮膚裂傷）であり，その他はいずれも関連性が否定されない有害事象（副作用）であった。なお，有害事象の発現はいずれも 1 例に 1 件のみであり，同一被験者において異なる投与条件下で複数の有害事象が認められることはなかった。死亡，その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.1-7　　有害事象の要約

	全体	空腹時	低脂肪食	高脂肪食
安全性解析対象例	24	24	24	24
有害事象	6 (25.0%)	3 (12.5%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)
副作用	5 (20.8%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0

発現例数（発現率）

Source：CL-0003（5.3.1.1-1）表 12.3.1

有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.1-8 及び表 2.7.6.1-9 に示した。最も多くみられた有害事象は傾眠であり，空腹時 2 例，低脂肪食 1 例の計 3 例にみられた。その他に，皮膚裂傷が空腹時の 1 例に，異常感，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が高脂肪食の各 1 例にみられた。有害事象は軽度が 4 例，中等度が 2 例であり，いずれも非重篤で，無処置又は適切な処置により回復した。中等度と判定された 2 例のうち，皮膚裂傷の 1 例は偶発的外傷と判断され治験薬との関連性が否定された。また，もう 1 例の異常感は気分不良を訴えた事象であり，事象発現から 15 分後に無処置で回復した。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が発現した被験者では，その他の肝機能パラメータに異常値は認められなかった。

表 2.7.6.1-8　　すべての有害事象

MedDRA/J version 12.0 **器官別大分類** 基本語	全体	空腹時	低脂肪食	高脂肪食
全身障害および投与局所様態	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
異常感	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
傷害，中毒および処置合併症	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0
皮膚裂傷	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0
臨床検査	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
神経系障害	3 (12.5%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0
傾眠	3 (12.5%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0

発現例数（発現率）

Source：CL-0003（5.3.1.1-1）表 12.3.3

表 2.7.6.1-9　　すべての副作用

MedDRA/J version 12.0 **器官別大分類** 基本語	全体	空腹時	低脂肪食	高脂肪食
全身障害および投与局所様態	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
異常感	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
臨床検査	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
神経系障害	3 (12.5%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0
傾眠	3 (12.5%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0

発現例数（発現率）

Source：CL-0003（5.3.1.1-1）表 12.3.4

2.7.6.1.6.2　臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学検査において，投与後 48 時間の平均値が投与前日に比べ 20%以上変動した項目は，総ビリルビン及びクレアチンキナーゼであった。総ビリルビンの平均値は投与前日に比べ空腹時で 35.8%，低脂肪食で 27.9%，高脂肪食で 22.5%の増加がみられ，クレアチンキナーゼの平均値は投与前日に比べ空腹時で 26.9%，低脂肪食で 26.2%，高脂肪食で 22.5%の減少が

みられた。しかし，総ビリルビン及びクレアチンキナーゼで治験担当医師の判定により異常変動とされた被験者はいなかった。その他の臨床検査値では，投与前後で大きな変動のみられた項目はなく，本試験の臨床検査では，臨床上問題となる所見はみられなかった。

2.7.6.1.6.3　バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧の平均値において，投与開始後に低下する傾向がみられた。平均値は投与後 6 時間に最も低下し，収縮期血圧は投与前日に比べ空腹時で 7.1%，低脂肪食で 9.5%，高脂肪食で 9.7%，同様に拡張期血圧は空腹時で 16.5%，低脂肪食で 19.7%，高脂肪食で 19.9%低下した。その後，投与後 48 時間には，収縮期血圧，拡張期血圧のいずれも投与前日と同レベルまで回復しており，治験担当医師の判定で異常変動とされた被験者はいなかった。なお，血圧低下が最大となった時期（投与後 6 時間）は，各投与条件下での t_{max}（5.2～8.0 h）とほぼ同時期であった。脈拍数及び体温の平均値の推移に一定の傾向はみられなかった。

2.7.6.1.6.4　心電図所見

12 誘導心電図所見に異常はみられなかった。

2.7.6.1.7　結論

- 非高齢健康成人男性に FK949E 錠 50 mg を単回経口投与したとき，血漿中未変化体の薬物動態には食事の影響が認められた。C_{max} 及び AUC_{last} のいずれも，空腹時投与に比べ高脂肪食で最も高い値を示し，次いで低脂肪食が高かった。$t_{1/2}$，MRT_{inf}，MRT_{last} についても食事（低脂肪食及び高脂肪食）の影響が認められた。また，低脂肪食及び高脂肪食の t_{max} は空腹時投与に比べてそれぞれ約 35%及び約 25%短縮した。
- 有害事象は全体で 24 例中 6 例（25.0%）に 6 件みられ，空腹時で 3 例（12.5%）に 3 件，低脂肪食で 1 例（4.2%）に 1 件，高脂肪食で 2 例（8.3%）に 2 件みられた。これらの有害事象のうち，治験薬との関連性が否定されたのは，空腹時に発現した有害事象 1 件（皮膚裂傷）であり，その他はいずれも副作用とされた。死亡，その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。最も多くみられた有害事象は傾眠であり，空腹時 2 例，低脂肪食 1 例の計 3 例にみられた。
- 臨床検査値の平均値において，総ビリルビン増加及びクレアチンキナーゼ減少がみられた。バイタルサインでは，収縮期血圧，拡張期血圧の平均値が投与開始後に低下する傾向がみられた。
- 海外の臨床試験又はクエチアピン即放錠でこれまでに認められた安全性プロフィールと特記すべき違いはなく，安全性に大きな問題はなかった。

2.7.6.2 海外薬物動態比較試験［D1444C00001］（添付資料番号 5.3.1.1-2）

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　　試験方法の概略

項目	内容
標題	クエチアピン XR 錠及び IR 錠の薬物動態を比較する非盲検ランダム化 5 期クロスオーバー薬物動態試験
実施医療機関	1 施設（米国）
実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
開発フェーズ	第 I 相
目的	クエチアピン XR 錠と IR 錠の単回投与時の薬物動態を比較する。
デザイン	非盲検，ランダム化，5 期クロスオーバー試験
対象	DSM-IV で精神障害（統合失調症，統合失調感情障害，双極性障害）と診断された患者（18～45 歳）
目標被験者数	12 例（薬物動態解析対象として）
使用薬剤	クエチアピン XR 錠 400 mg の 3 種の剤形（XR-F, XR-T, XR-S），クエチアピン XR 錠 50 mg（XR-T） XR-F：fast release profile，XR-T：target release profile，XR-S：slow release profile クエチアピン IR 錠 100 mg，200 mg
用法・用量	漸増期： −2 日目：クエチアピン IR 錠 100 mg を 1 日 1 回（夕） −1 日目：クエチアピン IR 錠 100 mg を 1 日 2 回（朝・夕） 第 1 期，第 2 期，第 3 期，第 4 期： 1～2 日目：クエチアピン IR 錠 200 mg を 1 日 2 回（朝・夕） 3 日目：クエチアピン XR 錠 400 mg[a] 又はクエチアピン IR 錠 200 mg × 2 を 1 日 1 回（朝） 第 5 期： 1 日目：クエチアピン XR 錠 50 mg（XR-T）を 1 日 1 回（朝） ▲：クエチアピン IR 錠 200 mg を 1 日 2 回 ●：クエチアピン XR 錠 400 mg[a] 又はクエチアピン IR 錠 200 mg × 2 を 1 日 1 回 ○：クエチアピン XR 錠 50 mg（XR-T）を 1 日 1 回 △：クエチアピン IR 錠 100 mg を 1 日 1 回（−2 日目）又は 1 日 2 回（−1 日目） a：クエチアピン XR 錠 400 mg の 3 種の剤形（XR-F，XR-T，XR-S）のいずれか
観察・検査の項目と時期	・薬物動態パラメータ（血漿中未変化体濃度，血漿中代謝物[a]濃度） a：7-水酸化体（M2），*S*-酸化体（M4），*N*-脱アルキル体（M5） ・有害事象 ・臨床検査 ・バイタルサイン ・12 誘導心電図 ・身体所見 【有害事象と治験薬との関連性】 有害事象と治験薬との関連性は「関連なし」又は「関連あり」の 2 段階で判定し，「関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。

治験期間（日）																					
Wash out	漸増期		第 1 期				第 2 期				第 3 期				第 4 期				第 5 期		
（2 日間）	−2	−1	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3
−	△	△	▲	▲	●	−	▲	▲	●	−	▲	▲	●	−	▲	▲	●	−	○	−	−

2.7.6.2.2 被験者の内訳及び解析対象集団

18 例が本試験に組み入れられ，治験薬が投与された。18 例中 15 例が試験を完了し，3 例が中止された。中止理由は，1 例が同意の撤回，1 例が中止基準（好中球数低値）に該当したため，1 例が除外基準（糖尿病の疑い）に抵触したためであった。治験薬が投与された 18 例全例が安全性解析対象集団とされ，中止例の 3 例及び服薬不順守の 1 例を除く 14 例が薬物動態解析対象集団とされた。

2.7.6.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の 18 例では，全例が男性であり，人種は黒人が 15 例（83.3%），ヒスパニック，アジア人，ペルシャ人が各 1 例（5.6%）で，平均年齢（範囲）は 34.7 歳（18～45 歳）であった。病型別では，統合失調症 17 例（94.4%），統合失調感情障害 1 例（5.6%）であった。また，薬物動態解析対象集団の 14 例では，全例が男性であり，人種は黒人が 12 例（85.7%），ヒスパニック，アジア人が各 1 例（7.1%）で，平均年齢（範囲）は 35.9 歳（18～45 歳）であった。

2.7.6.2.4 治験薬の曝露

治験薬が投与された 18 例のうち 3 例で投与が中止された。中止時期は，2 例が第 1 期，1 例が第 2 期であった。

2.7.6.2.5 薬物動態

薬物動態解析対象集団の 14 例から得られた，クエチアピン XR 錠及び IR 錠投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-2 及び図 2.7.6.2-1 に示した。なお，クエチアピン XR 錠の 3 種の剤形（XR-F，XR-T，XR-S）は，XR-T の溶出速度に対して XR-F は 10%速く，XR-S は 10%遅くなるように設計された製剤であった。

クエチアピン XR 錠 400 mg（XR-F, XR-T, XR-S）と IR 錠 200 mg × 2 投与時の薬物動態パラメータを比較すると，C_{max} の幾何平均値は IR 錠が最も高く，XR 錠は IR 錠の約 50%又はそれ以下であり，XR-F，XR-T，XR-S の順に高かった。t_{max} の中央値は IR 錠が 1 h と最も早く，次いで XR-F（4 h），XR-T 及び XR-S（ともに 6 h）の順に早かった。AUC_{24h} の幾何平均値は IR 錠と XR 錠で大きな違いはなく，幾何平均比（XR 錠/IR 錠）の 90%信頼区間は XR 錠の 3 剤形のいずれも 0.80～1.25 の範囲内にあった。$t_{1/2}$ の平均値はいずれの剤形でもほぼ一定であった。XR 錠 400 mg の 3 剤形のうち XR-T が IR 錠 200 mg × 2 に最も近似した薬物動態を示すことが示唆された。

クエチアピン XR 錠 400 mg（XR-T）と XR 錠 50 mg（XR-T）を比較すると，C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値はいずれも投与量に比例して増加し，t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の平均値に違いはなかった。

クエチアピン代謝物（M2，M4，M5）について，クエチアピン XR 錠 400 mg（XR-F，XR-T，XR-S）と IR 錠 200 mg × 2 投与時の薬物動態パラメータを比較すると，XR 錠 400 mg の 3 剤形のうち XR-T が IR 錠 200 mg× 2 に最も近似した薬物動態を示すことが示唆された。クエチアピン XR 錠 400 mg（XR-T）と IR 錠 200 mg × 2 の比較では，各代謝物の C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値は IR 錠に比べて XR 錠（XR-T）でそれぞれ 37%～61%及び 14%～18%低かった。t_{max} の中央値は IR 錠で 1～2 h であり，XR 錠（XR-T）で 6～7 h であった。$t_{1/2}$ の平均値は XR 錠（XR-T）と IR 錠の間で大きな違いはなかったが，M2 及び M4（6～8 h）に比べ M5（約 12 h）が長かった。

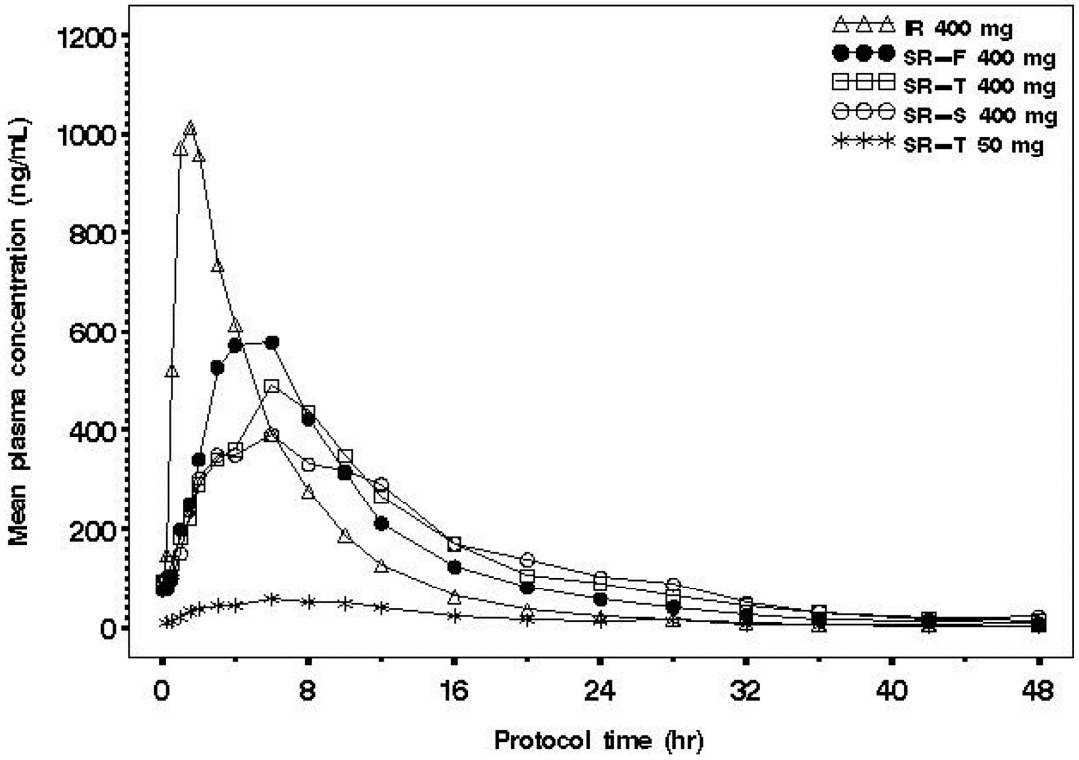
表 2.7.6.2-2　　クエチアピン XR 錠及び IR 錠の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		IR 錠 200 mg × 2 (n=17)	XR-F 400 mg (n=15)	XR-T 400 mg (n=15)	XR-S 400 mg (n=17)	XR-T 50 mg (n=15)
C_{max} (ng/mL)	例数	14	14	14	14	14
	幾何平均	1270.384	652.457	518.201	447.755	62.017
	変動係数（%）	52.954	42.236	53.096	33.789	39.322
	幾何平均比 [a]（90%信頼区間）	—	0.51 (0.41, 0.65)	0.41 (0.34, 0.49)	0.35 (0.30, 0.42)	—
t_{max} (h)	例数	14	14	14	14	14
	中央値	1.000	4.000	6.000	6.000	6.000
	最小値	0.50	1.93	2.03	2.00	2.00
	最大値	2.00	8.00	8.00	12.02	28.00
AUC_{24h} (ng･h/mL)	例数	14	14	14	14	14
	幾何平均値	5363.339	5628.922	5346.867	5172.719	691.545
	変動係数（%）	72.258	50.192	60.391	54.302	65.286
	幾何平均比 [a]（90%信頼区間）	—	1.05 (0.91, 1.21)	1.00 (0.87, 1.14)	0.96 (0.85, 1.09)	—
$t_{1/2}$ (h)	例数	12	12	12	12	12
	平均値	6.547	6.716	7.119	7.285	7.469
	標準偏差	1.4679	2.7498	1.7037	2.0351	1.3162
CL/F (L/h)	例数	14	14	14	14	14
	平均値	92.250	79.509	87.602	87.075	85.701
	標準偏差	68.5725	42.3903	57.1107	45.8388	55.0241

a：IR 錠 200 mg × 2 に対する幾何平均比

Source：D1444C00001（5.3.1.1-2）Table 11.2.1.1，Table 11.2.3.1.1，Table 11.2.3.2.1，Table 11.2.3.3.1

図 2.7.6.2-1　　クエチアピン XR 錠及び IR 錠の血漿中未変化体濃度



Source：D1444C00001（5.3.1.1-2）Figure 11.2.2.2.1

2.7.6.2.6　安全性

2.7.6.2.6.1　有害事象

有害事象の要約

安全性解析対象集団 18 例の有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-3 に示した。治験薬投与期間に，18 例中 14 例（77.8%）に 45 件の有害事象が認められ，副作用は 6 例（33.3%）に 15 件認められた。死亡例及び中止に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は，治験薬投与期間の発現はなかったが，治験薬投与後に 1 例で発現した。治験薬投与期間に発現した有害事象の程度はすべて軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.2-3　　有害事象の発現状況

	治験薬投与前 (n=18)	治験薬投与期間 (n=18)	治験薬投与後 (n=18)
有害事象	6 (33.3%)	14 (77.8%)	2 (11.1%)
副作用	2 (11.1%)	6 (33.3%)	0
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (5.6%)
中止に至った有害事象	0	0	0

発現例数（発現率）

Source：D1444C00001（5.3.1.1-2）Table 11.3.2.1

治験薬投与期間の投与期別の有害事象の一覧を表 2.7.6.2-4 に示した。器官別大分類でみると，XR-T 50 mg 投与期を除く 4 つの投与期の発現状況に大きな違いはなかった。試験期間を通じて最も多く発現した有害事象は頭痛であり，治験薬投与期間の各投与期で 1～4 例に認められたが，その多くは 1 日で回復するような一過性のものであった。このほかに，治験薬投与期間を通じて 2 例以上に発現した有害事象は鎮静，咽喉頭疼痛，口内乾燥，疲労，不眠症，浮動性めまいであった。浮動性めまいは IR 錠投与期，XR-F 400 mg 投与期で各 1 例に発現したが，いずれも体位変換時の心拍数増加と関連するものであり，治験薬との関連性ありと判断された。

治験薬投与期間の投与期別の副作用を器官別大分類でみると，神経系障害の副作用の発現率が高く，IR 錠投与期と XR 錠 400 mg 投与期で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.2-4　　すべての有害事象（投与期別）

MedDRA [a] **器官別大分類** 基本語		IR 錠 200 mg×2 投与期 (n=17)	XR-F 400 mg 投与期 (n=15)	XR-T 400 mg 投与期 (n=15)	XR-S 400 mg 投与期 (n=17)	XR-T 50 mg 投与期 (n=15)
Any adverse events	**全有害事象**	8 (47.1%)	6 (40.0%)	7 (46.7%)	6 (35.3%)	1 (6.7%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	5 (29.4%)	5 (33.3%)	1 (6.7%)	4 (23.5%)	1 (6.7%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (5.9%)	1 (6.7%)	0	0	0
Headache	頭痛	3 (17.6%)	4 (26.7%)	1 (6.7%)	2 (11.8%)	1 (6.7%)
Sedation	鎮静	2 (11.8%)	1 (6.7%)	0	2 (11.8%)	0
Psychiatric disorders	**精神障害**	1 (5.9%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	1 (5.9%)	1 (6.7%)
Anxiety	不安	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (5.9%)	1 (6.7%)
Insomnia	不眠症	1 (5.9%)	0	1 (6.7%)	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	0	1 (6.7%)	2 (13.3%)	1 (5.9%)	0
Chills	悪寒	0	0	1 (6.7%)	0	0
Fatigue	疲労	0	0	1 (6.7%)	1 (5.9%)	0
Pain	疼痛	0	1 (6.7%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器，胸郭および縦隔障害**	1 (5.9%)	0	2 (13.3%)	1 (5.9%)	0
Nasal congestion	鼻閉	1 (5.9%)	0	0	1 (5.9%)	0
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0	0	2 (13.3%)	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (5.9%)	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	1 (5.9%)	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	1 (6.7%)	1 (5.9%)	0
Dyspepsia	消化不良	0	1 (6.7%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	1 (5.9%)	0	0	1 (5.9%)	0
Back pain	背部痛	1 (5.9%)	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	0	0	0	1 (5.9%)	0

発現例数（発現率）

a：日本語訳は MedDRA/J version 18.0 を参考にした。

Source：D1444C00001（5.3.1.1-2）Table 11.3.2.2.2

重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.2-5 に示した。1 例で治験薬最終投与の 25 日後に統合失調症の悪化が認められ入院したが，処置なく発現 11 日後に回復した。治験薬との関連性は否定された。

表 2.7.6.2-5　　重篤な有害事象一覧

症例番号	年齢／性別 人種	事象名 （MedDRA [a]）	事象名 （医師記載）	重篤度 分類	転帰	治験薬の処置	治験薬との関連性
002/0104	30 歳／男性 黒人	Schizophrenia 統合失調症	Worsening of schizophrenia 統合失調症の悪化	入院	回復	なし （治験薬最終投与 25 日後発現）	なし

a：日本語訳は MedDRA/J version 18.0 を参考にした。

Source：D1444C00001（5.3.1.1-2）Table 11.3.4.2.2

2.7.6.2.6.2　臨床検査値

臨床検査について臨床的に問題となる変動はなかった。

2.7.6.2.6.3　バイタルサイン

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について問題となる変動はなかった。

2.7.6.2.6.4　心電図所見

心電図について臨床的に問題となる変動はなかった。

2.7.6.2.7　結論

統合失調症患者（統合失調感情障害を含む）17 例を対象に，クエチアピン XR 400 mg 錠の 3 種の剤形（XR-F，XR-T，XR-S），XR 50 mg 錠及び IR 錠（200 mg 錠を 2 錠）を 5 期クロスオーバー法により投与し，各 XR 400 mg 錠の血漿中未変化体及び代謝物（M2，M4 及び M5）の薬物動態パラメータを IR 錠と比較した。

血漿中未変化体について, XR 400 mg 錠の 3 剤形は, いずれも IR 錠に比べ C_{max} は半分程度低く，t_{max} は 4～6 時間と長くなっており，徐放剤の特徴を反映する結果が得られた。また，3 剤形の間で比較すると，C_{max} 低下及び t_{max} 延長の程度はどちらも XR-F が最も小さく，XR-T，XR-S の順番で大きくなっており，*in vitro* 溶出試験での結果と一致した。$t_{1/2}$ は剤形によらず一定であった。3 剤形のうち XR-T が IR 錠（1 日 2 回投与）に最も近似した薬物動態を示すことが示唆された。

安全性については，死亡例，有害事象による中止例はなかったが，投与終了後に 1 例で重篤な有害事象（統合失調症の悪化）がみられた。全投与期間を通じて 18 例中 14 例（77.8%）に有害事象が発現し，治験薬投与期間の主な有害事象は頭痛，鎮静，咽喉頭疼痛，口内乾燥，疲労，不眠症，浮動性めまいであったが，すべて IR 錠で認められた事象であり，安全性に問題はなかった。

2.7.6.3 海外食事の影響試験［D1444C00003］（添付資料番号 5.3.1.1-3）

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　　試験方法の概略

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>標題</td><td>健康成人及び精神障害患者における XR 錠の薬物動態に対する軽食摂取の影響を検討する試験</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>1 施設（ドイツ）</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月</td></tr>
<tr><td>開発フェーズ</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>クエチアピン XR 錠の定常状態における薬物動態に対する軽食摂取の影響を，健康成人及び精神障害患者において検討する</td></tr>
<tr><td>デザイン</td><td>非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>Cohort A：健康成人（18～45 歳）
Cohort B：DSM-IV で精神障害（統合失調症，統合失調感情障害，双極性障害）と診断された患者（18～45 歳）</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>Cohort A：24 例（解析対象として 18 例）
Cohort B：16 例（解析対象として 12 例）</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>Cohort A：クエチアピン XR 錠 50 mg
Cohort B：クエチアピン XR 錠 300 mg</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>・Cohort A：クエチアピン XR 錠 50 mg を 1 日 1 回投与（朝）
・Cohort B：クエチアピン XR 錠 300 mg を 1 日 1 回投与（朝）

いずれも食事条件を以下のようにクロスオーバーした
LN 群；第 1 期：軽食摂取後投与，第 2 期：空腹時投与
NL 群；第 1 期：空腹時投与，第 2 期：軽食摂取後投与
<table>
<tr><td rowspan="2">投与群</td><td rowspan="2">投与量</td><td rowspan="2">食事条件</td><td>前観察期</td><td colspan="3">第 1 期</td><td colspan="3">第 2 期</td></tr>
<tr><td>–2～–1 日目</td><td>1 日目</td><td>2 日目</td><td>3 日目</td><td>4 日目</td><td>5 日目</td><td>6 日目</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Cohort A</td><td rowspan="2">50 mg</td><td>LN 群</td><td rowspan="2">–</td><td>★</td><td>★</td><td>★</td><td>☆</td><td>☆</td><td>☆</td></tr>
<tr><td>NL 群</td><td>☆</td><td>☆</td><td>☆</td><td>★</td><td>★</td><td>★</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Cohort B</td><td rowspan="2">300 mg</td><td>LN 群</td><td rowspan="2">抗精神病薬の Washout</td><td>★</td><td>★</td><td>★</td><td>☆</td><td>☆</td><td>☆</td></tr>
<tr><td>NL 群</td><td>☆</td><td>☆</td><td>☆</td><td>★</td><td>★</td><td>★</td></tr>
</table>
★：軽食（約 300 kcal）摂取後投与，☆：空腹時投与</td></tr>
<tr><td>観察・検査の項目と時期</td><td>・薬物動態パラメータ（血漿中未変化体濃度，血漿中代謝物 [a] 濃度）
a：7-水酸化体（M2），S-酸化体（M4），N-脱アルキル体（M5）
・有害事象
・臨床検査
・バイタルサイン
・12 誘導心電図
・身体所見

【有害事象と治験薬との関連性】
有害事象と治験薬との関連性は「関連なし」又は「関連あり」の 2 段階で判定し，「関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。</td></tr>
</table>

2.7.6.3.2 被験者の内訳及び解析対象集団

Cohort A には 20 例の健康成人が組み入れられ，その全例に治験薬が投与された。Cohort B には精神障害患者 14 例が組み入れられ，同意の撤回のため治験薬が投与されなかった 1 例を除き，13

例に治験薬が投与された。治験薬が投与された Cohort A の 20 例及び Cohort B の 13 例は，いずれも治験を完了し，全例が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

2.7.6.3.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

Cohort A の 20 例のうち，性別は男性 14 例，女性 6 例であった。人種は全例が白人で，平均年齢（SD）は 33.8（6.1）歳，平均体重（SD）は 76.6（12.1）kg であった。また，Cohort B で治験薬が投与された 13 例のうち，性別は男性 11 例，女性 2 例で，人種は 1 例以外すべて白人で，平均年齢（SD）は 32.2（7.0） 歳，平均体重（SD）は 91.3（18.3）kg であった。病型別では，統合失調症 11 例，統合失調感情障害 1 例，双極性障害 1 例であった。

2.7.6.3.4 治験薬の曝露

治験担当医師の管理下で，治験薬が服薬されたことを確認した。

2.7.6.3.5 薬物動態

健康成人 20 例及び精神障害患者 13 例におけるクエチアピン XR 錠投与時の定常状態における血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-2 に示した。

血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC の幾何平均を用いて軽食摂食時/空腹時の比を算出した結果，健康成人（XR 錠 50 mg 投与）ではそれぞれ 1.09 及び 1.03 であり，同様に，精神障害患者（XR 錠 300 mg 投与）では 0.97 及び 0.95 であった。各パラメータの 90%信頼区間はすべて 0.80～1.25 の範囲内にあり，健康成人及び精神障害患者のいずれも軽食摂取（約 300 kcal）による C_{max} 及び AUC への影響を認めなかった。

3 種のクエチアピン代謝物（M2，M4，M5）について薬物動態を検討した結果，C_{max} 及び AUC から算出した曝露量は，M4 > M5 > M2 の順に大きかった。各代謝物の t_{max} はすべて未変化体と同程度で，$t_{1/2}$ については，M2 及び M4 は未変化体と同程度であったが，M5 は，ウォッシュアウト期間が不十分なため $t_{1/2}$ の算出ができず不明であった。なお，代謝物の薬物動態に対して軽食摂取の影響は認められなかった。

表 2.7.6.3-2　　クエチアピン XR 錠投与時の血漿中未変化体のバイオアベイラビリティ

薬物動態パラメータ	健康成人（50 mg/日）		精神障害患者（300 mg/日）	
	空腹時	軽食摂取後	空腹時	軽食摂取後
AUC (ng･h/mL)				
例数	20	20	13	13
幾何平均[a]（95%信頼区間）	442.8 (419.7, 467.1)	457.1 (433.3, 482.3)	2906 (2771, 3049)	2764 (2635, 2900)
平均比[b]（90%信頼区間）	1.03 (0.97, 1.10)		0.95 (0.90, 1.01)	
C_{max} (ng/mL)				
例数	20	20	13	13
幾何平均[a]（95%信頼区間）	38.1 (34.8, 41.8)	41.4 (37.8, 45.4)	243 (215, 273)	235 (208, 265)
平均比[b]（90%信頼区間）	1.09 (0.97, 1.21)		0.97 (0.84, 1.11)	

a：薬物動態パラメータを対数変換した分散分析による最小二乗平均
b：比（食後／空腹時）
Source：D1444C00003（5.3.1.1-3）Table 11.2.1.1-5

2.7.6.3.6　安全性

2.7.6.3.6.1　有害事象

有害事象の要約

健康成人 20 例及び精神障害患者 13 例における有害事象の発現状況をそれぞれ表 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-4 に示した。死亡例，重篤な有害事象，有害事象による中止例は両群ともなかった。前観察期間を含め健康成人では 20 例に 84 件，精神障害患者では 13 例に 165 件の有害事象が発現し，このうち，各群それぞれ 81 件及び 134 件の有害事象が副作用と判定された。

表 2.7.6.3-3　　有害事象発現状況（健康成人）

	前観察期 (n=20)		空腹時投与 (n=20)		食後投与 (n=20)		後観察期 (n=20)		全体 (n=20)	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
有害事象	2	2	17	46	17	36	0	0	20	84
副作用	1	1	17	46	16	34	0	0	20	81

Source：D1444C00003（5.3.1.1-3）Table 11.3.2-1

表 2.7.6.3-4　　有害事象発現状況（精神障害患者）

	前観察期 (n=13)		空腹時投与 (n=13)		食後投与 (n=13)		後観察期 (n=13)		全体 (n=13)	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
有害事象	12	33	13	67	13	65	0	0	13	165
副作用	3	7	13	64	13	63	0	0	13	134

Source：D1444C00003（5.3.1.1-3）Table 11.3.2-2

健康成人及び精神障害患者における有害事象一覧をそれぞれ表 2.7.6.3-5 及び表 2.7.6.3-6 に示した。主な有害事象は，傾眠（健康成人 19 例［95%］，患者 13 例［100%］）及び頻脈（健康成人 0 例，患者 13 例［100%］）であり，傾眠は，健康成人及び精神障害患者のほとんどの症例で治験薬投与 1 日目にみられた。頻脈は精神障害患者にのみ認められた。なお，主に健康成人で鼻出血が

多く発現したが（健康成人 10 例［50%］，患者 1 例［7.7%］），健康成人の治験薬投与期間中は施設内の湿度が低かったことが影響したと考えられた。

重症度は，多くの有害事象が軽度であったが，傾眠については中等度もみられた。高度の有害事象として，失神が健康成人の 1 例でみられたが，精神障害患者ではみられなかった。

表 2.7.6.3-5　　すべての有害事象（健康成人）

MedDRA [a] 器官別大分類 基本語		前観察期 (n=20)	空腹時投与 (n=20)	食後投与 (n=20)	後観察期 (n=20)	全体 (n=20)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
Palpitations	動悸	0	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
Eye disorders	眼障害	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	2 (10.0%)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	1 (5.0%)	0	0	0	1 (5.0%)
Ocular discomfort	眼部不快感	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	2 (10.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.0%)
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (15.0%)	5 (25.0%)	0	5 (25.0%)
Chills	悪寒	0	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
Fatigue	疲労	0	3 (15.0%)	4 (20.0%)	0	4 (20.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)	0	2 (10.0%)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)	0	2 (10.0%)
Investigations	臨床検査	0	2 (10.0%)	1 (5.0%)	0	3 (15.0%)
Blood pressure orthostatic abnormal	起立血圧異常	0	2 (10.0%)	1 (5.0%)	0	3 (15.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.0%)
Musculoskeletal discomfort	骨格筋不快感	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	15 (75.0%)	9 (45.0%)	0	19 (95.0%)
Disturbance in attention	注意力障害	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	2 (10.0%)
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (10.0%)	0	0	2 (10.0%)
Headache	頭痛	0	2 (10.0%)	0	0	2 (10.0%)
Somnolence	傾眠	0	13 (65.0%)	9 (45.0%)	0	19 (95.0%)
Syncope	失神	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.0%)
Insomnia	不眠症	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.0%)
Respiratory,thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	5 (25.0%)	8 (40.0%)	0	10 (50.0%)
Epistaxis	鼻出血	0	5 (25.0%)	8 (40.0%)	0	10 (50.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.0%)
Erythema	紅斑	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.0%)

発現例数（発現率）

a：日本語訳は MedDRA/J version 18.0 を参考にした。

Source：D1444C00003（5.3.1.1-3）Table 11.3.2-3

表 2.7.6.3-6　　すべての有害事象（精神障害患者）

MedDRA [a] 器官別大分類 基本語		前観察期 (n=13)	空腹時投与 (n=13)	食後投与 (n=13)	後観察期 (n=13)	全体 (n=13)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)
Neutropenia	好中球減少症	0	0	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	4 (30.8%)	12 (92.3%)	13 (100.0%)	0	13 (100.0%)
Tachycardia	頻脈	4 (30.8%)	12 (92.3%)	13 (100.0%)	0	13 (100.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (7.7%)	2 (15.4%)	3 (23.1%)	0	6 (46.2%)
Abdominal pain	腹痛	0	0	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)
Constipation	便秘	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	2 (15.4%)
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (7.7%)	0	0	1 (7.7%)
Lip haemorrhage	口唇出血	0	1 (7.7%)	0	0	1 (7.7%)
Nausea	悪心	0	0	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (15.4%)	3 (23.1%)	6 (46.2%)	0	8 (61.5%)
Fatigue	疲労	1 (7.7%)	2 (15.4%)	6 (46.2%)	0	7 (53.8%)
Mucosal dryness	粘膜乾燥	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	2 (15.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	2 (15.4%)
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	1 (7.7%)	0	0	1 (7.7%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (7.7%)	0	0	0	1 (7.7%)
Investigations	臨床検査	2 (15.4%)	0	0	0	2 (15.4%)
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	2 (15.4%)	0	0	0	2 (15.4%)
Monocyte count increased	単球数増加	1 (7.7%)	0	0	0	1 (7.7%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (7.7%)	0	0	0	1 (7.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (23.1%)	12 (92.3%)	8 (61.5%)	0	13 (100.0%)
Disturbance in attention	注意力障害	0	0	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (7.7%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	0	4 (30.8%)
Headache	頭痛	3 (23.1%)	3 (23.1%)	0	0	6 (46.2%)
Somnolence	傾眠	0	10 (76.9%)	8 (61.5%)	0	13 (100.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	8 (61.5%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	0	9 (69.2%)
Delusion	妄想	0	0	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)
Delusional disorder, persecutory type	妄想性障害，被害型	0	0	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)
Insomnia	不眠症	1 (7.7%)	0	0	0	1 (7.7%)
Sleep disorder	睡眠障害	8 (61.5%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	9 (69.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)
Exanthem	発疹	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)
Vascular disorders	血管障害	4 (30.8%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)	0	6 (46.2%)
Hypertension	高血圧	3 (23.1%)	1 (7.7%)	0	0	3 (23.1%)
Hypotension	低血圧	1 (7.7%)	3 (23.1%)	1 (7.7%)	0	3 (23.1%)

発現例数（発現率）

a：日本語訳は MedDRA/J version 18.0 を参考にした。

Source：D1444C00003（5.3.1.1-3）Table 11.3.2-4

2.7.6.3.6.2　臨床検査値

臨床検査について臨床的に問題となる変動はなかった。

2.7.6.3.6.3　バイタルサイン

バイタルサインについては，投与 1 日目にのみ，健康成人 3 例で起立血圧異常が認められたものの，精神障害患者では異常はなく，他の項目に問題となる変動もなかった。

2.7.6.3.6.4　心電図所見

心電図について臨床的に問題となる変動はなかった。

2.7.6.3.7　結論

空腹時投与と軽食摂取後投与の 2 つの条件下でクエチアピン XR 錠を投与し，定常状態における血漿中未変化体の薬物動態に対する食事（約 300 kcal の軽食）の影響を検討した結果，健康成人（XR 錠 50 mg 投与）及び精神障害患者（XR 錠 300 mg 投与）のいずれにおいても，C_{max} 及び AUC に違いはなく，軽食摂取による薬物動態への影響を認めなかった。

クエチアピン代謝物について，C_{max} 及び AUC から算出した生体内曝露量は，M4 > M5 > M2 の順に大きかった。また，各代謝物の薬物動態に対する軽食摂取の影響を認めなかった。

安全性面では，健康成人（50 mg/日）及び精神障害患者（300 mg/日）のいずれにおいても，未知の有害事象はみられず，クエチアピン IR 錠でこれまでに認められた安全性プロフィールと違いはなかった。

2.7.6.4　製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］（添付資料番号 5.3.1.2-3）

2.7.6.4.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　　試験方法の概略

項目	内容
標題	FK949E 第 I 相試験 -大うつ病性障害患者を対象とした FK949E 錠 50 mg と FK949E 錠 150 mg の薬物動態の比較-
実施医療機関	1 施設（日本）
実施期間	2012 年 3 月～2012 年 6 月
開発フェーズ	第 I 相
目的	非高齢成人大うつ病性障害患者を対象として，2×2 クロスオーバー法にて FK949E 錠 50 mg と FK949E 錠 150 mg の薬物動態を比較する。併せて安全性について検討する。
デザイン	非盲検無作為化 2×2 クロスオーバー試験
対象	非高齢成人大うつ病性障害患者（20～64 歳）
目標被験者数	第 1 群（FK949E 錠 50 mg 投与先行群）：男性 4 例，女性 4 例 第 2 群（FK949E 錠 150 mg 投与先行群）：男性 4 例，女性 4 例 【設定根拠】　FK949E 錠 50 mg と FK949E 錠 150 mg の薬物動態の比較を行うための薬物動態及び安全性の検討が可能な症例数として設定した。
使用薬剤	FK949E 錠 50 mg，150 mg
用法・用量	〔投与量〕 第 1 群（FK949E 錠 50 mg 投与先行群）：3 日目以降の投与量として 150 mg/日 1，2 日目：FK949E 錠 50 mg　1 錠（50 mg/日） 3～6 日目：FK949E 錠 50 mg　3 錠（150 mg/日） 7～10 日目：FK949E 錠 150 mg　1 錠（150 mg/日） 第 2 群（FK949E 錠 150 mg 投与先行群）：3 日目以降の投与量として 150 mg/日 1，2 日目：FK949E 錠 50 mg　1 錠（50 mg/日） 3～6 日目：FK949E 錠 150 mg　1 錠（150 mg/日） 7～10 日目：FK949E 錠 50 mg　3 錠（150 mg/日） 〔投与方法〕 下記の表に従い，FK949E 錠（50 mg 又は 150 mg）を 1 日 1 回朝，水 150 mL とともに空腹時経口投与した。なお，投与時間は 10 時 00 分を目安とした。朝食は 7 時 30 分（目安）より 30 分以内に摂取し，食後 2 時間以上（10 時 00 分を目安とした）経過した後に治験薬を投与した。なお，第 6，10 日は朝食を摂取せずに治験薬を投与した。 〔投与期間〕 10 日間 【投与量の設定根拠】　本剤は 1 回 50 mg を 1 日 1 回経口投与から開始した後，維持量として 150 mg から 300 mg を 1 日 1 回経口投与する用法･用量を想定しており，FK949E 錠 50 mg 及び FK949E 錠 150 mg が混在して処方される可能性がある。このことから，両剤の薬物動態を比較する用量として 150 mg/日を設定した。 【投与期間の設定根拠】　第 I 相試験［CL-0009］において，本剤を漸増法により投与したときの最終投与量において反復投与開始後，速やかに定常状態に達すると考えられたことから，漸増後 4 日間の投与期間とした。

	第 1，2 日	第 3～6 日	第 7～10 日
第 1 群	FK949E 錠 50 mg 1 錠	FK949E 錠 50 mg 3 錠	FK949E 錠 150 mg 1 錠
第 2 群	FK949E 錠 50 mg 1 錠	FK949E 錠 150 mg 1 錠	FK949E 錠 50 mg 3 錠

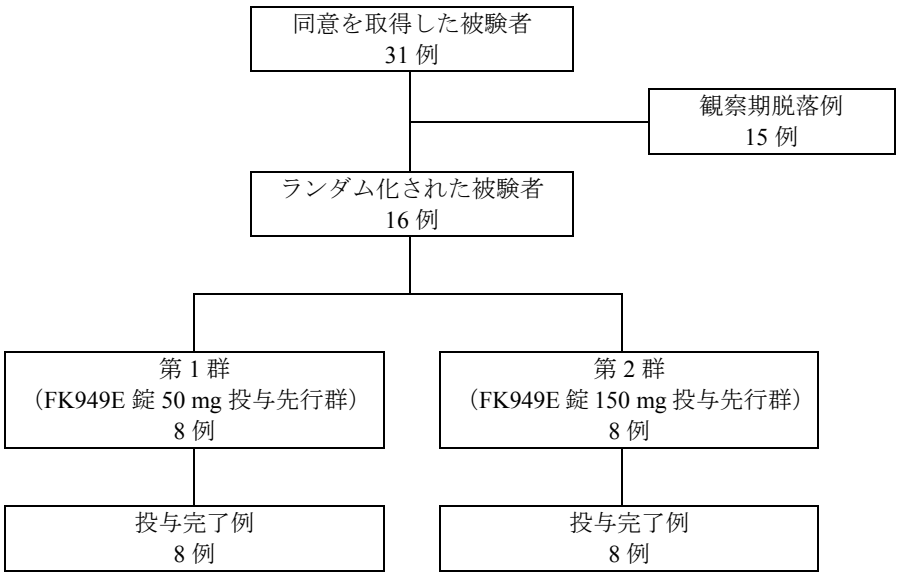
項目	内容
観察・検査の項目と時期	1．薬物動態 ・血漿中未変化体濃度：C_{max}，C_{trough}，t_{max}，AUC_{24h}，$t_{1/2}$及び CL/F ・血漿中代謝物[a]濃度：C_{max}，C_{trough}，t_{max}，AUC_{24h}及び $t_{1/2}$ a：*N*-脱アルキル-7-水酸化体（M1），7-水酸化体（M2），*S*-酸化体（M4），*N*-脱アルキル体（M5） 2．安全性 ・有害事象 ・バイタルサイン［腋窩体温，血圧・脈拍数（臥位）］ ・標準 12 誘導心電図 ・QT/QTc 評価 ・臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査） 【有害事象と治験薬との関連性】 有害事象と治験薬との関連性は「否定できる」，「関連あるかもしれない」，「多分（おそらく）関連あり」の 3 段階で判定し，「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，副作用と定義した。

2.7.6.4.2 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験の被験者構成を図 2.7.6.4-1 に示した。31 例から同意が取得され，このうち 16 例がランダム化された。第 1 群（FK949E 錠 50 mg 投与先行群）及び第 2 群（FK949E 錠 150 mg 投与先行群）のそれぞれ 8 例に治験薬が投与された。投与中止例はなかった。

治験薬が投与された全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

図 2.7.6.4-1　　被験者構成



Source：CL-0006（5.3.1.2-3）表 12.1.1，表 12.1.3，表 12.1.4

2.7.6.4.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

主な被験者背景を表 2.7.6.4-2 に示した。第 1 群では，男女の割合は同じ（各 4 例）であり，年齢の平均値（SD）は 26.6（5.48）歳，BMI の平均値（SD）は 20.59（2.509）kg/m^2 であった。また，第 2 群では，男女の割合は同じ（各 4 例）であり，年齢の平均値（SD）は 36.6（9.66）歳，BMI の平均値（SD）は 22.36（2.713）kg/m^2 であった。第 1 群と第 2 群の合計については，男女の割合は同じ（各 8 例）であり，年齢の平均値（SD）は 31.6（9.18）歳，BMI の平均値（SD）は 21.48（2.685）kg/m^2 であった。

表 2.7.6.4-2　　主な被験者背景

項目		第 1 群（FK949E 錠 50 mg 投与先行群）(n=8) [a]	第 2 群（FK949E 錠 150 mg 投与先行群）(n=8) [a]	合計 (n=16) [a]
性別	男性	4 (50.0%)	4 (50.0%)	8 (50.0%)
	女性	4 (50.0%)	4 (50.0%)	8 (50.0%)
既往症の有無	なし	8 (100.0%)	8 (100.0%)	16 (100.0%)
	あり	0	0	0
合併症の有無	なし	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)
	あり	7 (87.5%)	8 (100.0%)	15 (93.8%)
年齢（歳）（同意取得時）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	26.6 (5.48) 27.0 20～35	36.6 (9.66) 34.5 24～55	31.6 (9.18) 30.5 20～55
体重（kg）（スクリーニング時）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	55.29 (9.042) 53.50 46.0～69.9	62.73 (15.959) 62.35 43.3～84.5	59.01 (13.106) 58.90 43.3～84.5
BMI（kg/m^2）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	20.59 (2.509) 20.10 17.6～24.7	22.36 (2.713) 22.15 17.7～26.3	21.48 (2.685) 21.40 17.6～26.3

a：安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団

例数（割合）

Source：CL-0006（5.3.1.2-3）表 12.1.8，表 12.1.9

2.7.6.4.4 治験薬の曝露

いずれの症例も治験薬投与を完了しており，投与中止例はなかった。

2.7.6.4.5 薬物動態

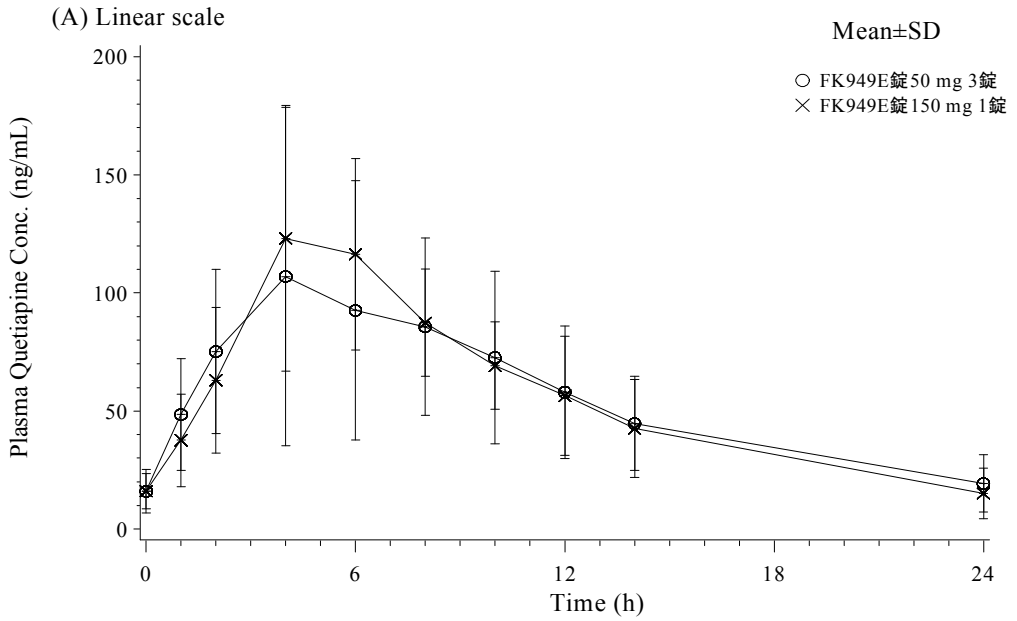
2.7.6.4.5.1 血漿中未変化体濃度

血漿中未変化体について, FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時及び FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時の平均濃度推移を図 2.7.6.4-2 に示し，薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-3 に示した。なお，採血時期は投与後 24 時間までとした。

FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時及び FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時の血漿中未変化体の C_{max} の平均値（SD）は，それぞれ 119.35（65.16）ng/mL 及び 139.32（48.85）ng/mL であり，AUC_{24h} の平均値（SD）は，それぞれ 1338.94（565.99）ng･h/mL 及び 1343.41（290.64）ng･h/mL であった。FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時に比べ，FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時の C_{max} が約 20%高かったが，濃度推移のパターンに大きな違いはなかった。t_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値については，FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時と FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時で大きな違いはなかった。

なお，血漿中未変化体トラフ濃度について，FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時及び FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時の各 4 日間の推移をみると，いずれの投与時でも 4 日間で大きな変動はなかった。

図 2.7.6.4-2　　平均血漿中未変化体濃度推移



Source：CL-0006（5.3.1.2-3）図 12.2.11

表 2.7.6.4-3　　血漿中未変化体の薬物動態パラメータの平均値（SD）

薬物動態パラメータ	FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時 (n=16)	FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時 (n=16) [a]
C_{max} (ng/mL)	119.35 (65.16)	139.32 (48.85)
t_{max} (h)	5.4 (2.4)	6.0 (2.7)
AUC_{24h} (ng･h/mL)	1338.94 (565.99)	1343.41 (290.64)
$t_{1/2}$ (h)	8.2 (4.0)	5.9 (1.2)
CL/F (L/h)	124.92 (34.12)	116.63 (26.24)

a：$t_{1/2}$ では n=14

Source：CL-0006（5.3.1.2-3）表 12.2.6

2.7.6.4.5.2　血漿中代謝物濃度

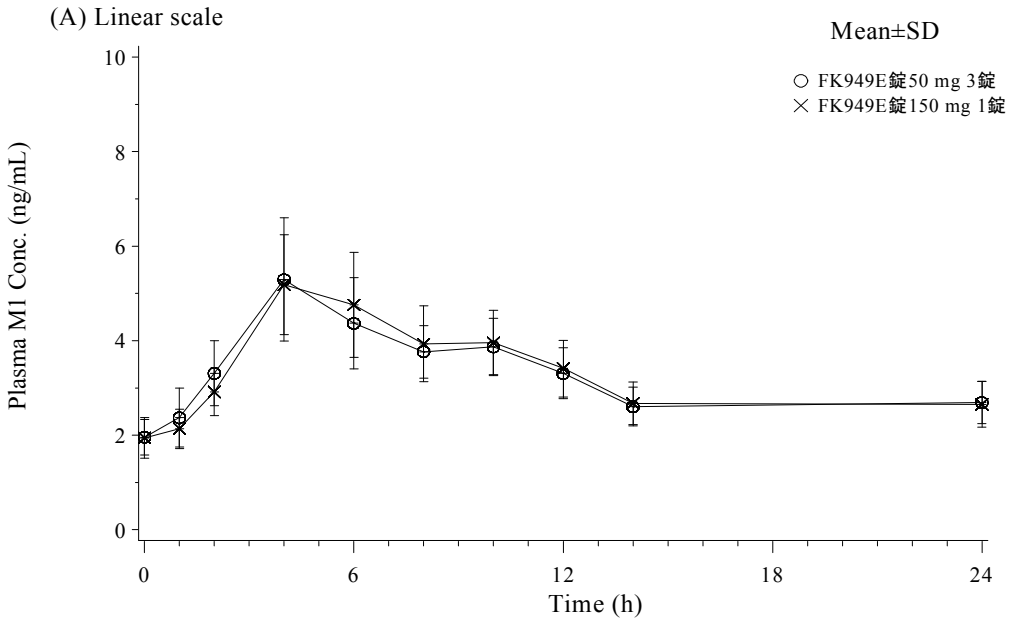
代謝物（M1，M2，M4，M5）について，FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時及び FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時の平均血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.4-3，図 2.7.6.4-4，図 2.7.6.4-5，図 2.7.6.4-6 に示し，薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.4-4，表 2.7.6.4-5，表 2.7.6.4-6，表 2.7.6.4-7 に示した。なお，採血時期は投与後 24 時間までとした。

FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時及び FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時の各代謝物の C_{max} の平均値（SD）は，M1 で 5.32（1.28）ng/mL 及び 5.42（1.09）ng/mL，M2 で 7.47（1.91）ng/mL 及び 9.12（3.44）ng/mL，M4 で 156.97（53.10）ng/mL 及び 172.09（54.16）ng/mL，M5 で 49.43（12.06）ng/mL 及び 53.41（11.99）ng/mL であった。FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時及び FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時の各代謝物の AUC_{24h} の平均値（SD）は，M1 で 78.27（12.10）ng･h/mL 及び 78.91（11.20）ng･h/mL，M2 で 100.28（33.26）ng･h/mL 及び 103.45（36.75）ng･h/mL，M4 で 1632.38（336.61）ng･h/mL 及び 1640.50（231.52）ng･h/mL，M5 で 778.66（143.98）ng･h/mL 及び 796.08（140.13）ng･h/mL であった。M2 の C_{max} では，FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時に比べ，FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時がわずかに高かったが，いずれの代謝物でも濃度推移のパターンに大きな違いはなかった。

t_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値については，いずれの代謝物でも FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時と FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時で大きな違いはなかった。なお，M1 の $t_{1/2}$ については，消失相の正確な評価の難しい症例が多かったため，参考値として扱うこととした。

なお，各代謝物の血漿中トラフ濃度について，FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時及び FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時の各 4 日間の推移をみると，いずれの投与時でも 4 日間で大きな変動はなかった。

図 2.7.6.4-3　　平均血漿中 M1 濃度推移



Source：CL-0006（5.3.1.2-3）図 12.2.12

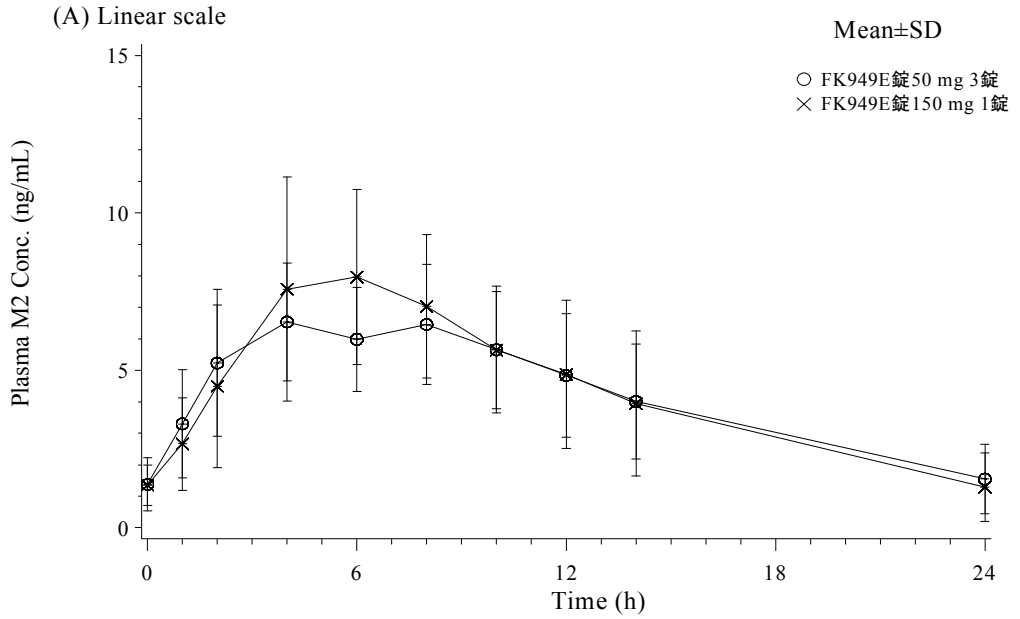
表 2.7.6.4-4　　血漿中 M1 の薬物動態パラメータの平均値（SD）

薬物動態パラメータ	FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時 (n=16) [a]	FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時 (n=16) [b]
C_{max} (ng/mL)	5.32 (1.28)	5.42 (1.09)
t_{max} (h)	4.4 (1.1)	4.9 (1.0)
AUC_{24h} (ng･h/mL)	78.27 (12.10)	78.91 (11.20)
$t_{1/2}$ (h)	24.1 (5.0)	25.5 (9.2)

a：$t_{1/2}$ では n=13，b：$t_{1/2}$ では n=14

Source：CL-0006（5.3.1.2-3）表 12.2.7

図 2.7.6.4-4　　平均血漿中 M2 濃度推移



Source：CL-0006（5.3.1.2-3）図 12.2.13

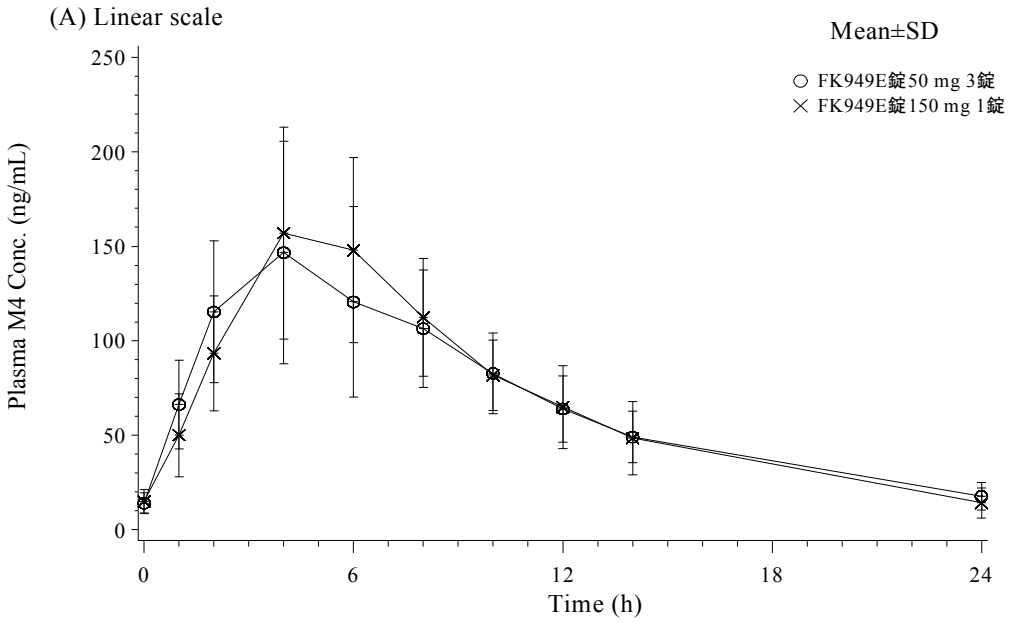
表 2.7.6.4-5　　血漿中 M2 の薬物動態パラメータの平均値（SD）

薬物動態パラメータ	FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時 (n=16)	FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時 (n=16) [a]
C_{max} (ng/mL)	7.47 (1.91)	9.12 (3.44)
t_{max} (h)	5.8 (2.5)	6.5 (2.8)
AUC_{24h} (ng･h/mL)	100.28 (33.26)	103.45 (36.75)
$t_{1/2}$ (h)	7.2 (2.5)	5.8 (1.5)

a：$t_{1/2}$ では n=14

Source：CL-0006（5.3.1.2-3）表 12.2.8

図 2.7.6.4-5　　平均血漿中 M4 濃度推移



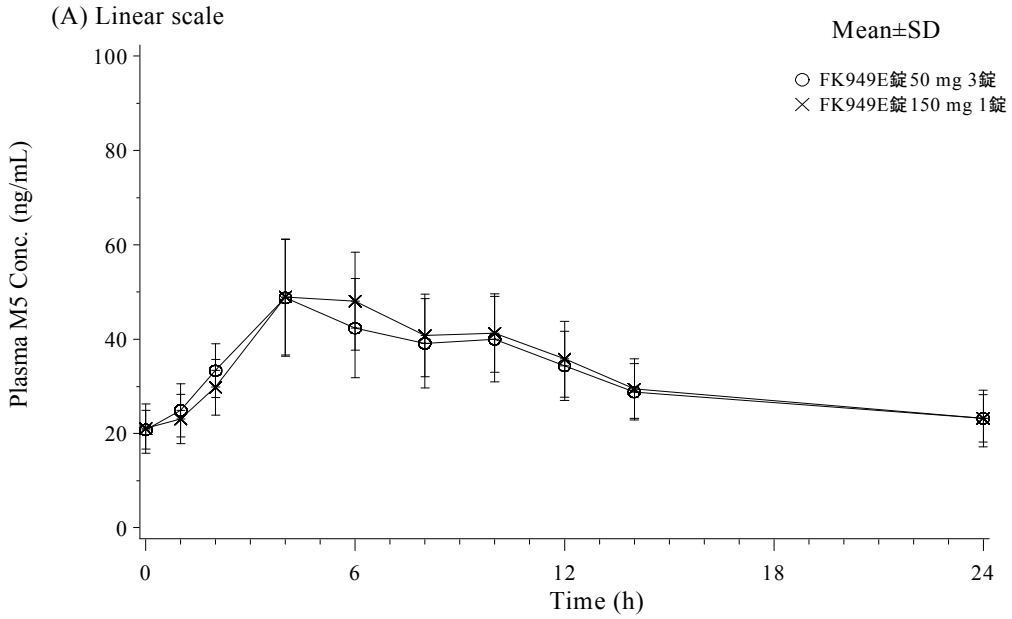
Source：CL-0006（5.3.1.2-3）図 12.2.14

表 2.7.6.4-6　　血漿中 M4 の薬物動態パラメータの平均値（SD）

薬物動態パラメータ	FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時 (n=16)	FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時 (n=16)
C_{max} (ng/mL)	156.97 (53.10)	172.09 (54.16)
t_{max} (h)	4.3 (1.9)	4.5 (1.4)
AUC_{24h} (ng･h/mL)	1632.38 (336.61)	1640.50 (231.52)
$t_{1/2}$ (h)	7.0 (3.1)	5.4 (1.3)

Source：CL-0006（5.3.1.2-3）表 12.2.9

図 2.7.6.4-6　　平均血漿中 M5 濃度推移



Source：CL-0006（5.3.1.2-3）図 12.2.15

表 2.7.6.4-7　　血漿中 M5 の薬物動態パラメータの平均値（SD）

薬物動態パラメータ	FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時 (n=16)	FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時 (n=16)
C_{max} (ng/mL)	49.43 (12.06)	53.41 (11.99)
t_{max} (h)	5.1 (2.5)	5.1 (1.6)
AUC_{24h} (ng･h/mL)	778.66 (143.98)	796.08 (140.13)
$t_{1/2}$ (h)	24.9 (14.2)	21.0 (11.3)

Source：CL-0006（5.3.1.2-3）表 12.2.10

2.7.6.4.5.3　FK949E 錠 50 mg と FK949E 錠 150 mg の薬物動態の比較

FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時に対する FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時の未変化体の C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.4-8 に示した。C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.215（1.027, 1.437）及び 1.045（0.948, 1.152）であった。C_{max} は FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時に比べ FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時に約 20%高かったが，AUC_{24h} では両者で同程度であった。

表 2.7.6.4-8　　FK949E 錠 50 mg と FK949E 錠 150 mg の薬物動態の比較

パラメータ	比較	幾何平均比	90%信頼区間
C_{max}	FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時／FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時	1.215	(1.027, 1.437)
AUC_{24h}	FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時／FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時	1.045	(0.948, 1.152)

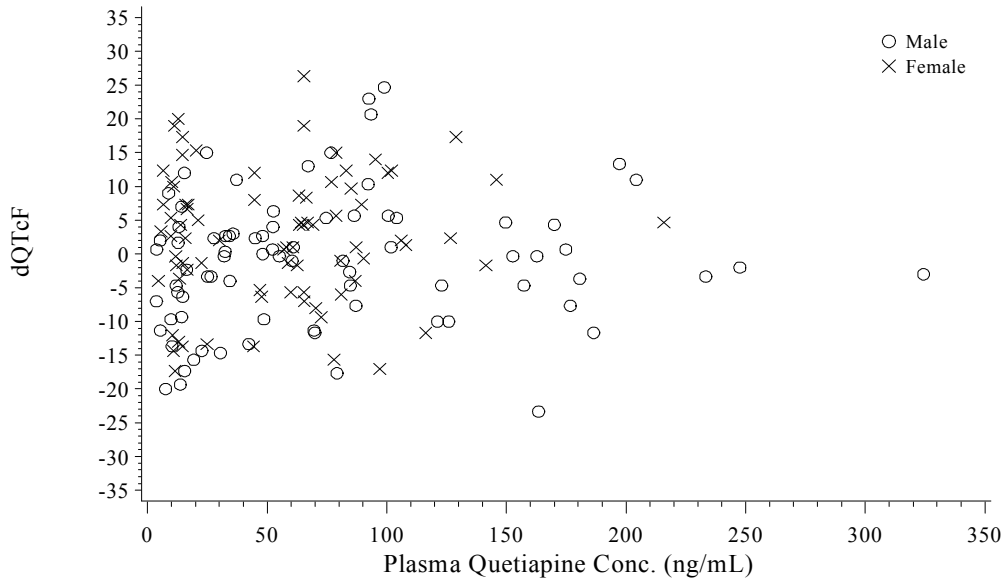
Source：CL-0006（5.3.1.2-3）表 12.2.16

2.7.6.4.5.4　血漿中濃度と QT/QTc 間隔との関係

クエチアピンの血漿中濃度が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を探索的に評価した。RR 間隔で補正した QT 間隔（以後，QTc 間隔）について，治験薬投与開始前の同一時間からの変化量（dQTc）を算出した。Fridericia 式を用いて補正した dQTc（dQTcF）と血漿中未変化体濃度に関するプロットを図 2.7.6.4-7 に示した。血漿中未変化体濃度の上昇に伴って dQTcF 値が大きくなるというような一定の傾向は認められなかった。代謝物についても，dQTc に影響を及ぼすような傾向は認められなかった。

また，Bazett 式及び Framingham 式を用いてそれぞれ算出した dQTc についても行ったところ，dQTcF での結果と同様であった。

図 2.7.6.4-7　　血漿中未変化体濃度－dQTc プロット（dQTcF）



Source：CL-0006（5.3.1.2-3）図 12.2.31

2.7.6.4.6 安全性

2.7.6.4.6.1 有害事象

有害事象の要約

FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時及び FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時の有害事象の要約を表 2.7.6.4-9 に示した。有害事象及び副作用の発現率は，FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時及び FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時のいずれも 75.0%（12/16 例）であった。有害事象及び副作用の発現件数は，FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時でそれぞれ 25 件及び 24 件，FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時でそれぞれ 20 件及び 19 件であった。有害事象の程度はすべて軽度であった。死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.4-9　　有害事象の要約

	FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時 (n=16)		FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時 (n=16)	
	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数
有害事象	12 (75.0%)	25	12 (75.0%)	20
副作用	12 (75.0%)	24	12 (75.0%)	19
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0

a：発現例数（発現率）

Source：CL-0006（5.3.1.2-3）表 12.3.1，表 12.3.2

FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時及び FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時の有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.4-10 及び表 2.7.6.4-11 に示した。FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時で 2 例（12.5%）以上にみられた有害事象は，傾眠（56.3%），体位性めまい（12.5%），鼻閉（12.5%）であった。FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時で 2 例（12.5%）以上にみられた有害事象は，傾眠（43.8%），悪心（12.5%），体位性めまい（12.5%）であった。最も多くみられた有害事象は傾眠であった。副作用についても，上記とほぼ同様の発現状況であった。

表 2.7.6.4-10　　すべての有害事象

MedDRA/J version 14.1 **器官別大分類** 基本語	FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時 (n=16)	FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時 (n=16)
耳および迷路障害	1 (6.3%)	2 (12.5%)
耳鳴	0	1 (6.3%)
回転性めまい	1 (6.3%)	1 (6.3%)
胃腸障害	2 (12.5%)	5 (31.3%)
腹部不快感	0	1 (6.3%)
腹痛	0	1 (6.3%)
上腹部痛	1 (6.3%)	0
便秘	1 (6.3%)	0
口内乾燥	0	1 (6.3%)
悪心	1 (6.3%)	2 (12.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3%)	1 (6.3%)
倦怠感	1 (6.3%)	1 (6.3%)
臨床検査	3 (18.8%)	1 (6.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (6.3%)
血中カリウム増加	1 (6.3%)	0
血中プロラクチン増加	1 (6.3%)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (6.3%)	0
神経系障害	10 (62.5%)	9 (56.3%)
アカシジア	0	1 (6.3%)
体位性めまい	2 (12.5%)	2 (12.5%)
頭痛	0	1 (6.3%)
傾眠	9 (56.3%)	7 (43.8%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (12.5%)	0
鼻閉	2 (12.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3%)	0
湿疹	1 (6.3%)	0

発現例数（発現率）

Source：CL-0006（5.3.1.2-3）表 12.3.3.1

表 2.7.6.4-11　　すべての副作用

MedDRA/J version 14.1 **器官別大分類** 　基本語	FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時 (n=16)	FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時 (n=16)
耳および迷路障害	1 (6.3%)	2 (12.5%)
耳鳴	0	1 (6.3%)
回転性めまい	1 (6.3%)	1 (6.3%)
胃腸障害	2 (12.5%)	4 (25.0%)
腹部不快感	0	1 (6.3%)
腹痛	0	0
上腹部痛	1 (6.3%)	0
便秘	1 (6.3%)	0
口内乾燥	0	1 (6.3%)
悪心	1 (6.3%)	2 (12.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3%)	1 (6.3%)
倦怠感	1 (6.3%)	1 (6.3%)
臨床検査	2 (12.5%)	1 (6.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (6.3%)
血中カリウム増加	1 (6.3%)	0
血中プロラクチン増加	1 (6.3%)	0
低比重リポ蛋白増加	0	0
神経系障害	10 (62.5%)	9 (56.3%)
アカシジア	0	1 (6.3%)
体位性めまい	2 (12.5%)	2 (12.5%)
頭痛	0	1 (6.3%)
傾眠	9 (56.3%)	7 (43.8%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (12.5%)	0
鼻閉	2 (12.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3%)	0
湿疹	1 (6.3%)	0

発現例数（発現率）

Source：CL-0006（5.3.1.2-3）表 12.3.3.2

2.7.6.4.6.2　臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学検査において，治験薬投与後の平均値が基準範囲外であったのは，第 2 群の総蛋白（低下）であった。しかし，総蛋白の低下は事後検査で認められたものであり，基準範囲をわずかに下回る程度であった。AST，ALT 及び総ビリルビンを指標として，肝機能に対する影響を検討したが，肝機能異常の基準に合致する症例はなかった。

尿検査では，第 1 群の 2 例で尿蛋白が（+）となった。このうち，1 例は事後検査で（+）となり，もう 1 例は第 11 日に（+）となったが，事後検査では（−）であった。これら以外は，治験薬投与後に基準範囲外となった症例はなかった。

臨床検査値の推移について，FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時と FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時を比べても大きな違いはなかった。

臨床検査に関する有害事象は，第 1 群では，血中プロラクチン増加が 2 例，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中カリウム増加，血中トリグ

リセリド増加，低比重リポ蛋白増加，総蛋白減少，白血球数増加が各 1 例に認められた。第 2 群では，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，血中尿酸減少，総蛋白減少が各 1 例に認められた。

2.7.6.4.6.3　バイタルサイン

腋窩体温，血圧，脈拍数のいずれにも特記すべき変動はみられなかった。

2.7.6.4.6.4　心電図所見

各群のいずれの症例にも「臨床的に重要な異常」はみられなかった。「臨床的に重要でない異常」の例数については，治験薬投与開始前日と，治験薬投与後（第 6 日，第 10 日）で大きく変わらなかった。心電図所見の推移について，FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時と FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時を比べても大きな違いはなかった。

2.7.6.4.6.5　QT/QTc 評価

QT/QTc 間隔について，時間を一致させたベースラインからの変化量を表 2.7.6.4-12 に示した。QTc（Fridericia）の第 6 日及び第 10 日の投与前，投与後 4～24 時間の変化量の平均値は，FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時で最大 2.4 msec，FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時で最大 3.3 msec であった。

各測定時点における QTc 間隔の絶対値の分布を表 2.7.6.4-13 に示した。QTc（Fridericia）では，ベースライン（治験薬投与開始前日 10 時，14 時，16 時，20 時，第 1 日投与前）を含むすべての測定時点で 450 msec 以下の症例が多く，480 msec を超える症例はみられなかった。この傾向は，FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時及び FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時のいずれも同様であった。

QTc 間隔について，時間を一致させたベースラインからの変化量の分布を表 2.7.6.4-14 に示した。QTc（Fridericia）では，FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時及び FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時のいずれも，すべての測定時点で変化量が 30 msec 以下の症例が多く，60 msec を超える症例はみられなかった。

表 2.7.6.4-12　　QT/QTc のベースラインからの変化量

項目	時期 [a]	FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時 (n=16)			FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時 (n=16)		
		平均値 (SD)	中央値	最小～最大	平均値 (SD)	中央値	最小～最大
QT (msec)	投与前	8.8 (15.23)	8.2	−27～28	12.7 (14.73)	11.0	−9～38
	投与後 4 時間	−2.6 (15.64)	−3.7	−25～21	−3.2 (13.56)	−4.5	−25～18
	投与後 6 時間	−2.8 (17.44)	−1.0	−30～23	−7.0 (16.71)	−12.8	−31～23
	投与後 10 時間	−2.8 (16.95)	1.0	−32～33	−5.1 (12.97)	−5.3	−28～19
	投与後 24 時間	−4.4 (14.29)	−6.7	−24～18	−8.0 (12.90)	−6.2	−40～17
QTc (Bazett) (msec)	投与前	−1.5 (9.93)	1.3	−25～11	−1.6 (12.80)	2.5	−29～15
	投与後 4 時間	3.4 (14.37)	6.3	−24～25	5.7 (10.17)	7.5	−12～23
	投与後 6 時間	5.2 (15.15)	10.7	−31～29	4.1 (11.37)	6.5	−24～23
	投与後 10 時間	4.6 (10.36)	3.8	−8～31	2.8 (9.51)	4.5	−18～14
	投与後 24 時間	−1.8 (11.11)	−1.8	−17～21	−2.1 (13.40)	0.7	−21～20
QTc (Fridericia) (msec)	投与前	2.0 (7.51)	2.0	−12～12	3.3 (11.46)	4.3	−17～19
	投与後 4 時間	1.1 (9.85)	1.0	−12～21	2.4 (6.92)	1.5	−8～17
	投与後 6 時間	2.4 (12.25)	−1.0	−18～26	0.2 (11.18)	−0.8	−23～23
	投与後 10 時間	2.0 (9.09)	1.8	−11～25	0.1 (8.60)	3.2	−16～12
	投与後 24 時間	−2.7 (10.58)	−3.0	−19～20	−4.2 (9.62)	−1.3	−20～7
QTc (Framingham) (msec)	投与前	0.8 (8.17)	1.8	−18～12	2.3 (11.56)	3.7	−18～17
	投与後 4 時間	−0.1 (10.51)	0.7	−17～20	1.9 (6.42)	1.3	−7～15
	投与後 6 時間	2.0 (13.01)	−0.7	−26～27	0.7 (11.32)	−0.8	−23～25
	投与後 10 時間	2.4 (8.32)	2.3	−9～23	0.6 (8.28)	2.3	−14～13
	投与後 24 時間	−2.3 (10.40)	−2.3	−19～22	−3.6 (9.71)	−2.0	−18～12

a：投与前，投与後 4，6，10，24 時間の各時期は，以下のとおり定義した。

FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時 : FK949E 錠 50 mg 投与先行群では, FK949E 錠 50 mg 最終投与日（第 6 日）の投与前，投与後 4，6，10 時間，第 7 日投与前，FK949E 錠 150 mg 投与先行群では，FK949E 錠 50 mg 最終投与日（第 10 日）の投与前，投与後 4，6，10 時間，第 11 日

FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時：FK949E 錠 50 mg 投与先行群では，FK949E 錠 150 mg 最終投与日（第 10 日）の投与前，投与後 4，6，10 時間，第 11 日，FK949E 錠 150 mg 投与先行群では，FK949E 錠 150 mg 最終投与日（第 6 日）の投与前，投与後 4，6，10 時間，第 7 日投与前

ベースラインには，各測定時点に対応する治験薬投与開始前の値を用いた。

Source：CL-0006（5.3.1.2-3）表 12.3.15.3

表 2.7.6.4-13　QTc の絶対値の分布

項目	時期 [a]	FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時 (n=16)				FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時 (n=16)			
		≤450	450<～≤480	480<～≤500	500<	≤450	450<～≤480	480<～≤500	500<
QTc (Bazett) (msec)	投与前日 10 時	16 (100.0%)	0	0	0	16 (100.0%)	0	0	0
	投与前日 14 時	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0	0	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0	0
	投与前日 16 時	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0	0	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0	0
	投与前日 20 時	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0	0	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0	0
	第 1 日投与前	13 (81.3%)	3 (18.8%)	0	0	13 (81.3%)	3 (18.8%)	0	0
	投与前	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	投与後 4 時間	10 (62.5%)	6 (37.5%)	0	0	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0	0
	投与後 6 時間	13 (81.3%)	3 (18.8%)	0	0	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0	0
	投与後 10 時間	13 (81.3%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	0	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0	0
	投与後 24 時間	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0	0	12 (75.0%)	4 (25.0%)	0	0
QTc (Fridericia) (msec)	投与前日 10 時	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	投与前日 14 時	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	投与前日 16 時	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	投与前日 20 時	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	第 1 日投与前	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	投与前	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	投与後 4 時間	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	投与後 6 時間	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	投与後 10 時間	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	投与後 24 時間	16 (100.0%)	0	0	0	16 (100.0%)	0	0	0
QTc (Framingham) (msec)	投与前日 10 時	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	投与前日 14 時	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	投与前日 16 時	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	投与前日 20 時	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	第 1 日投与前	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	投与前	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	投与後 4 時間	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	投与後 6 時間	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	投与後 10 時間	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0
	投与後 24 時間	16 (100.0%)	0	0	0	16 (100.0%)	0	0	0

例数（割合）

a：投与前，投与後 4，6，10，24 時間の各時期は，以下のとおり定義した。

FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時 : FK949E 錠 50 mg 投与先行群では, FK949E 錠 50 mg 最終投与日（第 6 日）の投与前，投与後 4，6，10 時間，第 7 日投与前，FK949E 錠 150 mg 投与先行群では，FK949E 錠 50 mg 最終投与日（第 10 日）の投与前，投与後 4，6，10 時間，第 11 日

FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時：FK949E 錠 50 mg 投与先行群では，FK949E 錠 150 mg 最終投与日（第 10 日）の投与前，投与後 4，6，10 時間，第 11 日，FK949E 錠 150 mg 投与先行群では，FK949E 錠 150 mg 最終投与日（第 6 日）の投与前，投与後 4，6，10 時間，第 7 日投与前

Source：CL-0006（5.3.1.2-3）表 12.3.15.4

表 2.7.6.4-14　　QTc のベースラインからの変化量の分布

項目	時期 [a]	FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時 (n=16)			FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時 (n=16)		
		≤30	30<～≤60	60<	≤30	30<～≤60	60<
QTc (Bazett) (msec)	投与前	16 (100.0%)	0	0	16 (100.0%)	0	0
	投与後 4 時間	13 (81.3%)	3 (18.8%)	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0
	投与後 6 時間	13 (81.3%)	3 (18.8%)	0	16 (100.0%)	0	0
	投与後 10 時間	13 (81.3%)	3 (18.8%)	0	16 (100.0%)	0	0
	投与後 24 時間	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0
QTc (Fridericia) (msec)	投与前	16 (100.0%)	0	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0
	投与後 4 時間	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	16 (100.0%)	0	0
	投与後 6 時間	13 (81.3%)	3 (18.8%)	0	16 (100.0%)	0	0
	投与後 10 時間	16 (100.0%)	0	0	16 (100.0%)	0	0
	投与後 24 時間	16 (100.0%)	0	0	16 (100.0%)	0	0
QTc (Framingham) (msec)	投与前	16 (100.0%)	0	0	16 (100.0%)	0	0
	投与後 4 時間	16 (100.0%)	0	0	16 (100.0%)	0	0
	投与後 6 時間	13 (81.3%)	3 (18.8%)	0	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0
	投与後 10 時間	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	16 (100.0%)	0	0
	投与後 24 時間	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	16 (100.0%)	0	0

例数（割合）

a：投与前，投与後 4，6，10，24 時間の各時期は，以下のとおり定義した。

FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時 : FK949E 錠 50 mg 投与先行群では, FK949E 錠 50 mg 最終投与日（第 6 日）の投与前，投与後 4，6，10 時間，第 7 日投与前，FK949E 錠 150 mg 投与先行群では，FK949E 錠 50 mg 最終投与日（第 10 日）の投与前，投与後 4，6，10 時間，第 11 日

FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時：FK949E 錠 50 mg 投与先行群では，FK949E 錠 150 mg 最終投与日（第 10 日）の投与前，投与後 4，6，10 時間，第 11 日，FK949E 錠 150 mg 投与先行群では，FK949E 錠 150 mg 最終投与日（第 6 日）の投与前，投与後 4，6，10 時間，第 7 日投与前

ベースラインには，各測定時点に対応する治験薬投与開始前の値を用いた。

Source：CL-0006（5.3.1.2-3）表 12.3.15.6

2.7.6.4.7　結論

- 定常状態で FK949E 錠 50 mg 3 錠投与及び FK949E 錠 150 mg 1 錠を投与したときの平均血漿中未変化体濃度推移は類似していた。FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時に対する FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時の未変化体の C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均比は, それぞれ 1.215 及び 1.045 であり, C_{max} は FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時に比べ FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時に約 20%高かったが, AUC_{24h} は両者で同程度であった。
- クエチアピンの血漿中濃度と QT/QTc 間隔を探索的に検討した結果，クエチアピンの血漿中濃度が QTc 間隔に影響を及ぼすような傾向は認められなかった。
- 16 例全例に有害事象が認められた。最も多くみられた有害事象は傾眠であり，各群の全例に認められた。有害事象の程度はすべて軽度であった。死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。臨床検査値，バイタルサイン，心電図所見で特記すべき異常はみられなかった。

- 本試験で発現した有害事象の多くは，国内で実施された第 I 相試験や海外の臨床試験又はクエチアピン即放錠でこれまでに認められているものであった。
- QT/QTc 間隔の絶対値及びベースラインからの変化量を検討した結果，FK949E 錠 50 mg 3 錠投与時及び FK949E 錠 150 mg 1 錠投与時のいずれも，QT/QTc 間隔に対する明らかな影響は認められなかった。

2.7.6.5　海外薬物動態比較試験［5077IL/0097］（添付資料番号 5.3.1.2-4）

2.7.6.5.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　　試験方法の概略

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>標題</td><td>精神障害患者における薬物動態試験（クエチアピン XR 錠及び IR 錠の定常状態における薬物動態の比較）</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>1 施設（米国）</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>1999 年 12 月～2000 年 6 月</td></tr>
<tr><td>開発フェーズ</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>精神障害患者におけるクエチアピン XR 錠の定常状態における AUC を IR 錠と比較検討する</td></tr>
<tr><td>デザイン</td><td>非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>DSM-IV で精神障害（統合失調症，統合失調感情障害，双極性障害）と診断された患者（18～65 歳）</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>24 例</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>クエチアピン XR 錠 300 mg
クエチアピン IR 錠 25 mg 及び 100 mg</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>導入期（全例）：クエチアピン XR 錠 1 回 300 mg を 1 日 1 回投与（朝）
IR-XR 群：
第 1 期（4 日間）；クエチアピン IR 錠 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与（朝・夕）
第 2 期（4 日間）；クエチアピン XR 錠 1 回 300 mg を 1 日 1 回投与（朝）
XR-IR 群：
第 1 期（4 日間）；クエチアピン XR 錠 1 回 300 mg を 1 日 1 回投与（朝）
第 2 期（4 日間）；クエチアピン IR 錠 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与（朝・夕）

<table>
<tr><td rowspan="3">投与群</td><td rowspan="3">投与時刻</td><td colspan="11">治験期間</td></tr>
<tr><td colspan="2">導入期</td><td colspan="4">第 1 期</td><td colspan="5">第 2 期</td></tr>
<tr><td>1 日目</td><td>2 日目</td><td>1 日目</td><td>2 日目</td><td>3 日目</td><td>4 日目</td><td>1 日目</td><td>2 日目</td><td>3 日目</td><td>4 日目</td><td>5 日目</td></tr>
<tr><td rowspan="2">IR-XR 群</td><td>8:00</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>－</td></tr>
<tr><td>20:00</td><td>－</td><td>－</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td rowspan="2">XR-IR 群</td><td>8:00</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>－</td></tr>
<tr><td>20:00</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>－</td></tr>
</table>
○：クエチアピン XR 錠 1 回 300 mg，△：クエチアピン IR 錠 1 回 150 mg</td></tr>
<tr><td>観察・検査の項目と時期</td><td>・薬物動態パラメータ（血漿中未変化体濃度，第 1 期及び第 2 期の 4 日目）
・有害事象
・臨床検査
・バイタルサイン（坐位）
・12 誘導心電図（スクリーニング時のみ）
・身体所見

【有害事象と治験薬との関連性】
有害事象と治験薬との関連性は「関連なし」又は「関連あり」の 2 段階で判定し，「関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。</td></tr>
</table>

2.7.6.5.2 被験者の内訳及び解析対象集団

28 例が本試験に組み入れられた。中止例は 28 例中 4 例（IR-XR 群 3 例，XR-IR 群 1 例）で，このうち 3 例の中止理由は同意の撤回，1 例はプロトコル不遵守（薬物乱用）であった。治験薬が投与された 28 例全例が安全性解析対象集団とされ，中止例の 4 例を除く 24 例が薬物動態解析対象集団とされた。

2.7.6.5.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の 28 例では，性別は男性 18 例（64%），女性 10 例（36%）であった。人種は，白人 13 例（46%），ヒスパニック 8 例（29%），黒人 7 例（25%）で，平均年齢は 43.7 歳（18～62 歳）であった。病型別では，統合失調症（妄想型）18 例（64%），統合失調感情障害 8 例（29%），統合失調症（鑑別不能型）1 例（4%），双極性障害 1 例（4%）であった。また，薬物動態解析対象集団の 24 例では，性別は男性 15 例（63%），女性 9 例（38%）であり，人種は白人 12 例（50%），ヒスパニック 6 例（25%），黒人 6 例（25%）で，平均年齢（範囲）は 44.0 歳（18～62 歳）であった。

2.7.6.5.4 治験薬の曝露

治験薬が投与された 28 例のうち 4 例で投与が中止された。中止時期は，3 例が第 1 期，1 例が第 2 期であった。

2.7.6.5.5 薬物動態

クエチアピン XR 錠（1 回 300 mg，1 日 1 回）及び IR 錠（1 回 150 mg，1 日 2 回）投与時の定常状態における血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-2 及び図 2.7.6.5-1 にまとめた。第 1 期及び第 2 期の投与 2，3，4 日目における C_{min} の成績から，クエチアピン濃度は各投与期の期間内に定常状態に達することが示された。また，XR 錠及び IR 錠の投与順が薬物動態パラメータに影響しないことが確認されたため，両剤のデータ比較には，それぞれ 2 期分のデータを合算して用いた。定常状態における AUC_{24h} の幾何平均の XR/IR 比（90%信頼区間）は 1.04（0.92, 1.19）であり，両剤の同一用量（300 mg/日）投与時の AUC に違いはなかった。

C_{max} の幾何平均は，IR 錠（568.1 ng/mL）に比べ XR 錠（495.3 ng/mL）で 13%低かったが，C_{min} の幾何平均は XR 錠（95.3 ng/mL）と IR 錠（96.5 ng/mL）で近似していた。t_{max} の中央値は XR 錠（5 時間）と IR 錠（2 時間）で差がみられたが，これは XR 錠の徐放性を反映したものであった。また，変動率（DF）の中央値は，155.7%（XR 錠），171.8%（IR 錠）であった。

以上のとおり，両剤の C_{max}，C_{min} の幾何平均及び DF の中央値にやや差のみられるものがあるが，これらは両剤の薬物動態を検討するうえで，問題となるものではないと考えられた。

なお，1 日のうちの 2 回目の IR 投与時の C_{max} が若干低かったが，これは IR 錠の既存データと一致するものであった。

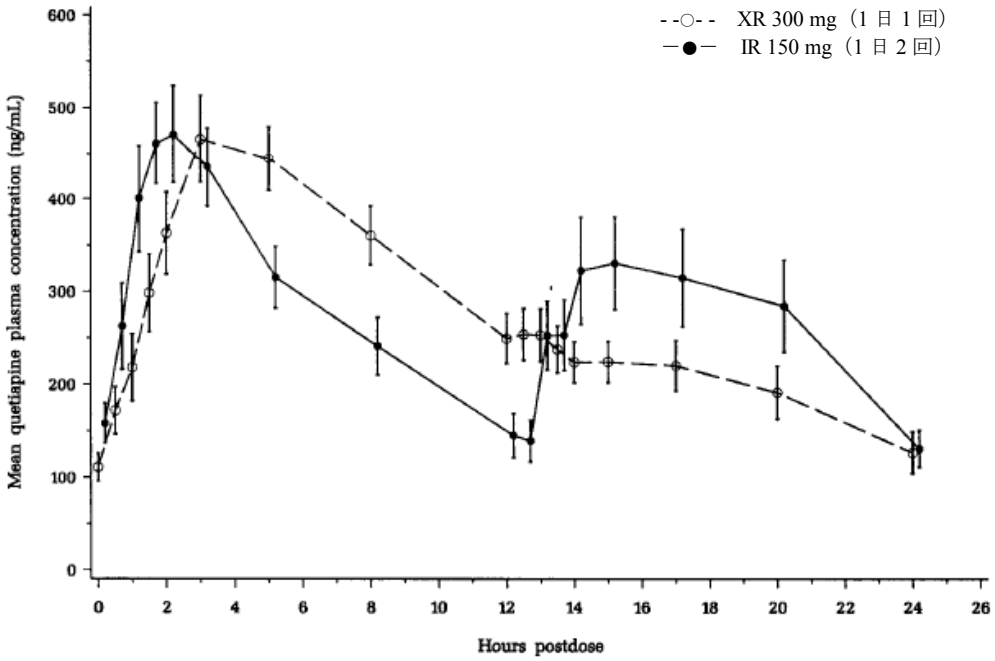
表 2.7.6.5-2　　クエチアピン XR 錠及び IR 錠の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	クエチアピン XR 錠（300 mg　1 日 1 回）(n=24)	クエチアピン IR 錠（150 mg　1 日 2 回）(n=24)	幾何平均の比［XR／IR］（90%信頼区間）
	幾何平均値（95%信頼区間）		
AUC_{24h} (ng·h/mL)	6147 (5215, 7246)	5882 (4729, 7315)	1.04 (0.92, 1.19)
C_{max} (ng/mL)	495.3 (424.6, 577.9)	568.1 (474.0, 680.9)	0.87 (0.77, 0.99)
C_{min} (ng/mL)	95.3 (69.4, 130.8)	96.5 (66.2, 140.4)	1.00 (0.77, 1.31)
	中央値（最小値，最大値）		
t_{max} (h)	5.0 (0.9, 20.0)	2.0 (0.6, 8.0)	－
DF (%) [a]	155.7 (21.0, 566.2)	171.8 (54.9, 430.0)	

a：$DF = (C_{max}–C_{min})/C_{av}×100$，$C_{av}=AUC_{24h}/24$

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

図 2.7.6.5-1　　クエチアピン XR 錠及び IR 錠の血漿中クエチアピン濃度



Source：5077IL/0097（5.3.1.2-4）Figure 1

2.7.6.5.6　安全性

2.7.6.5.6.1　有害事象

有害事象の要約

有害事象の発現状況を表 2.7.6.5-3 に示した。死亡例，重篤な有害事象，有害事象による中止例はなかった。IR-XR 群での主な有害事象は頻脈（6 例），不眠症（6 例），激越（5 例），高血圧（5 例），頭痛（3 例）であった。また，XR-IR 群では，不眠症（10 例），頻脈（6 例），頭痛（6 例），

激越（5 例），傾眠（5 例），不安（4 例），高血圧（4 例），便秘（3 例），血清 GPT 増加（3 例）であり，両群の有害事象に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.5-3　　有害事象の発現状況

	全例	IR-XR 群		XR-IR 群	
	導入期（XR 錠）(n=28)	第 1 期（IR 錠）(n=14)	第 2 期（XR 錠）(n=12)	第 1 期（XR 錠）(n=14)	第 2 期（IR 錠）(n=13)
全有害事象	19 (68%)	12 (86%)	8 (67%)	13 (93%)	10 (77%)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0

発現例数（発現率）

Source：5077IL/0097（5.3.1.2-4）Table 9

クエチアピン IR 錠及び XR 錠の投与順を問わず集計した結果（表 2.7.6.5-4），不眠症，頻脈，頭痛，高血圧，激越の発現頻度が高く，IR 錠投与時でも XR 錠投与時でも変わりなかった。導入期並びに第 1 期及び第 2 期の期間中にそれぞれ 3 例以上の症例で発現した有害事象は以下のとおりであった。

1）導入期（XR 錠 300 mg/日投与）：

不眠症（6 例，21.4%），傾眠（5 例，17.9%），頻脈，高血圧，激越（各 4 例，14.3%），頭痛（3 例，10.7%）

2）第 1 期及び第 2 期（各群の合算）

・XR 錠 300 mg/日投与：

不眠症（12 例，50.0%），頻脈，不安（各 5 例，20.8%），頭痛，高血圧，激越（各 4 例，16.7%）

・IR 錠 300 mg/日投与：

不眠症（10 例，35.7%），頻脈（8 例，28.6%），頭痛，激越（各 6 例，21.4%），高血圧，血清 GPT 増加，不安（各 3 例，10.7%）

導入期，第 1 期及び第 2 期でみられた心血管系の有害事象の内容に違いはなく，XR 錠でみられた有害事象はいずれもこれまでに IR 錠で認められているものであった。

2 例以上に認められた副作用は，傾眠，血清 GPT 増加（各 3 例）及び不眠症（2 例）であったが，これらの程度はいずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.5-4　　有害事象一覧

COSTART [a] 器官別大分類 基本語		導入期	第 1 期及び第 2 期（各群の合算）	
		XR 錠 300 mg/日 (n=28)	XR 錠 300 mg/日 (n=24)	IR 錠 300 mg/日 (n=28)
Body as a whole	全身障害			
Abdominal pain	腹痛	0	0	1 (3.6%)
Asthenia	無力症	0	1 (4.2%)	0
Headache	頭痛	3 (10.7%)	4 (16.7%)	6 (21.4%)
Malaise	倦怠感	0	1 (4.2%)	0
Pain	疼痛	0	0	1 (3.6%)
Pelvic pain	骨盤痛	0	1 (4.2%)	1 (3.6%)
Cardiovascular	心血管系			
Hypertension	高血圧	4 (14.3%)	4 (16.7%)	3 (10.7%)
Hypotension	低血圧	0	1 (4.2%)	0
Tachycardia	頻脈	4 (14.3%)	5 (20.8%)	8 (28.6%)
Digestive	消化器系			
Constipation	便秘	1 (3.6%)	2 (8.3%)	1 (3.6%)
Diarrhea	下痢	0	0	2 (7.1%)
Gastritis	胃炎	0	1 (4.2%)	1 (3.6%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (4.2%)	0
Metabolic and nutrition	代謝および栄養障害			
SGOT increased	血清 GOT 増加	0	0	1 (3.6%)
SGPT increased	血清 GPT 増加	0	0	3 (10.7%)
Central nervous system	中枢神経系			
Agitation	激越	4 (14.3%)	4 (16.7%)	6 (21.4%)
Anxiety	不安	1 (3.6%)	5 (20.8%)	3 (10.7%)
Hypertonia	筋緊張亢進	1 (3.6%)	0	0
Insomnia	不眠症	6 (21.4%)	12 (50.0%)	10 (35.7%)
Paresthesia	錯感覚	0	1 (4.2%)	0
Somnolence	傾眠	5 (17.9%)	2 (8.3%)	0
Speech disorder	会話障害	0	1 (4.2%)	0
Respiratory	呼吸器系			
Cough increased	咳嗽増加	0	1 (4.2%)	0
Rhinitis	鼻炎	0	0	1 (3.6%)
Skin and appendages	皮膚および皮膚付属器			
Fungal dermatitis	真菌性皮膚炎	0	1 (4.2%)	0

発現例数（発現率）

a：日本語訳は MedDRA/J version 18.0 を参考にした。

Source：5077IL/0097（5.3.1.2-4）Table T5.3

2.7.6.5.6.2　臨床検査値

血液学的検査では，両群とも検査値の変動は小さく，基準範囲外の検査値についても臨床的に問題がないと考えられた。肝機能検査については，XR-IR 群において，第 2 期終了時の AST 及び ALT の平均値は基準範囲よりも高く，3 例で ALT 又は AST の上昇がみられた。いずれの症例も重症度が軽度又は中等度で非重篤の副作用と判定された。全体的に，各症例の ALT 及び AST は治験終了時に上昇している傾向がみられたが，臨床的に意義のある変動ではなかった。このような肝酵素の上昇は，IR 錠で既に認められており，未知のものではなかった。

2.7.6.5.6.3　バイタルサイン

バイタルサイン（坐位）の各項目の平均値は両群ともすべて正常範囲内であったものの，脈拍数は両群とも治験薬服用後に増加し，その後減少する傾向にあった。また，収縮期血圧及び拡張期血圧は，両群とも治験薬初回投与後（導入期 1 日目；XR 錠 300 mg/日）に減少し，その後は上下に変動したが，一定の傾向はみられなかった。

導入期 1 日目（XR 錠 300 mg/日投与）のバイタルサインは，治験薬投与前値からの変動は小さく臨床的に重要でなかった。同様に，各群での投与 1 日目におけるバイタルサインの変動も臨床的に重要なものではなかった。脈拍数のベースラインからの増加分の最大値は 4.8 bpm であり，同様に収縮期血圧又は拡張期血圧の低下の最大値も 5.9 mmHg と大きなものではなかった。脈拍数及び血圧で基準範囲外となった変動のほとんどは散発的であり，持続的な頻脈，低血圧，高血圧ではなかった。なお，4 例では持続的な脈拍増加（測定回数の半数以上で 100 bpm 以上の値が出現と定義）又は持続的な血圧上昇（収縮期血圧の測定回数の半数以上で 140 mmHg 以上の値が出現と定義）がみられたが，このうち 3 例は高血圧の合併・既往を有していた。また，これらの変動で，重篤な有害事象，加療を要するものや治験薬によるものと判断された変動はなく，治験期間を通じ，この 4 例にめまい，起立性低血圧，失神等の有害事象はみられなかった。

導入期を含む全治験期間を通じ，各群のそれぞれ 6 例で，頻脈が 1 回又は複数回生じたが，いずれも重篤なものではなかった。頻脈発現時の脈拍数（坐位）は最大で 120 bpm であり，XR 錠投与の 1 例においては，この最大値発現に先行して拡張期血圧が 50 mmHg に低下し低血圧と判断された。この症例は回復し，治験薬との関連性は否定され投与継続された。

導入期を含む全治験期間を通じ，IR-XR 群の 5 例及び XR-IR 群の 4 例で高血圧が 1 回又は複数回生じたが，いずれも重篤なものではなく，この 9 例のうち 4 例は高血圧の合併・既往を有していた。高血圧発現時における収縮期血圧及び拡張期血圧の最大値は 166 mmHg 及び 100 mmHg であった。

2.7.6.5.7　結論

クエチアピン XR 錠（300 mg，1 日 1 回）及び IR 錠（150 mg，1 日 2 回）を 2 期クロスオーバー法により投与し，定常状態における血漿中未変化体の AUC を比較した結果，両剤の AUC に違いはなかった。

安全性面では，全治験期間を通じて未知の有害事象はみられなかった。本試験では，2 日間の導入期にクエチアピン XR 錠（300 mg，1 日 1 回）を投与し，引き続き XR 錠及び IR 錠を 2 期クロスオーバー法により投与したが，各投与剤形の切り換え後も，心血管系やその他の有害事象の発現数に明らかな増加は認めなかった。クエチアピン XR 錠及び IR 錠のいずれの剤形においてもクエチアピンの安全性に問題はないと考えられた。

2.7.6.6　第 I 相試験［CL-0009］（添付資料番号 5.3.3.2-1）

2.7.6.6.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　　試験方法の概略

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>標題</td><td>FK949E 第 I 相試験 -大うつ病性障害患者を対象とした第 I 相反復経口投与試験-</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>4 施設（日本）</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>2010 年 11 月～2011 年 5 月</td></tr>
<tr><td>開発フェーズ</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>大うつ病性障害患者を対象として，FK949E 錠 150 mg/日，300 mg/日及び 600 mg/日を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討する。</td></tr>
<tr><td>デザイン</td><td>多施設共同，非盲検試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>DSM-IV-TR における大うつ病性障害と診断された患者（20～64 歳）</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>150 mg 投与群：最大投与例数として 12 例（投与完了例として 8 例）
300 mg 投与群：最大投与例数として 12 例（投与完了例として 8 例）
600 mg 投与群：最大投与例数として 16 例（投与完了例として 8 例）

【設定根拠】実施可能性の考慮及び安全性，薬物動態の検討が可能な症例数として設定した。脱落等を考慮し，最大投与例数として各群 12 例（投与完了例として各群 8 例）とした。なお，600 mg 投与群では，脱落例が想定以上に発生したものの，有害事象の内容，程度並びに回復経過等から安全性に大きな問題は認めていないことから，投与完了例 8 例確保のため投与例数追加は可能と判断し，最大投与例数を 16 例へと変更した。</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>FK949E 錠 50 mg，150 mg</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〔投与量〕
150 mg 投与群：3 日目以降の投与量として 150 mg/日
300 mg 投与群：5 日目以降の投与量として 300 mg/日
600 mg 投与群：7 日目以降の投与量として 600 mg/日
〔投与方法及び投与期間〕
1 日 1 回朝，空腹時に指定錠数を経口投与した。なお，投与は 10 時 00 分を目安とし，朝食を摂取する場合は 7 時 30 分（目安）より 30 分以内に摂取し，食後 2 時間以上後（10 時 00 分を目安とする）に治験薬を投与した。
150 mg 投与群：投与開始日の初期投与量 50 mg から開始し，3 日目に 150 mg に増量した。
300 mg 投与群：投与開始日の初期投与量 50 mg から開始し，3 日目に 150 mg に増量，5 日目に 300 mg に増量した。
600 mg 投与群：投与開始日の初期投与量 50 mg から開始し，3 日目に 150 mg に増量，5 日目に 300 mg に増量，7 日目に 600 mg に増量した。
服用錠数
<table>
<tr><td rowspan="2">投与群</td><td rowspan="2">治験薬</td><td colspan="13">入院</td></tr>
<tr><td>第 1 日</td><td>第 2 日</td><td>第 3 日</td><td>第 4 日</td><td>第 5 日</td><td>第 6 日</td><td>第 7 日</td><td>第 8 日</td><td>第 9 日</td><td>第 10 日</td><td>第 11 日</td><td>第 12 日</td><td>第 13 日</td></tr>
<tr><td rowspan="2">150 mg 投与群</td><td>50 mg 錠</td><td>1</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>150 mg 錠</td><td></td><td></td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td rowspan="2">300 mg 投与群</td><td>50 mg 錠</td><td>1</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>150 mg 錠</td><td></td><td></td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td rowspan="2">600 mg 投与群</td><td>50 mg 錠</td><td>1</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>150 mg 錠</td><td></td><td></td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

項目	内容
用法・用量	【投与量・投与方法及び投与期間の設定根拠】 米国では,既存の抗うつ薬を服用中の患者に対して本剤 150～300 mg の 1 日 1 回併用投与で承認されており，日本でも 150～300 mg を臨床用量と想定した。しかし，第 I 相試験［CL-0001］の結果, 300 mg 投与群の安全性評価では 600 mg 投与群への移行に問題はないと判断されたが, 600 mg 投与群の 300 mg 投与時点で発現した有害事象（起立性低血圧）に対して薬剤処置が行われ, 本剤 300 mg 投与時の安全性が十分に確認されなかったため，第 II 相試験以降の最大投与量となる 300 mg を投与した際の安全性を再度確認することとした。300 mg 投与に先立ち，より低用量の臨床用量と想定される 150 mg 投与から順次安全性を確認することとした。さらに，第 II 相試験以降の安全性を十分確保するために 300 mg を超える投与量での安全性の検討を行うこととした。個体間のばらつきも考慮して倍量の 600 mg までの安全性を確認することとした。 増量期間については，海外で実施された臨床試験成績（試験番号 D1448C00001～D1448C00007）を参考に 2 日ごとの漸増法を設定した。なお，第 I 相試験［CL-0001］では 2 日ごとに増量し，5 日目で 300 mg に到達するデザインで検討されており，増量期間中に重篤な有害事象の発現は認めていない。 海外臨床試験では，薬理作用由来の傾眠，鎮静等の副作用が報告されており，国内で実施予定の臨床試験でも同様の有害事象が懸念される。第 I 相試験［CL-0001］では起立性低血圧が発現している。食事の影響による血漿中薬物濃度の上昇が有害事象の発現に与える影響を懸念し，より安全性に配慮した投与方法として空腹時で実施することとした。なお，空腹時の定義は FDA のガイドライン「食事の 1 時間以上前，又は食後 2 時間以上経過後」を参考に食後 2 時間以上経過後と規定した。
観察・検査の項目と時期	1．薬物動態 ・血漿中未変化体濃度（C_{max}，t_{max}，AUC_{24h}，AUC_{inf}，$t_{1/2}$，CL/F，MRT_{last}，MRT_{inf}，C_{trough}，C_{8h}） 2．安全性： ・有害事象 ・バイタルサイン（腋窩体温，血圧・脈拍数（臥位，立位）） ・12 誘導心電図 ・臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査） 【有害事象と治験薬との関連性】 有害事象と治験薬との関連性は「否定できる」,「関連あるかもしれない」,「多分（おそらく）関連あり」の 3 段階で判定し,「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，副作用と定義した。

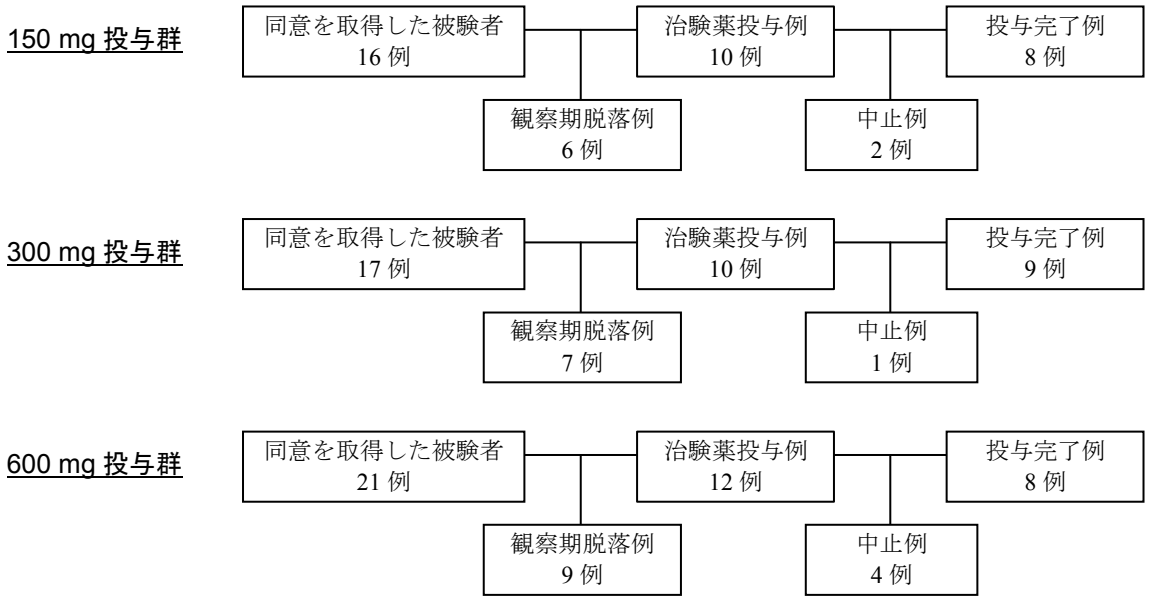
2.7.6.6.2 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験の被験者構成を図 2.7.6.6-1 に示した。150 mg 投与群 16 例，300 mg 投与群 17 例，600 mg 投与群 21 例の計 54 例から同意が取得された。150 mg 投与群では 6 例が観察期脱落となり 10 例に治験薬が投与された。同様に，300 mg 投与群及び 600 mg 投与群では，それぞれ 7 例及び 9 例が観察期脱落となり，10 例及び 12 例に治験薬が投与された。なお，150 mg 投与群及び 300 mg 投与群それぞれの終了後，各群の安全性データを基に，医学専門家に相談の上，治験依頼責任者により更に高用量の投与群への移行は可能と判断された。

中止例は，150 mg 投与群で 2 例，300 mg 投与群で 1 例，600 mg 投与群で 4 例であった。中止理由の内訳は，600 mg 投与群の 1 例が「同意の撤回」であり，それ以外の 6 例はいずれも「有害事象」であった（起立性低血圧 4 例，浮動性めまい 1 例，インフルエンザ 1 例）。

各群とも治験薬が投与された全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

図 2.7.6.6-1　　被験者構成



Source：CL-0009（5.3.3.2-1）表 12.1.1，表 12.1.3

2.7.6.6.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

各群の薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団の主な被験者背景を表 2.7.6.6-2 に示した。各群を比較すると，150 mg 投与群で女性の割合（70.0%）が高かったのに対し，300 mg 投与群及び 600 mg 投与群では女性の割合（それぞれ 10.0%及び 25.0%）が低かった。また，年齢の平均値は 300 mg 投与群で 37.2 歳であり，150 mg 投与群（28.1 歳）及び 600 mg 投与群（31.2 歳）に比べて高かった。それ以外に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.6-2　　主な被験者背景

項目		150 mg 投与群 (n=10) [a]	300 mg 投与群 (n=10) [a]	600 mg 投与群 (n=12) [a]
性別	男性	3 (30.0%)	9 (90.0%)	9 (75.0%)
	女性	7 (70.0%)	1 (10.0%)	3 (25.0%)
既往症の有無	なし	10 (100.0%)	10 (100.0%)	11 (91.7%)
	あり	0	0	1 (8.3%)
合併症の有無	なし	3 (30.0%)	2 (20.0%)	4 (33.3%)
	あり	7 (70.0%)	8 (80.0%)	8 (66.7%)
年齢（歳）（同意取得時）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	28.1 (6.19) 27.5 21～42	37.2 (13.97) 34.5 22～58	31.2 (9.53) 28.0 21～51
体重（kg）（投与前日）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	64.73 (17.030) 62.35 42.8～102.4	67.11 (7.273) 67.15 56.4～79.0	67.67 (9.870) 67.60 50.7～84.2
BMI（kg/m^2）（スクリーニング時）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	24.45 (5.243) 23.26 17.5～32.1	24.28 (2.667) 23.34 21.2～28.6	23.84 (3.256) 23.71 20.6～32.0

a：安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団

例数（割合）

Source：CL-0009（5.3.3.2-1）表 12.1.7，表 12.1.8

2.7.6.6.4　治験薬の曝露

150 mg 投与群の 10 例中 2 例では，いずれも第 1 日までの投与で中止された。300 mg 投与群の 10 例中 1 例では，第 4 日までの投与で中止された。600 mg 投与群の 12 例中 4 例では，1 例が第 2 日まで，2 例が第 7 日までの投与で中止され，もう 1 例は第 13 日（最終投与日）の治験薬投与完了後に中止された。

2.7.6.6.5　薬物動態

150 mg 投与群の各測定時期（50 mg 投与 1 日目，150 mg 投与 1 日目，150 mg 投与 7 日目）の血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-3 に示した。同様に，300 mg 投与群及び 600 mg 投与群の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.6-4 及び表 2.7.6.6-5 に示した。また，各測定時期の平均血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.6.6-2，図 2.7.6.6-3，図 2.7.6.6-4 に示した。なお，採血時期は投与後 24 時間までとした。

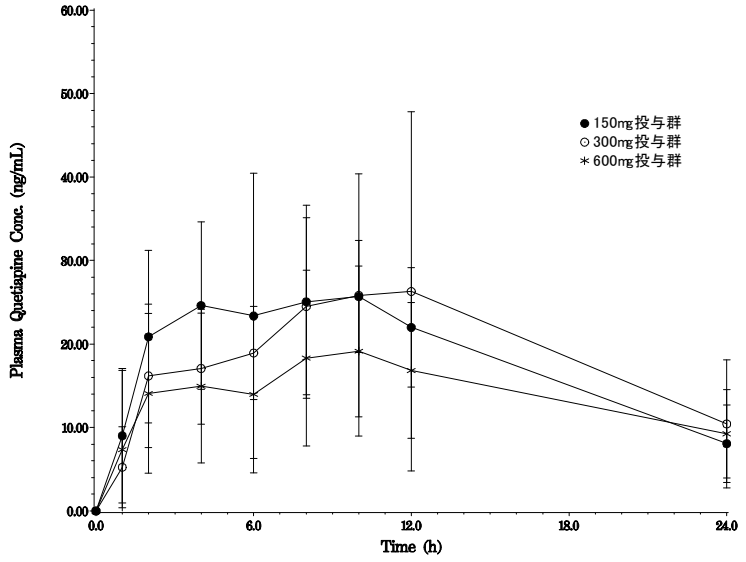
150 mg 投与群では，血漿中未変化体の C_{max} の平均値（SD）は，50 mg 投与 1 日目が 34.58（15.13）ng/mL，150 mg 投与 1 日目が 151.16（67.02）ng/mL，150 mg 投与 7 日目が 131.20（65.65）ng/mL であった。同様に，AUC_{24h} の平均値（SD）はそれぞれ 413.72（112.22）ng･h/mL，1582.91（633.24）ng･h/mL，1513.20（431.43）ng･h/mL であった。投与量の増加に伴い，C_{max} 及び AUC_{24h} のいずれも増加した。150 mg 投与 1 日目と 150 mg 投与 7 日目を比べると，C_{max} 及び AUC_{24h} のいずれにも大きな変化はなかった。t_{max} の平均値は，各測定時点で 6.3～7.8 h の範囲にあった。

表 2.7.6.6-3　　血漿中未変化体の薬物動態パラメータの平均値（SD）（150 mg 投与群）

薬物動態パラメータ	50 mg 投与 1 日目 (n=8) [a]	150 mg 投与 1 日目 (n=8) [b]	150 mg 投与 7 日目 (n=8) [c]
C_{max} (ng/mL)	34.58 (15.13)	151.16 (67.02)	131.20 (65.65)
t_{max} (h)	7.8 (3.5)	6.5 (3.6)	6.3 (3.3)
AUC_{24h} (ng·h/mL)	413.72 (112.22)	1582.91 (633.24)	1513.20 (431.43)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	443.56 (163.03)	1533.06 (546.10)	1766.07 (608.33)
$t_{1/2}$ (h)	5.8 (0.8)	7.9 (5.5)	8.0 (2.5)
CL/F (L/h)	125.79 (49.37)	115.72 (65.15)	106.55 (30.91)
MRT_{last} (h)	10.8 (1.7)	—	—
MRT_{inf} (h)	11.3 (1.4)	13.3 (7.4)	13.9 (3.5)

a：AUC_{inf}，$t_{1/2}$，CL/F，MRT_{inf} では n=4
b：AUC_{inf}，$t_{1/2}$，MRT_{inf} では n=5
c：AUC_{inf}，$t_{1/2}$，MRT_{inf} では n=6
Source：CL-0009（5.3.3.2-1）表 12.2.2

図 2.7.6.6-2　　平均血漿中未変化体濃度推移（平均値±SD）（50 mg 投与 1 日目）



Source：CL-0009（5.3.3.2-1）図 12.2.2

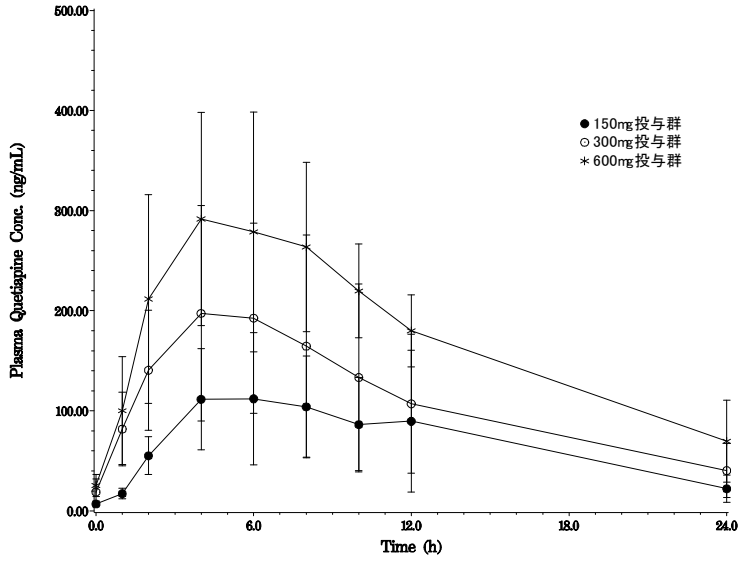
300 mg 投与群では，血漿中未変化体の C_{max} の平均値（SD）は，50 mg 投与 1 日目が 37.85（19.01）ng/mL，300 mg 投与 1 日目が 243.82（110.56）ng/mL，300 mg 投与 7 日目が 313.81（150.64）ng/mL であった。同様に，AUC_{24h} の平均値（SD）はそれぞれ 430.27（204.71）ng･h/mL，2572.48（1239.30）ng･h/mL，3728.42（2158.81）ng･h/mL であった。投与量の増加に伴い，C_{max} 及び AUC_{24h} のいずれも増加した。300 mg 投与 1 日目と 300 mg 投与 7 日目を比べると，C_{max} 及び AUC_{24h} ともに増加した。t_{max} の平均値は，各測定時点で 4.2～7.1 h の範囲にあった。

表 2.7.6.6-4　　血漿中未変化体の薬物動態パラメータの平均値（SD）（300 mg 投与群）

薬物動態パラメータ	50 mg 投与 1 日目 (n=10) [a]	300 mg 投与 1 日目 (n=9) [b]	300 mg 投与 7 日目 (n=9) [c]
C_{max} (ng/mL)	37.85 (19.01)	243.82 (110.56)	313.81 (150.64)
t_{max} (h)	6.8 (3.9)	4.2 (2.1)	7.1 (3.2)
AUC_{24h} (ng·h/mL)	430.27 (204.71)	2572.48 (1239.30)	3728.42 (2158.81)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	431.08 (130.25)	3119.43 (1545.21)	4217.97 (2340.10)
$t_{1/2}$ (h)	9.5 (4.0)	7.9 (3.2)	6.5 (2.9)
CL/F (L/h)	128.26 (51.81)	139.45 (58.21)	116.48 (79.38)
MRT_{last} (h)	10.9 (2.2)	—	—
MRT_{inf} (h)	17.1 (4.9)	12.8 (4.0)	11.6 (3.7)

a：AUC_{inf}，$t_{1/2}$，CL/F，MRT_{inf} では n=5
b：AUC_{inf}，$t_{1/2}$，MRT_{inf} では n=8
c：AUC_{inf}，$t_{1/2}$，MRT_{inf} では n=7
Source：CL-0009（5.3.3.2-1）表 12.2.2

図 2.7.6.6-3　　平均血漿中未変化体濃度推移（平均値±SD）（最終投与量の投与 1 日目）



Source：CL-0009（5.3.3.2-1）図 12.2.2

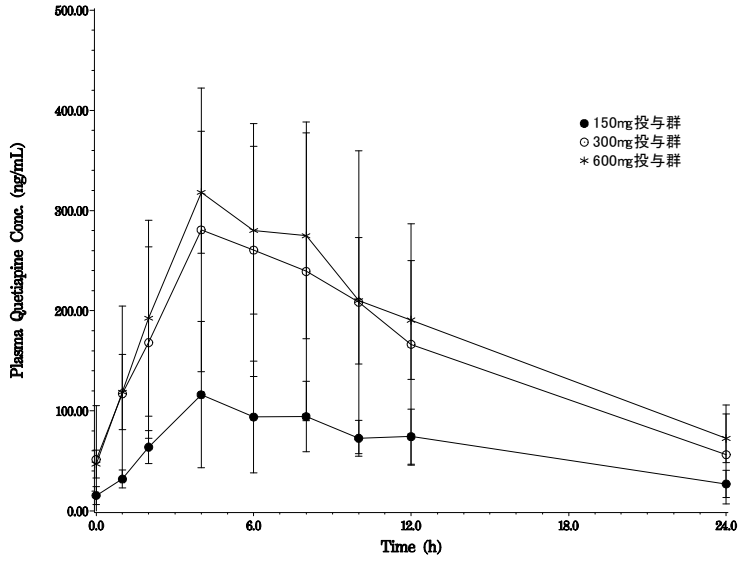
600 mg 投与群では，血漿中未変化体の C_{max} の平均値（SD）は，50 mg 投与 1 日目が 22.80（9.45）ng/mL，600 mg 投与 1 日目が 317.65（83.96）ng/mL，600 mg 投与 7 日目が 335.50（74.75）ng/mL であった。同様に，AUC_{24h} の平均値（SD）はそれぞれ 321.86（132.02）ng･h/mL，4078.93（981.93）ng･h/mL，4180.96（851.87）ng･h/mL であった。投与量の増加に伴い，C_{max} 及び AUC_{24h} のいずれも増加した。600 mg 投与 1 日目と 600 mg 投与 7 日目を比べると，C_{max} 及び AUC_{24h} のいずれにも大きな変化はなかった。t_{max} の平均値は，各測定時点で 5.0～10.6 h の範囲にあった。

表 2.7.6.6-5　　血漿中未変化体の薬物動態パラメータの平均値（SD）（600 mg 投与群）

薬物動態パラメータ	50 mg 投与 1 日目 (n=12) [a]	600 mg 投与 1 日目 (n=9) [b]	600 mg 投与 7 日目 (n=8) [c]
C_{max} (ng/mL)	22.80 (9.45)	317.65 (83.96)	335.50 (74.75)
t_{max} (h)	10.6 (6.7)	5.5 (2.2)	5.0 (1.5)
AUC_{24h} (ng·h/mL)	321.86 (132.02)	4078.93 (981.93)	4180.96 (851.87)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	503.17 (168.87)	4839.56 (1348.55)	5204.65 (880.32)
$t_{1/2}$ (h)	6.3 (1.4)	8.2 (2.6)	7.9 (2.1)
CL/F (L/h)	109.55 (45.50)	154.31 (34.33)	148.70 (29.64)
MRT_{last} (h)	12.0 (2.0)	—	—
MRT_{inf} (h)	12.4 (2.5)	13.9 (3.6)	13.8 (3.0)

a：AUC_{inf}，$t_{1/2}$，CL/F，MRT_{inf} では n=3
b：AUC_{inf}，$t_{1/2}$，MRT_{inf} では n=7
c：AUC_{inf}，$t_{1/2}$，MRT_{inf} では n=6
Source：CL-0009（5.3.3.2-1）表 12.2.2

図 2.7.6.6-4　　平均血漿中未変化体濃度推移（平均値±SD）（最終投与量の投与 7 日目）



Source：CL-0009（5.3.3.2-1）図 12.2.2

各群の平均血漿中未変化体濃度推移を比べると，50 mg 投与 1 日目（図 2.7.6.6-2）では，各群いずれも 50 mg が投与されており，個体間変動が大きいものの，平均血漿中未変化体濃度推移に大きな違いはなかった。最終投与量の平均血漿中未変化体濃度推移（図 2.7.6.6-3 及び図 2.7.6.6-4）では，150 mg 投与群，300 mg 投与群，600 mg 投与群でそれぞれ 150 mg，300 mg，600 mg が投与されており，投与量の増大に伴い血漿中未変化体濃度が上昇する傾向が認められた。なお，最終投与量投与 7 日目の 300 mg 投与群で，他の投与群に比べて平均値が高めに推移したが，これは 300 mg 投与群で血漿中未変化体濃度の比較的高い被験者が認められたためと考えられる。

なお，各投与量における定常状態及び反復投与後の蓄積性を探索的に検討し，定常状態について C_{trough} を指標として最終投与量の最終投与後 24 時間を基準に血漿中未変化体濃度の幾何平均比を算出した結果，各群とも幾何平均比の変動は小さくおおむね一定であったことから，反復投与開始後速やかに定常状態に達すると考えられた。また，反復投与後の蓄積性については，C_{max} 及び AUC_{24h} を指標として最終投与量の反復投与最終日（7 日目）に対して反復投与 1 日目の幾何平均比を算出した結果，反復投与 1 日目と反復投与最終日（7 日目）を比べてほぼ定常であると考えられた。

2.7.6.6.6 安全性

2.7.6.6.6.1 有害事象

有害事象の要約

各群の有害事象の発現状況を表 2.7.6.6-6 に示した。有害事象，副作用は，各群とも全例に認められた。有害事象の発現件数は，59 件（150 mg 投与群），69 件（300 mg 投与群），99 件（600 mg 投与群）であり，副作用の発現件数は，54 件（150 mg 投与群），59 件（300 mg 投与群），93 件（600 mg 投与群）であった。有害事象及び副作用の発現件数は，用量増加に伴って増加した。

死亡，その他の重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象は，2 例（150 mg 投与群），1 例（300 mg 投与群），3 例（600 mg 投与群）に発現した。

表 2.7.6.6-6　　有害事象の要約

	150 mg 投与群 (n=10)		300 mg 投与群 (n=10)		600 mg 投与群 (n=12)	
	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数
安全性解析対象例	10		10		12	
有害事象	10 (100.0%)	59	10 (100.0%)	69	12 (100.0%)	99
副作用	10 (100.0%)	54	10 (100.0%)	59	12 (100.0%)	93
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	2 (20.0%)	2	1 (10.0%)	1	3 (25.0%)	3

a：発現例数（発現率）

Source：CL-0009（5.3.3.2-1）表 12.1.5，表 12.3.1，表 12.3.2

各群の有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.6-7 及び表 2.7.6.6-8 に示した。

最も多くみられた有害事象は傾眠であり，150 mg 投与群で 9 例（90.0%），300 mg 投与群で 10 例（100.0%），600 mg 投与群で 11 例（91.7%）にみられた。すべての群で発現率が 20%以上であった有害事象は，口内乾燥，血中プロラクチン増加，体位性めまい，傾眠，起立性低血圧であった。その他に，いずれかの群で発現率が 20%以上であった有害事象は，動悸，便秘，下痢，異常感，背部痛，浮動性めまい，鼻閉，上気道の炎症であった。重度の有害事象はなく，中等度の有害事

象は 600 mg 投与群において頻脈が 2 例（16.7%），軽躁が 1 例（8.3%）にみられたが，その他はいずれも軽度であった。中等度の有害事象はいずれも副作用とされた。

副作用においても，上記と同様の発現状況が認められた。最も多くみられたものは傾眠であり，150 mg 投与群で 9 例（90.0%），300 mg 投与群で 10 例（100.0%），600 mg 投与群で 11 例（91.7%）にみられた。すべての群で発現率が 20%以上であった有害事象は，口内乾燥，傾眠，起立性低血圧であった。その他に，いずれかの群で発現率が 20%以上であった有害事象は，動悸，便秘，下痢，異常感，血中プロラクチン増加，浮動性めまい，体位性めまい，鼻閉であった。

表 2.7.6.6-7　　すべての有害事象

MedDRA/J version 12.0 **器官別大分類** 基本語	150 mg 投与群 (n=10)	300 mg 投与群 (n=10)	600 mg 投与群 (n=12)
心臓障害	1 (10.0%)	0	4 (33.3%)
動悸	1 (10.0%)	0	3 (25.0%)
頻脈	0	0	2 (16.7%)
眼障害	0	1 (10.0%)	0
色視症	0	1 (10.0%)	0
胃腸障害	7 (70.0%)	8 (80.0%)	7 (58.3%)
腹部不快感	0	0	2 (16.7%)
腹痛	0	0	1 (8.3%)
上腹部痛	0	0	1 (8.3%)
便秘	4 (40.0%)	1 (10.0%)	1 (8.3%)
下痢	2 (20.0%)	4 (40.0%)	1 (8.3%)
口内乾燥	6 (60.0%)	7 (70.0%)	6 (50.0%)
口唇乾燥	0	1 (10.0%)	0
悪心	0	1 (10.0%)	2 (16.7%)
口の錯感覚	1 (10.0%)	0	0
口腔咽頭痛	1 (10.0%)	0	0
全身障害および投与局所様態	2 (20.0%)	0	4 (33.3%)
異常感	1 (10.0%)	0	3 (25.0%)
倦怠感	0	0	1 (8.3%)
末梢性浮腫	0	0	1 (8.3%)
口渇	1 (10.0%)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (10.0%)	0
インフルエンザ	0	1 (10.0%)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (10.0%)	0	0
転倒・転落	1 (10.0%)	0	0
臨床検査	4 (40.0%)	5 (50.0%)	6 (50.0%)
血中ビリルビン増加	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (10.0%)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (8.3%)
血中プロラクチン増加	3 (30.0%)	4 (40.0%)	3 (25.0%)
血中トリグリセリド増加	1 (10.0%)	0	0
血中尿酸増加	0	1 (10.0%)	0
心電図 QT 延長	0	0	1 (8.3%)
血小板数減少	0	0	1 (8.3%)
白血球数減少	0	0	1 (8.3%)

MedDRA/J version 12.0 **器官別大分類** 基本語	150 mg 投与群 (n=10)	300 mg 投与群 (n=10)	600 mg 投与群 (n=12)
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0%)	2 (20.0%)	1 (8.3%)
関節痛	0	1 (10.0%)	0
背部痛	0	2 (20.0%)	1 (8.3%)
殿部腫脹	1 (10.0%)	0	0
神経系障害	10 (100.0%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)
アカシジア	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)
浮動性めまい	2 (20.0%)	0	1 (8.3%)
体位性めまい	4 (40.0%)	2 (20.0%)	6 (50.0%)
味覚異常	0	0	1 (8.3%)
頭痛	0	0	1 (8.3%)
傾眠	9 (90.0%)	10 (100.0%)	11 (91.7%)
精神障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (16.7%)
軽躁	0	0	1 (8.3%)
不眠症	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)
神経過敏	1 (10.0%)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	6 (60.0%)	3 (25.0%)
鼻閉	0	5 (50.0%)	1 (8.3%)
上気道の炎症	0	2 (20.0%)	2 (16.7%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (8.3%)
接触性皮膚炎	0	0	1 (8.3%)
血管障害	5 (50.0%)	4 (40.0%)	10 (83.3%)
起立性低血圧	5 (50.0%)	4 (40.0%)	10 (83.3%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0009（5.3.3.2-1）表 12.3.3.1

表 2.7.6.6-8　　すべての副作用

MedDRA/J version 12.0 **器官別大分類** 基本語	150 mg 投与群 (n=10)	300 mg 投与群 (n=10)	600 mg 投与群 (n=12)
心臓障害	1 (10.0%)	0	4 (33.3%)
動悸	1 (10.0%)	0	3 (25.0%)
頻脈	0	0	2 (16.7%)
眼障害	0	1 (10.0%)	0
色視症	0	1 (10.0%)	0
胃腸障害	7 (70.0%)	8 (80.0%)	7 (58.3%)
腹部不快感	0	0	2 (16.7%)
腹痛	0	0	1 (8.3%)
上腹部痛	0	0	1 (8.3%)
便秘	4 (40.0%)	1 (10.0%)	1 (8.3%)
下痢	2 (20.0%)	3 (30.0%)	0
口内乾燥	6 (60.0%)	7 (70.0%)	6 (50.0%)
悪心	0	1 (10.0%)	2 (16.7%)
口の錯感覚	1 (10.0%)	0	0
口腔咽頭痛	1 (10.0%)	0	0
全身障害および投与局所様態	2 (20.0%)	0	4 (33.3%)
異常感	1 (10.0%)	0	3 (25.0%)
倦怠感	0	0	1 (8.3%)
末梢性浮腫	0	0	1 (8.3%)
口渇	1 (10.0%)	0	0
臨床検査	3 (30.0%)	5 (50.0%)	5 (41.7%)
血中ビリルビン増加	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (8.3%)
血中プロラクチン増加	3 (30.0%)	4 (40.0%)	2 (16.7%)
血中尿酸増加	0	1 (10.0%)	0
心電図 QT 延長	0	0	1 (8.3%)
血小板数減少	0	0	1 (8.3%)
白血球数減少	0	0	1 (8.3%)
神経系障害	10 (100.0%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)
アカシジア	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)
浮動性めまい	2 (20.0%)	0	1 (8.3%)
体位性めまい	4 (40.0%)	1 (10.0%)	6 (50.0%)
味覚異常	0	0	1 (8.3%)
頭痛	0	0	1 (8.3%)
傾眠	9 (90.0%)	10 (100.0%)	11 (91.7%)
精神障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (16.7%)
軽躁	0	0	1 (8.3%)
不眠症	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)
神経過敏	1 (10.0%)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	5 (50.0%)	1 (8.3%)
鼻閉	0	5 (50.0%)	1 (8.3%)
血管障害	5 (50.0%)	4 (40.0%)	10 (83.3%)
起立性低血圧	5 (50.0%)	4 (40.0%)	10 (83.3%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0009（5.3.3.2-1）表 12.3.3.2

中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は，2 例（150 mg 投与群），1 例（300 mg 投与群），3 例（600 mg 投与群）に発現した。その内訳は，150 mg 投与群で起立性低血圧 1 例，浮動性めまい 1 例，300 mg 投与群でインフルエンザ 1 例，600 mg 投与群で起立性低血圧 3 例であった。いずれも中止後に回復し，治験薬との関連性はインフルエンザで否定されたが，その他は副作用とされた。

特に注目すべき有害事象

本試験に先立って実施された第 I 相試験［CL-0001］で最も発現率の高かった有害事象の起立性低血圧について検討した（表 2.7.6.6-9，表 2.7.6.6-10）。本試験では，第 I 相試験［CL-0001］と同様に，臥位から立位への体位変換負荷による血圧及び脈拍数への影響を観察した。第 I 相試験［CL-0001］では，臥位及び立位 1 分後に血圧及び脈拍数を測定したが，本試験では臥位及び立位 1 分後に加えて，立位 3 分後にも血圧及び脈拍数を測定した。

起立性低血圧は 150 mg 投与群で 5 例（50.0%）に 10 件，300 mg 投与群で 4 例（40.0%）に 8 件，600 mg 投与群で 10 例（83.3%）に 18 件みられ，150 mg 投与群及び 300 mg 投与群に比べ 600 mg 投与群で発現率が高かった。また，起立性低血圧に加え，体位性めまいや動悸等の起立性低血圧関連事象も含めると，150 mg 投与群で 7 例（70.0%）15 件，300 mg 投与群で 4 例（40.0%）に 9 件，600 mg 投与群で 11 例（91.7%）に 40 件みられ，150 mg 投与群及び 300 mg 投与群に比べ 600 mg 投与群で発現率が高かった。しかし，起立性低血圧関連事象について，治験担当医師から管理・予測不可能な有害事象と判定されたものはなく，すべて管理・予測可能な事象であった。また，起立性低血圧のうち，立位の収縮期血圧で 80 mmHg 未満への低下も散見されたが，自覚症状を認めた場合，臥位で安静にすることにより速やかに回復しており，いずれも軽度と判定された。

表 2.7.6.6-9　　起立性低血圧関連事象の要約

	150 mg 投与群 (n=10)		300 mg 投与群 (n=10)		600 mg 投与群 (n=12)	
	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数
起立性低血圧	5 (50.0%)	10	4 (40.0%)	8	10 (83.3%)	18
起立性低血圧関連事象の有無	7 (70.0%)	15	4 (40.0%)	9	11 (91.7%)	40
管理・予測不可能な起立性低血圧関連事象の有無	0	0	0	0	0	0

a：発現例数（発現率）

Source：CL-0009（5.3.3.2-1）表 12.3.1，表 12.3.2，表 12.3.3.1，表 12.3.4.1

表 2.7.6.6-10　　起立性低血圧関連事象

MedDRA/J version 12.0 **器官別大分類** 基本語	150 mg 投与群 (n=10)	300 mg 投与群 (n=10)	600 mg 投与群 (n=12)
心臓障害	0	0	4 (33.3%)
動悸	0	0	3 (25.0%)
頻脈	0	0	2 (16.7%)
全身障害および投与局所様態	1 (10.0%)	0	3 (25.0%)
異常感	1 (10.0%)	0	2 (16.7%)
末梢性浮腫	0	0	1 (8.3%)
神経系障害	4 (40.0%)	1 (10.0%)	5 (41.7%)
浮動性めまい	1 (10.0%)	0	1 (8.3%)
体位性めまい	3 (30.0%)	1 (10.0%)	5 (41.7%)
血管障害	5 (50.0%)	4 (40.0%)	10 (83.3%)
起立性低血圧	5 (50.0%)	4 (40.0%)	10 (83.3%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0009（5.3.3.2-1）表 12.3.3.3

2.7.6.6.6.2　臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学検査において，治験薬投与後の平均値が基準範囲外であった項目は，総ビリルビン高値（600 mg 投与群），LDH 低値（300 mg 投与群，600 mg 投与群），HDL コレステロール低値（300 mg 投与群）であった。しかし，総ビリルビン（600 mg 投与群）は治験薬投与前より高値であり，治験薬投与後に大きな変動はなかった。また，LDH 及び HDL コレステロールは基準範囲をわずかに下回る程度であり，いずれも事後検査では基準範囲内であった。尿検査では，600 mg 投与群の 1 例で事後検査の尿蛋白が（+）となった以外に基準範囲外となった症例はなかった。

臨床検査に関する有害事象として複数例に認められたものは，血中プロラクチン増加（150 mg 投与群で 3 例，300 mg 投与群で 4 例，600 mg 投与群で 3 例）及び血中ビリルビン増加（300 mg 投与群で 1 例，600 mg 投与群で 1 例）であった。これら以外には，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中ブドウ糖増加，血中トリグリセリド増加，血中尿酸増加，血小板数減少，白血球数減少が各 1 例に認められた。臨床検査に関する有害事象の程度はすべて軽度であった。

2.7.6.6.6.3　バイタルサイン

収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値において，各日の治験薬服薬後に低下する傾向がみられ，また，これに伴い脈拍数の平均値が増加する傾向がみられた。この傾向は，臥位及び立位 1 分後の測定値の差（立位 1 分後－臥位）並びに臥位及び立位 3 分後の測定値の差（立位 3 分後－臥位）のいずれも同様であった。

評価期間中の各日に経時的な推移（治験薬投与前，投与 1 時間後及び投与 8 時間後）を測定した結果，全体的に血圧及び脈拍数の差は投与 8 時間後に最大となり，翌日の治験薬投与前には回復する傾向がみられた。また，150 mg 投与群では，最大投与量への増量日（Day 3）以降も血圧及

び脈拍数の差の大きさに違いはなかったが，300 mg 投与群では，最大投与量への増量日（Day 5）以降にその差が若干大きくなる傾向がみられ，600 mg 投与群では，最大投与量への増量日（Day 7）以降にその差は顕著となった。

2.7.6.6.6.4　心電図所見

600 mg 投与群の 1 例で第 14 日に「臨床的に重要な異常」が認められた。この異常は有害事象（心電図 QT 延長）とされたが，事後検査で「正常」への回復が確認された。この他に特記すべき心電図異常はみられなかった。

2.7.6.6.7　結論

- 大うつ病性障害患者に空腹下で FK949E 錠を 50 mg から投与開始して漸増し，各群の最終投与量（150 mg/日，300 mg/日又は 600 mg/日）を 7 日間反復投与したとき，最終投与量の最終投与日（第 7 日）における血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{24h} はいずれも最終投与量に伴って増加した。
- 有害事象及び副作用は，150 mg 投与群，300 mg 投与群，600 mg 投与群の全例に認められ，その発現件数は，用量増加に伴って増加した。死亡，その他の重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象は，2 例（150 mg 投与群），1 例（300 mg 投与群），3 例（600 mg 投与群）に発現した。最も多くみられた有害事象は傾眠であり，150 mg 投与群で 9 例（90.0%），300 mg 投与群で 10 例（100.0%），600 mg 投与群で 11 例（91.7%）にみられた。
- 収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値において，各日の治験薬服薬後に低下する傾向がみられ，また，これに伴い脈拍数の平均値が増加する傾向がみられた。
- 本試験での安全性については，国内及び海外の臨床試験又はクエチアピン即放錠でこれまでに認められているものと大きな違いはなかった。

2.7.6.7　第 I 相試験［CL-0001］（添付資料番号 5.3.3.2-3）

2.7.6.7.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　　試験方法の概略

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>標題</td><td>FK949E 第 I 相試験 -うつ病患者を対象とした第 I 相反復経口投与試験-</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>3 施設（日本）</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>2009 年 5 月～2010 年 3 月</td></tr>
<tr><td>開発フェーズ</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>うつ病患者を対象として，FK949E 錠 300 mg/日，600 mg/日を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討する。</td></tr>
<tr><td>デザイン</td><td>多施設共同，非盲検試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>DSM-IV-TR における大うつ病性障害と診断された患者（20～64 歳）</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>16 例（300 mg 投与群：8 例，600 mg 投与群：8 例）
【設定根拠】実施可能性の考慮及び安全性，薬物動態の検討が可能な症例数として設定した。</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>FK949E 錠 50 mg，150 mg</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〔投与量〕
300 mg 投与群：5 日目以降の投与量として 300 mg/日
600 mg 投与群：7 日目以降の投与量として 600 mg/日
〔投与方法及び投与期間〕
1 日 1 回，朝食後（朝食終了後 10 分以内を目安とする）に指定錠数を経口投与した。
300 mg 投与群：投与開始日の初期投与量 50 mg から開始し，3 日目に 150 mg に増量，5 日目に 300 mg に増量した。
600 mg 投与群：投与開始日の初期投与量 50 mg から開始し，3 日目に 150 mg に増量，5 日目に 300 mg，7 日目に 600 mg に増量した。
服用錠数
<table>
<tr><td rowspan="2">投与群</td><td rowspan="2">治験薬</td><td colspan="13">入院（又は外来）</td></tr>
<tr><td>第 1 日</td><td>第 2 日</td><td>第 3 日</td><td>第 4 日</td><td>第 5 日</td><td>第 6 日</td><td>第 7 日</td><td>第 8 日</td><td>第 9 日</td><td>第 10 日</td><td>第 11 日</td><td>第 12 日</td><td>第 13 日</td></tr>
<tr><td rowspan="2">300 mg 投与群</td><td>50 mg 錠</td><td>1</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>150 mg 錠</td><td></td><td></td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">600 mg 投与群</td><td>50 mg 錠</td><td>1</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>150 mg 錠</td><td></td><td></td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td></tr>
</table>
【投与量・投与方法及び投与期間の設定根拠】
本製剤の海外臨床試験の結果より，安全性確認の観点から漸増法とした。
これまでに海外で実施された大うつ病性障害を対象としたクエチアピン徐放性製剤の 8 試験のうち，6 試験において，クエチアピン徐放性製剤（50～300 mg）の 1 日 1 回投与でうつ症状の改善が認められたこと，抗うつ薬の効果不十分例に対してクエチアピン徐放性製剤を併用した 2 試験（試験番号 D1448C00006 及び D1448C00007）において，クエチアピン徐放性製剤 150 mg 及び 300 mg を 1 日 1 回併用することにより，うつ症状の改善が認められたことから，日本人では，まず，300 mg 投与群の検討を行い，臨床上問題となる所見や，漸増期間中の用量増加に伴う有害事象の発現頻度の上昇やその程度の増悪が示唆されないことを確認することとした。さらに個体間のバラツキも考慮して倍量の 600 mg までの安全性及び忍容性を確認することとした。
また，クエチアピンは CYP3A4 阻害作用を有する抗うつ薬と併用される可能性があり，本剤の作用が増強するおそれがあるため，600 mg までの検討を行うこととした。</td></tr>
</table>

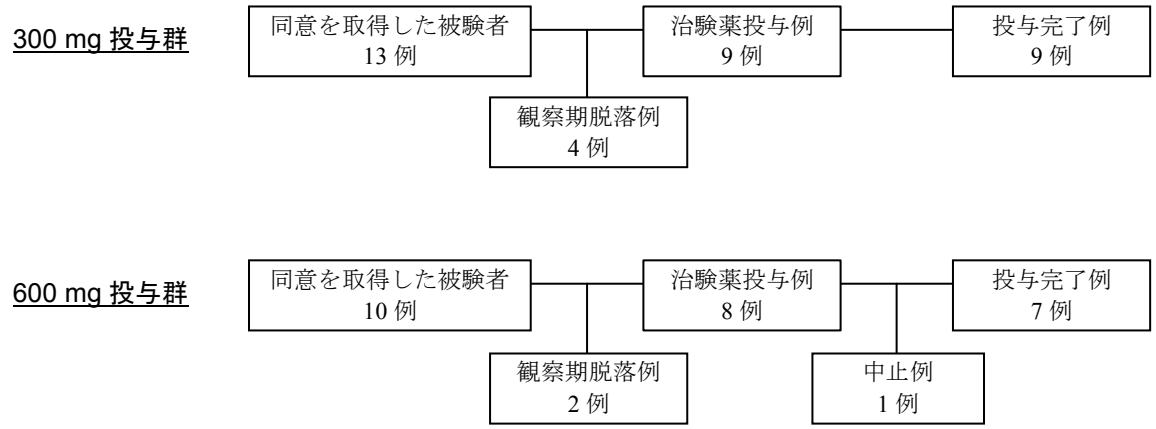
項目	内容
用法・用量	なお，本試験ではプラセボ群を設定しなかったが，これは，既に海外で健康成人での検討並びにうつ病患者における安全性が十分に検討されていること，本邦においてうつ病患者を対象とした第 I 相試験では，入院を伴う長期間（2～3 週間）の試験にプラセボを投与することは被験者の協力が得られないため，プラセボを対照とした検討は必要ないと判断した。 増量期間は，海外で実施された臨床試験成績（試験番号 D1448C00001～D1448C00007）を参考に設定した。一方，海外で実施された試験（試験番号 D1448C00001～D1448C00007）では，設定用量に到達後，固定用量とするか途中で増量するデザインで検討されており，増量方法はいずれも 2 日ごとで，5 日目で 300 mg に到達する。これら各試験での投与方法の違いによって有害事象の発現率に大きな違いが認められないことから，本試験では 2 日ごとの増量期間を設定した。
観察・検査の項目と時期	1．薬物動態 ・血漿中未変化体濃度（C_{max}，t_{max}，AUC_{24h}，AUC_{inf}，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F，C_{trough}） 2．安全性： ・有害事象 ・バイタルサイン（腋窩体温，血圧・脈拍数） ・12 誘導心電図 ・臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査） 【有害事象と治験薬との関連性】 有害事象と治験薬との関連性は「否定できる」，「関連あるかもしれない」，「多分（おそらく）関連あり」の 3 段階で判定し，「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，副作用と定義した。

2.7.6.7.2 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験の被験者構成を図 2.7.6.7-1 に示した。300 mg 投与群 13 例，600 mg 投与群 10 例の合計 23 例から同意が取得され，本試験に組み入れられた。300 mg 投与群では同意取得例 13 例中 4 例が観察期脱落となり，9 例に治験薬が投与された。300 mg 投与群終了後，その安全性データを基に，医学専門家に相談の上，治験依頼責任者により 600 mg 投与群への移行は可能と判断された。600 mg 投与群では同意取得例 10 例中 2 例が観察期脱落となり，8 例に治験薬が投与された。

300 mg 投与群では 9 例全例が投与を完了したが，600 mg 投与群では増量不可（50 mg から 150 mg）と判断された 1 例が投与中止となった。この被験者では，原疾患の一症状として不眠があり，治験継続による原疾患の悪化等が危惧されたことから，総合的に被験者の安全性を考慮して増量不可と判断された。

図 2.7.6.7-1　　被験者構成



Source：CL-0001（5.3.3.2-3）表 12.1.1，表 12.1.3

解析対象集団を表 2.7.6.7-2 に示した。300 mg 投与群では，治験薬が投与された 9 例全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。600 mg 投与群では，治験薬が投与された 8 例のうち 5 例を GCP 違反として除外し，3 例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。これら除外例 5 例で GCP 違反と判断された逸脱の詳細は以下のとおりである。

300 mg の増量初日（治験薬投与 5 日目）に 8 例中 5 例で有害事象（起立性低血圧）が発現し，有害事象に対する処置とともに治験薬の 600 mg までの増量を考慮し，昇圧剤（メトリジン）が投与された。さらに，起立性低血圧が発現した 5 例中 3 例では，昇圧剤投与が継続されたまま，治験薬の増量（300 mg から 600 mg）が行われ，治験が継続された。このため，昇圧剤が投与された 5 例については，有害事象に対する処置のみではなく，有害事象の悪化を懸念した予防的投与の目的も有しているため，治験実施計画書からの逸脱とすることとした。この逸脱により安全性評価が正確に行えなくなったため GCP 違反と判断し，上記 5 例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団から除外した。

なお，600 mg 投与群の安全性解析対象例が 3 例となったため，600 mg 投与群の統計解析は行わないこととしたが，参考として人口統計学的及び他の基準値の特性（600 mg 投与群全例），安全性（600 mg 投与群の安全性解析対象例・除外例別，全例）の追加解析を実施し，当初計画の解析と併記した。

表 2.7.6.7-2　　解析対象集団の被験者数

解析対象集団	300 mg 投与群	600 mg 投与群	合計
治験薬投与例	9	8	17
安全性解析対象集団	9	3	12
薬物動態解析対象集団	9	3	12

Source：CL-0001（5.3.3.2-3）表 12.1.3，表 12.1.5

2.7.6.7.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

300 mg 投与群の薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団（9 例）の主な被験者背景を表 2.7.6.7-3 に示した。また，参考として 600 mg 投与群（投与例全例）の被験者背景もあわせて示した。300 mg 投与群と 600 mg 投与群を比較すると，性別，合併症の有無，体重で違いがみられたが，それ以外は大きな違いはなかった。

表 2.7.6.7-3　　主な被験者背景

項目		300 mg 投与群 (n=9) [a]	600 mg 投与群 (n=8) [b]
性別	男性	8 (88.9%)	3 (37.5%)
	女性	1 (11.1%)	5 (62.5%)
既往症の有無	なし	8 (88.9%)	7 (87.5%)
	あり	1 (11.1%)	1 (12.5%)
合併症の有無	なし	4 (44.4%)	1 (12.5%)
	あり	5 (55.6%)	7 (87.5%)
年齢（歳）（同意取得時）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	37.7 (12.35) 40.0 23～60	41.8 (15.76) 49.0 22～61
身長（cm）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	169.08 (5.068) 168.40 160.4～177.6	161.10 (8.415) 161.40 150.7～173.5
体重（kg）（投与前日）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	69.19 (15.822) 75.60 47.9～88.0	56.64 (7.361) 55.50 48.7～67.4

a：安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団，b：投与例全例（参考データ）
例数（割合）
Source：CL-0001（5.3.3.2-3）表 12.1.7，表 12.1.8，表 12.1.7b，表 12.1.8b

2.7.6.7.4 治験薬の曝露

600 mg 投与群の 1 例は第 2 日までの投与で中止されたが，それ以外は 300 mg 投与群及び 600 mg 投与群のいずれの症例も治験薬投与を完了した。

2.7.6.7.5 薬物動態

2.7.6.7.5.1 300 mg 投与群

300 mg 投与群の各測定時期（50 mg 投与 1 日目，300 mg 投与 1 日目，300 mg 投与 7 日目）の血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-4 に示し，平均血漿中未変化体濃度－時間曲線を図 2.7.6.7-2 に示した。なお，採血時期は投与後 24 時間までとした。

血漿中未変化体の C_{max} の平均値（SD）は，50 mg 投与 1 日目が 58.69（30.87）ng/mL，300 mg 投与 1 日目が 293.04（95.66）ng/mL，300 mg 投与 7 日目が 335.50（171.00）ng/mL であった。同様に，AUC_{inf} の平均値（SD）は，それぞれ 519.43（323.72）ng･h/mL，4016.42（2343.36）ng･h/mL，

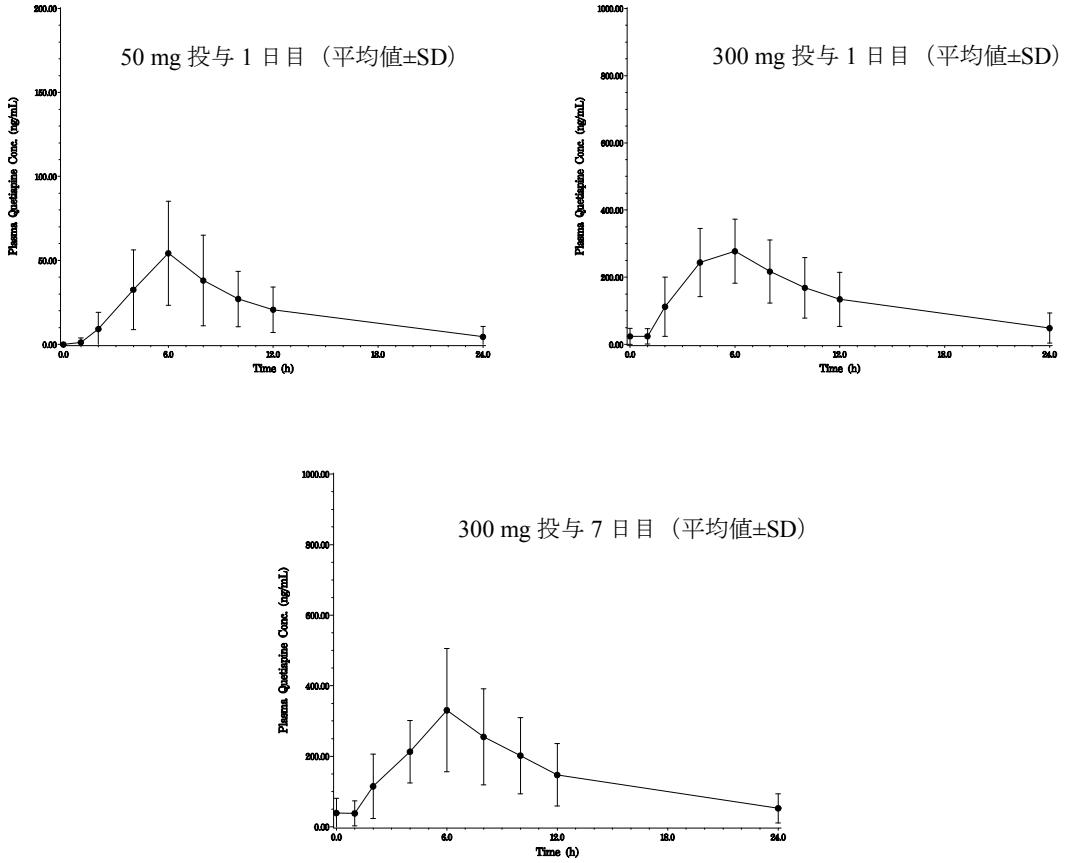
4087.72 (2335.71) ng･h/mL であった。投与量の増加に伴い, C_{max} 及び AUC_{inf} のいずれも増加した。300 mg 投与 1 日目に比べ, 300 mg 投与 7 日目では, C_{max} 及び AUC_{inf} のいずれも若干増加した。t_{max} の平均値は，50 mg 投与 1 日目と 300 mg 投与 1 日目ではともに 5.3 h であり，300 mg 投与 7 日目では 6.0 h であった。

表 2.7.6.7-4　　血漿中未変化体の薬物動態パラメータの平均値（SD）（300 mg 投与群）

薬物動態パラメータ	50 mg 投与 1 日目 (n=9)	300 mg 投与 1 日目 (n=9)	300 mg 投与 7 日目 (n=9)
C_{max} (ng/mL)	58.69 (30.87)	293.04 (95.66)	335.50 (171.00)
t_{max} (h)	5.3 (1.0)	5.3 (1.0)	6.0 (1.0)
AUC_{24h} (ng·h/mL)	475.59 (256.98)	3124.56 (1507.75)	3464.85 (1811.28)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	519.43 (323.72)	4016.42 (2343.36)	4087.72 (2335.71)
$t_{1/2}$ (h)	5.2 (2.2)	10.1 (9.6)	7.2 (2.1)
k_{el} (1/h)	0.1559 (0.0625)	0.1056 (0.0508)	0.1041 (0.0323)
CL/F (L/h)	132.52 (72.77)	96.09 (47.62)	93.77 (44.21)
MRT_{inf} (h)	10.8 (2.8)	16.8 (12.6)	13.2 (2.8)

Source：CL-0001（5.3.3.2-3）表 12.2.2

図 2.7.6.7-2　　平均血漿中未変化体濃度－時間曲線（300 mg 投与群）



Source：CL-0001（5.3.3.2-3）図 12.2.2

2.7.6.7.5.2　600 mg 投与群

600 mg 投与群の各測定時期（150 mg 投与 1 日目，600 mg 投与 1 日目，600 mg 投与 7 日目）の血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-5 に示し，平均血漿中未変化体濃度－時間曲線を図 2.7.6.7-3 に示した。600 mg 投与群では薬物動態解析対象が 3 例であり，そのうち 1 例は投与 3 日目に中止となった。その結果，血漿中未変化体濃度データが得られた例数は 2 例と少なく，正確な評価が困難なため，参考データとして提示した。なお，採血時期は投与後 24 時間までとした。

血漿中未変化体の C_{max} の平均値は，150 mg 投与 1 日目が 239.74 ng/mL，600 mg 投与 1 日目が 1523.27 ng/mL，600 mg 投与 7 日目が 1034.57 ng/mL であった。同様に，AUC_{24h} の平均値は，それぞれ 1936.36 ng･h/mL，14767.21 ng･h/mL，12504.10 ng･h/mL であった。投与量の増加に伴い，C_{max} 及び AUC_{24h} のいずれも増加した。600 mg 投与 1 日目に比べ，600 mg 投与 7 日目では C_{max} 及び AUC_{24h} のいずれも若干減少した。t_{max} の平均値は，150 mg 投与 1 日目と 600 mg 投与 7 日目ではともに 7.0 h であり，600 mg 投与 1 日目では 9.0 h であった。

表 2.7.6.7-5　　血漿中未変化体の薬物動態パラメータの平均値（600 mg 投与群：参考データ）

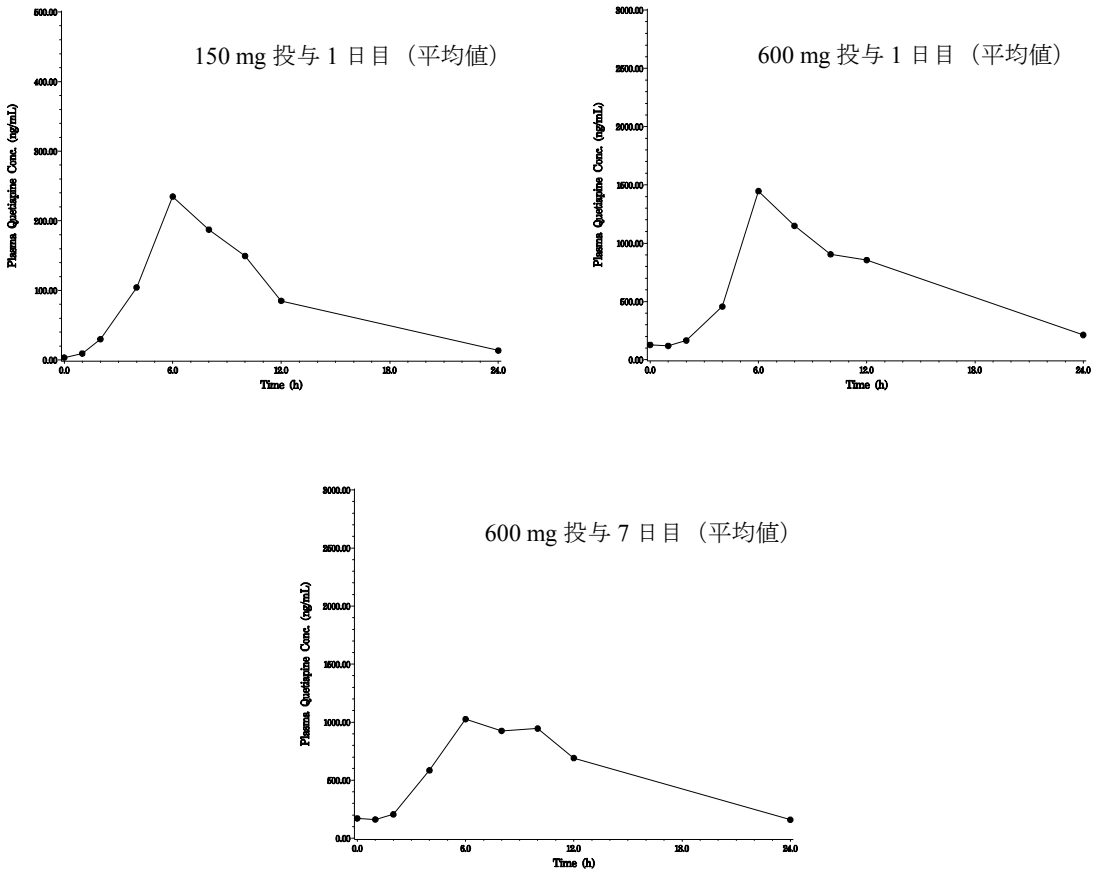
薬物動態パラメータ	150 mg 投与 1 日目 (n=2)	600 mg 投与 1 日目 (n=2) [a]	600 mg 投与 7 日目 (n=2)
C_{max} (ng/mL)	239.74	1523.27	1034.57
t_{max} (h)	7.0	9.0	7.0
AUC_{24h} (ng·h/mL)	1936.36	14767.21	12504.10
AUC_{inf} (ng·h/mL)	2021.28	－	13804.97
$t_{1/2}$ (h)	4.2	－	5.5
k_{el} (1/h)	0.1652	－	0.1268
CL/F (L/h)	74.97	－	45.04
MRT_{inf} (h)	10.3	－	12.5

例数が 2 例のため，標準偏差は算出しなかった。

a：2 例中 1 例で最終消失相を特定できなかったため，C_{max}，t_{max}，AUC_{24h} 以外の算出は行わなかった。

Source：CL-0001（5.3.3.2-3）表 12.2.2

図 2.7.6.7-3　　平均血漿中未変化体濃度－時間曲線（600 mg 投与群：参考データ）



Source：CL-0001（5.3.3.2-3）図 12.2.2

2.7.6.7.6　安全性

2.7.6.7.6.1　有害事象

有害事象の要約

300 mg 投与群の有害事象の発現状況を表 2.7.6.7-6 に示した。有害事象は 9 例中 8 例（88.9%）に 20 件みられた。このうち副作用は 15 件であった。

600 mg 投与群の有害事象の発現状況を表 2.7.6.7-7 に示した。安全性解析対象例は 3 例であるが，解析除外例及び投与例全例の集計についても参考までに提示した。安全性解析対象例の 3 例では有害事象は 2 例（66.7%）に 6 件みられた。このうち副作用は 5 件であった。600 mg 投与群全例では，有害事象は 8 例中 7 例（87.5%）に 34 件みられ，このうち副作用は 29 件であった。

300 mg 投与群，600 mg 投与群ともに，死亡，その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.7-6　　有害事象の要約（300 mg 投与群）

	300 mg 投与群 (n=9)	
	例数 [a]	件数
治験薬投与例	9	
安全性解析対象例	9	
有害事象	8 (88.9%)	20
副作用	8 (88.9%)	15
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
中止に至った有害事象	0	0

a：発現例数（発現率）

Source：CL-0001（5.3.3.2-3）表 12.1.5，表 12.3.1，表 12.3.2

表 2.7.6.7-7　　有害事象の要約（600 mg 投与群：参考データ）

	600 mg 投与群（解析対象例） (n=3)		600 mg 投与群（解析除外例） (n=5)		600 mg 投与群（全例） (n=8)	
	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数
治験薬投与例	3		5		8	
安全性解析対象例	3		—		—	
有害事象	2 (66.7%)	6	5 (100.0%)	28	7 (87.5%)	34
副作用	2 (66.7%)	5	5 (100.0%)	24	7 (87.5%)	29
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

a：発現例数（発現率）

Source：CL-0001（5.3.3.2-3）表 12.1.5，表 12.3.1a，表 12.3.2a，表 12.3.1b，表 12.3.2b

300 mg 投与群の有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.7-8 及び表 2.7.6.7-9 に示した。最も多くみられた有害事象は起立性低血圧であり，6 例（66.7%）に 8 件みられた。その他に複数例でみられたものは，鼻咽頭炎 3 例（33.3%），口渇，鼻閉の各 2 例（22.2%）であった。複数例にみられた有害事象のうち，鼻咽頭炎の 3 例以外はすべて副作用とされた。有害事象はいずれも非重篤であり，その程度は軽度又は中等度と判定された。また，鼻咽頭炎の 1 件を除き無処置又は適切な処置により回復した。未回復の鼻咽頭炎 1 件は治験薬投与終了後に発現した事象であり，治験薬との関連性が否定されている。

表 2.7.6.7-8　　すべての有害事象（300 mg 投与群）

MedDRA/J version 12.0 **器官別大分類** 基本語	300 mg 投与群 (n=9)
心臓障害	**1 (11.1%)**
動悸	1 (11.1%)
全身障害および投与局所様態	**2 (22.2%)**
口渇	2 (22.2%)
感染症および寄生虫症	**3 (33.3%)**
鼻咽頭炎	3 (33.3%)
神経系障害	**3 (33.3%)**
アカシジア	1 (11.1%)
頭痛	1 (11.1%)
傾眠	1 (11.1%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**2 (22.2%)**
鼻閉	2 (22.2%)
皮膚および皮下組織障害	**1 (11.1%)**
紅色汗疹	1 (11.1%)
血管障害	**6 (66.7%)**
起立性低血圧	6 (66.7%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0001（5.3.3.2-3）表 12.3.3

表 2.7.6.7-9　　すべての副作用（300 mg 投与群）

MedDRA/J version 12.0 **器官別大分類** 基本語	300 mg 投与群 (n=9)
全身障害および投与局所様態	**2 (22.2%)**
口渇	2 (22.2%)
神経系障害	**3 (33.3%)**
アカシジア	1 (11.1%)
頭痛	1 (11.1%)
傾眠	1 (11.1%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**2 (22.2%)**
鼻閉	2 (22.2%)
血管障害	**6 (66.7%)**
起立性低血圧	6 (66.7%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0001（5.3.3.2-3）表 12.3.4

600 mg 投与群の有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.7-10 及び表 2.7.6.7-11 に示した。安全性解析対象例は 3 例であるが，解析除外例及び投与例全例の集計についても参考までに提示した。安全性解析対象例の 3 例で最も多くみられた有害事象は体位性めまい，傾眠であり，いずれも 2 例（66.7%）に 2 件みられた。その他に，鼻咽頭炎，アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常が各 1 例（33.3%）にみられた。これらの有害事象のうち，鼻咽頭炎の 1 件は治験薬との関連性が否定された。600 mg 投与群全例で最も多くみられた有害事象は傾眠であり，7 例（87.5%）に 8 件みられた。その次に多いのは起立性低血圧の 5 例（62.5%）6 件であった。傾眠及び起立性低血圧は，

いずれも副作用とされた。有害事象はいずれも非重篤であり，その程度は軽度又は中等度と判定された。また，いずれも無処置又は適切な処置により回復した。

表 2.7.6.7-10　　すべての有害事象（600 mg 投与群：参考データ）

MedDRA/J version 12.0 **器官別大分類** 基本語	600 mg 投与群 (解析対象例) (n=3)	600 mg 投与群 (解析除外例) (n=5)	600 mg 投与群 (全例) (n=8)
胃腸障害	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
上腹部痛	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
下痢	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
全身障害および投与局所様態	0	4 (80.0%)	4 (50.0%)
異常感	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
口渇	0	3 (60.0%)	3 (37.5%)
感染症および寄生虫症	1 (33.3%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)
鼻咽頭炎	1 (33.3%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)
臨床検査	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)
神経系障害	2 (66.7%)	5 (100.0%)	7 (87.5%)
アカシジア	0	3 (60.0%)	3 (37.5%)
浮動性めまい	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
体位性めまい	2 (66.7%)	0	2 (25.0%)
味覚異常	0	2 (40.0%)	2 (25.0%)
ジスキネジー	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
傾眠	2 (66.7%)	5 (100.0%)	7 (87.5%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
ざ瘡	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
血管障害	0	5 (100.0%)	5 (62.5%)
起立性低血圧	0	5 (100.0%)	5 (62.5%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0001（5.3.3.2-3）表 12.3.3a

表 2.7.6.7-11　　すべての副作用（600 mg 投与群：参考データ）

MedDRA/J version 12.0 **器官別大分類** 基本語	600 mg 投与群 （解析対象例） (n=3)	600 mg 投与群 （解析除外例） (n=5)	600 mg 投与群 （全例） (n=8)
全身障害および投与局所様態	0	4 (80.0%)	4 (50.0%)
異常感	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
口渇	0	3 (60.0%)	3 (37.5%)
臨床検査	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)
神経系障害	2 (66.7%)	5 (100.0%)	7 (87.5%)
アカシジア	0	3 (60.0%)	3 (37.5%)
浮動性めまい	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
体位性めまい	2 (66.7%)	0	2 (25.0%)
味覚異常	0	2 (40.0%)	2 (25.0%)
ジスキネジー	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
傾眠	2 (66.7%)	5 (100.0%)	7 (87.5%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
ざ瘡	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
血管障害	0	5 (100.0%)	5 (62.5%)
起立性低血圧	0	5 (100.0%)	5 (62.5%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0001（5.3.3.2-3）表 12.3.4a，表 12.3.4b

特に注目すべき有害事象

300 mg 投与群で最も発現の多い有害事象である起立性低血圧について検討した。起立性低血圧は 9 例中 6 例に 8 件発現し，発現時投与量は 50 mg 及び 150 mg が各 1 件，300 mg が 6 件であった。いずれも初回投与量（50 mg）又は増量（150 mg 及び 300 mg）の投与 1 日目に発現した。300 mg 投与群で認められた起立性低血圧はいずれも治験薬の減量・中止や対症療法を行わずに回復した。その程度はいずれも軽度又は中等度であり，治験薬との関連性はすべて「多分（おそらく）関連あり」と判断された。また，参考データではあるが，起立性低血圧は 600 mg 投与群全例（8 例）のうち 5 例に 6 件発現し，発現時投与量は 50 mg が 1 件，300 mg が 5 件であった。いずれも初回投与量（50 mg）又は増量（300 mg）の投与 1 日目に発現し，300 mg 投与 1 日目に発現した 5 件は，治験薬投与終了 1 日後まで継続的に発現した。起立性低血圧 6 件のうち 1 件は治験薬の減量・中止や対症療法を行わずに回復し，5 件は薬剤治療（昇圧剤投与）により回復した。その程度はすべて中等度であり，いずれも副作用とされた。

2.7.6.7.6.2　臨床検査値

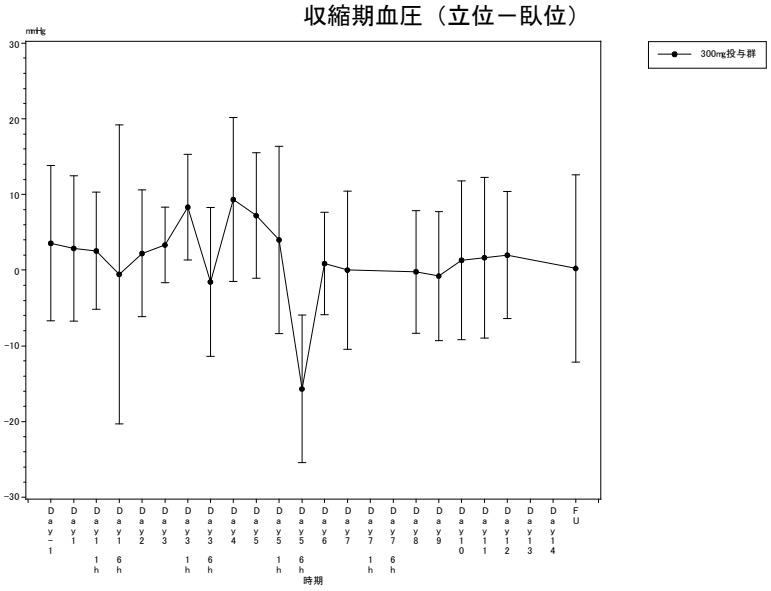
300 mg 投与群の血液学的検査及び血液生化学検査において，治験薬投与後の平均値が基準範囲外であった項目は，クロール，HDL コレステロール，トリグリセリドであった。しかし，いずれも事後検査では基準範囲内であった。また，これらの項目で治験担当医師により異常変動と判定された被験者はなく，臨床上問題となる所見はみられなかった。尿検査では，治験薬投与後に基準範囲外となった症例はなかった。

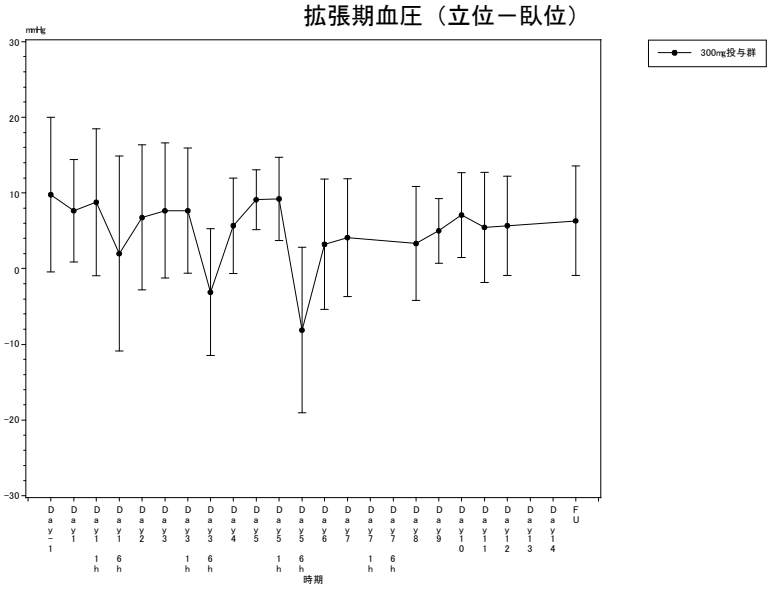
臨床検査に関する有害事象として，600 mg 投与群の 1 例でアラニン・アミノトランスフェラーゼ異常が第 14 日目に認められたが，事後検査では基準範囲内に回復していた。

2.7.6.7.6.3　バイタルサイン

300 mg 投与群の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値において，治験薬投与後に低下する傾向がみられ，また，これに伴い脈拍数の平均値が増加する傾向がみられた。全体的に，血圧及び脈拍数の変動は臥位に比べ立位で顕著であった。臥位及び立位での測定値の差（立位－臥位）を，血圧及び脈拍数についてそれぞれ図 2.7.6.7-4 及び図 2.7.6.7-5 に示した。治験薬 50 mg，150 mg 及び 300 mg の投与 1 日目（それぞれ Day 1，Day 3 及び Day 5）に経時的な推移（治験薬投与前，投与 1 時間後及び投与 6 時間後）を測定した結果，全体的に血圧及び脈拍数の差は投与 6 時間後に最大となり，翌日の治験薬投与前には回復した。また，血圧及び脈拍数の差の程度は，50 mg 及び 150 mg 投与後に比べ，300 mg 投与後で大きかった。体温の平均値の推移に一定の傾向はみられなかった。

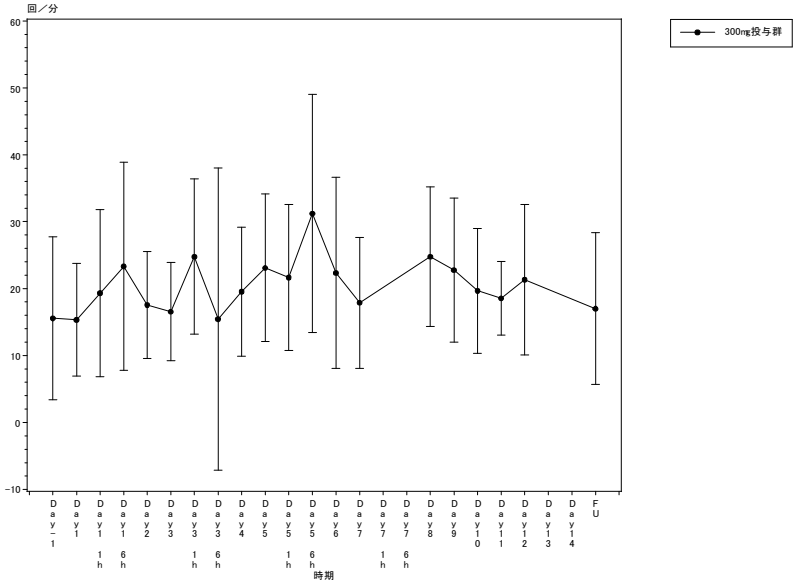
図 2.7.6.7-4　　収縮期血圧及び拡張期血圧（立位－臥位）の平均値（SD）の推移（300 mg 投与群）





測定時刻は，1h：投与後 1 時間，6h：投与後 6 時間，記載なし：投与前，FU：事後検査
Source：CL-0001（5.3.3.2-3）図 12.3.6

図 2.7.6.7-5　　脈拍数（立位－臥位）の平均値（SD）の推移（300 mg 投与群）



測定時刻は，1h：投与後 1 時間，6h：投与後 6 時間，記載なし：投与前，FU：事後検査
Source：CL-0001（5.3.3.2-3）図 12.3.6

2.7.6.7.6.4　心電図所見

安全性解析対象例の 9 例（300 mg 投与群）及び 3 例（600 mg 投与群）のうち，それぞれ 3 例及び 1 例の 12 誘導心電図所見で，治験薬投与後に「臨床的に重要でない異常」が認められたが，いずれの症例も投与前から「臨床的に重要でない異常」の所見が認められていた。「臨床的に重要な異常」は投与前後のいずれにも認められなかった。

2.7.6.7.7　結論

- 300 mg 投与群で 9 例，600 mg 投与群で 8 例に治験薬が投与された。600 mg 投与群では，治験実施計画書からの逸脱（300 mg 増量時点で発現した有害事象に対する薬剤処置）のため，治験薬を投与した 8 例のうち 5 例を解析対象から除外した。したがって，600 mg 投与群では解析対象例の例数が少なく，正確な評価はできなかった。
- 300 mg 投与群で FK949E 錠を朝食後に漸増経口投与したとき，投与量の増加に伴い，血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} のいずれも増加した。

- 300 mg 投与群の 9 例中 8 例（88.9%）に 20 件の有害事象がみられ，このうち副作用は 15 件であった。600 mg 投与群の安全性解析対象例の 3 例では有害事象は 2 例（66.7%）に 6 件みられ，このうち副作用は 5 件であった。なお，参考データではあるが，600 mg 投与群全例では，有害事象は 8 例中 7 例（87.5%）に 34 件みられ，このうち副作用は 29 件であった。300 mg 投与群，600 mg 投与群ともに，死亡，その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。300 mg 投与群で最も多くみられた有害事象は起立性低血圧であり，6 例（66.7%）に 8 件みられた。
- 海外の臨床試験又はクエチアピン即放錠でこれまでに確認された安全性プロフィールと比較し，特筆すべき違いはなかった。

2.7.6.8 海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0086］（添付資料番号 5.3.3.2-4）

2.7.6.8.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　　試験方法の概略

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>標題</td><td>クエチアピン XR 錠の反復投与時の薬物動態及び食事の影響を検討する薬物動態試験</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>1 施設（米国）</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月</td></tr>
<tr><td>開発フェーズ</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>クエチアピン XR 錠の 5 用量（100 mg，200 mg，300 mg，600 mg，800 mg）を漸増法により反復投与し，各用量における薬物動態を比較検討する。また，2 用量（200 mg，300 mg）では，食事（高脂肪食）の影響もあわせて検討する。</td></tr>
<tr><td>デザイン</td><td>非盲検，反復投与，被験者内比較試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>DSM-IV で精神障害（統合失調症，統合失調感情障害，双極性障害）と診断された患者（18～65 歳）</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>12 例（薬物動態解析対象として）</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>クエチアピン XR 錠 50 mg，200 mg，300 mg</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>治験期間 3～21 日目にクエチアピン XR 錠を朝 6:00 又は朝 7:00（投与 10，14 日目のみ）に投与
・3 日目：クエチアピン XR 錠 50 mg を 1 錠
・4～6 日目：クエチアピン XR 錠 50 mg を 2 錠
・7～10 日目：クエチアピン XR 錠 200 mg を 1 錠
・11～14 日目：クエチアピン XR 錠 300 mg を 2 錠
・15 日目：クエチアピン XR 錠 200 mg を 2 錠
・16～18 日目：クエチアピン XR 錠 300 mg を 2 錠
・19～21 日目：クエチアピン XR 錠 200 mg を 1 錠及びクエチアピン XR 錠 300 mg を 2 錠

<table>
<tr><td></td><td colspan="22">治験期間（日）</td></tr>
<tr><td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>18</td><td>19</td><td>20</td><td>21</td><td>22</td></tr>
<tr><td>投与量</td><td colspan="2">－</td><td>50 mg</td><td colspan="3">100 mg</td><td colspan="4">200 mg</td><td colspan="4">300 mg</td><td>400 mg</td><td colspan="3">600 mg</td><td colspan="3">800 mg</td><td>－</td></tr>
<tr><td>食事条件</td><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td>○</td><td>☆</td><td></td><td>○</td><td>☆</td><td>★</td><td></td><td>○</td><td>☆</td><td>★</td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>☆</td><td></td><td>○</td><td>☆</td><td></td></tr>
</table>
○：朝食摂取前投与，☆：空腹時投与，★：高脂肪食摂取後投与</td></tr>
<tr><td>観察・検査の項目と時期</td><td>・薬物動態パラメータ（血漿中未変化体濃度，血漿中代謝物 [a] 濃度）
a：7-水酸化体（M2），S-酸化体（M4）
・有害事象
・臨床検査（スクリーニング時のみ）
・バイタルサイン
・12 誘導心電図
・身体所見

【有害事象と治験薬との関連性】
有害事象と治験薬との関連性は「関連なし」又は「関連あり」の 2 段階で判定し，「関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。</td></tr>
</table>

2.7.6.8.2 被験者の内訳及び解析対象集団

16 例が本試験に組み入れられ，治験薬が投与された。16 例中 12 例が試験を完了し，4 例が中止された。中止理由は，3 例が同意の撤回，1 例が血管からの採血が困難なためであった。治験薬

が投与された 16 例全例が安全性解析対象集団とされ，中止例の 4 例を除く 12 例が薬物動態解析対象集団とされた。

2.7.6.8.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の 16 例では，性別は男性 15 例（94%），女性 1 例（6%）であった。人種は黒人 13 例（81%），白人 3 例（19%）で，平均年齢（範囲）は 38.2 歳（21～50 歳）であった。病型別では，統合失調症（妄想型）15 例（94%），統合失調症（鑑別不能型）1 例（6%）であった。また，薬物動態解析対象集団の 12 例では，性別は男性 11 例（92%），女性 1 例（8%）であり，人種は黒人 10 例（83%），白人 2 例（17%）で，平均年齢（範囲）は 40.0 歳（25～50 歳）であった。

2.7.6.8.4 治験薬の曝露

治験薬が投与された 16 例のうち 4 例で投与が中止された。中止時期はそれぞれ 4，6，8，10 日目であった。

2.7.6.8.5 薬物動態

薬物動態解析対象集団の 12 例から得られた，クエチアピン XR 錠投与時の定常状態における血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-2 及び図 2.7.6.8-1 に示した。

空腹時投与の定常状態における AUC_{tau} 及び C_{max} は，XR 錠の投与量増加に伴い増加した。また，AUC_{tau} 及び C_{max} と投与量を対数変換して求めた回帰直線の解析から，AUC_{tau} 及び C_{max} のいずれも投与量とほぼ正比例することが確認され，今回検討した 100～800 mg の範囲で線形性が認められた。

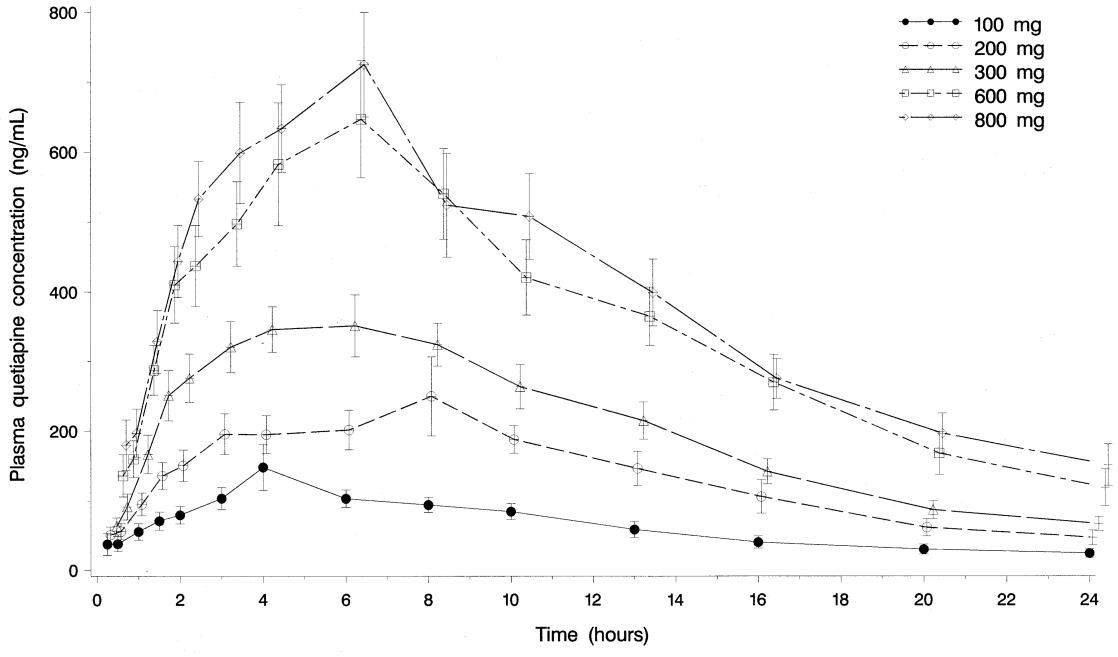
高脂肪食摂取後に XR 錠 200 mg 又は 300 mg を投与し，薬物動態への食事の影響を検討した（表 2.7.6.8-3）。食事の影響の判断基準として，幾何平均比（高脂肪食/空腹時）の 90%信頼区間をそれぞれ，AUC_{tau} については 0.80～1.25，C_{max} については 0.70～1.43 の範囲にあれば食事の影響なしと判断することとした。AUC_{tau} の幾何平均比（90%信頼区間）は，XR 錠 200 mg 投与時で 0.99（0.80, 1.22），XR 錠 300 mg 投与時で 0.95（0.77, 1.18）であり，XR 錠 300 mg 投与時の 90%信頼区間の下限があらかじめ定めた範囲をわずかに下回る程度であり，食事の影響はないと考えられた。C_{max} では，空腹時投与に比べ高脂肪食摂取後で 22.4%（XR 錠 200 mg 投与時）及び 22.5%（XR 錠 300 mg 投与時）増加し，C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は，XR 錠 200 mg 投与時で 1.32（1.00, 1.74），XR 錠 300 mg 投与時で 1.25（0.95, 1.64）と，いずれの投与量でも 90%信頼区間の上限はあらかじめ定めた範囲を上回った。

表 2.7.6.8-2　　クエチアピン XR 錠投与時の定常状態の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量	100 mg（6 日目）	200 mg（9 日目）	200 mg（10 日目）	300 mg（13 日目）	300 mg（14 日目）	600 mg（18 日目）	800 mg（21 日目）
	食事条件	空腹時	空腹時	高脂肪食	空腹時	高脂肪食	空腹時	空腹時
AUC_{tau} (ng･h/mL)	例数	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	1568.58	3282.33	3279.33	4945.00	4799.17	8532.50	9492.50
	標準誤差	208.94	489.82	469.64	499.91	568.22	997.43	985.69
C_{max} (ng/mL)	例数	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	158.80	286.42	350.58	411.42	503.92	726.17	782.92
	標準誤差	31.87	55.95	42.90	41.56	43.61	94.91	70.36
t_{max} (h)	例数	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	4.71	6.85	4.41	5.01	5.37	5.58	4.96
	標準誤差	0.74	0.93	1.07	0.71	0.66	0.57	0.64
λ_z (1/h)	例数	10	12	12	12	12	12	12
	平均値	0.114	0.123	0.123	0.111	0.136	0.119	0.100
	標準誤差	0.017	0.009	0.008	0.010	0.005	0.011	0.017
$t_{1/2}$ (h)	例数	10	12	12	12	12	12	12
	平均値	7.41	6.05	5.91	6.84	5.16	6.46	9.87
	標準誤差	1.09	0.54	0.36	0.60	0.19	0.65	1.95

Source：5077IL/0086（5.3.3.2-4）Table T4.1.1，Table T4.1.2，Table T4.1.3，Table T4.1.4，Table T4.1.5，Table T4.1.6，Table T4.1.7

図 2.7.6.8-1　　クエチアピン XR 錠の各投与量の血漿中未変化体濃度（空腹時投与）



Source：5077IL/0086（5.3.3.2-4）Figure 1

表 2.7.6.8-3　　クエチアピン XR 錠投与時の血漿中未変化体のバイオアベイラビリティ

投与薬剤	薬物動態パラメータ	幾何平均[a]（95%信頼区間）		幾何平均比（食後/空腹時）（90%信頼区間）
		空腹時	高脂肪食摂取後	
クエチアピン XR 錠 200 mg (n=12)	AUC_{tau} (ng･h/mL)	2839.04 (1916.28, 4206.16)	2804.84 (1831.11, 4296.36)	0.99 (0.80, 1.22)
	C_{max} (ng/mL)	237.76 (155.92, 362.56)	314.76 (224.83, 440.68)	1.32 (1.00, 1.74)
クエチアピン XR 錠 300 mg (n=12)	AUC_{tau} (ng･h/mL)	4684.02 (3770.6, 5818.7)	4466.24 (3487.56, 5719.55)	0.95 (0.77, 1.18)
	C_{max} (ng/mL)	388.0 (307.75, 489.17)	484.14 (401.3, 584.08)	1.25 (0.95, 1.64)

a：薬物動態パラメータを対数変換した分散分析による最小二乗平均

Source：5077IL/0086（5.3.3.2-4）Appendix H2，Appendix H3

2.7.6.8.6　安全性

2.7.6.8.6.1　有害事象

有害事象の要約

安全性解析対象集団 16 例の治験薬投与期間における有害事象一覧を表 2.7.6.8-4 に示した。有害事象は 16 例中 10 例（62.5%）に 25 件認められた。死亡例及び重篤な有害事象はなく，有害事象により投与中止となった症例もなかった。主な有害事象は，頭痛 5 例（31.3%）及び疼痛 3 例（18.8%）であった。XR 錠 800 mg 投与時に消化不良が 2 例（16.7%）認められたが，それ以外に用量増加に伴う発現率の明らかな増加はみられず，高脂肪食の有無による発現率の大きな違いはなかった（表 2.7.6.8-5）。有害事象の程度はすべて軽度であり，転帰不明の 1 件（下痢）を除きいずれも回復した。

表 2.7.6.8-4　　すべての有害事象

COSTART [a] 器官別大分類 基本語		投与期間の有害事象 (n=16)
Any adverse event	すべての有害事象	10 (62.5%)
Body as a whole	全身障害	
Headache	頭痛	5 (31.3%)
Neck pain	頸部痛	1 (6.3%)
Pain	疼痛	3 (18.8%)
Cardiovascular	心血管系	
Hypertension	高血圧	1 (6.3%)
Tachycardia	頻脈	2 (12.5%)
Central nervous system	中枢神経系	
Insomnia	不眠症	2 (12.5%)
Somnolence	傾眠	1 (6.3%)
Digestive	消化器系	
Constipation	便秘	2 (12.5%)
Diarrhea	下痢	1 (6.3%)
Dyspepsia	消化不良	2 (12.5%)
Metabolic and nutrition	代謝および栄養障害	
Peripheral edema	末梢性浮腫	1 (6.3%)
Respiratory	呼吸器系	
Rhinitis	鼻炎	1 (6.3%)

発現例数（発現率）
a：日本語訳は MedDRA/J version 18.0 を参考にした。
Source：5077IL/0086（5.3.3.2-4）Table T5.4.1

表 2.7.6.8-5　　発現日別の有害事象

COSTART 器官別大分類 基本語	50 mg	100 mg	200 mg		300 mg		400 mg	600 mg	800 mg
	3 日目 (n=16)	4～6 日目 (n=16)	7～9 日目 (n=14)	10 日目 [a] (n=13)	11～13 日目 (n=12)	14 日目 [a] (n=12)	15 日目 (n=12)	16～18 日目 (n=12)	19～22 日目 (n=12)
すべての有害事象	2 (12.5%)	3 (18.8%)	3 (21.4%)	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	3 (25.0%)	2 (16.7%)	5 (41.7%)
全身障害									
頭痛	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (7.1%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (8.3%)
頸部痛	0	0	1 (7.1%)	0	0	0	0	0	1 (8.3%)
疼痛	0	0	0	0	0	0	2 (16.7%)	1 (8.3%)	0
心血管系									
高血圧	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	1 (7.1%)	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (8.3%)
中枢神経系									
不眠症	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
消化器系									
便秘	0	0	1 (7.1%)	0	0	1 (8.3%)	0	1 (8.3%)	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7%)
代謝および栄養障害									
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0
呼吸器系									
鼻炎	0	0	1 (7.1%)	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現率）
a：高脂肪食摂取後投与
Source：5077IL/0086（5.3.3.2-4）Table T5.4.2

2.7.6.8.6.2　バイタルサイン

バイタルサインの測定は，スクリーニング時，1，22 日目の朝，並びに 4，7，11，15，16，19 日目のクエチアピン XR 錠投与前及び投与 6 時間後に測定し，脈拍数及び血圧については，臥位と立位の両方を測定した。スクリーニング時と各測定日を比較すると，脈拍数と拡張期血圧に変動がみられたが，収縮期血圧の変動はわずかであった。また，クエチアピン XR 錠投与前と投与 6 時間後を比較すると，脈拍数の平均値で 11 bpm 前後の増加が認められたが，それ以外のバイタルサインには大きな変動はなかった。臥位と立位の違いによる血圧の変化に対し，クエチアピン XR 錠投与による明確な影響は認められなかった。

2.7.6.8.6.3　心電図所見

12 誘導心電図は，スクリーニング時，19 日目のクエチアピン XR 錠 800 mg 投与前及び投与 6 時間後に測定し，循環器専門医により判読された。心拍数の平均値は，スクリーニング時と比べて，クエチアピン XR 錠 800 mg 投与前で 6 bpm 増加し，投与 6 時間後では 22 bpm 増加した。QTcF については，500 msec を超える症例はなく，臨床的に問題となる変動はみられなかった。

2.7.6.8.7　結論

統合失調症患者 16 例を対象に，クエチアピン XR 錠の 5 用量（100 mg, 200 mg, 300 mg, 600 mg, 800 mg）を漸増法により投与し，各用量における薬物動態を比較検討した。また，2 用量（200 mg, 300 mg）では，食事（高脂肪食）の影響もあわせて検討した。

AUC 及び C_{max} について用量との回帰分析を行った結果，いずれも 100～800 mg/日の範囲で線形性が認められた。また，高脂肪食摂取後に投与した場合，200 mg 及び 300 mg のいずれの用量においても C_{max} が空腹時投与に比べ有意に増加した。AUC_{tau} への影響はなかった。

安全性については，死亡例，重篤な有害事象，有害事象による中止例はいずれもなかった。16 例中 10 例（62.5%）に有害事象が発現し，主な有害事象は頭痛，疼痛であった。なお，800 mg 投与時に 2 例（16.7%）で消化不良が発現したものの，全体的には有害事象発現と投与量に一定の傾向はみられなかった。バイタルサイン，心電図についてもこれまで IR 錠で認められた内容と違いはなく，安全性に問題はなかった。

2.7.6.9 海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0118］（添付資料番号 5.3.3.2-5）

2.7.6.9.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　　試験方法の概略

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>標題</td><td>クエチアピン XR 錠の用量相関性及び高脂肪食摂取の影響を検討する薬物動態試験</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>2 施設（米国）</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月</td></tr>
<tr><td>開発フェーズ</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>クエチアピン XR 錠 4 製剤（50 mg，200 mg，300 mg，400 mg）の定常状態における薬物動態（用量相関性）を検討する。また，高脂肪食摂取による影響もあわせて検討する。</td></tr>
<tr><td>デザイン</td><td>多施設共同，非盲検試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>DSM-IV で精神障害（統合失調症，統合失調感情障害）と診断された患者（18～65 歳）</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>20 例</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>クエチアピン XR 錠 50 mg，200 mg，300 mg，400 mg
クエチアピン IR 錠 300 mg</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>・投与 1～14 日目：クエチアピン XR 錠を漸増投与する
（50 mg，200 mg，300 mg，400 mg の各 1 錠を 1 日 1 回投与する（朝））
・投与 15～17 日目：クエチアピン IR 錠 300 mg を 1 日 1 回投与する（朝）
<table>
<tr><td></td><td colspan="19">治験期間（日）</td></tr>
<tr><td></td><td>–2</td><td>–1</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td></tr>
<tr><td>剤形</td><td rowspan="3">Wash out</td><td colspan="14">XR 錠</td><td colspan="3">IR 錠</td></tr>
<tr><td>投与量</td><td colspan="4">50 mg</td><td colspan="4">200 mg</td><td colspan="4">300 mg</td><td colspan="4">400 mg</td><td colspan="3">300 mg</td></tr>
<tr><td>食事摂取</td><td>○</td><td>○</td><td>☆</td><td>★</td><td>○</td><td>○</td><td>☆</td><td>○</td><td>○</td><td>☆</td><td>★</td><td>○</td><td>○</td><td>☆</td><td>○</td><td>○</td><td>☆</td></tr>
</table>
○：通常食摂取前投与，☆：空腹時投与，★：高脂肪食摂取後投与</td></tr>
<tr><td>観察・検査の項目と時期</td><td>・薬物動態パラメータ（血漿中未変化体濃度）
・有害事象
・臨床検査
・バイタルサイン
・12 誘導心電図（スクリーニング時のみ）
・身体所見

【有害事象と治験薬との関連性】
有害事象と治験薬との関連性は「関連なし」又は「関連あり」の 2 段階で判定し，「関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。</td></tr>
</table>

2.7.6.9.2 被験者の内訳及び解析対象集団

30 例が本試験に組み入れられた。中止例は 30 例中 9 例で，このうち 7 例の中止理由は同意の撤回，1 例は無効／原疾患の悪化，1 例は除外基準抵触（B 型肝炎ウイルス陽性）であった。治験薬が投与された 30 例全例が安全性解析対象集団とされ，中止例の 9 例，採取検体のラベルが輸送中に剥離し測定不能となった 10 例，プロトコル逸脱（併用禁止薬の服用）の 1 例を除く 10 例が薬物動態解析対象集団とされた。

2.7.6.9.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の 30 例のうち，性別は男性 24 例（80%），女性 6 例（20%）であった。人種は，ヒスパニック 10 例（33%），黒人 9 例（30%），白人 8 例（27%），アジア系 2 例（7%），混血 1 例（3%）で，平均年齢は 44.6 歳（27～65 歳），平均体重は 89.0 kg（36～116 kg）であった。病型別では，統合失調症が 26 例と全体の 87%を占めた。また，薬物動態解析対象集団の 10 例については，性別では男性 9 例（90%），女性 1 例（10%）であり，人種ではヒスパニックが 7 例（70%）と最も多く，病型別では全例が統合失調症であった。平均年齢は 52.3 歳（42～65 歳）と，全例に比べ若干高かった。

2.7.6.9.4 治験薬の曝露

治験担当医師の管理下で，治験薬が服薬されたことを確認した。

2.7.6.9.5 薬物動態

薬物動態解析対象集団の 10 例から得られた，クエチアピン XR 錠及び IR 錠投与時の定常状態における血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-2，表 2.7.6.9-3 及び図 2.7.6.9-1 に示した。AUC_{tau}，C_{max}，C_{min} の各パラメータは，XR 錠の投与量増加に伴い用量依存的に増加した。さらに，C_{max} 及び AUC_{tau} の回帰直線は，その 95%信頼区間がいずれも 1.00 を挟み，0.75～1.25 の範囲内にあった（それぞれ 0.7904～1.0591 及び 0.9055～1.0967）。このことから，今回検討した 50～400 mg の範囲で線形性が認められた。

また，投与量 300 mg/日における XR 錠と IR 錠の薬物動態を比較したところ，XR 錠は IR 錠よりも血漿中濃度の持続時間が長く，AUC_{tau} が約 17%高かった。$t_{1/2}$ は投与量及び剤形によらず同程度であった。

更に，高脂肪食摂取後に XR 錠を投与し，薬物動態への影響を検討した結果，XR 錠 50 mg 投与では，空腹時投与に比べ AUC_{tau} 及び C_{max} がそれぞれ 20%及び 52%増加し，同様に，XR 錠 300 mg 投与でもそれぞれ 22%及び 44%増加しており，高脂肪食摂取による影響が認められた。CL/F についても，高脂肪食摂取後の投与において若干減少しており，AUC_{tau} の増加と一致するものであった。

表 2.7.6.9-2　クエチアピン XR 錠及び IR 錠投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		XR 錠						IR 錠
		50 mg		200 mg	300 mg		400 mg	300 mg
		空腹時	高脂肪食摂取後	空腹時	空腹時	高脂肪食摂取後	空腹時	空腹時
AUC_{tau} (ng･h/mL)	例数	10	10	10	10	10	10	10
	幾何平均値	925.09	1112.24	3751.93	5710.83	6966.93	7287.37	4895.18
	変動係数(%)	47.20	35.03	34.76	37.86	32.66	34.02	34.11
C_{max} (ng/mL)	例数	10	10	10	10	10	10	10
	幾何平均値	87.83	133.23	304.48	470.70	677.92	594.84	944.04
	変動係数(%)	75.58	23.47	41.83	33.14	28.52	38.92	28.12
C_{min} (ng/mL)	例数	10	10	10	10	10	10	10
	幾何平均値	11.16	10.80	60.03	87.19	79.53	107.79	21.88
	変動係数(%)	80.86	60.26	63.68	71.36	59.28	59.00	78.59
t_{max} (h)	例数	10	10	10	10	10	10	10
	中央値	6.05	6.04	6.05	6.12	8.00	5.00	1.50
	最小値	1.97	3.92	2.02	1.95	3.00	3.00	1.00
	最大値	15.92	9.70	8.08	10.08	11.83	8.00	4.02
$t_{1/2}$ (h)	例数	4	7	5	7	8	5	9
	平均値	5.57	5.41	6.57	6.35	5.40	7.10	5.38
	標準偏差	0.676	0.738	1.760	1.626	1.195	2.855	0.974
CL/F (L/h)	例数	10	10	10	10	10	10	10
	平均値	60.15	48.02	57.56	56.79	45.29	57.97	64.68
	標準偏差	28.937	18.937	25.784	24.210	15.083	20.330	22.266

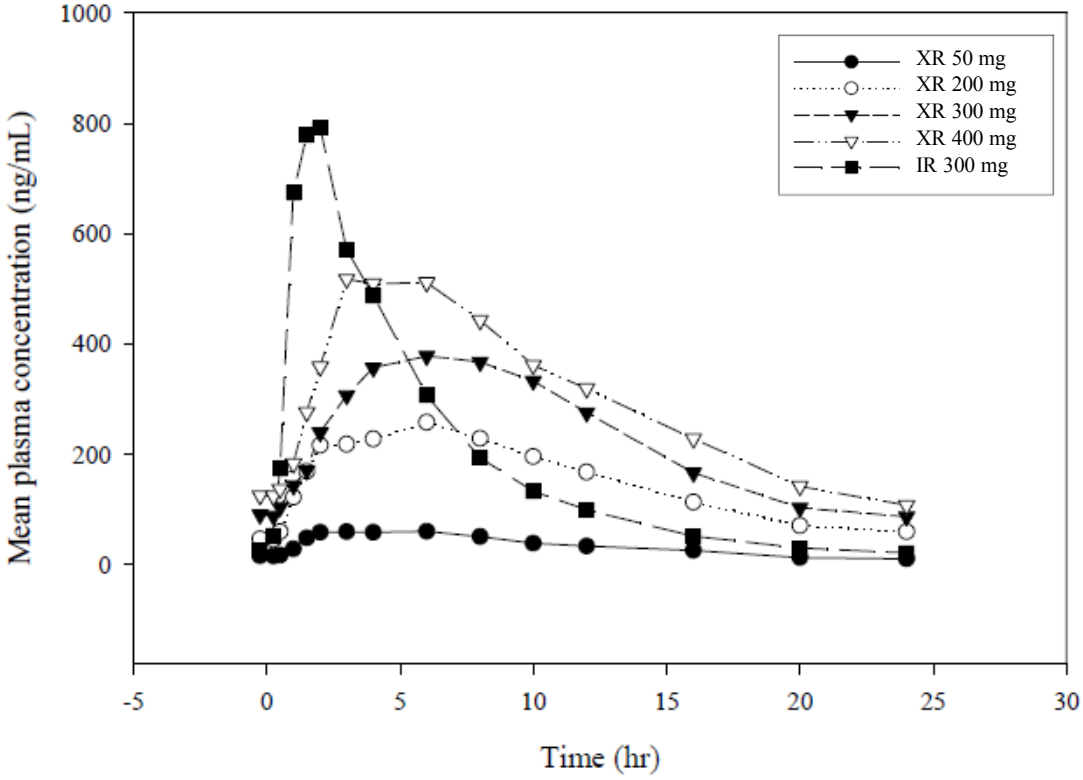
Source：5077IL/0118（5.3.3.2-5）Table T2.3.2

表 2.7.6.9-3　クエチアピン XR 錠投与時の血漿中未変化体のバイオアベイラビリティ

投与群	薬物動態パラメータ	幾何平均（95%信頼区間）		幾何平均比（食後/空腹時）(90%信頼区間)
		空腹時	高脂肪食摂取後	
クエチアピン XR 錠 50 mg (n=10)	AUC_{tau} (ng･h/mL)	925.09 (650.78, 1315.02)	1112.24 (848.82, 1457.41)	1.20 (1.01, 1.43)
	C_{max} (ng/mL)	87.83 (59.57, 129.49)	133.22 (111.44, 159.27)	1.52 (1.08, 2.13)
クエチアピン XR 錠 300 mg (n=10)	AUC_{tau} (ng･h/mL)	5710.83 (4254.29, 7666.03)	6966.93 (5479.48, 8858.15)	1.22 (1.10, 1.35)
	C_{max} (ng/mL)	470.70 (364.88, 607.20)	677.92 (551.36, 833.53)	1.44 (1.24, 1.68)

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

図 2.7.6.9-1　　クエチアピン XR 錠及び IR 錠の血漿中未変化体濃度



Source：5077IL/0118（5.3.3.2-5）Figure 1.1.2.3

2.7.6.9.6　安全性

2.7.6.9.6.1　有害事象

有害事象の要約

安全性解析対象集団 30 例の有害事象の発現状況を表 2.7.6.9-4 に示した。治験薬投与開始後に，30 例中 21 例（70.0%）に 153 件の有害事象が認められ，副作用は 2 例（6.7%）に 3 件認められた。死亡例及び中止に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は，治験薬投与終了後に 1 例で認められた。

表 2.7.6.9-4　　有害事象の発現状況

	治験薬投与開始後 (n=30)
有害事象	21 (70.0%)
副作用	2 (6.7%)
死亡	0
重篤な有害事象	1 (3.3%)
中止に至った有害事象	0

発現例数（発現率）

Source：5077IL/0118（5.3.3.2-5）Table 19，Table T3.1.1

治験薬投与開始後に発現した有害事象の一覧を表 2.7.6.9-5 に示し，治験薬投与期間の投与期別の有害事象の一覧を表 2.7.6.9-6 に示した。主な有害事象は不安（46.7%）及び不眠症（36.7%）で，その他に，高血圧（20.0%），頭痛（16.7%），精神病（10.0%），激越（10.0%），便秘（10.0%），疼痛（10.0%）がみられ，クエチアピン XR 錠の治験でこれまでに得られた結果と違いはなかった。錐体外路症状，失神，めまいはいずれもみられなかった。高血圧が 6 例（20.0%）でみられたものの，ほとんどの症例では血圧コントロールは良好であった。また，不眠症については，XR 錠 50 mg 投与時と XR 錠 300 mg 投与時での発現率が，空腹時投与でそれぞれ 30.0%及び 24.0%であったのに対し，食後投与では 14.3%及び 16.7%とやや違いがみられたが，全体的には有害事象発現頻度に食事の影響はないと思われた。

副作用は 2 例（6.7%）に 3 件認められた。その内訳は，1 例で 5 日目（XR 錠 200 mg 投与時）に発現した高血圧及び 11 日目（XR 錠 300 mg 投与時）に発現した体位性低血圧，別の 1 例で 16 日目（IR 錠 300 mg 投与時）に発現した頻脈であった。

表 2.7.6.9-5　　すべての有害事象

COSTART [a] **器官別大分類** 基本語		投与薬投与開始後の有害事象 （n=30）
Body as a whole	**全身障害**	
Fever	発熱	1 (3.3%)
Headache	頭痛	5 (16.7%)
Pain	疼痛	3 (10.0%)
Cardiovascular	**心血管系**	
Hypertension	高血圧	6 (20.0%)
Postural hypotension	体位性低血圧	1 (3.3%)
Tachycardia	頻脈	2 (6.7%)
Digestive	**消化器系**	
Constipation	便秘	3 (10.0%)
Diarrhea	下痢	1 (3.3%)
Central nervous system	**中枢神経系**	
Agitation	激越	3 (10.0%)
Anxiety	不安	14 (46.7%)
Insomnia	不眠症	11 (36.7%)
Manic depressive reaction	躁うつ病性反応	1 (3.3%)
Nervousness	神経過敏	1 (3.3%)
Psychosis	精神病	3 (10.0%)
Respiratory	**呼吸器系**	
Rhinitis	鼻炎	1 (3.3%)

発現例数（発現率）

a：日本語訳は MedDRA/J version 18.0 を参考にした。

Source：5077IL/0118（5.3.3.2-5）Table T3.1.2

表 2.7.6.9-6　　すべての有害事象（投与期別）

COSTART 器官別大分類 基本語	1～3 日目	4 日目	5～7 日目	8～10 日目	11 日目	12～14 日目	15～17 日目 [a]
	XR 錠						IR 錠
	50 mg		200 mg	300 mg		400 mg	300 mg
	空腹時 (n=30)	食後 (n=28)	空腹時 (n=26)	空腹時 (n=25)	食後 (n=24)	空腹時 (n=24)	空腹時 (n=21)
全身障害							
発熱	1 (3.3%)	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (3.3%)	1 (3.6%)	2 (7.7%)	1 (4.0%)	0	1 (4.2%)	0
疼痛	0	1 (3.6%)	2 (7.7%)	0	0	0	0
心血管系							
高血圧	1 (3.3%)	0	2 (7.7%)	1 (4.0%)	0	0	2 (9.5%)
体位性低血圧	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	2 (9.5%)
消化器系							
便秘	0	0	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0
下痢	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0
中枢神経系							
激越	1 (3.3%)	0	1 (3.8%)	1 (4.0%)	0	0	0
不安	9 (30.0%)	7 (25.0%)	5 (19.2%)	3 (12.0%)	3 (12.5%)	2 (8.3%)	4 (19.0%)
不眠症	9 (30.0%)	4 (14.3%)	7 (26.9%)	6 (24.0%)	4 (16.7%)	5 (20.8%)	3 (14.3%)
躁うつ病性反応	1 (3.3%)	0	0	0	0	0	0
神経過敏	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	0
精神病	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (4.2%)	1 (4.8%)
呼吸器系							
鼻炎	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0

発現例数（発現率）

a：18 日目以降に発現した有害事象を含む。

Source：5077IL/0118（5.3.3.2-5）Table T3.1.4

重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.9-7 に示した。1 例で治験終了 15 日後に精神病の悪化が認められたが，この事象は統合失調症の患者では通常起こりうるものと判断され，治験との関連性は否定された。

表 2.7.6.9-7　　重篤な有害事象一覧

症例番号	年齢／性別 人種	事象名 （COSTART [a]）	事象名 （医師記載）	重篤度 分類	転帰	治験薬の処置	治験薬との関連性
0002/0210	46 歳／男性 ヒスパニック	Psychosis 精神病	Increase in psychosis 精神病の悪化	入院	回復	なし （治験終了 15 日後発現）	なし

a：日本語訳は MedDRA/J version 18.0 を参考にした。

Source：5077IL/0118（5.3.3.2-5）Table G3，Table G9.1，Table G9.2，Table G9.3

2.7.6.9.6.2　臨床検査値

臨床検査について臨床的に問題となる変動はなかった。

2.7.6.9.6.3　バイタルサイン

バイタルサインについては, XR 錠の投与量増加に伴って平均心拍数が増加する傾向がみられたものの，有害事象として頻脈がみられた症例は IR 錠投与時の 2 例のみであり，特に問題はなかった。なお，脈拍数の平均値は，XR 錠の C_{max} が得られる服用後 6 時間に一致して最高値となった。

2.7.6.9.7　結論

クエチアピン XR 錠の 4 剤形（50 mg 錠，200 mg 錠，300 mg 錠，400 mg 錠）を漸増法により投与し，定常状態における血漿中未変化体の薬物動態パラメータを検討した結果，50～400 mg の用量範囲で AUC_{tau} 及び C_{max} に線形性が認められた。$t_{1/2}$ 及び CL/F は投与量や剤形に影響されなかった。

また，高脂肪食摂取の血漿中未変化体の薬物動態への影響を検討した結果，空腹時投与に比べ AUC_{tau} 及び C_{max} が増加し，高脂肪食摂取による影響が認められた。

安全性面では，新たに認められた有害事象はなく，問題はないと考えられた。

2.7.6.10 高齢者第 I 相試験［CL-0002］（添付資料番号 5.3.3.3-1）

2.7.6.10.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1　　試験方法の概略

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>標題</td><td>FK949E 第 I 相試験 -高齢うつ病患者を対象とした第 I 相反復経口投与試験-</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>3 施設（日本）</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>2010 年 2 月～2011 年 9 月</td></tr>
<tr><td>開発フェーズ</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>高齢うつ病患者を対象に FK949E 錠 300 mg/日を 7 日間反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討する。</td></tr>
<tr><td>デザイン</td><td>多施設共同，非盲検試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>DSM-IV-TR における大うつ病性障害と診断された高齢患者（65～79 歳）</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>グループ 1：8 例（単剤投与例は目標被験者数 8 例のうち，2 例以上とした）
グループ 2：8 例
【設定根拠】実施可能性の考慮及び安全性，薬物動態の検討が可能な症例数として設定した。また，目標とする本剤の適応を「既存の抗うつ薬で効果不十分な大うつ病性障害患者に対する併用療法」へと変更したことに伴い，グループ 2 では単剤投与例 2 例以上という規定を削除した。</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>FK949E 錠 50 mg，150 mg</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〔投与量〕
グループ 1： 11 日目以降の投与量として 300 mg
グループ 2： 5 日目以降の投与量として 300 mg
〔投与方法及び投与期間〕
グループ 1：1 日 1 回，朝食後（朝食後 10 分以内を目安とする）に FK949E 錠（50 mg 又は 150 mg 錠）の指定錠数を 17 日間経口投与した。
グループ 2：1 日 1 回朝，空腹時に指定錠数を 11 日間経口投与した。なお，投与は 10 時 00 分を目安とした。朝食を摂取する場合は 7 時 30 分（目安）より 30 分以内に摂取し，食後 2 時間以上後（10 時 00 分を目安とする）に治験薬を投与した。
服用錠数
<table>
<tr><td rowspan="2">投与群</td><td rowspan="2">治験薬</td><td colspan="17">入院（又は外来）</td></tr>
<tr><td>第 1 日</td><td>第 2 日</td><td>第 3 日</td><td>第 4 日</td><td>第 5 日</td><td>第 6 日</td><td>第 7 日</td><td>第 8 日</td><td>第 9 日</td><td>第 10 日</td><td>第 11 日</td><td>第 12 日</td><td>第 13 日</td><td>第 14 日</td><td>第 15 日</td><td>第 16 日</td><td>第 17 日</td></tr>
<tr><td rowspan="2">グループ 1</td><td>50 mg 錠</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td></td><td></td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>150 mg 錠</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">グループ 2</td><td>50 mg 錠</td><td>1</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>150 mg 錠</td><td></td><td></td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td></tr>
</table>
【投与量・投与方法及び投与期間の設定根拠】
これまでに海外で実施された大うつ病性障害を対象としたクエチアピン徐放性製剤の 8 試験のうち，7 試験においてクエチアピン徐放性製剤（50～300 mg）の 1 日 1 回投与でうつ症状の改善が認められており，高齢うつ病患者の治療におけるクエチアピン徐放性製剤の有効性及び安全性を検討した試験（試験番号 D1448C00014）において，高齢うつ病患者で有効性及び安全性が確認された 300 mg/日を最大投与量として設定した。
本剤は薬理作用由来の傾眠，鎮静等の副作用が報告されており，国内で実施予定の臨床試験でも同様の有害事象が懸念される。既に第 I 相試験［CL-0001］では起立性低血圧が発現している。食事の影響試験［CL-0003］の結果より，食事の影響による血漿中薬物濃度の上昇が有害事象の発現に与える影響を懸念し，グループ 2 では，より安全性に配慮した投与方法として実施された第 I 相試験［CL-0009］に合わせて，空腹時で実施することとした。</td></tr>
</table>

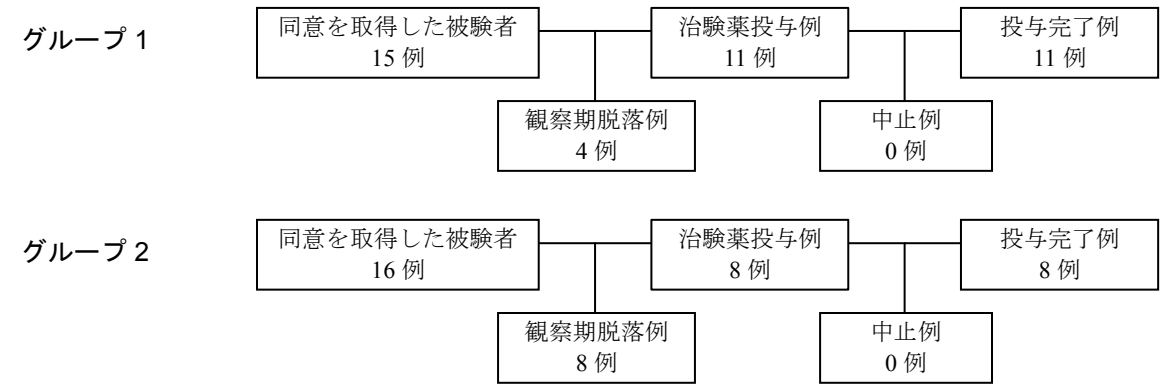
項目	内容
用法・用量	増量期間の設定については，非高齢患者を対象とした海外臨床試験（試験番号 D1448C00001，D1448C00006）において，本試験でのグループ 2 の増量幅と同様に，50 mg を開始用量として 2 日ごとに，150 mg，300 mg へ増量を行った。一方，高齢者対象試験（試験番号 D1448C00014）では，50 mg を開始用量として，8 日目までに 3～4 日ごとに 50 mg ずつ 150 mg まで増量を行った。更に 22 日目までに 300 mg へ増量を行った。有害事象の発現の傾向として，いずれの試験でも増量日又は 2 日目に発現頻度が高く，増量後の維持期間にはよらないことから，グループ 1 での維持期間を 2 日とすることが可能と考えられた。更に，グループ 1 で安全性に問題がないと判断された場合は，非高齢者のうつ病患者と同様の増量幅を検討するため，グループ 2 では維持期間を 2 日のまま，50 mg を開始用量として 2 日ごとに 150 mg，300 mg へ増量するように設定した。
観察・検査の項目と時期	1．薬物動態 ・血漿中未変化体濃度（C_{max}，t_{max}，AUC_{24h}，AUC_{inf}，$t_{1/2}$，C_{trough}，CL/F，MRT_{last}，MRT_{inf}） 2．安全性： ・有害事象 ・バイタルサイン（腋窩体温，血圧・脈拍数） ・12 誘導心電図 ・臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査） 【有害事象と治験薬との関連性】 有害事象と治験薬との関連性は「否定できる」，「関連あるかもしれない」，「多分（おそらく）関連あり」の 3 段階で判定し，「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，副作用と定義した。

2.7.6.10.2 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験の被験者構成を図 2.7.6.10-1 に示した。グループ 1 で 15 例，グループ 2 で 16 例の計 31 例から同意が取得された。グループ 1 では 4 例が観察期脱落となり 11 例に治験薬が投与された。グループ 1 の終了後，その安全性データを基に，医学専門家に相談の上，治験依頼責任者によりグループ 2 への移行は可能と判断された。グループ 2 では同意取得例 16 例中 8 例が観察期脱落となり，8 例に治験薬が投与された。中止例はなかった。

両グループとも治験薬が投与された全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

図 2.7.6.10-1　　被験者構成



Source：CL-0002（5.3.3.3-1）表 12.1.1，表 12.1.3

2.7.6.10.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

各グループの薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団の主な被験者背景を表 2.7.6.10-2 に示した。グループ 1 について，性別では男性の割合が 90.9%（10/11 例）と高く，年齢の平均値（SD）は 71.5（4.37）歳，BMI の平均値（SD）は 21.61（2.504）kg/m^2 であった。またグループ 2 については，性別では男女の割合は同じ（各 4 例）であり，年齢の平均値（SD）は 68.9（3.72）歳，BMI の平均値（SD）は 23.02（3.859）kg/m^2 であった。

表 2.7.6.10-2　　主な被験者背景

項目		グループ 1 (n=11) [a]	グループ 2 (n=8) [a]
性別	男性	10 (90.9%)	4 (50.0%)
	女性	1 (9.1%)	4 (50.0%)
既往症の有無	なし	11 (100.0%)	8 (100.0%)
	あり	0	0
合併症の有無	なし	5 (45.5%)	1 (12.5%)
	あり	6 (54.5%)	7 (87.5%)
年齢（歳）（同意取得時）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	71.5 (4.37) 73.0 65～76	68.9 (3.72) 68.0 65～77
体重（kg）（投与前日）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	57.50 (8.075) 59.60 43.5～68.4	59.68 (12.611) 57.90 42.5～84.9
BMI（kg/m^2）（スクリーニング時）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	21.61 (2.504) 21.58 15.4～25.1	23.02 (3.859) 23.32 17.1～29.4

a：安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団
例数（割合）
Source：CL-0002（5.3.3.3-1）表 12.1.7，表 12.1.8

2.7.6.10.4 治験薬の曝露

各グループのいずれの症例も治験薬投与を完了しており，投与中止例はなかった。

2.7.6.10.5 薬物動態

グループ 1 の各測定時期（50 mg 投与 1 日目，300 mg 投与 1 日目，300 mg 投与 7 日目）の血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-3 に示し，平均血漿中未変化体濃度－時間曲線を図 2.7.6.10-2 に示した。なお，採血時期は投与後 24 時間までとした。

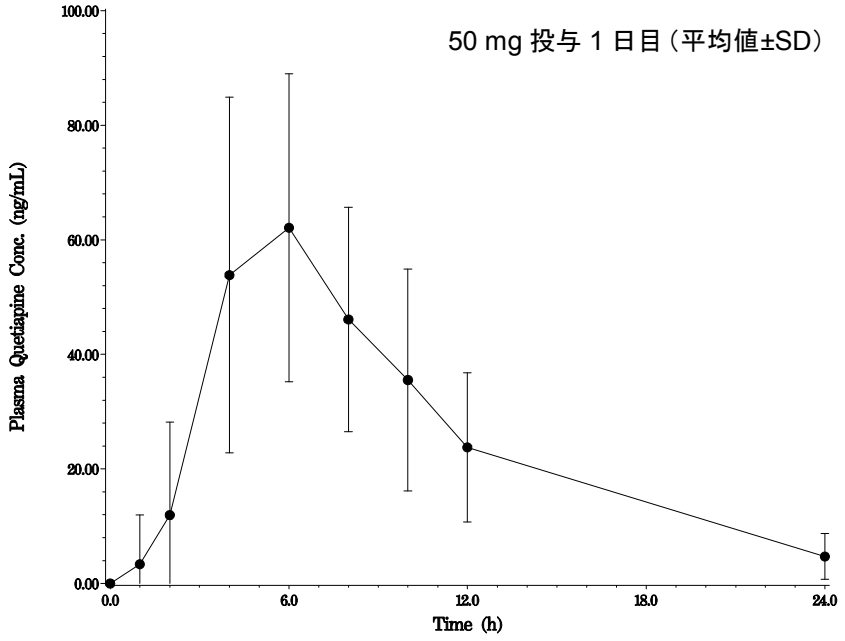
血漿中未変化体の C_{max} の平均値（SD）は 50 mg 投与 1 日目が 68.38（29.94）ng/mL，300 mg 投与 1 日目が 494.48（163.53）ng/mL，300 mg 投与 7 日目が 483.59（169.94）ng/mL であった。同様に AUC_{24h} の平均値（SD）は，それぞれ 584.66（242.49）ng･h/mL，4163.20（1608.32）ng･h/mL，4091.09（1510.34）ng･h/mL であった。投与量の増加に伴い，C_{max} 及び AUC_{24h} のいずれも増加した。t_{max} の平均値は，各測定時点で 5.1～5.8 h の範囲にあった。

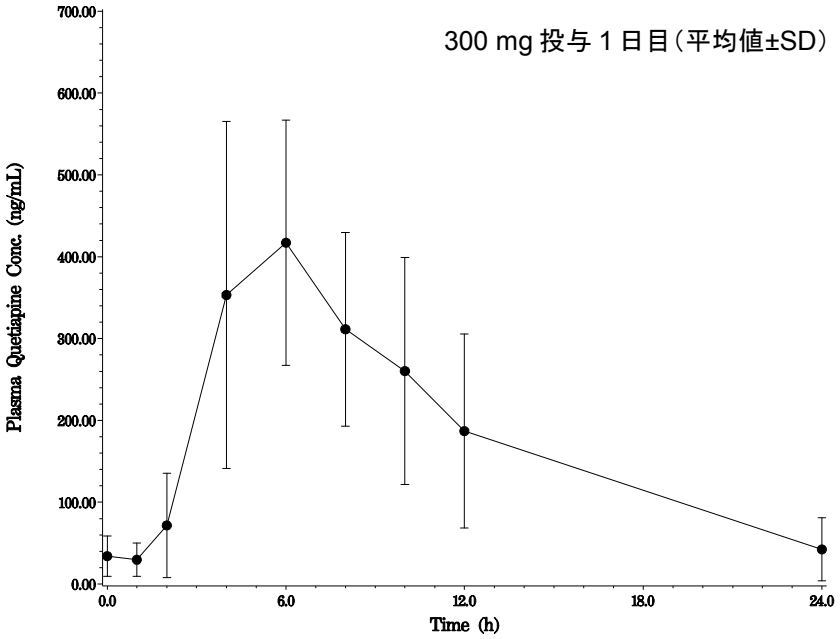
表 2.7.6.10-3　　血漿中未変化体の薬物動態パラメータの平均値（SD）（グループ 1）

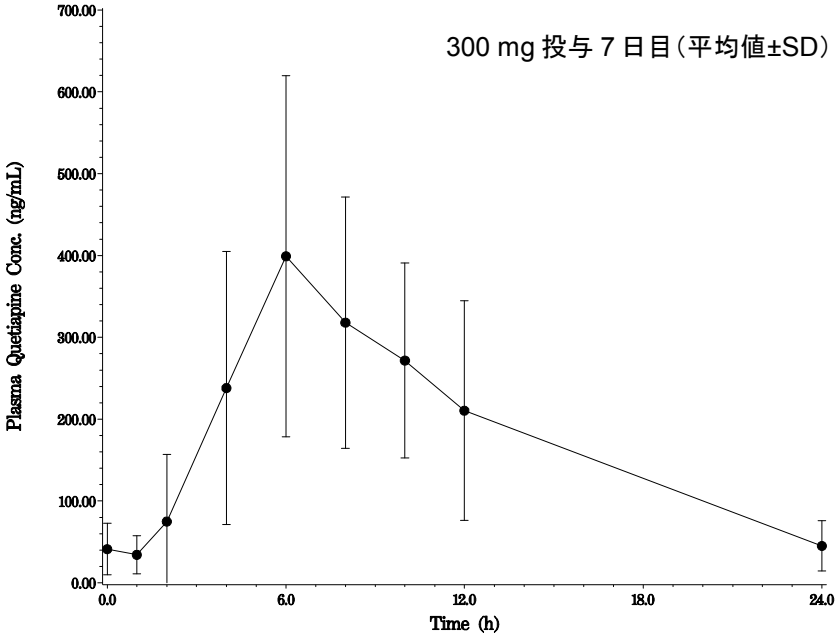
薬物動態パラメータ	50 mg 投与 1 日目 (n=11)	300 mg 投与 1 日目 (n=11) [a]	300 mg 投与 7 日目 (n=11) [a]
C_{max} (ng/mL)	68.38 (29.94)	494.48 (163.53)	483.59 (169.94)
t_{max} (h)	5.1 (1.6)	5.6 (2.3)	5.8 (2.2)
AUC_{24h} (ng·h/mL)	584.66 (242.49)	4163.20 (1608.32)	4091.09 (1510.34)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	618.59 (273.73)	—	—
$t_{1/2}$ (h)	4.8 (1.1)	5.2 (1.0)	5.3 (0.7)
CL/F (L/h)	101.42 (54.13)	83.33 (39.69) [b]	84.19 (38.53)
MRT_{last} (h)	8.5 (1.8)	—	—
MRT_{inf} (h)	10.1 (2.0)	—	—

a：$t_{1/2}$ では n=10
b：定常状態ではないが，参考までに定常状態時と仮定して算出
Source：CL-0002（5.3.3.3-1）表 12.2.2

図 2.7.6.10-2　　平均血漿中未変化体濃度推移（グループ 1）







Source：CL-0002（5.3.3.3-1）図 12.2.2

グループ 2 の各測定時期（50 mg 投与 1 日目，300 mg 投与 1 日目，300 mg 投与 7 日目）の血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-4 に示し，平均血漿中未変化体濃度－時間曲線を図 2.7.6.10-3 に示した。なお，採血時期は投与後 24 時間までとした。

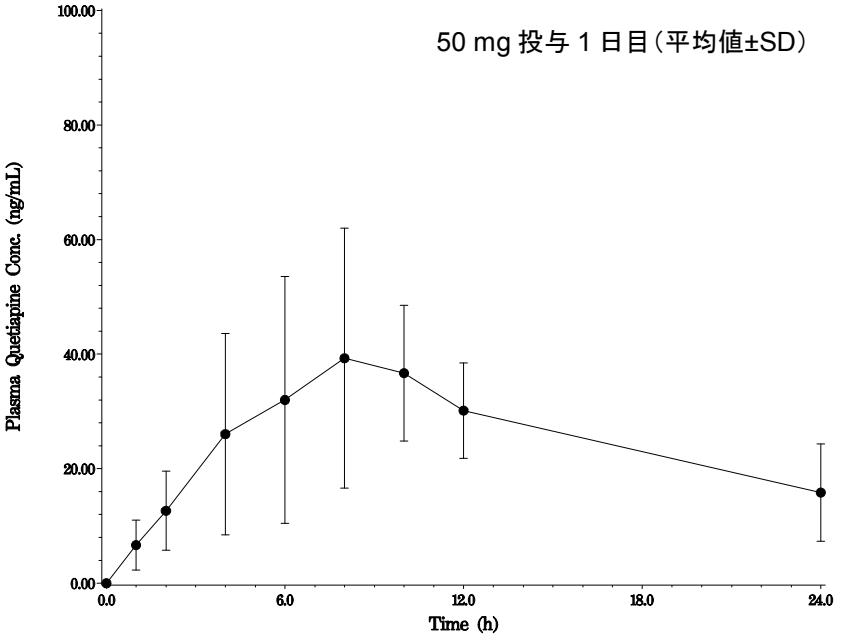
血漿中未変化体の C_{max} の平均値（SD）は 50 mg 投与 1 日目が 43.99（18.44）ng/mL，300 mg 投与 1 日目が 390.57（173.47）ng/mL，300 mg 投与 7 日目が 434.42（184.20）ng/mL であった。同様に，AUC_{24h} の平均値（SD）は，それぞれ 580.98（198.59）ng･h/mL，4588.85（1747.19）ng･h/mL，4912.00（1996.19）ng･h/mL であった。投与量の増加に伴い，C_{max} 及び AUC_{24h} のいずれも増加した。t_{max} の平均値は，各測定時点で 6.0～8.7 h の範囲にあった。

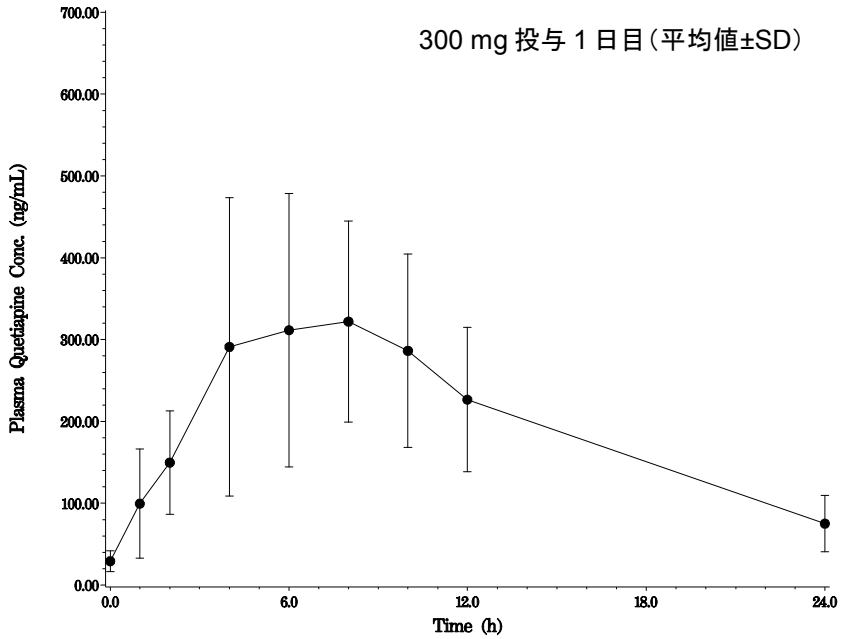
表 2.7.6.10-4　　血漿中未変化体の薬物動態パラメータの平均値（SD）（グループ 2）

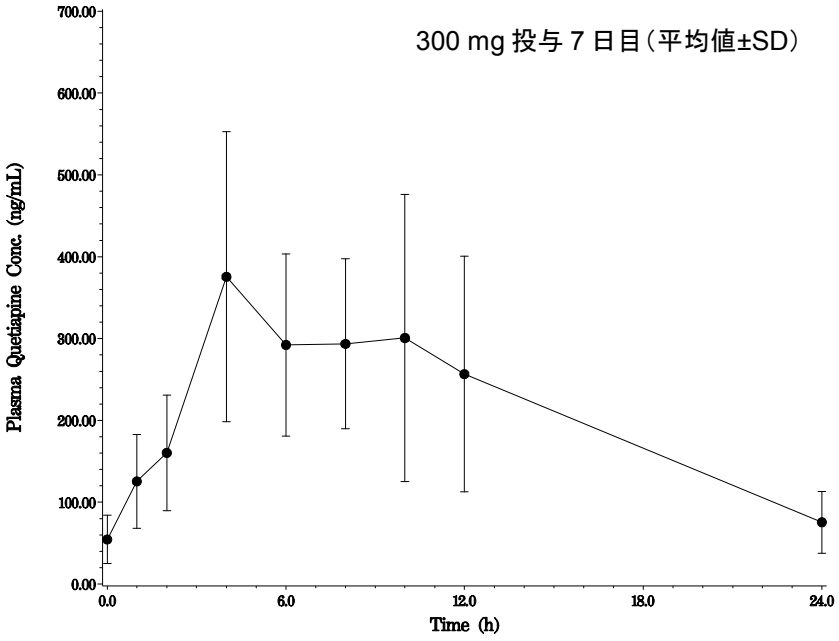
薬物動態パラメータ	50 mg 投与 1 日目 (n=8) [a]	300 mg 投与 1 日目 (n=8) [b]	300 mg 投与 7 日目 (n=8) [c]
C_{max} (ng/mL)	43.99 (18.44)	390.57 (173.47)	434.42 (184.20)
t_{max} (h)	8.7 (1.5)	7.0 (2.1)	6.0 (2.8)
AUC_{24h} (ng·h/mL)	580.98 (198.59)	4588.85 (1747.19)	4912.00 (1996.19)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	908.09 (113.84)	－	－
$t_{1/2}$ (h)	7.1 (0.7)	8.0 (2.8)	7.9 (2.3)
CL/F (L/h)	55.61 (6.57)	77.98 (41.66) [d]	77.33 (51.42)
MRT_{last} (h)	12.0 (1.4)	－	－
MRT_{inf} (h)	13.8 (1.3)	－	－

a：AUC_{inf}，$t_{1/2}$，CL/F，MRT_{inf} では n=3
b：$t_{1/2}$ では n=7
c：$t_{1/2}$ では n=6
d：定常状態ではないが，参考までに定常状態時と仮定して算出
Source：CL-0002（5.3.3.3-1）表 12.2.2

図 2.7.6.10-3　　平均血漿中未変化体濃度推移（グループ 2）







Source：CL-0002（5.3.3.3-1）図 12.2.3

以上のとおり，本剤の 50 mg（単回）あるいは 300 mg（反復）を投与したとき，いずれの投与量においても血漿中未変化体濃度の個体間及び個体内変動は大きかったが，本剤投与後，血漿中濃度は緩やかに上昇した。

なお，各グループにおける定常状態及び反復投与後の蓄積性を探索的に検討し，定常状態について C_{trough} を指標として最終投与量の最終投与後 24 時間を基準に血漿中未変化体濃度の幾何平均比を算出した結果，両グループとも幾何平均比の変動は小さくおおむね一定であったことから，反復投与開始後速やかに定常状態に達すると考えられた。また，反復投与後の蓄積性について C_{max} 及び AUC_{24h} を指標として最終投与量の反復投与最終日に対して反復投与 1 日目の幾何平均比を算出した結果，反復投与 1 日目と反復投与最終日を比べて大きな違いはないと考えられた。

2.7.6.10.6 安全性

2.7.6.10.6.1 有害事象

有害事象の要約

各グループの有害事象の発現状況を表 2.7.6.10-5 に示した。有害事象及び副作用は，グループ 1 の 11 例及びグループ 2 の 8 例の全例に認められた。有害事象の発現件数は，グループ 1 で 60 件，

グループ 2 で 52 件であり，副作用の発現件数は，グループ 1 で 55 件，グループ 2 で 51 件であった。

いずれのグループでも，死亡，又は中止に至った有害事象はみられなかった。重篤な有害事象がグループ 2 の 1 例に 1 件（パニック障害）発現したが，治験薬との関連性は否定された。

表 2.7.6.10-5　　有害事象の要約

	グループ 1 (n=11)		グループ 2 (n=8)	
	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数
安全性解析対象例	11		8	
有害事象	11 (100.0%)	60	8 (100.0%)	52
副作用	11 (100.0%)	55	8 (100.0%)	51
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (12.5%)	1
中止に至った有害事象	0	0	0	0

a：発現例数（発現率）

Source：CL-0002（5.3.3.3-1）表 12.1.5，表 12.3.1，表 12.3.2，表 13.2.7.4-1

各グループの有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.10-6 及び表 2.7.6.10-7 に示した。最も多くみられた有害事象は傾眠であり，両グループとも全例に認められた。

グループ 1 で発現率が 20%以上であった有害事象は，傾眠（100%），口内乾燥（63.6%），倦怠感（45.5%），起立性低血圧（45.5%），血中クレアチニン増加（27.3%）であった。副作用についても，上記と同様の発現状況であった。有害事象の程度はすべて軽度であった。グループ 2 で発現率が 20%以上であった有害事象は，傾眠（100%），起立性低血圧（75.0%），口内乾燥（50.0%），便秘（25.0%），無力症（25.0%），口渇（25.0%），遊離トリヨードチロニン減少（25.0%），頭痛（25.0%）であった。副作用についても，上記と同様の発現状況であった。有害事象の程度はすべて軽度であった。

表 2.7.6.10-6　　すべての有害事象

MedDRA/J version 12.0 **器官別大分類** 基本語	グループ 1 (n=11)	グループ 2 (n=8)
耳および迷路障害	1 (9.1%)	0
頭位性回転性めまい	1 (9.1%)	0
心臓障害	0	1 (12.5%)
動悸	0	1 (12.5%)
眼障害	1 (9.1%)	0
霧視	1 (9.1%)	0
胃腸障害	8 (72.7%)	6 (75.0%)
便秘	2 (18.2%)	2 (25.0%)
下痢	2 (18.2%)	0
口内乾燥	7 (63.6%)	4 (50.0%)

MedDRA/J version 12.0 **器官別大分類** 基本語	グループ 1 (n=11)	グループ 2 (n=8)
全身障害および投与局所様態	6 (54.5%)	4 (50.0%)
倦怠感	5 (45.5%)	0
発熱	1 (9.1%)	0
無力症	0	2 (25.0%)
口渇	1 (9.1%)	2 (25.0%)
感染症および寄生虫症	1 (9.1%)	0
鼻咽頭炎	1 (9.1%)	0
臨床検査	5 (45.5%)	4 (50.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (12.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (12.5%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (12.5%)
血中クレアチニン増加	3 (27.3%)	0
血中カリウム増加	1 (9.1%)	0
血圧低下	1 (9.1%)	0
血中尿酸増加	1 (9.1%)	0
遊離トリヨードチロニン減少	1 (9.1%)	2 (25.0%)
遊離サイロキシン減少	1 (9.1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (18.2%)	0
関節痛	1 (9.1%)	0
筋肉痛	1 (9.1%)	0
四肢痛	1 (9.1%)	0
神経系障害	11 (100.0%)	8 (100.0%)
浮動性めまい	2 (18.2%)	0
体位性めまい	2 (18.2%)	1 (12.5%)
頭痛	1 (9.1%)	2 (25.0%)
傾眠	11 (100.0%)	8 (100.0%)
精神障害	2 (18.2%)	2 (25.0%)
幻視	1 (9.1%)	0
不眠症	1 (9.1%)	0
神経過敏	0	1 (12.5%)
パニック障害	0	1 (12.5%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (18.2%)	1 (12.5%)
鼻出血	1 (9.1%)	0
鼻閉	1 (9.1%)	1 (12.5%)
皮膚および皮下組織障害	1 (9.1%)	0
湿疹	1 (9.1%)	0
血管障害	5 (45.5%)	6 (75.0%)
起立性低血圧	5 (45.5%)	6 (75.0%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0002（5.3.3.3-1）表 12.3.3.1

表 2.7.6.10-7　　すべての副作用

MedDRA/J version 12.0 **器官別大分類** 基本語	グループ 1 (n=11)	グループ 2 (n=8)
耳および迷路障害	1 (9.1%)	0
頭位性回転性めまい	1 (9.1%)	0
心臓障害	0	1 (12.5%)
動悸	0	1 (12.5%)
眼障害	1 (9.1%)	0
霧視	1 (9.1%)	0
胃腸障害	8 (72.7%)	6 (75.0%)
便秘	2 (18.2%)	2 (25.0%)
下痢	1 (9.1%)	0
口内乾燥	7 (63.6%)	4 (50.0%)
全身障害および投与局所様態	6 (54.5%)	4 (50.0%)
倦怠感	5 (45.5%)	0
発熱	1 (9.1%)	0
無力症	0	2 (25.0%)
口渇	1 (9.1%)	2 (25.0%)
臨床検査	5 (45.5%)	4 (50.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (12.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (12.5%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (12.5%)
血中クレアチニン増加	3 (27.3%)	0
血中カリウム増加	1 (9.1%)	0
血圧低下	1 (9.1%)	0
血中尿酸増加	1 (9.1%)	0
遊離トリヨードチロニン減少	1 (9.1%)	2 (25.0%)
遊離サイロキシン減少	1 (9.1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (9.1%)	0
関節痛	1 (9.1%)	0
神経系障害	11 (100.0%)	8 (100.0%)
浮動性めまい	2 (18.2%)	0
体位性めまい	2 (18.2%)	1 (12.5%)
頭痛	1 (9.1%)	2 (25.0%)
傾眠	11 (100.0%)	8 (100.0%)
精神障害	2 (18.2%)	1 (12.5%)
幻視	1 (9.1%)	0
不眠症	1 (9.1%)	0
神経過敏	0	1 (12.5%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (9.1%)	1 (12.5%)
鼻閉	1 (9.1%)	1 (12.5%)
皮膚および皮下組織障害	1 (9.1%)	0
湿疹	1 (9.1%)	0
血管障害	5 (45.5%)	6 (75.0%)
起立性低血圧	5 (45.5%)	6 (75.0%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0002（5.3.3.3-1）表 12.3.3.2

重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.10-8 に示した。グループ 2 の 1 例で治験薬投与終了後にパニック障害が発現したが，治験薬投与終了後であることや，入退院に伴う環境変化で生じた原疾患関連の精神科的症状の一部である可能性が高いことから，治験薬との関連性は否定された。本事象の叙述を CL-0002 総括報告書（5.3.3.3-1）別添 1 に示した。

表 2.7.6.10-8　　重篤な有害事象

症例番号	投与群 単剤／併用 [a]	性別 年齢	有害事象名 [b]	50mg 初回投与日 150mg 初回投与日 300mg 初回投与日	発現時投与量	発現日時	終了日時	程度	重篤度	治験薬の処置	その他の処置	転帰	関連性
S25110	グループ 2 単剤	女性 77 歳	パニック障害	2011 年 9 月 5 日 2011 年 9 月 7 日 2011 年 9 月 9 日	投与終了後	2011 年 9 月 17 日 9 時 0 分	－[c]	軽度	入院・入院期間の延長が必要	該当せず	薬剤治療	軽快	否定できる

a：単剤：抗うつ薬の併用なし
b：MedDRA/J version 12.0
c : 2011 年 9 月 26 日の時点で軽快とされ，その後，再度症状の訴えがあったものの 2011 年 9 月 28 日に消失した。
Source：CL-0002（5.3.3.3-1）表 13.2.7.4-1，表 13.2.7.4-2

特に注目すべき有害事象

第 I 相試験［CL-0001］で最も発現率の高かった有害事象の起立性低血圧について検討した。本試験では，第 I 相試験［CL-0001］と同様に，臥位から立位への体位変換負荷による血圧及び脈拍数への影響を観察するため，臥位及び立位 1 分後に血圧及び脈拍数を測定した。

グループ 2 では起立性低血圧に加え，体位性めまいや動悸等の起立性低血圧関連事象も含めて検討を行った（表 2.7.6.10-9，表 2.7.6.10-10）。その結果，起立性低血圧は 8 例中 6 例（75.0%）に 11 件発現し，起立性低血圧関連事象は 7 例（87.5%）に 14 件が発現した。しかし，起立性低血圧関連事象について，治験担当医師から管理・予測不可能な有害事象と判定されたものはなく，すべて管理・予測可能な事象であった。また，起立性低血圧のうち，立位の収縮期血圧で 80 mmHg 未満への低下も散見されたが，無処置で速やかに回復しており，いずれも軽度と判定された。

なお，グループ 1 では，グループ 2 と同様の起立性低血圧関連事象の評価は行っていないものの，起立性低血圧は 11 例中 5 例（45.5%）に 5 件発現した。いずれも無処置で回復しており，軽度と判定された。

表 2.7.6.10-9　　起立性低血圧関連事象の要約（グループ 2）

	グループ 2 (n=8)	
	例数 [a]	件数
起立性低血圧	6 (75.0%)	11
起立性低血圧関連事象	7 (87.5%)	14
管理・予測不可能な起立性低血圧関連事象	0	0

a：発現例数（発現率）
Source：CL-0002（5.3.3.3-1）表 12.3.1，表 12.3.2，表 12.3.3.3，表 12.3.4.1

表 2.7.6.10-10　起立性低血圧関連事象（グループ 2）

MedDRA/J version 12.0 **器官別大分類** 基本語	グループ 2 (n=8)
心臓障害	1 (12.5%)
動悸	1 (12.5%)
神経系障害	1 (12.5%)
体位性めまい	1 (12.5%)
血管障害	6 (75.0%)
起立性低血圧	6 (75.0%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0002（5.3.3.3-1）表 12.3.3.3

2.7.6.10.6.2 臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学検査において，治験薬投与後の平均値が基準範囲外であったのは，グループ 1 では遊離トリヨードチロニン低値，グループ 2 では LDL コレステロール高値，トリグリセリド高値，総コレステロール高値，遊離トリヨードチロニン低値であった。しかし，トリグリセリド，総コレステロールは治験薬投与前から高値であり，治験薬投与後に悪化したものはなかった。また，LDL コレステロール，遊離トリヨードチロニン（グループ 1 及び 2）は，いずれも事後検査では基準範囲内であった。尿検査では，グループ 1 の 1 例で事後検査の尿蛋白が（+）となった以外は，治験薬投与後に基準範囲外となった症例はなかった。

臨床検査に関する有害事象として複数例に認められたものは，グループ 1 では血中クレアチニン増加（3 例），グループ 2 では遊離トリヨードチロニン減少（2 例）であった。これら以外には，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中カリウム増加，血圧低下，血中尿酸増加，遊離サイロキシン減少が各 1 例に認められた。臨床検査に関する有害事象の程度はすべて軽度であった。

2.7.6.10.6.3 バイタルサイン

臥位から立位への体位変換負荷による血圧及び脈拍数への影響を観察するため，臥位及び立位 1 分後に血圧及び脈拍数を測定した。

評価期間中の各日に経時的な推移（治験薬投与前，投与 1 時間後及び投与 6 又は 8 時間後）を測定した結果，概して血圧及び脈拍数の差（立位 1 分後－臥位）は投与 6 又は 8 時間後に最大となり，翌日の治験薬投与前には回復する傾向がみられた。

2.7.6.10.6.4 心電図所見

両グループのいずれの症例にも「臨床的に重要な異常」はみられなかった。なお，治験薬投与開始前の所見が「正常」で，治験薬投与開始後に「臨床的に重要でない異常」が認められた症例

は，グループ 1 の 1 例（第 18 日目の所見 : Sinus Bradycardia）であったが，事後検査の所見は「正常」であった。

2.7.6.10.7 結論

- 高齢大うつ病性障害患者に食後又は空腹下で FK949E 錠を 50 mg/日から投与開始して漸増し，最終投与量（300 mg/日）を 7 日間反復投与したとき，グループ 1 及びグループ 2 ともに，投与量の漸増に伴い C_{max} 及び AUC_{24h} はいずれも増加した。
- 高齢大うつ病性障害患者において，傾眠，起立性低血圧，口内乾燥，倦怠感といった有害事象が比較的高頻度で認められたが，海外の臨床試験又はクエチアピン即放錠でこれまでに認められているものであり，傾眠等の特徴的な有害事象の発現状況及び程度は非高齢者と大きな違いはなく，増量スケジュールによらず忍容可能な内容であると考えられた。

2.7.6.11 海外 QT/QTc 評価試験［5077IL/0093］（添付資料番号 5.3.3.3-3）

2.7.6.11.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1　　試験方法の概略

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>標題</td><td>クエチアピン IR 錠の QTc 間隔への影響を評価する反復投与試験</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>1 施設（米国）</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月</td></tr>
<tr><td>開発フェーズ</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>クエチアピンの QTc 間隔への影響を評価するため，QT 間隔－時間曲線下面積（AUEC ; area under the effect curve）を算出して検討した。Fridericia 式で補正された QT 間隔（QTcF）を主要評価項目とし，Bazett 式で補正された QT 間隔（QTcB）を副次評価項目とした。</td></tr>
<tr><td>デザイン</td><td>非盲検，漸増，反復投与試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>DSM-IV で精神障害（統合失調症，統合失調感情障害，双極性障害）と診断された患者（18～65 歳）を対象とし，スクリーニング時の QTc 間隔（Bazett）が 440 msec を超える患者及び血清カリウム濃度が 3.5 mEq/mL 未満の患者は除外した。</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>12 例</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>クエチアピン IR 錠 25 mg，100 mg，プラセボ錠 25 mg</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>クエチアピン IR 錠又はプラセボ錠を 12 時間間隔（8:00 及び 20:00）で投与
・−3～−1 日目：プラセボ錠を朝夕各 1 錠投与
・1～9 日目：下表の 1 日投与量（分 2・朝夕）でクエチアピン IR 錠を投与
・10 日目：クエチアピン IR 錠 100 mg の 4 錠を朝のみ投与
<table><tr><td></td><td colspan="13">治験期間（日）</td></tr><tr><td></td><td>−3</td><td>−2</td><td>−1</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr><tr><td>1 日投与量</td><td colspan="3">0 mg</td><td>50 mg</td><td>100 mg</td><td>200 mg</td><td>300 mg</td><td>450 mg</td><td>600 mg</td><td colspan="3">800 mg</td><td>400 mg</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>観察・検査の項目と時期</td><td>・12 誘導心電図
−1 日目：朝 8:00 のプラセボ投与前及び投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，24 時間後
1～6 日目：朝 8:00 のクエチアピン投与前及び投与 2 時間後
10 日目：朝 8:00 のクエチアピン投与前及び投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，18，24 時間後
・薬物動態パラメータ（血漿中未変化体濃度，10 日目のクエチアピン投与後）
・有害事象
・臨床検査

【有害事象と治験薬との関連性】
有害事象と治験薬との関連性は「関連なし」又は「関連あり」の 2 段階で判定し，「関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。</td></tr>
</table>

2.7.6.11.2 被験者の内訳及び解析対象集団

13 例が本試験に組み入れられ，治験薬が投与された。13 例中 12 例が試験を完了し，1 例はクエチアピン投与開始後に除外基準（薬物乱用）に抵触することが判明し中止された。治験薬が投与された 13 例全例が安全性解析対象集団とされ，中止例の 1 例を除く 12 例が薬力学解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

2.7.6.11.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の 13 例では，性別は男性 7 例（54%），女性 6 例（46%）であった。人種は白人，黒人，ヒスパニックが各 4 例（31%），黒人ヒスパニックが 1 例（8%）で，平均年齢（範囲）は 41.8 歳（20～57 歳）であった。病型別では，統合失調症（妄想型）が 6 例（46%），統合失調感情障害が 6 例（46%），双極性障害が 1 例（8%）であった。また，薬物動態解析対象集団の 12 例では，性別は男性 7 例，女性 5 例であり，人種は白人，ヒスパニックが各 4 例，黒人が 3 例，黒人ヒスパニックが 1 例で，平均年齢（範囲）は 41.3 歳（20～57 歳）であった。

2.7.6.11.4 治験薬の曝露

治験薬が投与された 13 例のうち 1 例で投与が中止された。中止時期はクエチアピン投与 2 日目であった。

なお，クエチアピン投与量の漸増中（1～6 日目）は，クエチアピンの急速増量に対する忍容性を高めるため同じ投与量での投与を最大 3 日間延長できることとしたが，実際には投与が延長された症例はなかった。

2.7.6.11.5 薬物動態

クエチアピン IR 錠（1 回 400 mg，1 日 2 回）投与時の定常状態における薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-2 に示した。クエチアピンの薬物動態パラメータはこれまでの試験で確認されたプロフィールと同様であった。$t_{1/2}$ の平均値は 5.19 h であり，t_{max} の中央値は 0.99 h であった。また，CL/F 及び V_z/F の平均値は，それぞれ 53 L/h 及び 387 L であった。

表 2.7.6.11-2　　クエチアピン IR 錠投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
C_{min} (ng/mL)	12	242	50.7	187	83	708
C_{max} (ng/mL)	12	1874	202.9	1675	991	3520
AUC (ng･h/mL)	12	8549	1096.9	8055	4920	19100
CL/F (L/h)	12	53	4.9	50	21	81
V_z/F (L)	12	387	51.1	304	177	689
$t_{1/2}$ (h)	12	5.19	0.535	5.37	2.66	8.96
t_{max} (h)	12	1.64	0.443	0.99	0.52	6.08

Source：5077IL/0093（5.3.3.3-3）Table T3

2.7.6.11.6 薬力学

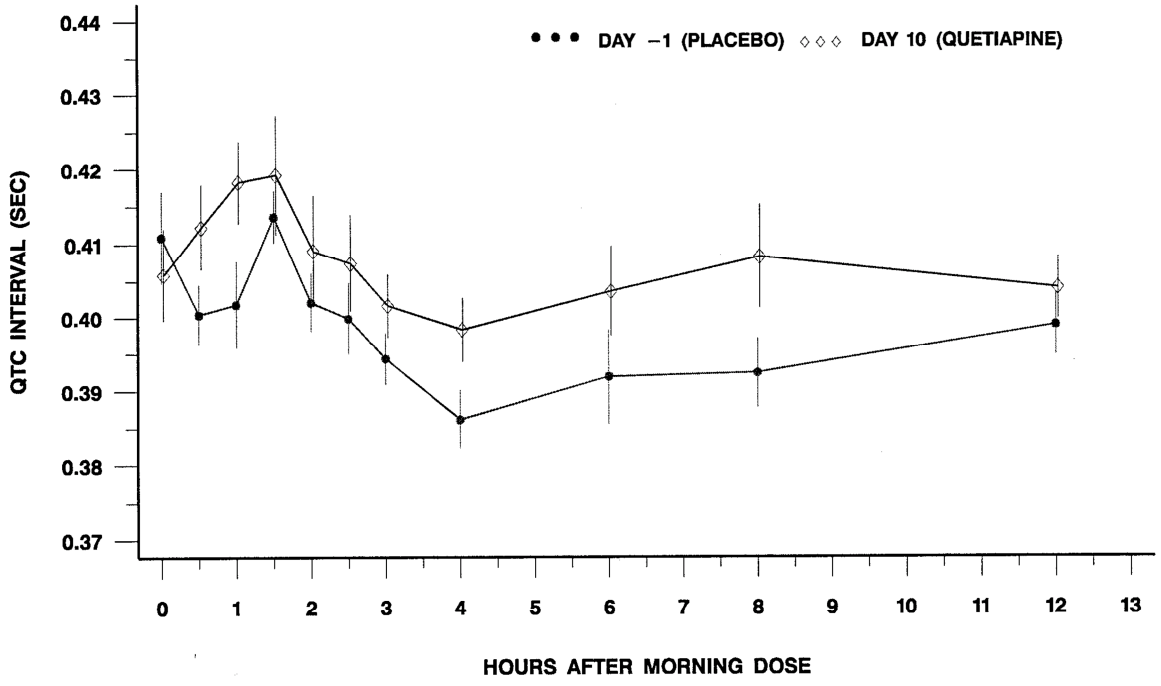
心拍数の平均値は，プラセボ投与時に比べてクエチアピン投与から 12 時間後まで 7～17 bpm 増加した。最も大きく増加したのは，クエチアピン投与 1 時間後の 17 bpm であった。心拍数増加に関連する有害事象は認められなかった。

QT 間隔の平均値は，プラセボ投与時に比べてクエチアピン投与から 12 時間後まで短縮した。最も大きな差がみられたのは，心拍数増加と同じく投与 1 時間後であり，その短縮幅は 0.015 sec であった。一方，Fridericia 式で補正された QTc 間隔（QTcF）の平均値は，プラセボ投与時に比べてクエチアピン投与から 12 時間後まで延長した（図 2.7.6.11-1）。クエチアピン投与時の QTcF の平均値は，投与前の 0.406 sec から投与 1.5 時間後の 0.419 sec まで延長し，その後は短縮し 0.398～0.408 sec の範囲で推移した。Bazett 式で補正された QT 間隔（QTcB）の推移も同様であった。

クエチアピンの QTc 間隔への影響を評価するため，QT 間隔－時間曲線下面積（AUEC；area under the effect curve）を算出して検討した。QTcF を主要評価項目とし，QTcB を副次評価項目とした。QT 間隔及び QTcF の実測値及び変化量を表 2.7.6.11-3 に示した。QTcF の $AUEC_{(0\text{-}12)}$の平均値は，プラセボ投与時の 4.746 sec･h に比べてクエチアピン投与後は 4.872 sec･h に増加した。その平均変化量は 0.126 sec･h であり，統計的な有意差が認められた。QTcB でも同様に，プラセボ投与時とクエチアピン投与後で統計的な有意差が認められた。なお，t_{max}（投与 1 時間後）での QTcF の平均値はクエチアピン投与後で 0.424 sec，プラセボ投与後で 0.402 sec であり，その平均変化量は 0.022 sec と統計的な有意差が認められた。

クエチアピン漸増中（1～6 日目）は各日のクエチアピン投与 2 時間後に心電図が測定され，その結果では，クエチアピン投与量の増加に伴う QTcF 及び QTcB の明確な変動はみられなかった。

図 2.7.6.11-1　　Fridericia 式で補正された QTc 間隔の平均値（SD）



Source：5077IL/0093（5.3.3.3-3）Figure 3

表 2.7.6.11-3　　QT 間隔及び QTcF 間隔の実測値及び変化量

評価項目	測定日	例数	QT 間隔			QTcF 間隔		
			平均値	標準偏差	95%信頼区間	平均値	標準偏差	95%信頼区間
$AUEC_{(0-12)}$ (sec･h)	−1 日目	12	4.411	0.0671	(4.264, 4.559)	4.746	0.0443	(4.649, 4.844)
	10 日目	12	4.306	0.0746	(4.142, 4.470)	4.872	0.0561	(4.749, 4.995)
	変化量 [a]	12	−0.106	0.0583	(−0.234, 0.023)	0.126	0.0293	(0.061, 0.190)
$AUEC_{(0-4)}$ (sec･h)	−1 日目	12	1.490	0.0217	(1.442, 1.538)	1.600	0.0138	(1.570, 1.630)
	10 日目	12	1.456	0.0221	(1.407, 1.505)	1.636	0.0184	(1.596, 1.676)
	変化量 [a]	12	−0.034	0.0175	(−0.073, 0.004)	0.036	0.0087	(0.017, 0.055)
$AUEC_{(4-8)}$ (sec･h)	−1 日目	12	1.463	0.0238	(1.411, 1.515)	1.563	0.0182	(1.523, 1.603)
	10 日目	12	1.429	0.0262	(1.371, 1.487)	1.614	0.0214	(1.567, 1.661)
	変化量 [a]	12	−0.034	0.0210	(−0.080, 0.012)	0.051	0.0161	(0.015, 0.086)
$AUEC_{(8-12)}$ (sec･h)	−1 日目	12	1.458	0.0245	(1.405, 1.512)	1.583	0.0154	(1.549, 1.617)
	10 日目	12	1.421	0.0307	(1.354, 1.488)	1.622	0.0205	(1.577, 1.667)
	変化量 [a]	12	−0.037	0.0281	(−0.099, 0.024)	0.039	0.0140	(0.009, 0.070)
t_{max} での QT 間隔 [b] (sec)	−1 日目	12	0.378	0.0078	(0.360, 0.395)	0.402	0.0043	(0.392, 0.411)
	10 日目	12	0.373	0.0062	(0.359, 0.387)	0.424	0.0056	(0.411, 0.436)
	変化量 [a]	12	−0.005	0.0047	(−0.015, 0.006)	0.022	0.0037	(0.014, 0.030)

a：10 日目と−1 日目の差

b：t_{max} の中央値が約 1 時間であったため，各測定日の治験薬投与 1 時間後のデータを用いた。

Source：5077IL/0093（5.3.3.3-3）Table T4.2.1，Table T4.2.2，Table T4.2.3，Table T4.2.4，Table T4.4.1，Table T4.4.3，Table T4.6.1，Table T4.6.2，Table T4.6.3，Table T4.6.4

2.7.6.11.7 安全性

2.7.6.11.7.1 有害事象

有害事象の要約

安全性解析対象集団 13 例におけるクエチアピン投与中の有害事象一覧を表 2.7.6.11-4 に示した。有害事象は 13 例中 10 例（76.9%）に認められた。死亡例及び重篤な有害事象はなく，有害事象により投与中止となった症例もなかった。

主な有害事象は，傾眠（5 例，38.5%），無力症（3 例，23.1%），頭痛（3 例，23.1%），妄想反応（3 例，23.1%）であった。傾眠と無力症では，クエチアピンの高用量（450～800 mg）投与後の発現が多かった（表 2.7.6.11-5）。有害事象の程度は，中等度の妄想反応（2 例）及び傾眠（1 例）を除きいずれも軽度であり，すべての有害事象で回復が認められた。副作用は傾眠 4 例及び無力症 2 例であった。

表 2.7.6.11-4　　すべての有害事象

COSTART [a] **器官別大分類** 基本語		クエチアピン投与中の 有害事象 (n=13)
Any adverse event	**すべての有害事象**	10 (76.9%)
Body as a whole	**全身障害**	
Abdominal pain	腹痛	1 (7.7%)
Asthenia	無力症	3 (23.1%)
Fever	発熱	1 (7.7%)
Headache	頭痛	3 (23.1%)
Malaise	倦怠感	1 (7.7%)
Digestive	**消化器系**	
Constipation	便秘	2 (15.4%)
Diarrhea	下痢	1 (7.7%)
Thirst	口渇	2 (15.4%)
Central nervous system	**中枢神経系**	
Agitation	激越	1 (7.7%)
Paranoid reaction	妄想反応	3 (23.1%)
Somnolence	傾眠	5 (38.5%)
Skin and appendages	**皮膚および皮膚付属器**	
Rash	発疹	1 (7.7%)

発現例数（発現率）
a：日本語訳は MedDRA/J version 18.0 を参考にした。
Source：5077IL/0093（5.3.3.3-3）Table T5

表 2.7.6.11-5　　すべての有害事象（時期別）

COSTART[a] **器官別大分類** 基本語	クエチアピン IR 錠（1 日投与量）							
	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg	450 mg	600 mg	800 mg [b]	合計
	1 日目 (n=13)	2 日目 (n=13)	3 日目 (n=12)	4 日目 (n=12)	5 日目 (n=12)	6 日目 (n=12)	7～10 日目 (n=12)	1～10 日目 (n=13)
全身障害								
腹痛	0	0	1	0	0	0	0	1
無力症	0	0	0	0	0	2	1	3
発熱	0	0	1	0	0	0	0	1
頭痛	0	0	2	0	0	0	1	3
倦怠感	0	0	0	0	1	0	0	1
消化器系								
便秘	0	1	0	0	0	0	1	2
下痢	0	0	0	0	0	0	1	1
口渇	0	0	0	0	1	1	0	2
中枢神経系								
激越	0	0	0	1	0	0	0	1
妄想反応	0	0	0	1	1	1	0	3
傾眠	0	0	0	2	1	0	3	5 [c]
皮膚および皮膚付属器								
発疹	0	0	0	0	0	0	1	1

発現例数
a：日本語訳は MedDRA/J version 18.0 を参考にした。
b：10 日目は朝 8:00 のクエチアピン 400 mg 投与のみであるが，前日まで 800 mg/日が反復投与されているため，800 mg の集計に含めた。
c：1 例で傾眠が 2 回発現した（4 日目及び 10 日目）。
Source：5077IL/0093（5.3.3.3-3）Table 18

2.7.6.11.7.2 臨床検査値

臨床検査について臨床的に問題となる変動はなかった。

2.7.6.11.7.3 心電図所見

有害事象と判断された心電図異常はなかった。

2.7.6.11.8 結論

精神障害患者 13 例を対象に，クエチアピン IR 錠を漸増投与し，12 時間間隔で 400 mg を投与（800 mg/日）したときのクエチアピンの QTc 間隔への影響を評価した。

クエチアピン IR 錠投与時の心拍数の平均値は，プラセボ投与時に比べて増加し，QT 間隔の平均値にも短縮がみられた。Fridericia 式で補正された QTc 間隔（QTcF）の平均値では，プラセボ投与時に比べてクエチアピン投与後で延長がみられた。QT 間隔－時間曲線下面積（AUEC；area under the effect curve）を用いた検討では，プラセボ投与時とクエチアピン IR 錠投与時の QTcF に統計的な有意差が認められた。Bazett 式で補正された QT 間隔（QTcB）でも同様に統計的な有意差がみられた。なお，クエチアピン投与量の漸増に伴う QTcF 及び QTcB の明確な変動はみられなかった。

血漿中未変化体の薬物動態パラメータはこれまでの試験で確認されたプロフィールと同様であった。

安全性については，死亡例，重篤な有害事象，有害事象による中止例はいずれもなかった。有害事象は 13 例中 10 例（76.9%）に認められ，主な有害事象は傾眠，無力症，頭痛，妄想反応であった。有害事象のほとんどは軽度であり，すべて有害事象で回復が認められた。心電図に関連した有害事象の発現はなかった。臨床検査についても臨床的に問題となる変動はなく，安全性について新たな問題はみられなかった。

2.7.6.12 フルボキサミンとの薬物相互作用試験[CL-0004]（添付資料番号 5.3.3.4-1）

2.7.6.12.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.12-1 に示した。

表 2.7.6.12-1　　試験方法の概略

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>標題</td><td>FK949E 第 I 相試験 -健康成人男性を対象とした FK949E とフルボキサミンの薬物相互作用試験-</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>1 施設（日本）</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>2011 年 7 月～2011 年 8 月</td></tr>
<tr><td>開発フェーズ</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>健康成人男性を対象に，フルボキサミンを反復投与したときのクエチアピンの薬物動態に与える影響について検討する。併せて，安全性について検討する。</td></tr>
<tr><td>デザイン</td><td>非盲検試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>非高齢健康成人男性（20～44 歳）</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>24 例
【設定根拠】クエチアピンとフルボキサミンの薬物相互作用を検討する被験者数として，実施可能性も考慮し，24 例を総被験者数として設定した。</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>FK949E 錠 50 mg，フルボキサミン 25 mg，50 mg</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>FK949E 錠単独，又は FK949E 錠とフルボキサミン併用投与時の朝の投与では，治験薬投与前日の夕食以降絶食し，治験薬投与当日は朝食を摂らずに，朝 9 時 00 分を目安として水 150 mL とともに各被験者に経口投与した。
フルボキサミン単独投与時の朝の投与では，朝食を規定の時間から 20 分以内に摂取し，食後 10 分以内に水 150 mL とともに各被験者に経口投与した（朝食：8 時 30 分開始（目安））。
FK949E 錠とフルボキサミン併用投与時，又はフルボキサミン単独投与時の夕方の投与では，朝の投与から 12 時間経過後（21 時 00 分目安）に，水 150 mL とともに各被験者に経口投与した。

〔投与量〕
単独投与（第 1 期）：
第 1 日：FK949E 錠 50 mg，1 日 1 回（1 日量 50 mg）
併用投与（第 2 期）：
第 1～2 日：フルボキサミン 25 mg，1 日 2 回（1 日量 50 mg）
第 3～7 日：フルボキサミン 50 mg，1 日 2 回（1 日量 100 mg）
第 8 日：フルボキサミン 50 mg，1 日 2 回（1 日量 100 mg），
FK949E 錠 50 mg，1 日 1 回（1 日量 50 mg）
第 9 日：フルボキサミン 50 mg，1 日 2 回（1 日量 100 mg）

服用錠数
<table><tr><td rowspan="2">治験薬</td><td colspan="3">第 1 期</td><td colspan="10">第 2 期</td></tr><tr><td>第 1 日</td><td>第 2 日</td><td>第 3 日</td><td>第 1 日</td><td>第 2 日</td><td>第 3 日</td><td>第 4 日</td><td>第 5 日</td><td>第 6 日</td><td>第 7 日</td><td>第 8 日</td><td>第 9 日</td><td>第 10 日</td></tr><tr><td>FK949E 50 mg 錠</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>1</td><td></td><td></td></tr><tr><td>フルボキサミン 25 mg 錠</td><td></td><td></td><td></td><td>2</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>フルボキサミン 50 mg 錠</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td></td></tr></table>
【投与量・投与方法の設定根拠】
米国では，既存の抗うつ薬を服用中の患者に対して本剤 150～300 mg の 1 日 1 回併用投与で承認されており，日本でも 150～300 mg を臨床用量と想定している。海外の試験結果から，空腹時投与において本剤は 50 mg から 400 mg まで C_{max}，AUC ともに線形性が確認されており，健康成人</td></tr>
</table>

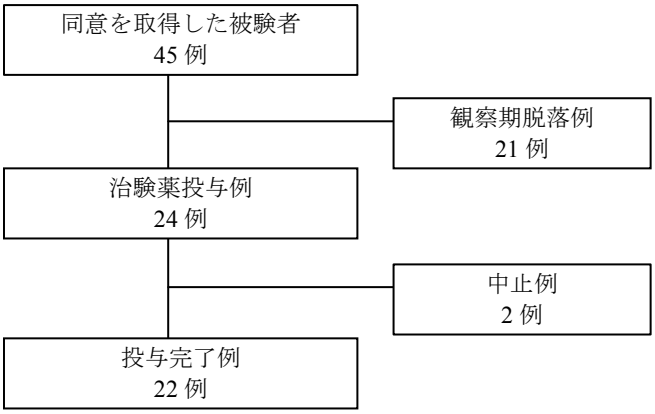
項目	内容
用法・用量	を対象とした試験で 50 mg の忍容性は確認されているが，150 mg，300 mg の忍容性は確認されていない。また，日本人患者においても 2 用量ではあるものの，50 mg と 300 mg で用量相関性が認められている。このため，健康成人を対象に 50 mg での薬物相互作用を検討することで，想定している臨床用量における薬物相互作用の推定が可能と考えた。用法については，第 II 相試験以降と同様の空腹時投与で実施することとした。 また，本試験では，フルボキサミンと併用することで，本剤の血漿中濃度が上昇することが予想される。フルボキサミンは，典型的な CYP3A4 基質であるミダゾラム（ただし静脈内投与）及びアルプラゾラムの AUC をそれぞれ 1.5 倍及び 2 倍程度に上昇させることが報告されており，弱～中程度の CYP3A4 阻害薬であると考えられる。一方で，中程度の CYP3A4 阻害薬であることが知られているエリスロマイシンとクエチアピン即放錠の併用によりクエチアピンの AUC が 2 倍程度に上昇することも報告されている。このことから，フルボキサミンの併用により最大で 2 倍程度クエチアピンの AUC が上昇する可能性が考えられた。食事の影響試験［CL-0003］では，空腹時投与に比べ食後投与で C_{max} が約 2 倍に上昇することが確認されているが，本剤 50 mg を食後に単回投与した際の安全性に大きな問題は認められていない。また，海外で健康成人を対象に実施された臨床試験（試験番号 D1448C00008，D1448C00013）では，治験実施計画書に規定された intolerability 率の評価では忍容性は確認されなかったが，本剤 150 mg 又は 300 mg を健康成人に投与し，重篤な有害事象や死亡例は認められていない。このため，フルボキサミンとの併用により本剤の血中濃度が 2 倍程度上昇しても，安全性に大きな問題はないと考えられる。 一方，フルボキサミンについては，本邦で大うつ病性障害患者に対して汎用されている臨床用量の 100 mg/日（50 mg 1 日 2 回）とした。本邦で承認されている最高用量は 150 mg/日であるが，本試験では健康成人を対象に合計 9 日間の反復投与を予定しており，薬理作用により消化器症状や神経，精神系障害の副作用が多く発現することが予測される。更に，クエチアピンと併用投与されることから，被験者の安全性，倫理的な観点から設定した。 なお，海外で実施された健康成人男性でのアルプラゾラムとフルボキサミン（100 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与）の薬物相互作用試験において，CYP3A4 阻害作用の検討が可能であったことから，フルボキサミンがクエチアピンの薬物動態に与える影響の検討は可能と考えた。 投与期間については，フルボキサミン（ルボックス®錠）の添付文書情報を参照し，国内で実施した健康成人男性へのフルボキサミン 75 mg 1 日 1 回反復投与試験において投与 3 日で定常状態に達したことから，フルボキサミンの血漿中濃度が定常状態に達し，CYP3A4 阻害作用が十分検討できる日数として設定した。 【投与間隔の設定根拠】 休薬期間は，後発医薬品ガイドラインを参照し，消失半減期の 5 倍以上となる期間を考慮した。国内で実施された食事の影響試験［CL-0003］の結果より，FK949E 錠 50 mg を空腹時に単回投与したときの消失半減期は平均 6.8 時間であったことから，休薬期間として約 34 時間以上が必要と考え，72 時間を設定した。なお，日本人における代謝物のデータはないものの，薬物動態に対する食事（約 300 kcal の軽食）の影響を検討した結果（海外食事の影響試験［D1444C00003］）から，代謝物のうち，測定していない M1 並びにデータ不十分で算出できなかった M5 を除き，空腹時における M4 及び M2 の消失半減期はクエチアピンとほぼ同程度であった。
観察・検査の項目と時期	1．薬物動態： ・血漿中未変化体濃度（クエチアピン）：C_{max}，t_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last}，$k_{el,}$ $t_{1/2}$，CL/F 及び MRT_{inf} ・血漿中代謝物 [a] 濃度（クエチアピン）：C_{max}，t_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last}，$k_{el,}$ $t_{1/2}$ 及び MRT_{inf} a：*N*-脱アルキル-7-水酸化体（M1），7-水酸化体（M2），*S*-酸化体（M4），*N*-脱アルキル体（M5） ・血漿中未変化体濃度（フルボキサミン）：C_{max}，t_{max}，$AUC_{last,}$ $t_{1/2}$ 及び C_{trough} 2．安全性： ・有害事象 ・バイタルサイン（腋窩体温，臥位血圧，臥位脈拍数） ・12 誘導心電図 ・臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査） 【有害事象と治験薬との関連性】 有害事象と治験薬との関連性は「否定できる」，「関連あるかもしれない」，「多分（おそらく）関連あり」の 3 段階で判定し，「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，副作用と定義した。

2.7.6.12.2 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験の被験者構成を図 2.7.6.12-1 に示した。45 例から同意を取得し，このうち 24 例に治験薬が投与された。治験薬投与例のうち 2 例が投与中止となった。中止理由はいずれも有害事象であり，1 例では血中クレアチンホスホキナーゼ増加のため第 1 期第 2 日に中止され，もう 1 例では失神のため第 2 期第 8 日に中止された。

治験薬が投与された全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

図 2.7.6.12-1　被験者構成



Source：CL-0004（5.3.3.4-1）表 12.1.1，表 12.1.3

2.7.6.12.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団（24 例）の主な被験者背景を表 2.7.6.12-2 に示した。既往症・合併症を有する被験者はいなかった。年齢の平均値（SD）は 30.4（5.49）歳であり，BMI の平均値（SD）は 22.23（2.198）kg/m^2 であった。

表 2.7.6.12-2　　主な被験者背景

項目		全体 (n=24) [a]
性別	男性	24 (100.0%)
	女性	0
既往症の有無	なし	24 (100.0%)
	あり	0
合併症の有無	なし	24 (100.0%)
	あり	0
年齢（歳）（同意取得時）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	30.4 (5.49) 30.5 21～38
体重（kg）（投与前日）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	63.73 (7.494) 63.90 51.6～78.3
BMI（kg/m^2） （スクリーニング時）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	22.23 (2.198) 22.05 18.4～25.9

a：安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団
例数（割合）
Source：CL-0004（5.3.3.4-1）表 12.1.7，表 12.1.8

2.7.6.12.4 治験薬の曝露

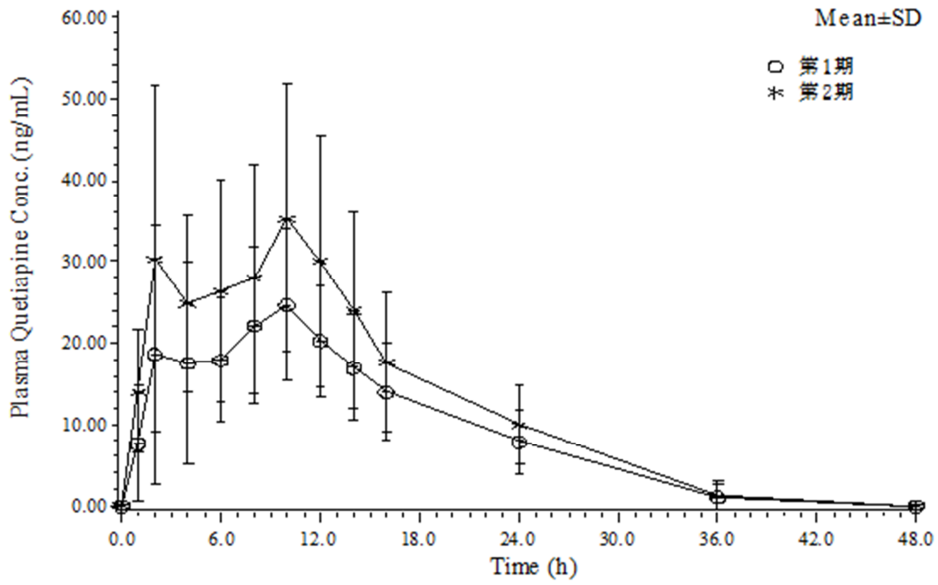
治験薬投与例 24 例のうち投与中止となったのは 2 例であり，1 例は第 1 期第 1 日の投与のみで中止された。もう 1 例は第 2 期第 8 日朝までの投与で中止された。

2.7.6.12.5 薬物動態

2.7.6.12.5.1 血漿中クエチアピン濃度

血漿中クエチアピン濃度について，FK949E 錠単独投与時及びフルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.12-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-3 に示した。FK949E 錠単独投与時及びフルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時における血漿中クエチアピンの C_{max} の平均値（SD）は，それぞれ 33.07（14.50）ng/mL 及び 44.12（18.89）ng/mL であり，AUC_{last} の平均値（SD）は，それぞれ 398.96（141.37）ng･h/mL 及び 541.18（219.22）ng･h/mL であった。フルボキサミンを併用することにより平均血漿中クエチアピン濃度は高くなるものの，濃度推移のパターンに大きな違いはなかった。C_{max} 及び AUC_{last} の平均値のいずれも，FK949E 錠単独投与時に比べフルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時が高かった。t_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値については，FK949E 錠単独投与時及びフルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時で大きな違いはなかった。

図 2.7.6.12-2　　平均血漿中クエチアピン濃度推移



第 1 期：FK949E 錠単独投与時，第 2 期：フルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時
Source：CL-0004（5.3.3.4-1）図 12.2.7

表 2.7.6.12-3　　血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータの平均値（SD）

薬物動態パラメータ	第 1 期第 1 日 FK949E 錠単独投与時 (n=23)	第 2 期第 8 日 フルボキサミンと FK949E 錠の 併用投与時 (n=22)
C_{max} (ng/mL)	33.07 (14.50)	44.12 (18.89)
t_{max} (h)	7.3 (3.6)	7.0 (3.8)
AUC_{inf} (ng･h/mL)	481.01 (171.17)	621.73 (232.14)
AUC_{last} (ng･h/mL)	398.96 (141.37)	541.18 (219.22)
k_{el} (1/h)	0.090 (0.034)	0.098 (0.030)
$t_{1/2}$ (h)	8.9 (4.0)	7.7 (2.4)
CL/F (L/h)	118.83 (49.11)	98.65 (61.28)
MRT_{inf} (h)	16.7 (4.6)	14.9 (3.7)

Source：CL-0004（5.3.3.4-1）表 12.2.7

2.7.6.12.5.2 血漿中クエチアピン代謝物濃度

クエチアピン代謝物（M1，M2，M4，M5）について，FK949E 錠単独投与時及びフルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.12-4，表 2.7.6.12-5，表 2.7.6.12-6，表 2.7.6.12-7 に示した。FK949E 錠単独投与時及びフルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時における各代謝物の C_{max} の平均値（SD）は M1 で 1.30（0.35）ng/mL 及び 1.35（0.39）ng /mL，

M2 で 2.10（1.03）ng/mL 及び 1.95（0.98）ng /mL, M4 で 45.02（21.76）ng/mL 及び 47.72（17.98）ng/mL, M5 で 4.64（1.47）ng/mL 及び 5.02（1.71）ng/mL であった。FK949E 錠単独投与時及びフルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時における各代謝物の AUC_{last} の平均値（SD）は，M1 で 14.00（4.44）ng･h/mL 及び 16.84（6.52）ng･h/mL，M2 で 23.82（11.89）ng･h/mL 及び 22.71（13.31）ng･h/mL，M4 で 564.46（142.70）ng･h/mL 及び 597.23（169.08）ng･h/mL，M5 で 96.69（22.42）ng･h/mL 及び 104.47（32.14）ng･h/mL であった。平均血漿中クエチアピン代謝物濃度推移のパターンは，フルボキサミン併用投与の有無により大きな違いはなかった。$t_{1/2}$ については，M1 及び M2 では消失相において定量下限を下回る採血ポイントが多く正確な評価は難しかった。M4 及び M5 では FK949E 錠単独投与時及びフルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.12-4　　血漿中 M1 の薬物動態パラメータの平均値（SD）

薬物動態パラメータ	第 1 期第 1 日 FK949E 錠単独投与時 (n=23) [a]	第 2 期第 8 日 フルボキサミンと FK949E 錠の 併用投与時 (n=22) [a]
C_{max} (ng/mL)	1.30 (0.35)	1.35 (0.39)
t_{max} (h)	7.5 (3.3)	7.1 (3.8)
AUC_{inf} (ng･h/mL)	27.43 (11.71)	34.03 (7.37)
AUC_{last} (ng･h/mL)	14.00 (4.44)	16.84 (6.52)
k_{el} (1/h)	0.079 (0.049)	0.048 (0.019)
$t_{1/2}$ (h)	14.4 (12.8)	17.0 (7.0)
MRT_{inf} (h)	24.3 (16.7)	27.2 (9.7)

a：AUC_{inf}，k_{el}，$t_{1/2}$，MRT_{inf} では n=17

Source：CL-0004（5.3.3.4-1）表 12.2.8

表 2.7.6.12-5　　血漿中 M2 の薬物動態パラメータの平均値（SD）

薬物動態パラメータ	第 1 期第 1 日 FK949E 錠単独投与時 (n=23) [a]	第 2 期第 8 日 フルボキサミンと FK949E 錠の 併用投与時 (n=22) [b]
C_{max} (ng/mL)	2.10 (1.03)	1.95 (0.98)
t_{max} (h)	7.5 (4.0)	7.6 (4.3)
AUC_{inf} (ng･h/mL)	33.47 (12.76)	34.30 (13.76)
AUC_{last} (ng･h/mL)	23.82 (11.89)	22.71 (13.31)
k_{el} (1/h)	0.091 (0.035)	0.089 (0.039)
$t_{1/2}$ (h)	9.1 (4.5)	10.5 (7.4)
MRT_{inf} (h)	17.7 (6.4)	19.3 (10.5)

a：AUC_{inf}，k_{el}，$t_{1/2}$，MRT_{inf} では n=20

b：t_{max} では n=21，AUC_{inf}，k_{el}，$t_{1/2}$，MRT_{inf} では n=19

Source：CL-0004（5.3.3.4-1）表 12.2.9

表 2.7.6.12-6　　血漿中 M4 の薬物動態パラメータの平均値（SD）

薬物動態パラメータ	第 1 期第 1 日 FK949E 錠単独投与時 (n=23)	第 2 期第 8 日 フルボキサミンと FK949E 錠の 併用投与時 (n=22)
C_{max} (ng/mL)	45.02 (21.76)	47.72 (17.98)
t_{max} (h)	6.1 (3.5)	6.0 (4.2)
AUC_{inf} (ng･h/mL)	574.77 (142.29)	608.91 (167.80)
AUC_{last} (ng･h/mL)	564.46 (142.70)	597.23 (169.08)
k_{el} (1/h)	0.108 (0.023)	0.106 (0.022)
$t_{1/2}$ (h)	6.7 (1.4)	6.9 (1.6)
MRT_{inf} (h)	13.3 (1.9)	12.6 (2.5)

Source：CL-0004（5.3.3.4-1）表 12.2.10

表 2.7.6.12-7　　血漿中 M5 の薬物動態パラメータの平均値（SD）

薬物動態パラメータ	第 1 期第 1 日 FK949E 錠単独投与時 (n=23)	第 2 期第 8 日 フルボキサミンと FK949E 錠の 併用投与時 (n=22)
C_{max} (ng/mL)	4.64 (1.47)	5.02 (1.71)
t_{max} (h)	7.3 (3.6)	6.3 (4.0)
AUC_{inf} (ng･h/mL)	114.65 (22.81)	120.41 (29.82)
AUC_{last} (ng･h/mL)	96.69 (22.42)	104.47 (32.14)
k_{el} (1/h)	0.046 (0.008)	0.050 (0.010)
$t_{1/2}$ (h)	15.5 (3.1)	15.2 (7.9)
MRT_{inf} (h)	26.1 (3.3)	25.6 (9.3)

Source：CL-0004（5.3.3.4-1）表 12.2.11

2.7.6.12.5.3 フルボキサミン併用投与によるクエチアピン及び代謝物の薬物動態への影響

FK949E 錠単独投与時に対するフルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.12-8 に示した。C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比は，それぞれ 1.324 及び 1.341 であった。フルボキサミンの併用投与によるクエチアピンの薬物動態への影響が認められ，C_{max} 及び AUC_{last} は FK949E 錠単独投与時に比べそれぞれ 32%及び 34%増加した。

表 2.7.6.12-8　　フルボキサミン併用投与によるクエチアピンの薬物動態への影響

パラメータ	比較 [a]	幾何平均比	90%信頼区間
C_{max}	併用投与時／単独投与時	1.324	(1.154, 1.519)
AUC_{last}	併用投与時／単独投与時	1.341	(1.174, 1.532)

a：併用投与時：フルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時，単独投与時：FK949E 錠単独投与時
Source：CL-0004（5.3.3.4-1）表 12.2.14

クエチアピン代謝物の M1，M2，M4，M5 について，FK949E 錠単独投与時に対するフルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.12-9 に示した。M1 の AUC_{last} 及び M4 の C_{max} において 90%信頼区間の上限が 0.80～1.25 の範囲を上回っ

たが, それ以外は 0.80～1.25 の範囲内にあり, フルボキサミン併用投与による大きな変動はなかった。

表 2.7.6.12-9　　フルボキサミン併用投与による代謝物の薬物動態への影響

代謝物	パラメータ	比較 [a]	幾何平均比 [b]	90%信頼区間
M1	C_{max}	併用投与時／単独投与時	1.024	(0.910, 1.152)
	AUC_{last}	併用投与時／単独投与時	1.151	(0.924, 1.433)
M2	C_{max}	併用投与時／単独投与時	0.923	(0.830, 1.026)
	AUC_{last}	併用投与時／単独投与時	0.899	(0.820, 0.986)
M4	C_{max}	併用投与時／単独投与時	1.095	(0.930, 1.289)
	AUC_{last}	併用投与時／単独投与時	1.061	(0.952, 1.182)
M5	C_{max}	併用投与時／単独投与時	1.072	(0.935, 1.230)
	AUC_{last}	併用投与時／単独投与時	1.060	(0.918, 1.224)

a：併用投与時：フルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時，単独投与時：FK949E 錠単独投与時
b：M1，M4，M5 では n=22，M2 では n=21
Source：CL-0004（5.3.3.4-1）表 12.2.15

2.7.6.12.6 安全性

2.7.6.12.6.1 有害事象

有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.12-10 に示した。第 1 期（FK949E 錠単独投与時）の有害事象の集計対象は 24 例であったが，第 1 期の途中で 1 例が中止となったため，第 2 期（フルボキサミン単独投与時及びフルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時）での集計対象は 23 例であった。有害事象は 24 例全例にみられ，FK949E 錠の副作用は 24 例全例，フルボキサミンの副作用は第 2 期集計対象の 23 例全例にみられた。

第 1 期 FK949E 錠単独投与時には，有害事象は 13 例（54.2%）にみられ，FK949E 錠による副作用は 13 例 (54.2%) にみられた。第 2 期フルボキサミン単独投与時には，有害事象は 4 例 (17.4%) にみられ，フルボキサミンの副作用は 4 例 (17.4%) にみられた。第 2 期フルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時には，有害事象は 23 例全例にみられ，FK949E 錠の副作用及びフルボキサミンの副作用は 23 例全例にみられた。

死亡例はなかったが，重篤な有害事象は 2 例に 2 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加，失神）発現し，いずれも中止に至った。

表 2.7.6.12-10　有害事象の要約

	全体 (n=24) [a]		第 1 期 FK949E 錠 単独投与時 (n=24)		第 2 期 フルボキサミン 単独投与時 (n=23)		第 2 期 フルボキサミンと FK949E 錠の 併用投与時 (n=23)	
	例数 [b]	件数	例数 [b]	件数	例数 [b]	件数	例数 [b]	件数
有害事象	24 (100.0%)	49	13 (54.2%)	13	4 (17.4%)	6	23 (100.0%)	30
FK949E 錠の副作用	24 (100.0%)	42	13 (54.2%)	13	0	0	23 (100.0%)	29
フルボキサミンの副作用	23 (100.0%)	35	－	－	4 (17.4%)	6	23 (100.0%)	29
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (8.3%)	2	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.3%)	1
中止に至った有害事象	2 (8.3%)	2	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.3%)	1

a：フルボキサミンの副作用では n=23
b：発現例数（発現率）
Source：CL-0004（5.3.3.4-1）表 12.3.1，表 12.3.2，表 13.2.1.2，表 13.2.7.4-1，表 13.2.7.4-2

すべての有害事象を表 2.7.6.12-11 に示した。FK949E 錠の副作用及びフルボキサミンの副作用をそれぞれ表 2.7.6.12-12 及び表 2.7.6.12-13 に示した。

治験全体で最も多くみられた有害事象は傾眠であり，24 例中 23 例（95.8%）に発現した。このほかに治験全体で発現率が 5%以上であった有害事象は，異常感（12.5%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（8.3%）であった。第 1 期 FK949E 錠単独投与時で発現率が 5%以上であった有害事象は，傾眠（50.0%）であった。第 2 期フルボキサミン単独投与時で発現率が 5%以上であった有害事象は，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（8.7%），傾眠（8.7%）であった。第 2 期フルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時で発現率が 5%以上であった有害事象は，傾眠（100.0%），異常感（13.0%）であった。FK949E 錠の副作用及びフルボキサミンの副作用についても，上記とほぼ同様の発現状況であった。

重度の有害事象は，第 2 期フルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時に発現した失神の 1 件であり，重篤な有害事象とされ中止に至ったが，その他はいずれも軽度であった。重度の有害事象（失神）の FK949E 錠及びフルボキサミンとの関連性は，いずれも「多分（おそらく）関連あり」であった。

表 2.7.6.12-11　すべての有害事象

MedDRA/J version 12.0 **器官別大分類** 基本語	全体 (n=24)	第 1 期 FK949E 錠 単独投与時 (n=24)	第 2 期 フルボキサミン 単独投与時 (n=23)	第 2 期 フルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時 (n=23)
胃腸障害	1 (4.2%)	0	1 (4.3%)	0
口腔咽頭痛	1 (4.2%)	0	1 (4.3%)	0
全身障害および投与局所様態	4 (16.7%)	0	0	4 (17.4%)
異常感	3 (12.5%)	0	0	3 (13.0%)
歩行障害	1 (4.2%)	0	0	1 (4.3%)
臨床検査	4 (16.7%)	1 (4.2%)	2 (8.7%)	1 (4.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (8.3%)	0	2 (8.7%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2%)	0	1 (4.3%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0
血中尿酸増加	1 (4.2%)	0	0	1 (4.3%)
神経系障害	23 (95.8%)	12 (50.0%)	2 (8.7%)	23 (100.0%)
傾眠	23 (95.8%)	12 (50.0%)	2 (8.7%)	23 (100.0%)
失神	1 (4.2%)	0	0	1 (4.3%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0004（5.3.3.4-1）表 12.3.3.1.1，表 12.3.3.1.2，表 12.3.3.1.3，表 12.3.3.1.4

表 2.7.6.12-12　すべての FK949E 錠の副作用

MedDRA/J version 12.0 **器官別大分類** 基本語	全体 (n=24)	第 1 期 FK949E 錠 単独投与時 (n=24)	第 2 期 フルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時 (n=23)
全身障害および投与局所様態	4 (16.7%)	0	4 (17.4%)
異常感	3 (12.5%)	0	3 (13.0%)
歩行障害	1 (4.2%)	0	1 (4.3%)
臨床検査	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0
神経系障害	23 (95.8%)	12 (50.0%)	23 (100.0%)
傾眠	23 (95.8%)	12 (50.0%)	23 (100.0%)
失神	1 (4.2%)	0	1 (4.3%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0004（5.3.3.4-1）表 12.3.3.2.1，表 12.3.3.2.2，表 12.3.3.2.4

表 2.7.6.12-13　すべてのフルボキサミンの副作用

MedDRA/J version 12.0 **器官別大分類** 基本語	全体 (n=23)	第 2 期 フルボキサミン 単独投与時 (n=23)	第 2 期 フルボキサミンと FK949E 錠の併用投与時 (n=23)
胃腸障害	1 (4.3%)	1 (4.3%)	0
口腔咽頭痛	1 (4.3%)	1 (4.3%)	0
全身障害および投与局所様態	4 (17.4%)	0	4 (17.4%)
異常感	3 (13.0%)	0	3 (13.0%)
歩行障害	1 (4.3%)	0	1 (4.3%)
臨床検査	2 (8.7%)	2 (8.7%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (8.7%)	2 (8.7%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.3%)	1 (4.3%)	0
神経系障害	23 (100.0%)	2 (8.7%)	23 (100.0%)
傾眠	23 (100.0%)	2 (8.7%)	23 (100.0%)
失神	1 (4.3%)	0	1 (4.3%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0004（5.3.3.4-1）表 12.3.3.3.1，表 12.3.3.3.2，表 12.3.3.3.3

重篤な有害事象

治験期間中にみられた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.12-14 に示した。重篤な有害事象は，第 1 期 FK949E 錠単独投与時に 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 錠の併用投与時に 1 件（失神）が発現したが，いずれも回復した。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加では，第 1 期第 2 日の臨床検査で血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2488 IU/L，第 1 期投与前日：280 IU/L）を認め，被験者の安全を考慮してこの時点で中止とされた。自覚症状はなく，入院前から発現日まで肉体労働及び運動は行っていないことが問診にて確認された。中止後に正常範囲内への回復が確認された。FK949E 錠との関連性は「関連あるかもしれない」とされた。フルボキサミン投与開始以前の発現であるため，フルボキサミンとの関連性は否定された。

失神では，第 2 期第 8 日の投与後 8 時間の採血後，トイレで排尿後に失神が発現した。頭部の外傷や痛み，意識障害はなく，神経学的異常は認めなかった。直後に若干の血圧低下が認められたがすぐに回復した。被験者の安全を考慮し中止された。FK949E 錠及びフルボキサミンとの関連性はいずれも「多分（おそらく）関連あり」とされた。

これらの重篤な有害事象の叙述を CL-0004 総括報告書（5.3.3.4-1）別添 1 に示した。

表 2.7.6.12-14　重篤な有害事象

症例番号	性別 年齢	第 1 期第 1 日 投与日時 第 2 期第 1 日 投与日時 第 2 期第 8 日 投与日時	有害事象名 [a]	発現日時	終了日時	程度	重篤度	FK949E 錠との関連性	フルボキサミンとの関連性	治験薬の処置	その他の処置	転帰
S40117	男性 23 歳	2011 年 8 月 3 日 9 時 27 分 ― ―	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2011 年 8 月 4 日 9 時 27 分	― [b]	軽度	入院・入院期間の延長が必要	関連あるかもしれない	否定できる	中止	なし	未回復 [b]
S40141	男性 37 歳	2011 年 8 月 3 日 9 時 27 分 2011 年 8 月 6 日 9 時 27 分 2011 年 8 月 13 日 9 時 27 分	失神	2011 年 8 月 13 日 17 時 30 分	2011 年 8 月 13 日 17 時 31 分	重度	入院・入院期間の延長が必要	多分（おそらく）関連あり	多分（おそらく）関連あり	中止	なし	回復

a：MedDRA/J version 12.0
b：中止後の 2011 年 8 月 10 日に正常範囲内への回復が確認された。
Source：CL-0004（5.3.3.4-1）表 13.2.7.4-1，表 13.2.7.4-2

中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は，重篤な有害事象の 2 件であり，上記「重篤な有害事象」の項に詳細を記載した。

2.7.6.12.6.2 臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学検査において，治験薬投与後の平均値が基準範囲外であったのは，総蛋白（低下）及びクレアチンホスホキナーゼ（低下）であった。尿検査はすべての測定で正常範囲内であった。

臨床検査に関する有害事象は，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 2 例（8.3%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（4.2%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例（4.2%），血中尿酸増加が 1 例（4.2%）であった。臨床検査に関する有害事象の程度はすべて軽度であったが，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は重篤な有害事象とされた。

2.7.6.12.6.3 バイタルサイン

腋窩体温，臥位血圧，臥位脈拍数のいずれにも特記すべき変動はみられなかった。

2.7.6.12.6.4 心電図所見

心電図所見はすべて正常であった。

2.7.6.12.7 結論

- 非高齢健康成人男性 24 例にフルボキサミンを反復投与したとき，フルボキサミンの併用投与によるクエチアピンの薬物動態への影響が認められ，C_{max} 及び AUC_{last} は FK949E 錠単独投与時に比べそれぞれ 32%及び 34%増加した。
- クエチアピン代謝物（M1，M2，M4，M5）の薬物動態に対するフルボキサミンの影響に検討した結果，M1 の AUC_{last} 及び M4 の C_{max} において 90%信頼区間の上限が 0.80～1.25 の範囲を上回ったが，それ以外は 0.80～1.25 の範囲内にあり，フルボキサミン併用投与による大きな変動はなかった。
- 有害事象は全体で 24 例全例にみられた。有害事象発現率は，FK949E 錠単独投与時で 54.2%，フルボキサミン単独投与時で 17.4%，FK949E 錠とフルボキサミンの併用投与時で 100.0%であった。FK949E 錠の副作用及びフルボキサミンの副作用についても，ほぼ同様の発現傾向であった。治験全体で最も多くみられた有害事象は傾眠であり，24 例中 23 例（95.8%）に発現した。重篤な有害事象は，第 1 期 FK949E 錠単独投与時に 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 錠の併用投与時に 1 件（失神）が発現したが，いずれも回復した。
- 本試験で認められた有害事象は，国内で実施された第 I 相試験や海外の臨床試験又はクエチアピン即放錠でこれまでに認められているものであった。
- 臨床検査値，バイタルサイン，心電図所見では特記すべき異常はみられなかった。