2.7.6.13 第 II/III 相試験［CL-0021］［添付資料番号 5.3.5.1-1（28 週時），5.3.5.1-1.1（治験終了時）］

2.7.6.13.1 試験方法

試験の標題: FK949E 第 II/III 相試験 - 双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較及び非盲検非対照継続投与試験 -

治験実施施設：98 施設（日本）
試験期間：2012 年 2 月～2016 年 7 月
開発のフェーズ：第 II/III 相

目的：

治療 I 期

双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に FK949E（クエチアピン徐放性製剤）150 mg，300 mg 又はプラセボを盲検下にて 8 週間経口投与し，Montgomery-Åsberg うつ病評価尺度（MADRS）合計スコアの変化量に基づく FK949E のプラセボに対する優越性及び 2 用量群の用量反応性を検討する。また，FK949E の安全性及び薬物動態について検討する。

治療 II 期

本治験に参加し，8 週間の治療 I 期を完了した患者に対して，FK949E を長期投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態について検討する。

試験方法：

本治験は，双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較及び非盲検非対照継続投与試験として実施した。プラセボ対照二重盲検群間比較試験は治療 I 期として設定し，非盲検非対照継続投与試験は治療 II 期として設定した。

本試験開始後，治験実施計画書上の設定基準，想定を超える治療期開始前脱落例，治験開始前に実施した Feasibility 調査結果からの乖離を要因とした組み入れ遅延が予想された。そのため，本治験の実施可能性を再検討し，医薬品[redacted]相談を経て，治験実施計画書第 2.0 版から第 3.0 版への変更により FK949E 150 mg 群への割り付けを中止した。また，FK949E 150 mg 群への割り付け中止に伴い，有効性（主要評価項目）の解析方法，目標被験者数を変更したが，その他の試験デザイン・方法に変更はなかった。なお，治験実施計画書第 2.0 版から第 3.0 版への変更では，条件付併用可能薬（エスゾピクロン）の追加も行った。

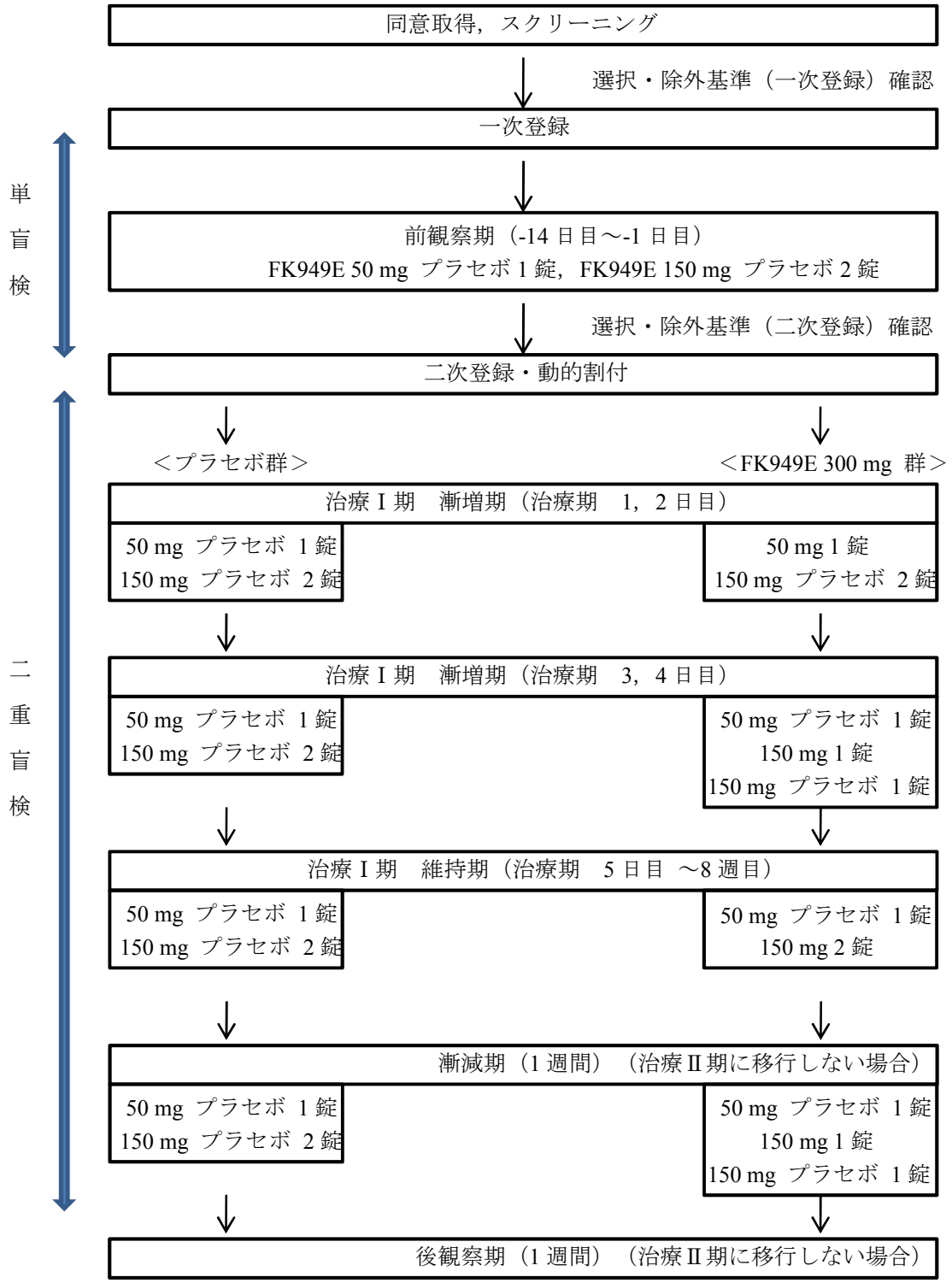
治療 I 期では，多施設共同無作為化二重盲検群間比較法により，米国精神医学会の診断基準（精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版解説改訂：DSM-IV-TR）における双極性障害の大うつ病エ

ピソードと診断され，適格性が確認された患者を対象として FK949E 300 mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に経口投与し，FK949E の有効性，安全性及び薬物動態の評価を行った。一次登録時の選択・除外基準を満たす症例について単盲検下でプラセボを 2 週間投与した。その後，更に二次登録時の選択・除外基準を満たす症例について，FK949E 300 mg 又はプラセボを，漸増期を含め治療 I 期として 8 週間投与した。治療 I 期終了時に，移行基準を満たす場合，治療 II 期へ移行した。

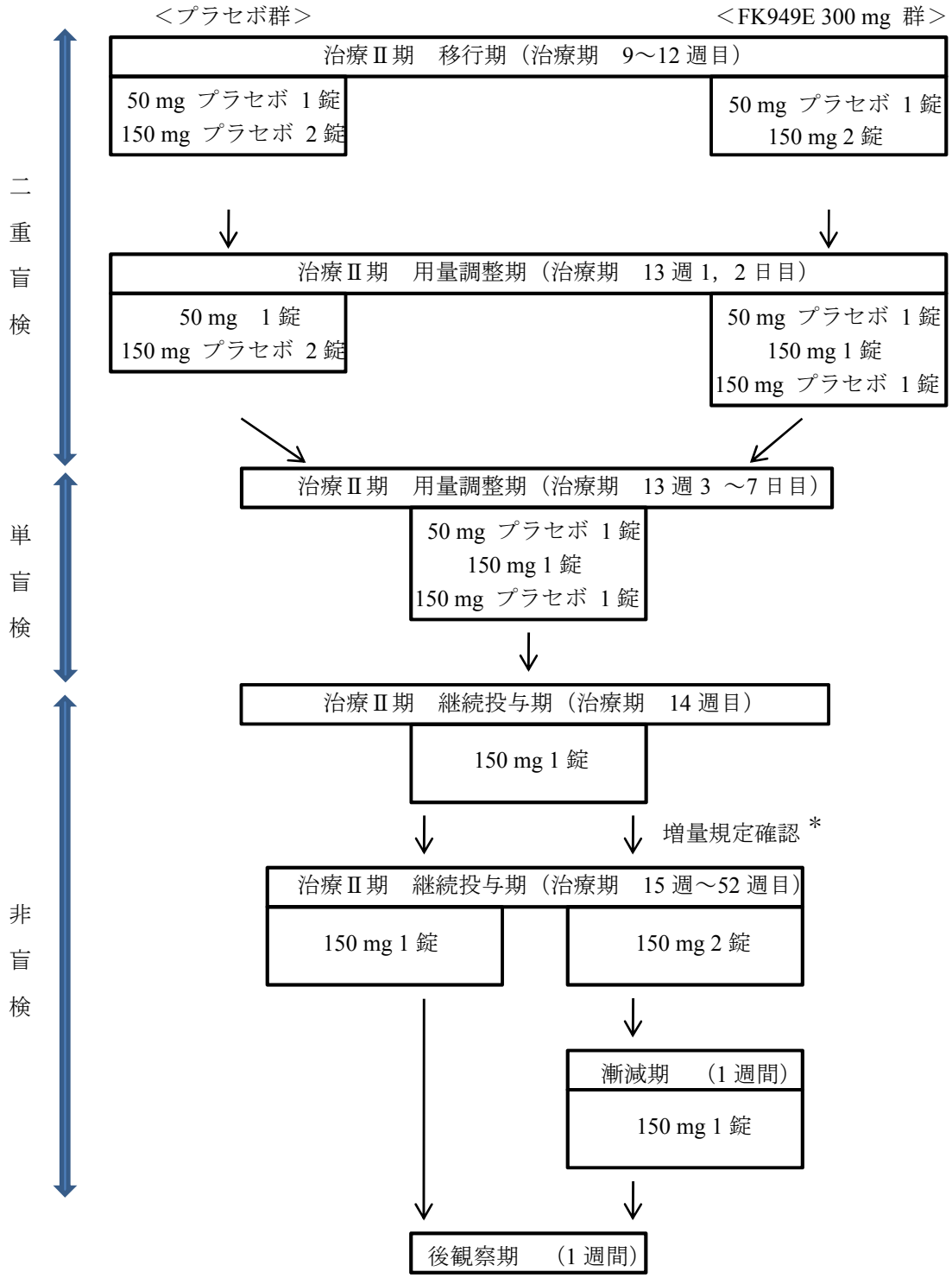
治療 II 期では，非盲検継続投与試験として FK949E 長期投与時の安全性，有効性及び薬物動態の評価を行った。治療 II 期は，移行期として二重盲検下で治療 I 期と同量の投与量を 4 週間投与し，その後 1 週間の用量調整期を経たのち，継続投与期として非盲検下で FK949E 150 mg/日（増量時投与量 : 300 mg/日）を 39 週間継続投与した。移行期は，治療 I 期データ収集の際の盲検性の確保を行うために設けた。また，用量調整期は，継続投与期に全被験者が 150 mg/日の服用を開始するため，プラセボ群では漸増を，FK949E 300 mg 群では漸減を行うために設定した。なお，治療期 14 週若しくは 16 週時点において増量規定を満たす場合は, FK949E 300 mg へ増量を行った。増量例については，原則，増量後の 300 mg/日を維持することとするが，増量により中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現がみられた場合には，治験担当医師の判断により 150 mg/日への減量を可能とした。減量後の 300 mg/日への再増量，再増量後の 150 mg/日への再減量も増量規定及び減量規定に準じて回数を問わず治験担当医師の判断により可能とした。

治療 I 期を完了し治療 II 期へ移行せずに治療 I 期で治験を終了する場合, 又は治療 II 期に 300 mg/日へ増量し，その後 300 mg/日で治験を完了した場合，1 週間の漸減期を設けた。また，治療 I 期で中止した場合，又は治療 II 期で中止し，中止時の投与量が 300 mg/日の場合は，可能な限り 1 週間の漸減期を設定した。治療 I 期，治療 II 期又は漸減期に続けて 1 週間の後観察期を設け，経過観察を行った。

フローチャート（前観察期，治療Ｉ期）



フローチャート（治療 II 期）



*：治療期 14 週若しくは 16 週来院時に増量規定を満たす場合には 300 mg/日へ増量する。減量後の 300 mg/日への再増量は，新たな中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現がみられない，若しくは中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象が発現したが，処置なく軽快あるいは回復している場合，治験担当医師の判断により，回数を問わず可能とする。再増量後の 150 mg/日への再減量についても，回数を問わず，減量規定に準じて治験担当医師の判断により可能とする。

目標被験者数：

治療 I 期の目標被験者数は，本治験開始時にはプラセボ群，FK949E 150 mg 群，FK949E 300 mg 群の各群 200 例，計 600 例とした。その後，FK949E 150 mg 群への割り付けを中止する治験実施計画書変更を行い，プラセボ群，FK949E 300 mg 群の各群 170 例，合計 340 例とした。
治療 II 期の目標被験者数（本治験の治療 I 期完了例より登録）は治療 I 期と合わせて FK949E 1 年投与例として 100 例以上とした。

【設定根拠】

治療 I 期

本治験開始時に設定した治療 I 期の目標被験者数の設定根拠は以下のとおりであった。

クエチアピンの海外臨床試験（即放錠の試験番号 : 5077US/0049，D1447C00135，D1447C00134，D1447C00001，徐放性製剤の試験番号：D144CC00002）において，主要評価項目である投与開始時からの MADRS 変化量のプラセボ群とクエチアピン 300 mg 群の群間差は 3.55～6.13，併合した標準偏差[a]は 9.71～11.29 であった。本治験の治療 I 期におけるプラセボ群と FK949E 150 mg 群，プラセボ群と FK949E 300 mg 群の群間差を 4.0，併合した標準偏差を 11.3 とした場合，必要な被験者数は 1 群あたり約 200 例となった。検出力は 90%，有意水準は Bonferroni 型の多重調整を考慮し両側 2.5%とした。なお，上記の群間差，標準偏差及び被験者数の仮定の下で，Dunnett の逐次棄却型検定の検出力をシミュレーションにて確認したところ，90%以上であった。

a：各試験の総括報告書を基に算出した。

【例数算出式】

$$N = 2 \times \left(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} \right)^2 \times \frac{SD^2}{\Delta^2}$$

ただし，N ＝1 群の被験者数，$z_{1-\alpha/2}$ =標準正規分布の 98.75%点，$z_{1-\beta}$ =標準正規分布の 90%点，Δ =投与開始時からの MADRS 変化量の群間差，SD＝各群の共通の標準偏差とした。

本治験の実施中に，治療 I 期の FK949E 150 mg 群への割り付けを中止する治験実施計画書変更を行い，目標被験者数も変更した。その際の目標被験者数の設定根拠は以下のとおりであった。

治験実施計画書の変更（第 3.0 版）より前に二次登録（ランダム化）された症例は 220 例であった。プラセボ群，FK949E 150 mg 群，FK949E 300 mg 群に 1 : 1 : 1 で割り付けたため，1 群あたり少なくとも 70 例は集積されたと見込まれた。治験実施計画書第 3.0 版の目標被験者数は，仮説検定としてプラセボ群と FK949E 300 mg 群の比較のみを行うように変更し，多重性を考慮する必要がなくなったため，プラセボ群，FK949E 300 mg 群の各群 170 例（計 340 例）と算出され，治験実施計画書第 3.0 版以降に集積すべき目標被験者数を各群 100 例（計 200 例）とし，試験全体として 420 例を目標組み入れ数とした。

治療 II 期

「致命的でない疾患に対し長期間の投与が予想される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間（薬審第 592 号，平成 7 年 5 月 24 日付）」（長期投与ガイドライン）によると，妥当な頻度（一般的に 0.5%～5%）の遅発性の有害事象を観察でき，あわせて高頻度に発現した有害事象がその後の期間中に増加するのか否かを観察できるだけの十分な長期（6 カ月間）投与症例数は 300 例～600 例，また 1 年間投与症例数は 100 例とされている。このことから，本治験では 1 年間の投与症例を 100 例以上確保することとした。

診断及び主要な組み入れ基準：

本治験では，以下の選択基準を満たし，除外基準に抵触しない DSM-IV-TR における双極 I 型障害及び双極 II 型障害患者で，直近のエピソードが大うつ病エピソード（296.50-296.54，296.89）と精神疾患簡易構造化面接法（M.I.N.I.）を用いて診断された患者を対象とした。

選択基準

以下の基準をすべて満たす場合，本治験の対象とした。

一次登録時

1. 文書による同意が得られた患者
2. 同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の患者
3. 入院・外来：不問（前観察期及び治療 I 期中[a]の入院・外来の変更は不可，治療 II 期中の外来から入院への変更は不可）

   a：治療 II 期に移行しない場合は漸減期，後観察期も含む
4. DSM-IV-TR における双極 I 型障害及び双極 II 型障害患者で，直近のエピソードが大うつ病エピソード（296.50-296.54，296.89）と M.I.N.I.を用いて診断された患者
5. ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版（$HAM\text{-}D_{17}$）の合計スコアが 20 点以上かつ $HAM\text{-}D_{17}$ 抑うつ気分のスコアが 2 点以上である患者
6. 妊娠可能な女性については，妊娠検査が陰性である患者
7. 治験期間中コンドームによる適切な避妊の処置が可能である患者
8. 被験者が治験期間中遵守すべき事項を理解して治験実施可能であると治験担当医師が判断する患者

二次登録時

1. $HAM\text{-}D_{17}$ の合計スコアが 20 点以上かつ $HAM\text{-}D_{17}$ 抑うつ気分のスコアが 2 点以上である患者

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する場合，本治験の対象としなかった。

一次登録時

1. 双極性障害以外の DSM-IV-TR の I 軸の疾患を合併している若しくは同意取得前 6 カ月以内に既往がある患者
2. 現在の精神状況に大きな影響を与えていると考えられる DSM-IV-TR の II 軸の疾患を合併している患者
3. ヤング躁病評価尺度（YMRS）合計スコアが 13 点以上の患者
4. 同意取得前 12 カ月以内に 9 回以上の気分エピソードが認められた患者
5. 現在の大うつ病エピソードに対して，2 種以上の抗うつ薬で 6 週間以上治療を行ったが，効果がないと治験担当医師に判断された患者
6. 現在の大うつ病エピソードが同意取得前 12 カ月を超えて続いている，若しくは 4 週間未満の患者
7. 物質（カフェイン，ニコチン以外）に依存があった患者又はアルコールの乱用若しくは依存があった患者
8. 一次登録前 42 日以内に抗精神病薬のデポ剤が投与された患者
9. 気分安定薬（炭酸リチウム製剤，バルプロ酸ナトリウム），ラモトリギン，抗精神病薬，抗うつ薬を二次登録 7 日前から休薬できない患者
10. 抗てんかん薬（ラモトリギン，バルプロ酸ナトリウムは除く），抗不安薬，睡眠薬，鎮静薬，精神刺激薬，抗パーキンソン病薬，脳循環・代謝改善薬，抗認知症薬，食欲抑制薬（いずれも，条件付併用可能薬は除く）を一次登録以降休薬できない患者
11. チトクロム P450 3A4（CYP3A4）阻害剤若しくは誘導剤，モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤を一次登録以降休薬できない患者
12. 一次登録前 76 日以内に電気けいれん療法を受けた患者
13. 治験期間中に精神療法が必要と考えられる患者（一次登録の 76 日以上前に開始しており，程度，頻度が一定のものを除く）
14. アドレナリンを投与中の患者
15. HAM-D_{17} 自殺のスコアが 3 点以上若しくは同意取得前 6 カ月以内に自殺企図がある患者，若しくは治験担当医師が自殺のリスクがあると判断する患者
16. 糖尿病を合併している若しくは既往がある患者，又はヘモグロビン A1c（HbA1c）値が過去 2 カ月以内において 6.1%（日本糖尿病学会値：JDS 値）以上である患者
17. 腎不全，肝不全，重篤な心疾患（抗不整脈薬を使用中の患者を含む），B 型肝炎，C 型肝炎，AIDS 等を合併している若しくはその兆候がある（B 型肝炎，C 型肝炎，AIDS についてはキャリアーである）患者
18. 悪性腫瘍を合併している若しくは治癒から 5 年以内の患者
19. コントロールできない高血圧の患者（一次登録時の収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上），不安定狭心症を合併しており，治験により悪化する恐れがある，若しくは治験の結果に影響を与えると治験担当医師が臨床的に判断する患者

20. 低血圧（一次登録時の収縮期血圧 100 mmHg 未満），起立性低血圧を合併している患者
21. 失神様症状や失神を伴ったかに係わらず，一時的な特発性起立性低血圧の既往がある患者，あるいは脱水や血液量減少のような一時的に低血圧に陥りやすい状態にある患者
22. 吸収不良症候群，肝疾患などを合併し治験薬の吸収・代謝に影響を与えると考えられる患者
23. 脳血管疾患，一過性脳虚血（TIA）を合併している若しくは既往がある患者
24. 熱性けいれん以外のけいれんの既往がある患者
25. 臨床的に問題となる臨床検査値異常若しくは心電図異常があると治験担当医師が判断する患者（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）のグレード 3 を参考とする）
26. 過去の服薬コンプライアンスが悪いと治験担当医師が判断する患者
27. 現在妊娠している，又は授乳中である患者
28. クエチアピン若しくは FK949E 錠の成分に過敏症の既往がある患者
29. クエチアピンへの反応性がないと治験担当医師が判断する患者
30. 現在の大うつ病エピソードの発症期間中にクエチアピンの服用歴がある患者
31. 同意取得前 4 カ月以内にクエチアピンの服用歴がある患者
32. 過去にクエチアピンの治験に参加し薬剤が割り付けられた患者
33. 同意取得前 12 週以内にほかの治験又は製造販売後臨床試験に参加した患者
34. その他，治験担当医師が治験対象として不適当と判断した患者

二次登録時

1. YMRS 合計スコアが 13 点以上の患者
2. 抗精神病薬のデポ剤を一次登録以降に投与された患者
3. 気分安定薬（炭酸リチウム製剤，バルプロ酸ナトリウム），ラモトリギン，抗精神病薬，抗うつ薬を二次登録 7 日前から休薬できなかった患者
4. 抗てんかん薬（ラモトリギン，バルプロ酸ナトリウムは除く），抗不安薬，睡眠薬，鎮静薬，精神刺激薬，抗パーキンソン病薬，脳循環・代謝改善薬，抗認知症薬，食欲抑制薬（いずれも，条件付併用可能薬は除く）を一次登録以降に投与された患者
5. CYP3A4 阻害剤若しくは誘導剤，MAO 阻害剤を一次登録以降に投与された患者
6. 一次登録以降に電気けいれん療法を受けた患者
7. 治験期間中に精神療法が必要と考えられる患者（一次登録の 76 日以上前に開始しており，程度，頻度が一定のものを除く）
8. アドレナリンを一次登録以降に投与された患者
9. 一次登録時の HbA1c 値が 6.1%（JDS 値）以上である患者
10. 一次登録時の白血球数が 3000/mm^3 未満の患者

11. 一次登録時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）若しくはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が高値の患者（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）のグレード 2 以上を参考とする）
12. 甲状腺機能異常の治療歴を問わず，一次登録時の甲状腺刺激ホルモン濃度が基準範囲の上限を 10%以上超える患者
13. 一次登録時の 12 誘導心電図で Fridericia の補正式を用いて心拍数で補正した QT（QTcF）間隔が 450 ms 以上の患者
14. 臨床的に問題となる臨床検査値異常若しくは心電図異常があると治験担当医師が判断する患者（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）のグレード 3 を参考とする）
15. コントロールできない高血圧の患者（二次登録時の収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上）
16. 低血圧（二次登録時の収縮期血圧 100 mmHg 未満），起立性低血圧を合併している患者
17. その他，治験担当医師が治験対象として不適当と判断した患者

被験薬，用量及び投与方法：

治療 I 期

被験薬

FK949E 錠 50 mg，150 mg

対照薬

FK949E 錠 50 mg プラセボ，150 mg プラセボ

投与量

FK949E 150 mg 群：クエチアピンとして 150 mg/日

FK949E 300 mg 群：クエチアピンとして 300 mg/日

プラセボ群：クエチアピンとして 0 mg/日

投与方法・投与期間

以下の治験薬の組み合わせで，1 日 1 回就寝前に経口投与した。

投与群	前観察期（単盲検）	治療 I 期（二重盲検）		
	−2〜−1 週目	漸増期 1，2 日目	漸増期 3，4 日目	維持期 5 日目〜8 週目
FK949E 150 mg 群 [a]	○○	○○	○●	○●
	△	▲	△	△
FK949E 300 mg 群	○○	○○	○●	●●
	△	▲	△	△
プラセボ群	○○	○○	○○	○○
	△	△	△	△

●：FK949E 錠 150 mg　　○：FK949E 錠 150 mg プラセボ
▲：FK949E 錠 50 mg　　△：FK949E 錠 50 mg プラセボ

a：FK949E 150 mg 群の割り付け中止までに組み入れられた患者のみ対象とした。

治療 II 期

被験薬

FK949E 錠 50 mg，150 mg

投与量

クエチアピンとして 150 mg/日

投与方法・投与期間

以下の治験薬の組み合わせで，1 日 1 回就寝前に経口投与した。

治療 I 期での投与群	治療 II 期				
	移行期（二重盲検）	用量調整期		継続投与期（非盲検）	
		（二重盲検）	（単盲検）		
	9〜12 週目	13 週（1，2 日目）	13 週（3〜7 日目）	14 週目	15〜52 週目
FK949E 150 mg 群 [a]	○●	○●	○●	●	●又は ●● [b]
	△	△	△		
FK949E 300 mg 群	●●	○●	○●		
	△	△	△		
プラセボ群	○○	○○	○●		
	△	▲	△		

●：FK949E 錠 150 mg　　○：FK949E 錠 150 mg プラセボ
▲：FK949E 錠 50 mg　　△：FK949E 錠 50 mg プラセボ

a：治療 I 期で FK949E 150 mg 群の割り付け中止までに組み入れられた患者のみ対象とした。

b：治療期 14 週来院時以降は，増量規定・減量規定に基づき用量調節を行った。

増量規定

治療期 14 週来院時に下記の増量規定 1〜3 を満たす場合は，300 mg/日へ増量する。また，治療期 14 週来院時に増量しなかった被験者で，治療期 16 週来院時に下記の増量規定 1，2 を満たす場合（増量規定 3 については不問），300 mg/日へ増量する。

1. 治療期 0 週以降 12 週来院時までの間に，中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現がみられない，若しくは中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象が発現したが，処置なく治療期 12 週来院時までに軽快あるいは回復しており，増量判断時まで悪化がみられない
2. 治療期 12 週来院時以降に新たな中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現がみられない
3. 臨床全般印象尺度-双極性障害 改善度（CGI-BP-C）（Depression）が 4 以上である

減量規定

増量例については，原則，増量後の 300 mg/日を維持することとするが，増量により中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現がみられた場合には，治験担当医師の判断により 150 mg/日への減量を可能とする。

減量後の 300 mg/日への再増量は，新たな中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現がみられない，若しくは中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象が発現したが，処置なく軽快あるいは回復している場合，治験担当医師の判断により，回数を問わず可能とする。

再増量後の 150 mg/日への再減量についても，回数を問わず，減量規定に準じて治験担当医師の判断により可能とする。

漸減期

以下の場合は，下記の表のとおり漸減期を設定し，1 日 1 回就寝前に経口投与した。

- 治療 II 期継続投与期中に 300 mg/日への増量を行い，治験薬の服薬を 300 mg/日で終了した場合
- 治療 II 期継続投与期に中止し，中止時に 300 mg/日を服用していた場合（可能な限り）

	漸減期 （非盲検）
	治療期終了後 7 日間
FK949E 投与量	●

●：FK949E 錠 150 mg

以下の場合は，下記の表のとおり漸減期を設定し，1 日 1 回就寝前に経口投与した。

- 治療 II 期への移行基準を満たさなかった，あるいは被験者の希望により治療 II 期へ移行せずに治療 I 期で治験を終了した場合
- 治療 I 期維持期中，又は治療 II 期移行期中に中止した場合（可能な限り）

投与群	漸減期 （二重盲検） 治療期終了後 7 日間
FK949E 150 mg 群 [a]	○●
	△
FK949E 300 mg 群	○●
	△
プラセボ群	○○
	△

●：FK949E 錠 150 mg　　○：FK949E 錠 150 mg プラセボ
△：FK949E 錠 50 mg プラセボ

a：治療 I 期で FK949E 150 mg 群の割り付け中止までに組み入れられた患者のみ対象とした。

以下の場合は，漸減期は不要とした。

- 治療 I 期の漸増期に中止した場合
- 治療 II 期の用量調整期に中止した場合
- 治療II期の継続投与期を150 mg/日で終えた場合（150 mg/日を服用中に中止した場合も含む）

継続投与の基準

治療期 8 週来院時に以下の移行基準を満たす場合，治療 II 期へ移行した。移行期として，二重盲検下で治療 I 期維持期の投与量を 4 週間投与し, 1 週間の用量調整期を経た後, 引き続き FK949E 150 mg/日（増量時投与量：300 mg/日）を 39 週間投与した。

移行基準

1. 治療 II 期移行について文書による同意が得られた患者
2. 妊娠可能な女性については，妊娠検査が陰性である患者
3. 治験期間中コンドームによる適切な避妊の処置が可能である患者
4. 被験者が治験期間中遵守すべき事項を理解して治験実施可能であると治験担当医師が判断する患者
5. 安全性に問題がないと治験担当医師が判断する患者

用法・用量の設定根拠

FK949E は, 国内で実施した大うつ病性障害患者を対象とした第 I 相試験［CL-0009］において, 600 mg/日までの投与を行い，起立性低血圧，傾眠等の有害事象が発現しているが，FK949E の薬理学的特徴から予想される事象であり, 安全性に大きな問題がないことが確認されている。一方, 海外で実施された双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした海外第 III 相試験［D144CC00002］では 300 mg/日の有効性，安全性が確認されており，海外では，双極性障害患者の大うつ病エピソードに対し，FK949E，クエチアピン即放錠ともに 300 mg の 1 日 1 回投与で承認されている。また，双極性障害の治療ガイドラインにおいてクエチアピンの推奨用量は 300 mg/日とされている。

本治験は，日本人の双極性障害患者を対象とした初めての試験であることから，用量反応性を検討するため，FK949E 錠の製剤規格も踏まえて，検討用量として 150 mg/日及び推奨用量と考えられる 300 mg/日の 2 用量を設定した。治療 II 期の継続投与期では，安全性に配慮するため，より低い用量である 150 mg/日を開始用量とし，増量規定を満たした症例について 300 mg/日へ増量するよう設定した。なお，治験実施計画書の変更により，試験途中で FK949E 150 mg 群への割り付けを中止した。

また，投与方法は，FK949E の薬理作用由来の起立性低血圧，傾眠等の発現による日中活動への影響，催眠作用を考慮し，就寝前投与とした。

投与期間の設定根拠

海外で実施された双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした海外第 III 相試験［D144CC00002］では 8 週間で有効性が確認されていることから，治療 I 期の投与期間は 8 週間とした。投与の開始にあたり，国内で実施した大うつ病性障害患者を対象とした第 I 相試験［CL-0009］で安全性が確認された 2 日ごとの漸増法を設定した。海外で実施された双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした海外第 III 相試験［D144CC00002］では漸減期は設定されていない。しかし，本治験では，安全性に配慮し離脱症状等を確認するため，治療 II 期に移行せずに治験を終了した場合，又は治療 II 期に移行し，治療期 14 週若しくは 16 週時に 300 mg へと増量し，その後 300 mg/日で治験薬の服薬を終了した場合（治療 I 期以降治療 II 期移行期までに中止した場合，又は治療 II 期に中止し，中止時に 300 mg/日を服用していた場合は可能な限り），1 週間の漸減期を設定した。その後更に 1 週間の後観察期を設定した。治療期（治療 I 期，治療 II 期）全体の投与期間は，「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間（薬審第 592 号，平成 7 年 5 月 24 日付）」に基づき，52 週間と設定した。

観察・検査の項目：

有効性

主要評価項目：

治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量

副次評価項目：

- MADRS（Montgomery-Åsberg うつ病評価尺度）
- HAM-D_{17}（ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版）
- CGI-BP-S（臨床全般印象尺度-双極性障害 重症度）（Mania，Depression，Overall bipolar illness）
- CGI-BP-C（臨床全般印象尺度-双極性障害 改善度）（Mania，Depression，Overall bipolar illness）

薬物動態

- 血漿中未変化体濃度，血漿中代謝物 [a] 濃度

a：7-Hydroxy *N*-desalkyl quetiapine（M1），7-Hydroxy quetiapine（M2），Quetiapine sulfoxide（M4），*N*-Desalkyl quetiapine（M5）

安全性

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）
- バイタルサイン（血圧，脈拍数）
- 体重
- 12 誘導心電図，QT/QTc 評価
- DIEPSS（薬原性錐体外路症状評価尺度）
- YMRS（ヤング躁病評価尺度）
- C-SSRS（コロンビア自殺評価スケール）

治験薬との関連性の判定基準

以下の基準に従って，治験薬との関連性を判定した。「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを，「副作用」と定義した。治験担当医師は，副作用については，必ず関連性の判定理由を調査した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
多分（おそらく）関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快をしめす場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計解析方法：

治療 I 期

解析対象集団

Full analysis set（FAS）

治療 I 期用治験薬を 1 回以上服用し，治療 I 期用治験薬投与開始後に有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定されている症例による集団を FAS とした。

Per protocol set（PPS）

FAS に含まれる症例のうち，以下の基準を満たす症例による集団を PPS とした。

1. 選択基準に合致し，有効性の評価に影響を与える可能性のある除外基準に抵触しない症例

2. 治療 I 期用治験薬が治療期開始日より 14 日以上投与されている症例（ただし，14 日未満の投与であっても，効果不十分及び対象疾患の悪化にて中止した症例については，PPS に含めることとした。）
3. 治療 I 期の服薬率が 70%以上である症例
4. 治療 I 期終了までに併用禁止薬剤・併用禁止療法を使用していない症例
5. 治療 I 期終了までに条件付併用可能薬・条件付併用可能療法が使用されなかった症例，又は条件の範囲内で使用された症例
6. 主要評価項目が利用可能である症例
7. その他，治療 I 期終了までに重大な治験実施計画書違反がなかった症例
   なお，上記の基準を満たさない場合でも，症例検討において有効性評価に影響しないと判断された症例については PPS に含めることとした。

安全性解析対象集団 Safety analysis set（SAF）

治療 I 期用治験薬を 1 回以上服用している症例による集団を安全性解析対象集団とした。

薬物動態解析対象集団 Pharmacokinetics analysis set（PKAS）

治療 I 期用治験薬を 1 回以上服用し，血漿中未変化体又は血漿中代謝物濃度が 1 時点以上測定されている（検体が採取されている）症例による集団を薬物動態解析対象集団とした。

有効性

主要評価項目（主要な解析）:

主要評価項目について，0 週（ベースライン）における MADRS 合計スコアを共変量，投与群及び，双極性障害診断（I 型／II 型）を固定効果とする以下のモデルを用いた共分散分析により FK949E 300 mg 群とプラセボ群を比較した。FK949E 300 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差及びその両側 95%信頼区間を算出した。また，投与群ごとに，調整済み平均値とその両側 95%信頼区間を算出した。

モデル

治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアの 0 週（ベースライン）からの変化量
= 投与群 + 0 週（ベースライン）における MADRS 合計スコア + 双極性障害診断（I 型／II 型）

副次評価項目

変数の尺度や性質に応じ，要約統計量の算出あるいは度数集計を行った。

薬物動態

血漿中未変化体濃度及び血漿中代謝物濃度について，直前服薬後経過時間に対する血漿中未変化体濃度及び血漿中代謝物濃度の散布図及び血漿中未変化体濃度及び血漿中代謝物濃度の一覧表を作成した。また，8 週時の ΔQTcF［0 週（ベースライン）からの QTcF の変化量)］について血漿中濃度 - QTcF 解析を行った。

安全性

有害事象及び副作用について度数集計を行った。臨床検査値，バイタルサイン等については，変数の尺度や性質に応じ要約統計量の算出あるいは度数集計を行った。

治療 I 期と治療 II 期を併せた解析

解析対象集団

Full analysis set（FAS）

FK949E を 1 回以上服用し，FK949E 投与開始後に有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定されている症例による集団を FAS とした。

安全性解析対象集団 Safety analysis set（SAF）

FK949E を 1 回以上服用している症例による集団を SAF とした。

薬物動態解析対象集団 Pharmacokinetics analysis set（PKAS）

治療期用治験薬を 1 回以上服用し，血漿中未変化体又は血漿中代謝物濃度が 1 時点以上測定されている（検体が採取されている）症例による集団を薬物動態解析対象集団とした。

有効性

各評価項目の尺度や性質に応じ，要約統計量の算出あるいは度数集計を行った。

薬物動態評価項目

血漿中未変化体濃度及び血漿中代謝物濃度について，直前服薬後経過時間に対する血漿中未変化体濃度及び血漿中代謝物濃度の散布図及び血漿中未変化体濃度及び血漿中代謝物濃度の一覧表を作成した。また，8, 12, 20, 28 及び 52 週時の ΔQTcF について血漿中濃度 - QTcF 解析を行った。

安全性

有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象について度数集計を行った。臨床検査値，バイタルサイン等については，変数の尺度や性質に応じ要約統計量の算出あるいは度数集計を行った。

2.7.6.13.2 被験者の内訳及び解析対象集団

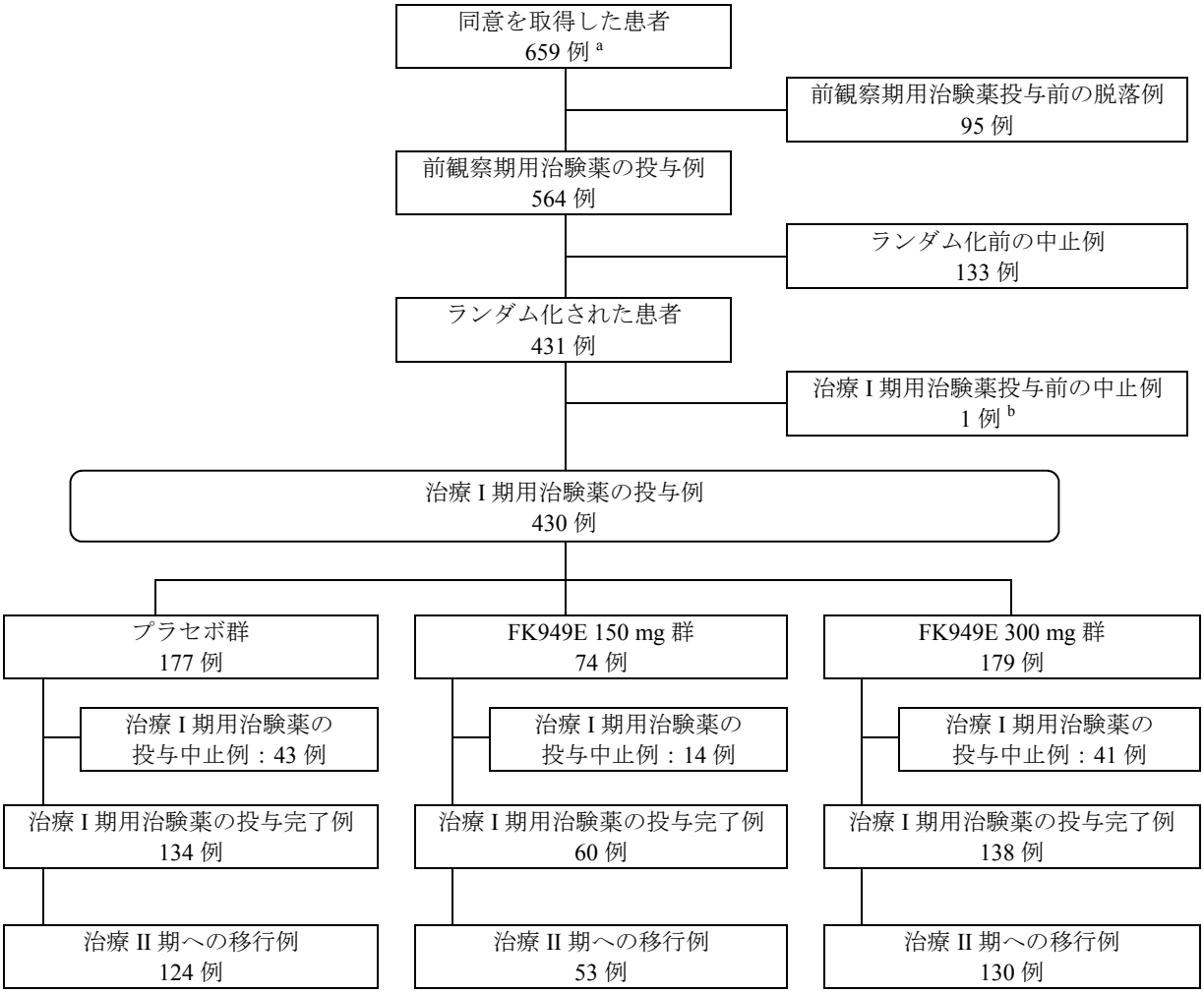
治療 I 期

治療 I 期の患者構成を図 2.7.6.13-1 に示した。659 例から同意が取得された。このうち 6 例では同意が 2 回取得されており，集計上はそれぞれ 2 例とカウントした。これらの患者では，双極性障害の症状の変動や双極性障害とは関係のない疾患の治療のためなどの理由により前観察期開始前中止となったが，その後，組み入れ基準を満たす状態となったため再エントリーされた。また，同一患者で重複登録があった。本患者は，本試験参加中に他施設でも重複登録されたため，両方の施設で治験を中止した。他施設での中止は治療期開始前であった。

選択基準を満たさなかったなどの理由により 95 例が前観察期開始前に脱落し，564 例に前観察期用治験薬（プラセボ）が投与された。このうち，選択基準を満たさなかった又は除外基準に抵触したなどの理由で 133 例がランダム化前に投与中止となった。431 例がランダム化され，プラセボ群では 1 例を除く 177 例，FK949E 150 mg 群の 74 例，FK949E 300 mg 群の 179 例に治療 I 期用治験薬が投与された。治療 I 期の投与完了例は，プラセボ群 134 例，FK949E 150 mg 群 60 例，FK949E 300 mg 群 138 例の合計 332 例であった。なお，FK949E 150 mg 群への割り付け中止前の治療 I 期用治験薬投与例はプラセボ群 72 例，FK949E 150 mg 群 74 例，FK949E 300 mg 群 73 例の合計 219 例であった。FK949E 150 mg 群への割り付け中止後の治療 I 期用治験薬投与例はプラセボ群 105 例，FK949E 300 mg 群 106 例の合計 211 例であった。治療 I 期用治験薬の投与中止は，プラセボ群 43 例（24.3%），FK949E 150 mg 群 14 例（18.9%），FK949E 300 mg 群 41 例（22.9%）の計 98 例であった。

治療 II 期に移行した患者はプラセボ群 124 例（70.1 %），FK949E 150 mg 群 53 例（71.6 %），FK949E 300 mg 群 130 例（72.6 %）の合計 307 例であった。治療 I 期で中止又は治療 II 期に移行せず漸減期が設定されたのは 24 例（プラセボ群 7 例，FK949E 150 mg 群 6 例，FK949E 300 mg 群 11 例）であった。治療 I 期又は漸減期に続けて後観察期が設定されたのは 31 例（プラセボ群 9 例，FK949E 150 mg 群 7 例，FK949E 300 mg 群 15 例）であった。

図 2.7.6.13-1　　患者構成（治療 I 期）



a：6 例で 2 回の同意取得，1 例でエントリーの重複があり，それぞれ 2 例とカウントした。

b：プラセボ群にランダム化された患者

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.1.1.1.1，Table A12.1.1.2.1，Table A12.1.1.3.1，Table A12.1.1.3.2.1，Table A12.1.1.3.4.1，Table A12.1.1.3.6

治療 I 期の投与中止は，プラセボ群 43 例（24.3%），FK949E 150 mg 群 14 例（18.9%），FK949E 300 mg 群 41 例（22.9%）の計 98 例であった。中止理由は，プラセボ群では同意の撤回が 43 例中 12 例（27.9%）と最も多く，次いで対象疾患の悪化が 8 例（18.6%）と多かった。FK949E 150 mg 群では，同意の撤回が 14 例中 7 例（50.0%）と最も多く，次いで有害事象が 4 例（28.6%）と多かった。FK949E 300 mg 群では，有害事象が 41 例中 21 例（51.2%）と最も多く，次いで効果不十分及び同意の撤回が各 5 例（12.2%）と多かった。

なお，治療 I 期の主たる投与中止理由を FK949E 150 mg 群への割り付け中止前後別にみると，プラセボ群では同意の撤回が割り付け中止前で 23.8%，割り付け中止後で 31.8%と最も多く，

FK949E 300 mg 群では有害事象が割り付け中止前で 40.0%, 割り付け中止後で 61.9%と最も多かった。

治療 I 期の解析対象集団を表 2.7.6.13-1 に示した。FAS 及び SAF は，ランダム化された患者のうち治療 I 期用治験薬が投与されなかったプラセボ群の 1 例を除く全例とした。PPS 除外例は，プラセボ群 18 例，FK949E 150 mg 群 6 例，FK949E 300 mg 群 24 例の計 47 例であった。PPS 除外の理由は，3 群とも投与期間不足が最も多く，プラセボ群では 18 例中 9 例，FK949E 150 mg 群では 6 例中 5 例，FK949E 300 mg 群では 24 例中 17 例であった。

表 2.7.6.13-1　　解析対象集団の患者数（治療 I 期）

投与状況／解析対象集団	プラセボ群 (n=178)	FK949E 150 mg 群 (n=74)	FK949E 300 mg 群 (n=179)	合計 (n=431)
治療 I 期用治験薬投与例	177 (99.4%)	74 (100.0%)	179 (100.0%)	430 (99.8%)
治療 I 期用治験薬投与完了例	134 (75.7%)	60 (81.1%)	138 (77.1%)	332 (77.2%)
治療 I 期用治験薬投与中止例	43 (24.3%)	14 (18.9%)	41 (22.9%)	98 (22.8%)
有効性解析対象集団（FAS）	177 (99.4%)	74 (100.0%)	179 (100.0%)	430 (99.8%)
有効性解析対象集団（PPS）	160 (89.9%)	68 (91.9%)	155 (86.6%)	383 (88.9%)
安全性解析対象集団（SAF）	177 (99.4%)	74 (100.0%)	179 (100.0%)	430 (99.8%)
薬物動態解析対象集団（PKAS）	175 (98.3%)	73 (98.6%)	179 (100.0%)	427 (99.1%)

例数（割合）
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.1.1.3.2.1，Table A12.1.1.3.4.1

治療 I 期と治療 II 期を併せた解析

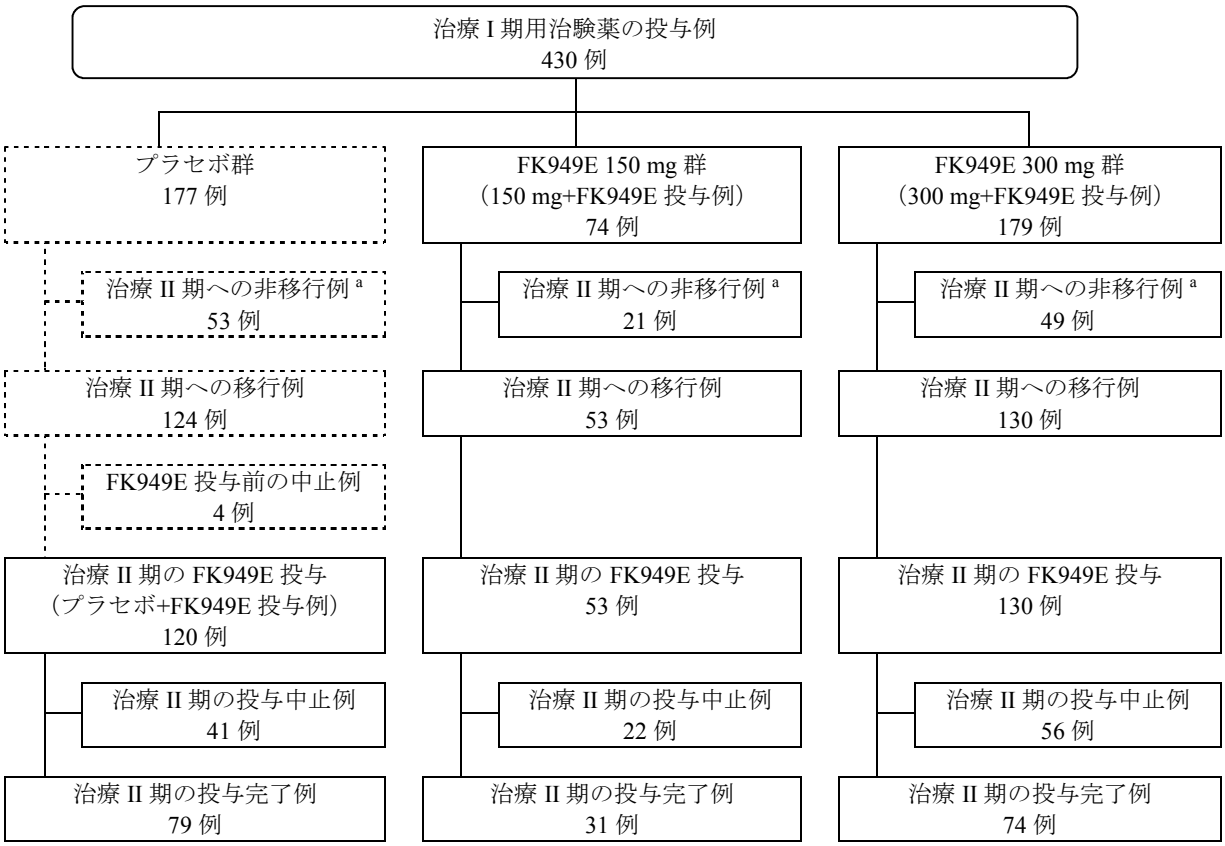
治療 I 期と治療 II 期を併せた解析では，治療 I 期又は治療 II 期で FK949E が投与された期間を解析対象とした。また，治療 I 期でプラセボ群に割り当てられ，治療 II 期で FK949E の投与が開始された患者を「プラセボ+FK949E 投与例」と記載し，治療 I 期で FK949E 150 mg 群又は FK949E 300 mg 群に割り当てられた患者をそれぞれ「150 mg+FK949E 投与例」又は「300 mg+FK949E 投与例」と記載した。

治療 I 期と治療 II 期を併せた解析の患者構成を図 2.7.6.13-2 に示した。治療 I 期でプラセボが投与された 177 例のうち 124 例が治療 II 期へ移行し，4 例が同意の撤回等の理由により FK949E 投与開始前に中止となり，120 例に FK949E が投与された（プラセボ+FK949E 投与例）。また，治療 I 期で FK949E が投与された FK949E 150 mg 群 74 例（150 mg+FK949E 投与例），FK949E 300 mg 群 179 例（300 mg+FK949E 投与例）のうち，治療 II 期に移行し FK949E の投与が継続されたのは，FK949E 150 mg 群 53 例，FK949E 300 mg 群 130 例であった。治療 II 期で FK949E が投与された患者のうち，治療期 52 週までの治験薬投与を完了したのは，プラセボ+ FK949E 投与例 79 例，150 mg+FK949E 投与例 31 例，300 mg+FK949E 投与例 74 例であった。治療 II 期での FK949E の投与中止例数は，プラセボ+FK949E 投与例 41 例，150 mg+FK949E 投与例 22 例，300 mg+FK949E 投与例 56 例であった。

治療 I 期又は治療 II 期で FK949E が投与された後に漸減期が設定されたのはプラセボ+FK949E 投与例 46 例，150 mg+FK949E 投与例 32 例，300 mg+FK949E 投与例 66 例であり，このうち 150 mg+FK949E 投与例及び 300 mg+FK949E 投与例の各 1 例で漸減期の投与が中止された。後観察期が設定されたのはプラセボ+FK949E 投与例 90 例，150 mg+FK949E 投与例 41 例，300 mg+ FK949E 投与例 96 例であり, このうちプラセボ+FK949E 投与例 3 例, 150 mg+FK949E 投与例 1 例, 300 mg+ FK949E 投与例 3 例で後観察が中止された。

治療 I 期開始前にランダム化された患者（431 例）のうち，治療期（治療 I 期及び治療 II 期），漸減期及び後観察期のいずれの時期でも本試験が中止されずに完了した患者は，プラセボ群 178 例中 73 例（41.0%），150 mg 群 74 例中 27 例（36.5%），300 mg 群 179 例中 67 例（37.4%）であった。

図 2.7.6.13-2　　患者構成（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）



破線囲みで示した時期の患者は，治療 I 期と治療 II 期を併せた解析の対象外とした。
a：治療 I 期中の中止例を含む
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.1.1.3.2.1，Table A12.1.1.3.6，Table B12.1.1.5.6，Appendix B13.2.1.1.1

治療 I 期と治療 II 期を併せた解析での治療期の主たる投与中止理由は，プラセボ+FK949E 投与例では，同意の撤回による中止が最も多く 18/41 例（43.9%）であった。次いで有害事象による中

止が多く 13/41 例（31.7%）であった。150 mg+FK949E 投与例及び 300 mg+FK949E 投与例では，いずれも有害事象による中止が最も多く，それぞれ 12/43 例（27.9%），41/105 例（39.0%）であった。次いで同意の撤回による中止が多く，それぞれ 9/43 例（20.9%），21/105 例（20.0%）であった。

治療 I 期と治療 II 期を併せた解析の解析対象集団を表 2.7.6.13-2 に示した。FAS 及び SAF は FK949E が投与された全例とした。

表 2.7.6.13-2　　解析対象集団の患者数（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）

投与状況／解析対象集団	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	合計 (n=373)
FK949E 投与例	120 (100.0%)	74 (100.0%)	179 (100.0%)	373 (100.0%)
治療期の FK949E 投与完了例	79 (65.8%)	31 (41.9%)	74 (41.3%)	184 (49.3%)
治療期の FK949E 投与中止例	41 (34.2%)	43 (58.1%)	105 (58.7%)	189 (50.7%)
有効性解析対象集団（FAS）	120 (100.0%)	74 (100.0%)	179 (100.0%)	373 (100.0%)
安全性解析対象集団（SAF）	120 (100.0%)	74 (100.0%)	179 (100.0%)	373 (100.0%)
薬物動態解析対象集団（PKAS）	120 (100.0%) [a]	73 (98.6%)	179 (100.0%)	372 (99.7%)

例数（割合）

a：PKAS の定義に基づく例数は 175 例であるが，そのうち FK949E が投与された 120 例を解析対象とした。

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.1.1.2.1.1，Table B12.1.1.2.1.2，Table B12.1.1.5.6

2.7.6.13.3 人口統計学的及び他のベースラインの特性

治療 I 期

治療 I 期の主な患者背景及び有効性評価の基準値を表 2.7.6.13-3 に示した。主な患者背景及び有効性評価の基準値に各群で大きな違いはなかった。年齢の平均値は各群 38.1 歳～39.2 歳，性別は女性の割合が各群 50.0%～57.1%であった。診断名については，双極 II 型障害の割合が各群 70.3%～71.5%であり，現在の大うつ病エピソード発症からの期間の平均値は各群 3.2 カ月～3.9 カ月であった。MADRS 合計スコアの平均値は各群 30.2～30.9 であり，HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は各群 23.0～23.3 であった。

表 2.7.6.13-3　主な患者背景及び有効性評価の基準値（治療 I 期）：FAS

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

項目		プラセボ群 (n=177)	FK949E 150 mg 群 (n=74)	FK949E 300 mg 群 (n=179)	合計 (n=430)
身長（cm）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	163.38 (8.54) 163.50 143.7～186.0	164.33 (8.08) 164.10 146.6～180.5	164.21 (8.02) 164.10 145.4～188.2	163.89 (8.24) 164.00 143.7～188.2
体重（kg） （0 週）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	62.65 (13.10) 61.80 39.5～108.8	64.09 (13.06) 64.15 42.7～91.8	63.15 (13.71) 61.50 35.7～101.6	63.11 (13.33) 62.00 35.7～108.8
MADRS 合計スコア	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	30.8 (6.4) 31.0 13～52	30.2 (6.8) 31.0 11～49	30.9 (6.9) 30.0 14～52	30.7 (6.7) 31.0 11～52
	<20	9 (5.1%)	2 (2.7%)	6 (3.4%)	17 (4.0%)
	20≤ <25	13 (7.3%)	13 (17.6%)	25 (14.0%)	51 (11.9%)
	25≤ <30	50 (28.2%)	18 (24.3%)	51 (28.5%)	119 (27.7%)
	30≤ <35	71 (40.1%)	26 (35.1%)	50 (27.9%)	147 (34.2%)
	35≤	34 (19.2%)	15 (20.3%)	47 (26.3%)	96 (22.3%)
HAM-D_{17} 合計スコア	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	23.1 (2.8) 22.0 20～33	23.3 (3.4) 22.0 20～36	23.0 (3.0) 22.0 20～35	23.1 (3.0) 22.0 20～36
	20≤ <25	130 (73.4%)	52 (70.3%)	127 (70.9%)	309 (71.9%)
	25≤ <30	42 (23.7%)	18 (24.3%)	45 (25.1%)	105 (24.4%)
	30≤	5 (2.8%)	4 (5.4%)	7 (3.9%)	16 (3.7%)

例数（割合）
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.1.2.1.1.1，Table A12.1.2.2.1.1

FK949E 150 mg 群への割り付け中止前後の主な患者背景及び有効性評価の基準値を表 2.7.6.13-4 に示した。プラセボ群及び FK949E 300 mg 群の主な患者背景及び有効性評価の基準値は，FK949E 150 mg 群への割り付け中止前後で大きな違いはなかった。年齢の平均値は，割り付け中止前後で各群 37.1 歳～39.7 歳であった。性別について，女性の割合は，プラセボ群では割り付け中止前が 58.3%，割り付け中止後が 56.2%と同程度であったが，FK949E 300 mg 群では割り付け中止前が 41.1%, 割り付け中止後が 59.4%と, 割り付け中止後で女性の割合が高かった。診断名については，双極 II 型障害の割合が割り付け中止前後で各群 69.4%～72.4%であった。現在の大うつ病エピソード発症からの期間の平均値は，プラセボ群では割り付け中止前が 4.1 カ月，割り付け中止後が 3.4 カ月，FK949E 300 mg 群では割り付け中止前が 3.5 カ月，割り付け中止後が 3.0 カ月であり，いずれの群でも割り付け中止前に比べて割り付け中止後が短かった。MADRS 合計スコアの平均値は，割り付け中止前後で各群 30.4～31.5 であり, HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は各群 23.0～23.1 であった。

表 2.7.6.13-4　主な患者背景及び有効性評価の基準値（治療 I 期，FK949E 150 mg 群への割り付け中止の前後別）：FAS

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

例数（割合）
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.1.2.1.1.2，Table A12.1.2.2.1.2

治療 I 期と治療 II 期を併せた解析

治療 I 期と治療 II 期を併せた解析のベースラインは，300 mg+FK949E 投与例及び 150 mg+FK949E 投与例では治療 I 期開始時（治療期 0 週）とし，プラセボ+FK949E 投与例では治療 II 期の FK949E 投与開始時（治療期 12 週）とした。

主な患者背景及び有効性評価の基準値を表 2.7.6.13-5 に示した。主な患者背景に各群で大きな違いはなかった。年齢の平均値は各群 38.1～39.2 歳，性別は女性の割合が各群 50.0%～59.2%であった。診断名については, 双極 II 型障害の割合が各群 70.3%～71.7%であり, 現在の大うつ病エピソード発症からの期間の平均値は各群 3.2～3.9 カ月であった。MADRS 合計スコアの平均値は 300 mg+FK949E 投与例で 30.9，150 mg+FK949E 投与例で 30.2，プラセボ+FK949E 投与例で 17.4 であった。HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は 300 mg+ FK949E 投与例で 23.0，150 mg+FK949E 投与例で 23.3，プラセボ+FK949E 投与例で 12.2 であった。

表 2.7.6.13-5　主な患者背景及び有効性評価の基準値（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：FAS

項目		プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	合計 (n=373)
年齢（歳）（同意取得時）	平均値 (SD)	38.2 (10.6)	39.2 (10.2)	38.1 (11.2)	38.3 (10.8)
	中央値	37.0	40.0	37.0	38.0
	最小値～最大値	21～64	21～62	20～64	20～64
	20≤ <30	29 (24.2%)	13 (17.6%)	44 (24.6%)	86 (23.1%)
	30≤ <40	45 (37.5%)	22 (29.7%)	59 (33.0%)	126 (33.8%)
	40≤ <50	27 (22.5%)	27 (36.5%)	45 (25.1%)	99 (26.5%)
	50≤ <60	15 (12.5%)	11 (14.9%)	23 (12.8%)	49 (13.1%)
	60≤ <65	4 (3.3%)	1 (1.4%)	8 (4.5%)	13 (3.5%)
性別	男性	49 (40.8%)	37 (50.0%)	86 (48.0%)	172 (46.1%)
	女性	71 (59.2%)	37 (50.0%)	93 (52.0%)	201 (53.9%)
双極性障害の家族歴	なし	103 (85.8%)	66 (89.2%)	166 (92.7%)	335 (89.8%)
	あり	17 (14.2%)	8 (10.8%)	13 (7.3%)	38 (10.2%)
診療区分	入院	2 (1.7%)	3 (4.1%)	2 (1.1%)	7 (1.9%)
	外来	118 (98.3%)	71 (95.9%)	177 (98.9%)	366 (98.1%)
診断名	双極 I 型障害	34 (28.3%)	22 (29.7%)	51 (28.5%)	107 (28.7%)
	双極 II 型障害	86 (71.7%)	52 (70.3%)	128 (71.5%)	266 (71.3%)
過去 12 カ月以内の気分エピソード回数	例数	115	73	171	359
	平均値 (SD)	1.5 (1.4)	1.4 (1.3)	1.6 (1.3)	1.5 (1.3)
	中央値	1.0	1.0	1.0	1.0
	最小値～最大値	0～6	0～6	0～8	0～8
	4 回未満	105 (87.5%)	69 (93.2%)	157 (87.7%)	331 (88.7%)
	4 回以上	10 (8.3%)	4 (5.4%)	14 (7.8%)	28 (7.5%)
	不明	5 (4.2%)	1 (1.4%)	8 (4.5%)	14 (3.8%)
	0 回	27 (22.5%)	21 (28.4%)	29 (16.2%)	77 (20.6%)
	1 回以上	88 (73.3%)	52 (70.3%)	142 (79.3%)	282 (75.6%)
	不明	5 (4.2%)	1 (1.4%)	8 (4.5%)	14 (3.8%)
初発のエピソード発症からの期間（月）	例数	114	72	167	353
	平均値 (SD)	108.0 (91.5)	113.6 (90.7)	123.5 (102.5)	116.5 (96.7)
	中央値	84.0	81.5	96.0	85.0
	最小値～最大値	4～504	11～480	5～429	4～504
	<12	7 (5.8%)	2 (2.7%)	8 (4.5%)	17(4.6%)
	12≤ <24	8 (6.7%)	3 (4.1%)	8 (4.5%)	19 (5.1%)
	24≤ <36	6 (5.0%)	7 (9.5%)	8 (4.5%)	21 (5.6%)
	36≤ <60	22 (18.3%)	10 (13.5%)	28 (15.6%)	60 (16.1%)
	60≤ <120	28 (23.3%)	22 (29.7%)	48 (26.8%)	98 (26.3%)
	120≤	43 (35.8%)	28 (37.8%)	67 (37.4%)	138 (37.0%)
	不明	6 (5.0%)	2 (2.7%)	12 (6.7%)	20 (5.4%)
現在の大うつ病エピソード発症からの期間（月）	平均値 (SD)	3.5 (2.5)	3.9 (2.8)	3.2 (2.6)	3.4 (2.6)
	中央値	3.0	3.0	2.0	2.0
	最小値～最大値	1～12	1～11	0～11	0～12
	<3	57 (47.5%)	29 (39.2%)	101 (56.4%)	187 (50.1%)
	3≤ <6	39 (32.5%)	26 (35.1%)	52 (29.1%)	117 (31.4%)
	6≤ <9	17 (14.2%)	13 (17.6%)	13 (7.3%)	43 (11.5%)
	9≤	7 (5.8%)	6 (8.1%)	13 (7.3%)	26 (7.0%)
	不明	0	0	0	0
既往症	なし	97 (80.8%)	57 (77.0%)	141 (78.8%)	295 (79.1%)
	あり	23 (19.2%)	17 (23.0%)	38 (21.2%)	78 (20.9%)
合併症	なし	27 (22.5%)	16 (21.6%)	34 (19.0%)	77 (20.6%)
	あり	93 (77.5%)	58 (78.4%)	145 (81.0%)	296 (79.4%)

項目		プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	合計 (n=373)
身長（cm）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	163.43 (8.62) 163.00 143.7～186.0	164.33 (8.08) 164.10 146.6～180.5	164.21 (8.02) 164.10 145.4～188.2	163.98 (8.22) 164.00 143.7～188.2
体重（kg） （0 週）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	62.17 (12.99) 60.70 41.0～107.8	64.09 (13.06) 64.15 42.7～91.8	63.15 (13.71) 61.50 35.7～101.6	63.02 (13.34) 61.50 35.7～107.8
FK949E 150 mg 群への割り付け中止前後	割付中止前	45 (37.5%)	74 (100.0%)	73 (40.8%)	192 (51.5%)
	割付中止後	75 (62.5%)	0	106 (59.2%)	181 (48.5%)
MADRS 合計スコア [a]	例数 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	119 17.4 (10.4) 18.0 0～38	74 30.2 (6.8) 31.0 11～49	179 30.9 (6.9) 30.0 14～52	372 26.4 (10.2) 28.0 0～52
	<20	70 (58.8%)	2 (2.7%)	6 (3.4%)	78 (21.0%)
	20≤ <25	21 (17.6%)	13 (17.6%)	25 (14.0%)	59 (15.9%)
	25≤ <30	9 (7.6%)	18 (24.3%)	51 (28.5%)	78 (21.0%)
	30≤ <35	12 (10.1%)	26 (35.1%)	50 (27.9%)	88 (23.7%)
	35≤	7 (5.9%)	15 (20.3%)	47 (26.3%)	69 (18.5%)
	不明	1	0	0	1
$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア [a]	例数 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	119 12.2 (7.4) 11.0 0～31	74 23.3 (3.4) 22.0 20～36	179 23.0 (3.0) 22.0 20～35	372 19.6 (7.1) 21.0 0～36
	<20	99 (83.2%)	0	0	99 (26.6%)
	20≤ <25	11 (9.2%)	52 (70.3%)	127 (70.9%)	190 (51.1%)
	25≤ <30	8 (6.7%)	18 (24.3%)	45 (25.1%)	71 (19.1%)
	30≤	1 (0.8%)	4 (5.4%)	7 (3.9%)	12 (3.2%)
	不明	1	0	0	1

a：プラセボ+FK949E 投与例のベースラインは治療期 12 週の値とし，150 mg+FK949E 投与例及び 300 mg+FK949E 投与例のベースラインは治療期 0 週の値とした。

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.1.2.1.1，Table B12.1.2.2.1

2.7.6.13.4 治験薬の曝露

治療 I 期

治療 I 期用治験薬の投与状況を表 2.7.6.13-6 に示した。治療 I 期用治験薬の投与期間の平均値（SD）はプラセボ群 47.7（16.5）日，FK949E 150 mg 群 49.5（15.2）日，FK949E 300 mg 群 48.0（16.8）日であり，各群で大きな違いはなかった。治療 I 期用治験薬の服薬率の平均値（SD）はプラセボ群 97.71（7.61）%，FK949E 150 mg 群 97.69（5.38）%，FK949E 300 mg 群 95.58（9.94）%であり，各群で大きな違いはなかった。

なお，治療 I 期用治験薬の投与期間及び服薬率は，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれも FK949E 150 mg 群への割り付け中止前後で大きな違いはなかった。治療 I 期用治験薬の投与期間の平均値（SD）は，プラセボ群では割り付け中止前が 46.8（16.1）日，割り付け中止後が 48.4（16.8）日であり，FK949E 300 mg 群では割り付け中止前が 47.0（17.4）日，割り付け中止後が 48.6（16.4）日であった。治療 I 期用治験薬の服薬率の平均値（SD）は，プラセボ群では割り付け中

止前が 97.26（9.77）%，割り付け中止後が 98.02（5.61）%であり，FK949E 300 mg 群では割り付け中止前が 95.27（10.45）%，割り付け中止後が 95.79（9.62）%であった。

表 2.7.6.13-6　　治療 I 期用治験薬の投与状況（治療 I 期）：FAS

項目		プラセボ群 (n=177)	FK949E 150 mg 群 (n=74)	FK949E 300 mg 群 (n=179)	合計 (n=430)
治療 I 期の治療期用治験薬の投与期間（日）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	47.7 (16.5) 56.0 1～63	49.5 (15.2) 56.0 1～64	48.0 (16.8) 56.0 1～64	48.1 (16.4) 56.0 1～64
	<8	7 (4.0%)	1 (1.4%)	12 (6.7%)	20 (4.7%)
	8≤ <15	7 (4.0%)	6 (8.1%)	8 (4.5%)	21 (4.9%)
	15≤ <22	14 (7.9%)	1 (1.4%)	7 (3.9%)	22 (5.1%)
	22≤ <29	3 (1.7%)	4 (5.4%)	3 (1.7%)	10 (2.3%)
	29≤ <43	11 (6.2%)	0	5 (2.8%)	16 (3.7%)
	43≤	135 (76.3%)	62 (83.8%)	144 (80.4%)	341 (79.3%)
治療 I 期の治療期用治験薬の服薬率（%）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	97.71 (7.61) 100.00 35.0～105.0	97.69 (5.38) 100.00 71.4～100.0	95.58 (9.94) 100.00 42.9～100.0	96.80 (8.43) 100.00 35.0～105.0
	<50	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	3 (0.7%)
	50≤ <70	1 (0.6%)	0	7 (3.9%)	8 (1.9%)
	70≤ <90	4 (2.3%)	4 (5.4%)	13 (7.3%)	21 (4.9%)
	90≤ ≤100	165 (93.2%)	68 (91.9%)	158 (88.3%)	391 (90.9%)
	100<	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)
	不明	4 (2.3%)	2 (2.7%)	0	6 (1.4%)

例数（割合）
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.2.1.1.1.1，Table A12.2.1.2.1.1

治療 I 期と治療 II 期を併せた解析

治療 I 期と治療 II 期を併せた解析での FK949E の投与状況を表 2.7.6.13-7 に示した。投与期間の平均値（SD）は 300 mg+FK949E 投与例で 218.0（146.9）日，150 mg+FK949E 投与例で 213.9（146.2）日であり，プラセボ+FK949E 投与例では 213.9（100.8）日であった。服薬率の平均値（SD）は 300 mg+FK949E 投与例で 95.51（9.89）%，150 mg+FK949E 投与例で 97.42（5.50）%であり，プラセボ+FK949E 投与例では 95.03（10.40）%であった。

表 2.7.6.13-7　FK949E の投与状況（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：FAS

項目		プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	合計 (n=373)
FK949E の 投与期間（日）	例数 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	120 213.9 (100.8) 279.0 2～295	74 213.9 (146.2) 199.5 1～378	179 218.0 (146.9) 252.0 1～378	373 215.9 (133.3) 275.0 1～378
	<8	4 (3.3%)	1 (1.4%)	12 (6.7%)	17 (4.6%)
	8≤ <15	4 (3.3%)	6 (8.1%)	8 (4.5%)	18 (4.8%)
	15≤ <29	4 (3.3%)	5 (6.8%)	10 (5.6%)	19 (5.1%)
	29≤ <57	5 (4.2%)	7 (9.5%)	18 (10.1%)	30 (8.0%)
	57≤ <85	6 (5.0%)	4 (5.4%)	10 (5.6%)	20 (5.4%)
	85≤ <113	3 (2.5%)	3 (4.1%)	6 (3.4%)	12 (3.2%)
	113≤ <141	7 (5.8%)	5 (6.8%)	3 (1.7%)	15 (4.0%)
	141≤ <197	6 (5.0%)	6 (8.1%)	11 (6.1%)	23 (6.2%)
	197≤ <253	1 (0.8%)	2 (2.7%)	12 (6.7%)	15 (4.0%)
	253≤ <309	80 (66.7%)	3 (4.1%)	10 (5.6%)	93 (24.9%)
	309≤ <365	0	21 (28.4%)	53 (29.6%)	74 (19.8%)
	365≤	0	11 (14.9%)	26 (14.5%)	37 (9.9%)
FK949E の 服薬率（%）	例数 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	119 95.03 (10.40) 98.98 28.6～100.4	71 97.42 (5.50) 99.47 71.4～102.3	178 95.51 (9.89) 99.27 42.9～104.1	368 95.72 (9.41) 99.27 28.6～104.1
	<50	2 (1.7%)	0	1 (0.6%)	3 (0.8%)
	50≤ <70	2 (1.7%)	0	7 (3.9%)	9 (2.4%)
	70≤ <90	15 (12.5%)	4 (5.4%)	11 (6.1%)	30 (8.0%)
	90≤ ≤100	98 (81.7%)	66 (89.2%)	158 (88.3%)	322 (86.3%)
	100<	2 (1.7%)	1 (1.4%)	1 (0.6%)	4 (1.1%)
	不明	1 (0.8%)	3 (4.1%)	1 (0.6%)	5 (1.3%)

例数（割合）
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.2.1.1.1，Table B12.2.1.2.1

FK949E 投与量の増減の有無を表 2.7.6.13-8 に示した。治療 II 期の治療期 14 週以降に 150 mg/日から 300 mg/日へ増量された患者の割合は，300 mg+ FK949E 投与例で 54.7%（98/179 例），150 mg+FK949E 投与例で 62.2%（46/74 例），プラセボ+FK949E 投与例で 70.0%（84/120 例）であった。また，300 mg/日への増量後に 150 mg/日へ減量された患者の割合は，300 mg+FK949E 投与例で 16.8%（30/179 例），150 mg+FK949E 投与例で 16.2%（12/74 例），プラセボ+FK949E 投与例で 25.0%（30/120 例）であった。

表 2.7.6.13-8　FK949E 投与量の増減（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：FAS

項目		プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	合計 (n=373)
150 mg/日から 300 mg/日への増量	なし	36 (30.0%)	28 (37.8%)	81 (45.3%)	145 (38.9%)
	あり	84 (70.0%)	46 (62.2%)	98 (54.7%)	228 (61.1%)
300 mg/日へ増量後の 150 mg/日への減量	なし	54 (45.0%)	34 (45.9%)	68 (38.0%)	156 (41.8%)
	あり	30 (25.0%)	12 (16.2%)	30 (16.8%)	72 (19.3%)
	増量せず	36 (30.0%)	28 (37.8%)	81 (45.3%)	145 (38.9%)

例数（割合）
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.2.1.3.1

2.7.6.13.5 有効性

2.7.6.13.5.1 治療 I 期

2.7.6.13.5.1.1 主要評価項目

治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS，LOCF）を表 2.7.6.13-9 及び図 2.7.6.13-3 に示した。MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，プラセボ群−10.1（10.9），FK949E 300 mg 群−12.6（11.4）であった。FK949E 300 mg 群とプラセボ群のベースラインからの変化量の調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）は−2.4（−4.7, −0.2）であり，FK949E 300 mg 群において，プラセボ群と比べて統計的に有意な低下が認められた（P=0.034，共分散分析）。PPS を解析対象集団とした解析でも，FK949E 300 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）は−2.6（−5.0, −0.2）であり，統計的な有意差が認められた（P=0.032，共分散分析）。欠測値を補完しない観測データ（OC : observed case, 8 週時）を用いた解析では，FK949E 300 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）は−2.1（−4.5, 0.3）であり，統計的な有意差は認められなかった（P=0.084，共分散分析）。混合効果モデルによる反復測定データ解析法（MMRM，分散構造：Unstructured）を用いた解析では，治療期 8 週時の FK949E 300 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）は−2.4（−4.7, 0.0）であり，FK949E 300 mg 群のプラセボ群に対する統計的な有意差が認められた（P=0.049）。

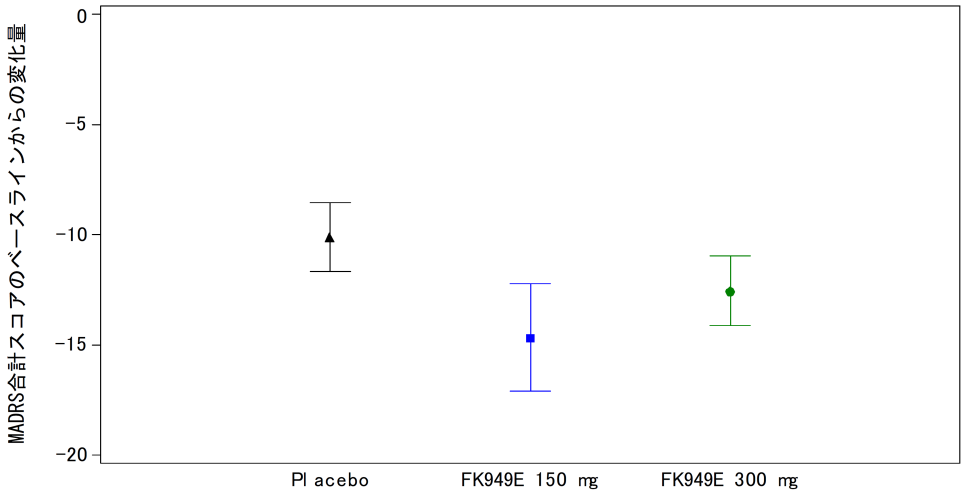
なお，FK949E 150 mg 群の結果については，本試験実施中に FK949E 150 mg 群の割り付けを中止したため，参考として示した（以降の項目も同様）。FK949E 150 mg 群の MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインで 30.2（6.8），治療 I 期最終時で 15.8（8.8）であり，ベースラインからの変化量の平均値（SD）は−14.4（11.4）であった。

表 2.7.6.13-9　MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（治療 I 期，LOCF）：FAS

投与群	MADRS 合計スコア [a]			プラセボ群との差		
	ベースライン	治療 I 期 最終時	ベースライン からの変化量	最小二乗平均 （標準誤差）	両側 95% 信頼区間	P 値
プラセボ群 (n=177)	30.8 (6.4)	20.6 (11.9)	−10.1 (10.9)	—	—	—
FK949E 300 mg 群 (n=179)	30.9 (6.9)	18.2 (11.2)	−12.6 (11.4)	−2.4 (1.2)	(−4.7, −0.2)	0.034

a：平均値（SD）
ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量，投与群及び双極性障害診断（I 型／II 型）を固定効果とするモデルを用いた共分散分析。各群の最小二乗平均については，共変量の平均値（30.8）における値を出力した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.3.1.1，Table A12.3.2.1.1

図 2.7.6.13-3　MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値及び両側95%信頼区間（治療 I 期，LOCF）：FAS



FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure A12.3.1.1.1

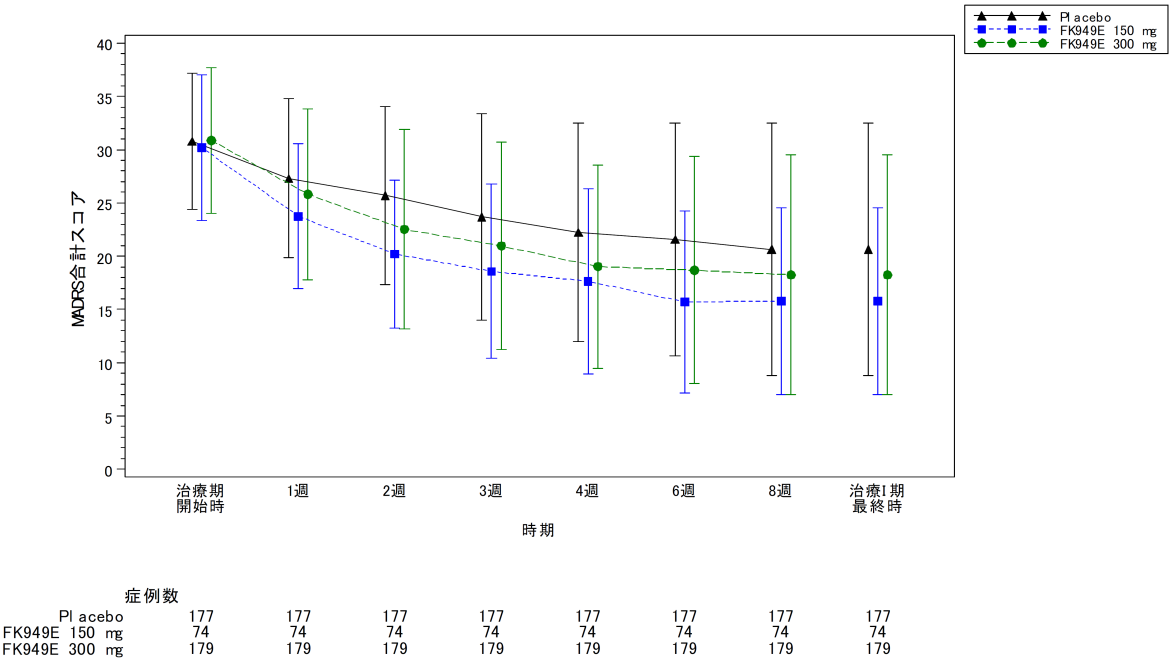
2.7.6.13.5.1.2 副次評価項目

MADRS

MADRS 合計スコアの推移（FAS，LOCF）を図 2.7.6.13-4 に示した。MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインでプラセボ群 30.8（6.4）及び FK949E 300 mg 群 30.9（6.9）であり，治療 I 期最終時でプラセボ群 20.6（11.9）及び FK949E 300 mg 群 18.2（11.2）であった。いずれの時期でも，FK949E 300 mg 群の MADRS 合計スコアの平均値はプラセボ群よりも低値で推移した。

なお，FK949E 150 mg 群の MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインで 30.2（6.8），治療 I 期最終時で 15.8（8.8）であり，治療 I 期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−14.4（11.4）であった。

図 2.7.6.13-4　　MADRS 合計スコアの平均値（SD）の推移（治療 I 期，LOCF）：FAS



症例数								
Placebo	177	177	177	177	177	177	177	177
FK949E 150 mg	74	74	74	74	74	74	74	74
FK949E 300 mg	179	179	179	179	179	179	179	179

FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure A12.3.2.1.1

MADRS 合計スコアがベースラインに比べて 50%以上減少した症例を MADRS 反応例と定義した。MADRS 反応例の割合（LOCF）を表 2.7.6.13-10 に示した。MADRS 反応例の割合は，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれも時期を追うごとに増加した。治療 I 期最終時ではプラセボ群 35.6%及び FK949E 300 mg 群 44.1%であり，プラセボ群に比べ FK949E 300 mg 群で MADRS 反応例の割合が高かった。

なお，FK949E 150 mg 群では，治療 I 期最終時の MADRS 反応例の割合は 43.2%であった。

表 2.7.6.13-10　　MADRS 反応例（治療 I 期，LOCF）：FAS

評価時期	プラセボ群 (n=177)	FK949E 300 mg 群 (n=179)
1 週時	4 (2.3%)	15 (8.4%)
2 週時	13 (7.3%)	41 (22.9%)
3 週時	36 (20.3%)	52 (29.1%)
4 週時	47 (26.6%)	62 (34.6%)
6 週時	54 (30.5%)	70 (39.1%)
8 週時	63 (35.6%)	79 (44.1%)
治療 I 期最終時	63 (35.6%)	79 (44.1%)

例数（割合）
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.3.2.1.5

MADRS 合計スコアが 12 以下である症例を MADRS 寛解例と定義した。MADRS 寛解例の割合（LOCF）を表 2.7.6.13-11 に示した。MADRS 寛解例の割合は，プラセボ群及び FK949E 300 mg

群のいずれも時期を追うごとに増加した。治療 I 期最終時ではプラセボ群 26.6%及び FK949E 300 mg 群 38.0%であり，プラセボ群に比べ FK949E 300 mg 群で MADRS 寛解例の割合が高かった。

なお，FK949E 150 mg 群では，治療 I 期最終時の MADRS 寛解例の割合は 37.8%であった。

表 2.7.6.13-11　MADRS 寛解例（治療 I 期，LOCF）：FAS

評価時期	プラセボ群 (n=177)	FK949E 300 mg 群 (n=179)
治療期開始時	0	0
1 週時	4 (2.3%)	12 (6.7%)
2 週時	9 (5.1%)	28 (15.6%)
3 週時	26 (14.7%)	39 (21.8%)
4 週時	31 (17.5%)	49 (27.4%)
6 週時	39 (22.0%)	60 (33.5%)
8 週時	47 (26.6%)	68 (38.0%)
治療 I 期最終時	47 (26.6%)	68 (38.0%)

例数（割合）

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.3.2.1.7

HAM-D_{17}

治療 I 期最終時における HAM-D_{17} 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS，LOCF）を表 2.7.6.13-12 に示した。HAM-D_{17} 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，プラセボ群−8.4（7.6），FK949E 300 mg 群−10.1（7.6）であった。FK949E 300 mg 群とプラセボ群のベースラインからの変化量の調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）は−1.7（−3.3, −0.1）であり，FK949E 300 mg 群において，プラセボ群と比べて統計的に有意な低下が認められた（P=0.033，共分散分析）。

表 2.7.6.13-12　HAM-D_{17} 合計スコアのベースラインからの変化量（治療 I 期，LOCF）：FAS

投与群	HAM-D_{17} 合計スコア [a]			プラセボ群との差		
	ベースライン	治療 I 期 最終時	ベースライン からの変化量	平均値 (最小二乗平均)	両側 95% 信頼区間	P 値
プラセボ群 (n=177)	23.1 (2.8)	14.7 (8.3)	−8.4 (7.6)	—	—	—
FK949E 300 mg 群 (n=179)	23.0 (3.0)	12.9 (7.1)	−10.1 (7.6)	−1.7	(−3.3, −0.1)	0.033

a：平均値 (SD)

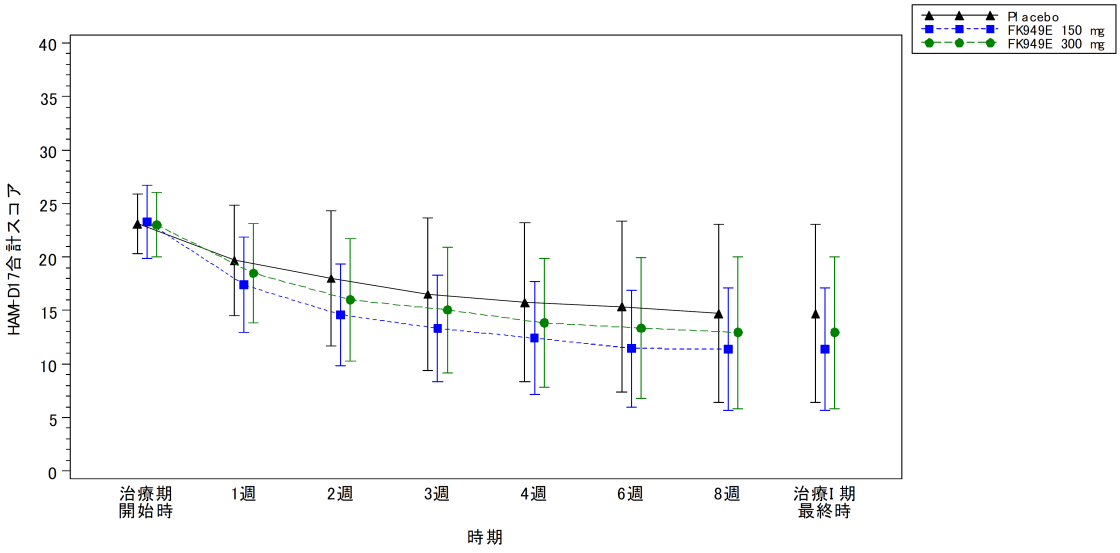
ベースラインの HAM-D_{17} 合計スコアを共変量，投与群及び双極性障害診断（I 型／II 型）を固定効果とするモデルを用いた共分散分析。各群の最小二乗平均については，共変量の平均値（23.0）における値を出力した。

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.3.2.2.1，Table A12.3.2.2.2.1

HAM-D_{17} 合計スコアの推移（FAS，LOCF）を図 2.7.6.13-5 に示した。HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインでプラセボ群 23.1（2.8）及び FK949E 300 mg 群 23.0（3.0）であり，治療 I 期最終時でプラセボ群 14.7（8.3）及び FK949E 300 mg 群 12.9（7.1）であった。いずれの時期でも，FK949E 300 mg 群の HAM-D_{17} 合計スコアの平均値はプラセボ群よりも低値で推移した。

なお，FK949E 150 mg 群の HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインで 23.3（3.4），治療 I 期最終時で 11.4（5.7）であり，治療 I 期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−11.9（7.4）であった。

図 2.7.6.13-5　　HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）の推移（治療 I 期，LOCF）：FAS



症例数								
Placebo	177	177	177	177	177	177	177	177
FK949E 150 mg	74	74	74	74	74	74	74	74
FK949E 300 mg	179	179	179	179	179	179	179	179

FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure A12.3.2.2.1

HAM-D_{17} 合計スコアがベースラインに比べて 50%以上減少した症例を HAM-D_{17} 反応例と定義した。HAM-D_{17} 反応例の割合（LOCF）を表 2.7.6.13-13 に示した。HAM-D_{17} 反応例の割合は，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれも時期を追うごとに増加した。治療 I 期最終時ではプラセボ群 38.4%及び FK949E 300 mg 群 43.6%であり，プラセボ群に比べ FK949E 300 mg 群で HAM-D_{17} 反応例の割合が高かった。

なお，FK949E 150 mg 群では，治療 I 期最終時の HAM-D_{17} 反応例の割合は 55.4%であった。

表 2.7.6.13-13　HAM-D_{17} 反応例（治療 I 期，LOCF）：FAS

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

例数（割合）
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.3.2.2.2.5

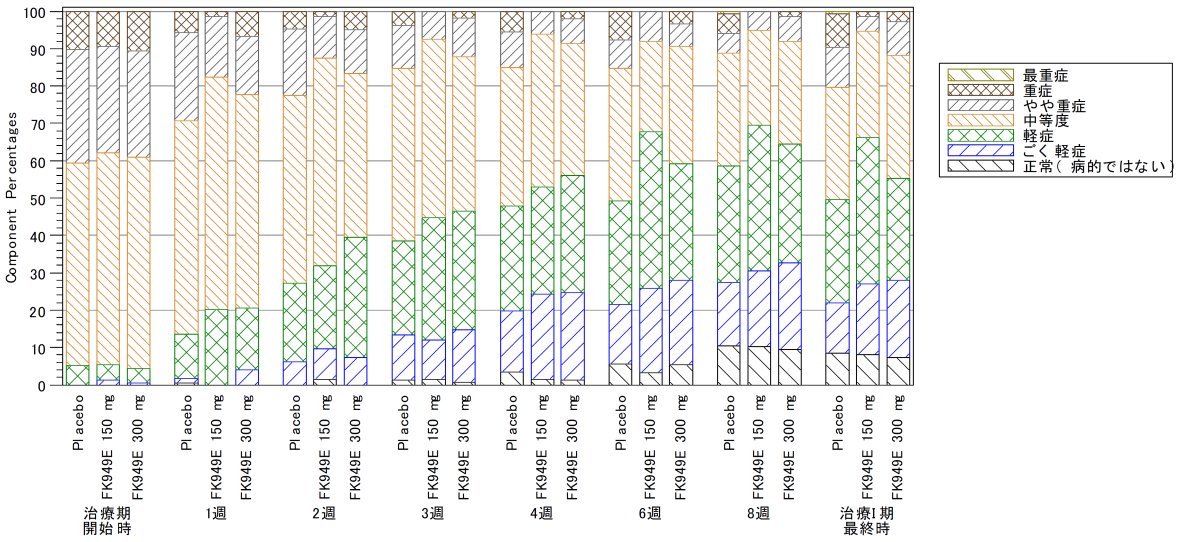
CGI-BP-S

CGI-BP-S は，Overall bipolar illness，Depression，Mania のそれぞれについて 1（正常）から 7（最重症）の 7 段階で評価した。

CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の割合の推移（FAS）を図 2.7.6.13-6 に示した。CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の平均値（SD）は，ベースラインでプラセボ群 4.5（0.7）及び FK949E 300 mg 群 4.4（0.8）であり，治療 I 期最終時でプラセボ群 3.5（1.4）及び FK949E 300 mg 群 3.2（1.2）であった。治療 I 期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は，プラセボ群−1.0（1.3）及び FK949E 300 mg 群−1.2（1.3）であった。

なお，FK949E 150 mg 群の CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の平均値（SD）は，ベースラインで 4.4（0.8），治療 I 期最終時で 3.1（1.0）であり，治療 I 期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−1.4（1.3）であった。

図 2.7.6.13-6　CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の推移（治療 I 期）：FAS

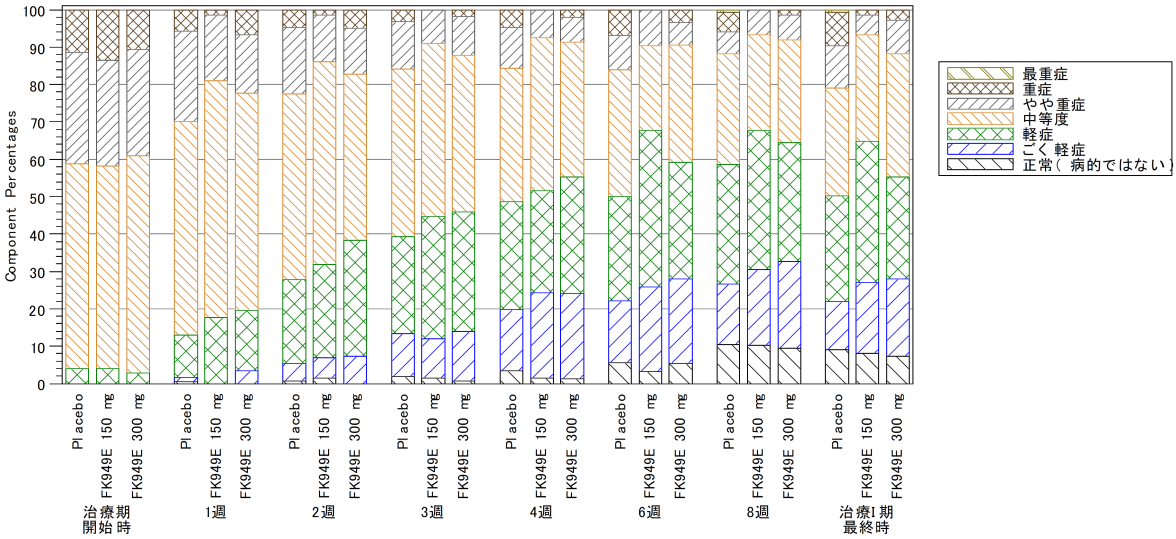


治療 I 期最終時は LOCF，それ以外の時期は OC での割合を示した。
FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure A12.3.3.1

CGI-BP-S（Depression）の割合の推移（FAS）を図 2.7.6.13-7 に示した。CGI-BP-S（Depression）の平均値（SD）は，ベースラインでプラセボ群 4.5（0.7）及び FK949E 300 mg 群 4.5（0.7）であり，治療 I 期最終時でプラセボ群 3.5（1.4）及び FK949E 300 mg 群 3.2（1.2）であった。治療 I 期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は，プラセボ群−1.0（1.4）及び FK949E 300 mg 群−1.2（1.3）であった。

なお，FK949E 150 mg 群の CGI-BP-S（Depression）の平均値（SD）は，ベースラインで 4.5（0.8），治療 I 期最終時で 3.1（1.1）であり，治療 I 期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−1.4（1.3）であった。

図 2.7.6.13-7　　CGI-BP-S（Depression）の推移（治療 I 期）：FAS

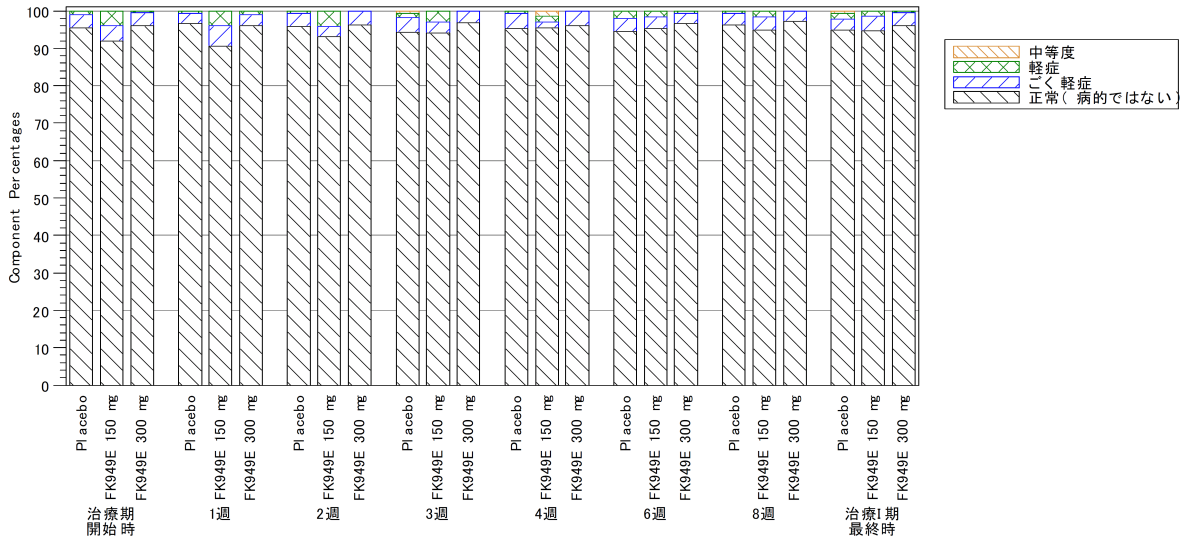


治療 I 期最終時は LOCF，それ以外の時期は OC での割合を示した。
FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure A12.3.3.1

CGI-BP-S（Mania）の割合の推移（FAS）を図 2.7.6.13-8 に示した。CGI-BP-S（Mania）の平均値（SD）は，ベースラインでプラセボ群 1.1（0.3）及び FK949E 300 mg 群 1.0（0.2）であり，治療 I 期最終時でプラセボ群 1.1（0.4）及び FK949E 300 mg 群 1.0（0.2）であった。治療 I 期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は，プラセボ群 0.0（0.3）及び FK949E 300 mg 群 0.0（0.2）であり，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれもベースラインから変化はなかった。

なお，FK949E 150 mg 群の CGI-BP-S（Mania）の平均値（SD）は，ベースラインで 1.1（0.4），治療 I 期最終時で 1.1（0.3）であり，治療 I 期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−0.1（0.4）であった。

図 2.7.6.13-8　　CGI-BP-S（Mania）の推移（治療 I 期）：FAS



治療 I 期最終時は LOCF，それ以外の時期は OC での割合を示した。
FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure A12.3.3.1

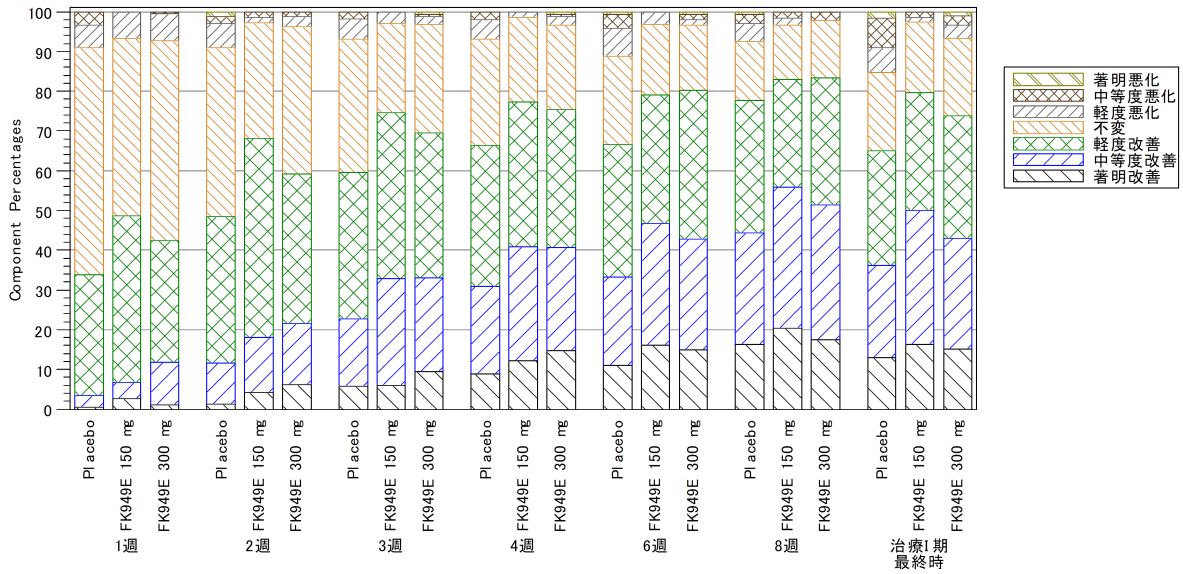
CGI-BP-C

CGI-BP-C は，Overall bipolar illness，Depression，Mania のそれぞれについてベースラインと比較した改善の程度を 1（著明改善）から 7（著明悪化）又は 8（該当なし）の 8 段階で評価した。また，CGI-BP-C が「中等度改善」又は「著明改善」と判定された症例を CGI-BP-C 反応例と定義した。

CGI-BP-C（Overall bipolar illness）の割合の推移（FAS）を図 2.7.6.13-9 に示した。CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例の割合は，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれも時期を追うごとに増加した。治療 I 期最終時ではプラセボ群 36.2%及び FK949E 300 mg 群 43.0%であり，プラセボ群に比べ FK949E 300 mg 群で CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例の割合が高かった。

なお，FK949E 150 mg 群では，治療 I 期最終時の CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例の割合は 50.0%であった。

図 2.7.6.13-9　　CGI-BP-C（Overall bipolar illness）の推移（治療 I 期）：FAS

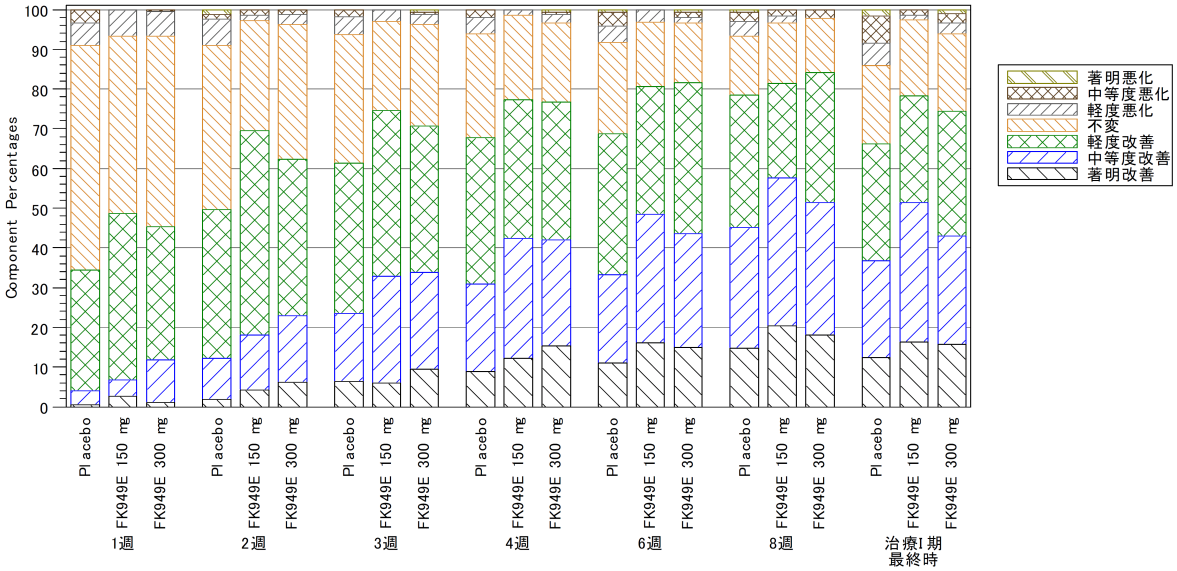


治療 I 期最終時は LOCF，それ以外の時期は OC での割合を示した。
FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure A12.3.3.2

CGI-BP-C（Depression）の割合の推移（FAS，LOCF）を図 2.7.6.13-10 に示した。CGI-BP-C（Depression）反応例の割合は，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれも時期を追うごとに増加した。治療 I 期最終時ではプラセボ群 36.7%及び FK949E 300 mg 群 43.0%であり，プラセボ群に比べ FK949E 300 mg 群で CGI-BP-C（Depression）反応例の割合が高かった。

なお，FK949E 150 mg 群では，治療 I 期最終時の CGI-BP-C（Depression）反応例の割合は 51.4%であった。

図 2.7.6.13-10　CGI-BP-C（Depression）の推移（治療 I 期）：FAS

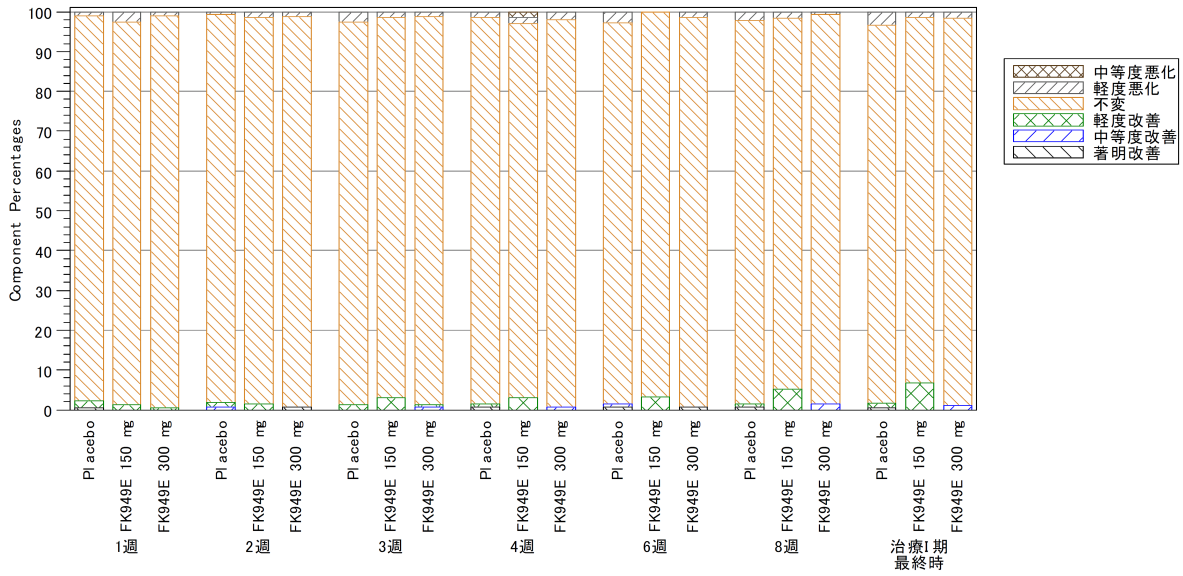


治療 I 期最終時は LOCF，それ以外の時期は OC での割合を示した。
FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure A12.3.3.2

CGI-BP-C（Mania）の推移（FAS）を図 2.7.6.13-11 に示した。CGI-BP-C（Mania）反応例の割合は，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれもほぼ変化なく推移した。治療 I 期最終時ではプラセボ群 0.6%及び FK949E 300 mg 群 1.1%であり，プラセボ群と FK949E 300 mg 群の CGI-BP-C（Mania）反応例の割合は同程度であった。

なお，FK949E 150 mg 群では，治療 I 期最終時の CGI-BP-C（Mania）反応例の割合は 0%であった。

図 2.7.6.13-11　CGI-BP-C（Mania）の推移（治療 I 期）：FAS



治療 I 期最終時は LOCF，それ以外の時期は OC での割合を示した。
FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure A12.3.3.2

2.7.6.13.5.1.3 サブグループ解析

治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について，FK949E 150 mg 群への割り付け中止前後を因子としたサブグループ解析（FAS，LOCF）の結果を表 2.7.6.13-14 に示した。FK949E 300 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差は，割り付け中止前が−1.1，割り付け中止後が−3.5 であり，FK949E 300 mg 群の変化量（点推定値）は割り付け中止前後のいずれもプラセボ群に比べて大きな値であった。

表 2.7.6.13-14　MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（FK949E150 mg 群への割り付け中止前後別）（治療 I 期，LOCF）：FAS

サブグループ	投与群	ベースラインからの変化量		プラセボ群との差	
		平均値（最小二乗平均）	両側 95%信頼区間	平均値（最小二乗平均）	両側 95%信頼区間
FK949E 150 mg 群への割り付け中止前	プラセボ群 (n=72)	−10.9	(−13.5, −8.2)	—	—
	FK949E 300 mg 群 (n=73)	−11.9	(−14.6, −9.3)	−1.1	(−4.6, 2.5)
FK949E 150 mg 群への割り付け中止後	プラセボ群 (n=105)	−10.0	(−12.2, −7.8)	—	—
	FK949E 300 mg 群 (n=106)	−13.5	(−15.7, −11.3)	−3.5	(−6.4, −0.6)

ベースラインにおける MADRS 合計スコアを共変量，投与群及び双極性障害診断（I 型／II 型）を固定効果とするモデルを用いた共分散分析。各群の最小二乗平均については，共変量の平均値（FK949E 150 mg 群への割り付け中止前：31.1，FK949E 150 mg 群への割り付け中止後：30.6）における値を出力した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.3.1.2.4.6.1