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 300 mg 群のプラセボ群との差に対するサブグループ解析（FAS，LOCF）を行った。性別，年齢，ベースラインの MADRS 合計スコア，ベースラインの HAM-D_{17} 合計スコア，診断名を因子としたサブグループ解析の結果を表 2.7.6.13-15 に示した。全体的にはどの因子のグループでも，プラセボ群に比べ FK949E 300 mg 群で MADRS 合計スコアのより大きな低下がみられた。ただし，ベースラインの HAM-D_{17} 合計スコアが 22 未満のグループでは，FK949E 300 mg 群よりもプラセボ群で MADRS 合計スコアのより大きな低下がみられた。

表 2.7.6.13-15　MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差（サブグループ因子別）（治療 I 期，LOCF）：FAS

サブグループ因子		FK949E 300 mg 群のプラセボ群との平均値の差（最小二乗平均）	両側 95%信頼区間
性別	男性	−0.8	(−4.2, 2.7)
	女性	−4.0	(−7.0, −1.0)
年齢	<40	−1.9	(−4.9, 1.1)
	40≤	−3.4	(−6.9, 0.2)
ベースラインの MADRS 合計スコア	<31	−0.6	(−3.5, 2.3)
	31≤	−4.4	(−7.9, −0.9)
ベースラインの HAM-D_{17} 合計スコア	<22	0.7	(−2.5, 4.0)
	22≤	−4.5	(−7.7, −1.4)
診断名	双極 I 型障害	−2.3	(−7.0, 2.3)
	双極 II 型障害	−2.1	(−4.6, 0.5)

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）[a] 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，共変量の平均値における値を出力した。

a：診断名をサブグループ因子とした解析では，双極性障害診断（I 型／II 型）を固定効果から除外した。

Source : CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.3.1.2.4.1.1，Table A12.3.1.2.4.2.1，Table A12.3.1.2.4.3.1，Table A12.3.1.2.4.4.1，Table A12.3.1.2.4.5.1

2.7.6.13.5.2 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。なお，プラセボ+FK949E 投与例では，治療 I 期開始時（治療期 0 週）から治療期 10 週時までのプラセボ投与時のデータは集計対象外とした。

2.7.6.13.5.2.1 有効性評価項目

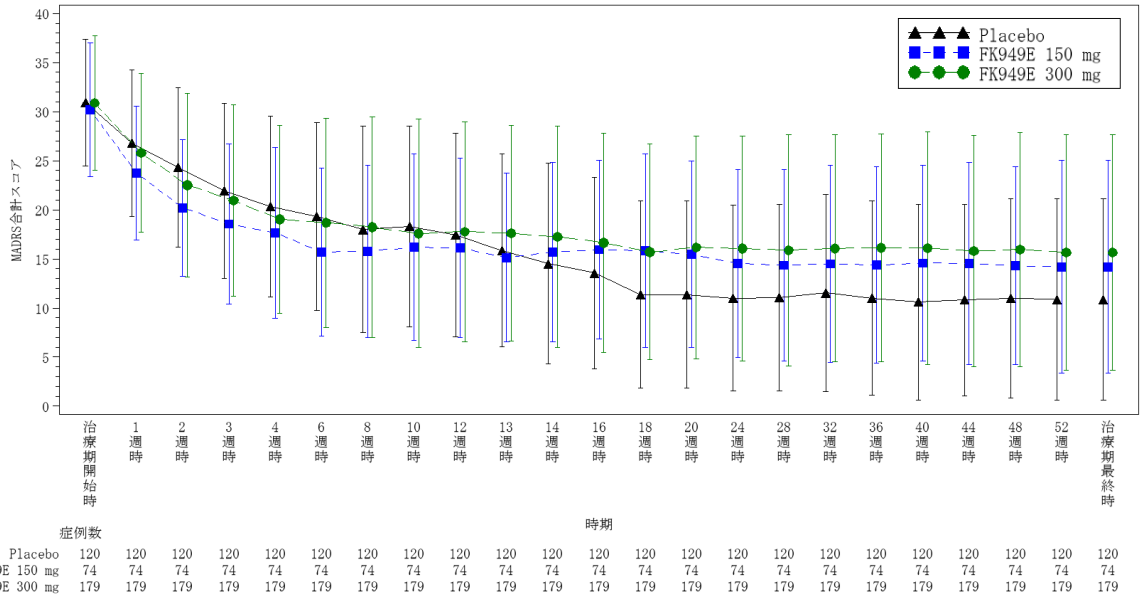
MADRS

MADRS 合計スコアの推移（FAS，LOCF）を図 2.7.6.13-12 に示した。300 mg+FK949E 投与例の MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースライン（0 週）の 30.9（6.9）から 8 週時には 18.2（11.2）まで低下し，その後もスコア低下は維持され治療期最終時では 15.7（12.0）であった。治療期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−15.2（12.2）であった。後観察期（90 例）の平均値（SD）は 13.2（10.7）であり，ベースラインからの変化量の平均値（SD）は−17.4

（11.4）であった。プラセボ+FK949E 投与例の MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインである FK949E 投与開始時（12 週）の 17.5（10.4）から低下し，治療期最終時で 10.9（10.3）であった。治療期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−6.6（10.4）であった。後観察期（83 例）の平均値（SD）は 11.5（10.0）であり，ベースラインからの変化量（82 例）の平均値（SD）は−4.9（10.4）であった。

なお，150 mg+FK949E 投与例の結果については，治療 I 期で 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）。150 mg+FK949E 投与例の MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースライン（0 週）で 30.2（6.8），治療期最終時で 14.2（10.8）であり，治療期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−16.0（13.3）であった。後観察期（40 例）の平均値（SD）は 12.0（9.2）であり，ベースラインからの変化量の平均値（SD）は−17.7（11.2）であった。

図 2.7.6.13-12　MADRS 合計スコアの平均値（SD）の推移（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析，LOCF）：FAS



症例数	治療期開始時	1週時	2週時	3週時	4週時	6週時	8週時	10週時	12週時	13週時	14週時	16週時	18週時	20週時	24週時	28週時	32週時	36週時	40週時	44週時	48週時	52週時	治療期最終時
Placebo	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120
FK949E 150 mg	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74
FK949E 300 mg	179	179	179	179	179	179	179	179	179	179	179	179	179	179	179	179	179	179	179	179	179	179	179

Placebo：プラセボ+FK949E 投与例，FK949E 150 mg：150 mg+FK949E 投与例，FK949E 300 mg：300 mg+FK949E 投与例
150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。また，プラセボ+FK949E 投与例では，治療期 12 週から FK949E の投与を開始したが，治療期 10 週まで（プラセボ投与時）の推移も併せて示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure B12.3.1.1.1

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。300 mg+FK949E 投与例の MADRS 反応例の割合は 10 週時（45.3%）まで時期を追うごとに増加し，その後は 43.6%～52.0%の範囲で推移した。治療期最終時では 49.7%であった。後観察期（90 例）では 64.4%であった。プラセボ+FK949E 投与例の MADRS 反応例の割合は，ベースラインである FK949E 投与開始時（12 週）から 28 週時（48.2%）まで時期を追うごとに増加し，その後は

46.5%～53.5%の範囲で推移した。治療期最終時では 50.0%であった。後観察期（77 例）では 40.3%であった。

なお，150 mg+FK949E 投与例の MADRS 反応例の割合は，治療期最終時で 56.8%であった。後観察期（40 例）では 60.0%であった。

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。300 mg+FK949E 投与例の MADRS 寛解例の割合は 18 週時（45.8%）まで時期を追うごとに増加し，その後は 41.9%～45.8%の範囲で推移した。治療期最終時では 45.8%であった。後観察期（90 例）では 54.4%であった。プラセボ+FK949E 投与例の MADRS 寛解例の割合は，ベースラインである FK949E 投与開始時（12 週）から 18 週時（60.0%）まで時期を追うごとに増加し，その後は 58.3%～65.0%の範囲で推移した。治療期最終時では 62.5%であった。後観察期（83 例）では 59.0%であった。

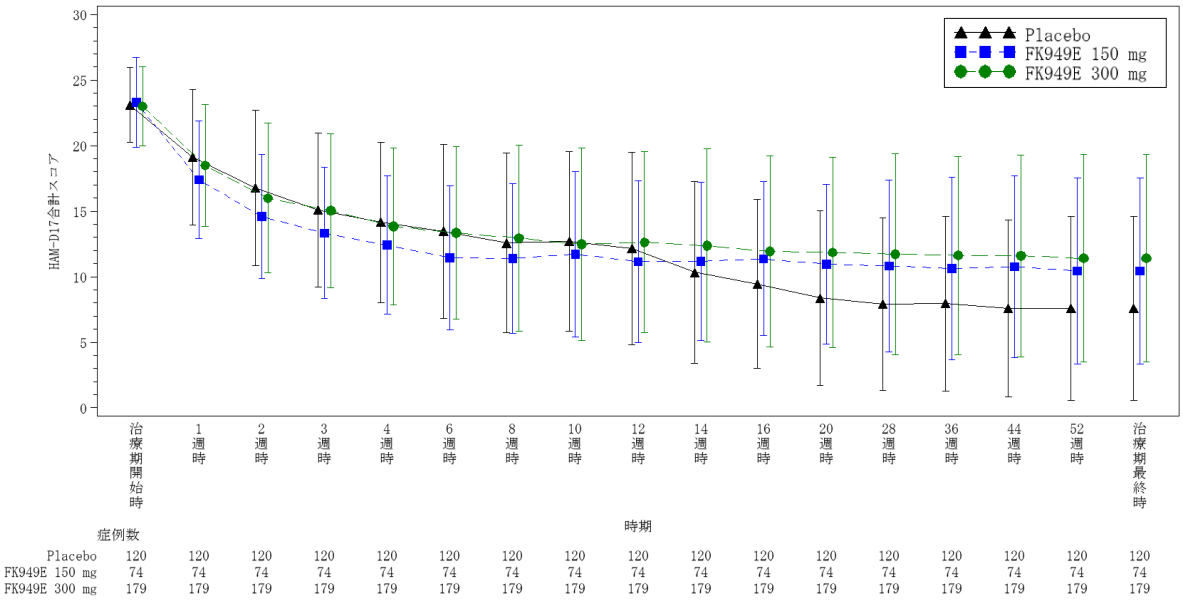
なお，150 mg+FK949E 投与例の MADRS 寛解例の割合は，治療期最終時で 51.4%であった。後観察期（40 例）では 57.5%であった。

$HAM\text{-}D_{17}$

$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコアの推移（FAS，LOCF）を図 2.7.6.13-13 に示した。300 mg+FK949E 投与例の $HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコアの平均値（SD）は，ベースライン（0 週）の 23.0（3.0）から 8 週時には 12.9（7.1）まで低下し，その後もスコア低下は維持され治療期最終時では 11.4（7.9）であった。治療期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−11.6（8.3）であった。後観察期（90 例）の平均値（SD）は 10.4（7.3）であり，ベースラインからの変化量の平均値（SD）は−12.6（7.7）であった。プラセボ+FK949E 投与例の $HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインである FK949E 投与開始時（12 週）の 12.2（7.3）から低下し，治療期最終時で 7.6（7.0）であった。治療期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−4.6（6.6）であった。後観察期（83 例）の平均値（SD）は 8.3（6.7）であり，ベースラインからの変化量（82 例）の平均値（SD）は−3.1（6.8）であった。

なお，150 mg+FK949E 投与例の $HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコアの平均値（SD）は，ベースライン（0 週）で 23.3（3.4），治療期最終時で 10.4（7.1）であり，治療期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−12.9（8.7）であった。後観察期（40 例）の平均値（SD）は 9.6（7.1）であり，ベースラインからの変化量の平均値（SD）は−13.5（8.2）であった。

図 2.7.6.13-13　HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）の推移（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析，LOCF）：FAS



Placebo：プラセボ+FK949E 投与例，FK949E 150 mg：150 mg+FK949E 投与例，FK949E 300 mg：300 mg+FK949E 投与例

150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。また，プラセボ+FK949E 投与例では，治療期 12 週から FK949E の投与を開始したが，治療期 10 週まで（プラセボ投与時）の推移も併せて示した。

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure B12.3.2.1.1

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。300 mg+FK949E 投与例の HAM-D_{17} 反応例の割合は 16 週時（52.0%）まで時期を追うごとに増加し，その後は 48.6%～53.1%の範囲で推移した。治療期最終時では 53.1%であった。後観察期（90 例）では 62.2%であった。プラセボ+FK949E 投与例の HAM-D_{17} 反応例の割合は，ベースラインである FK949E 投与開始時（12 週）から 28 週時（42.2%）まで時期を追うごとに増加し，その後は 39.7%～45.7%の範囲で推移した。治療期最終時では 45.7%であった。後観察期（78 例）では 35.9%であった。

なお，150 mg+FK949E 投与例の HAM-D_{17} 反応例の割合は，治療期最終時で 58.1%であった。後観察期（40 例）では 57.5%であった。

CGI-BP-S

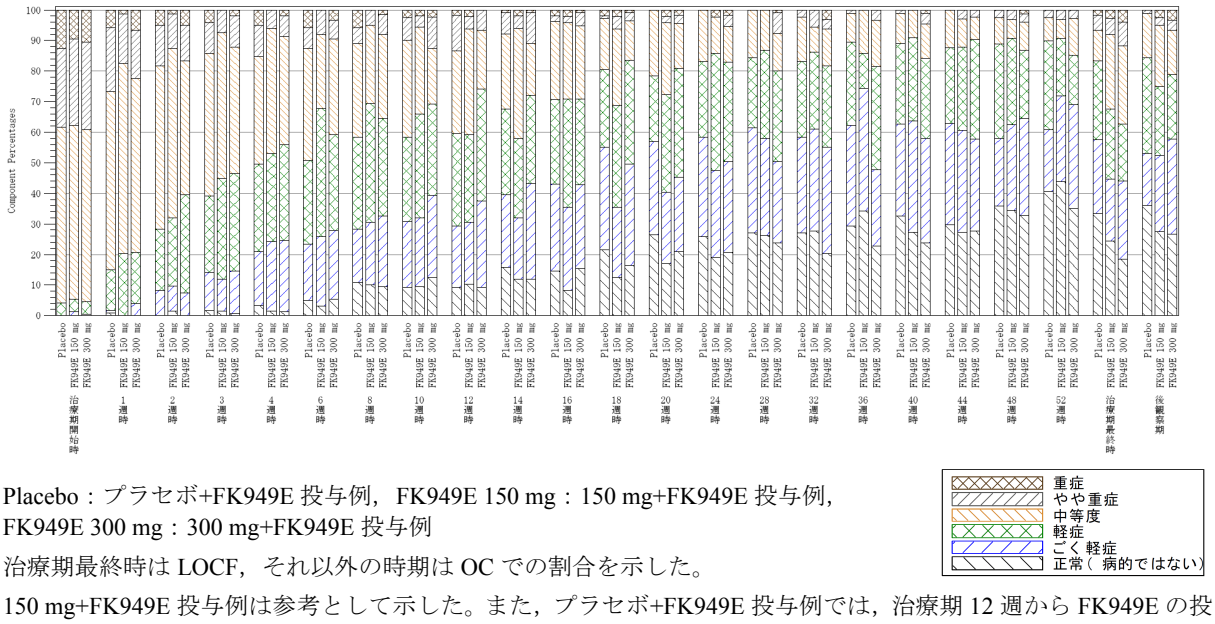
CGI-BP-S は，Overall bipolar illness，Depression，Mania のそれぞれについて 1（正常）から 7（最重症）の 7 段階で評価した。

CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の割合の推移（FAS）を図 2.7.6.13-14 に示した。300 mg+FK949E 投与例の CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の平均値（SD）は，ベースライン（0 週）の 4.4（0.8）から 8 週時には 3.2（1.2）に低下し，その後も緩やかに低下した。治療期最終時では 2.9（1.4）であった。治療期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−1.5（1.5）であった。後観

察期（90 例）の平均値（SD）は 2.5（1.3）であり，ベースラインからの変化量の平均値（SD）は−2.0（1.4）であった。プラセボ+FK949E 投与例の CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の平均値（SD）は，ベースライン（12 週）の 3.2（1.2）から低下し，治療期最終時で 2.3（1.3）であった。治療期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−0.8（1.3）であった。後観察期（83 例）の平均値（SD）は 2.3（1.1）であり，ベースラインからの変化量（82 例）の平均値（SD）は−0.7（1.3）であった。

なお，150 mg+FK949E 投与例の CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の平均値（SD）は，ベースライン（0 週）で 4.4（0.8），治療期最終時で 2.7（1.4）であり，治療期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−1.7（1.6）であった。後観察期（40 例）の平均値（SD）は 2.5（1.3）であり，ベースラインからの変化量の平均値（SD）は−1.8（1.5）であった。

図 2.7.6.13-14　CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の推移（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：FAS



Placebo：プラセボ+FK949E 投与例，FK949E 150 mg：150 mg+FK949E 投与例，FK949E 300 mg：300 mg+FK949E 投与例

治療期最終時は LOCF，それ以外の時期は OC での割合を示した。

150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。また，プラセボ+FK949E 投与例では，治療期 12 週から FK949E の投与を開始したが，治療期 10 週まで（プラセボ投与時）の推移も併せて示した。

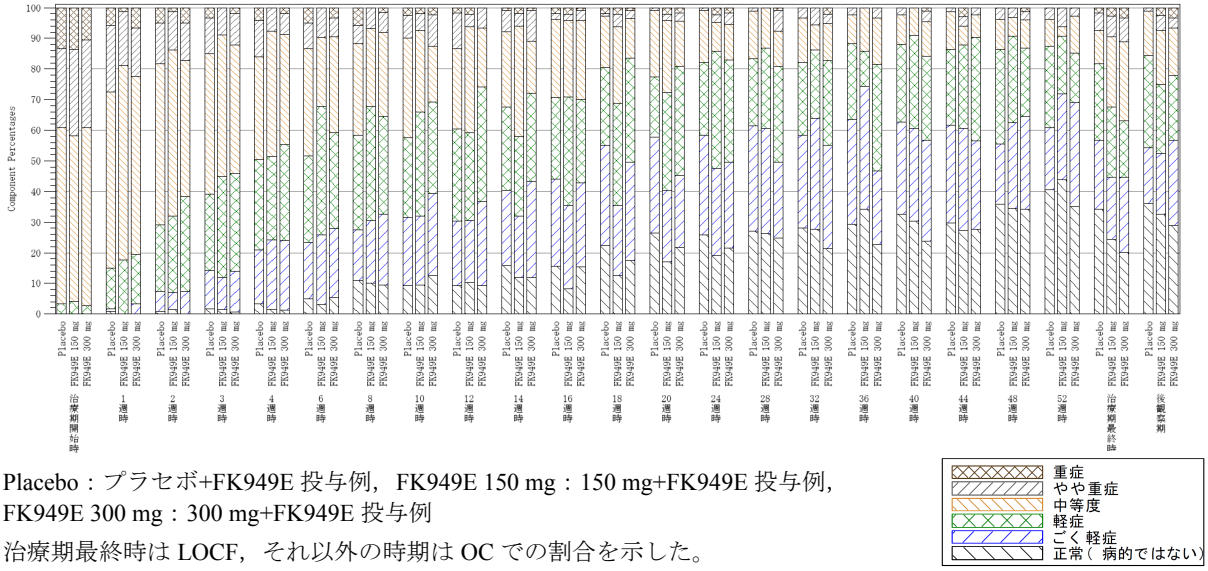
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure B12.3.3.1.1

CGI-BP-S（Depression）の割合の推移（FAS）を図 2.7.6.13-15 に示した。300 mg+FK949E 投与例の CGI-BP-S（Depression）の平均値（SD）は，ベースライン（0 週）の 4.5（0.7）から 8 週時には 3.2（1.2）に低下し，その後も緩やかに低下した。治療期最終時では 2.9（1.4）であった。治療期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−1.6（1.5）であった。後観察期（90 例）の平均値（SD）は 2.5（1.3）であり，ベースラインからの変化量の平均値（SD）は−2.0（1.4）であった。プラセボ+FK949E 投与例の CGI-BP-S（Depression）の平均値（SD）は，ベースライン（12 週）の 3.2（1.2）から低下し，治療期最終時で 2.4（1.3）であった。治療期最終時のベースライン

からの変化量の平均値（SD）は−0.8（1.4）であった。後観察期（83 例）の平均値（SD）は 2.3（1.1）であり，ベースラインからの変化量（82 例）の平均値（SD）は−0.7（1.4）であった。

なお，150 mg+FK949E 投与例の CGI-BP-S（Depression）の平均値（SD）は，ベースライン（0 週）で 4.5（0.8），治療期最終時で 2.8（1.4）であり，治療期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−1.8（1.6）であった。後観察期（40 例）の平均値（SD）は 2.5（1.4）であり，ベースラインからの変化量の平均値（SD）は−1.9（1.6）であった。

図 2.7.6.13-15　CGI-BP-S（Depression）の推移（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：FAS

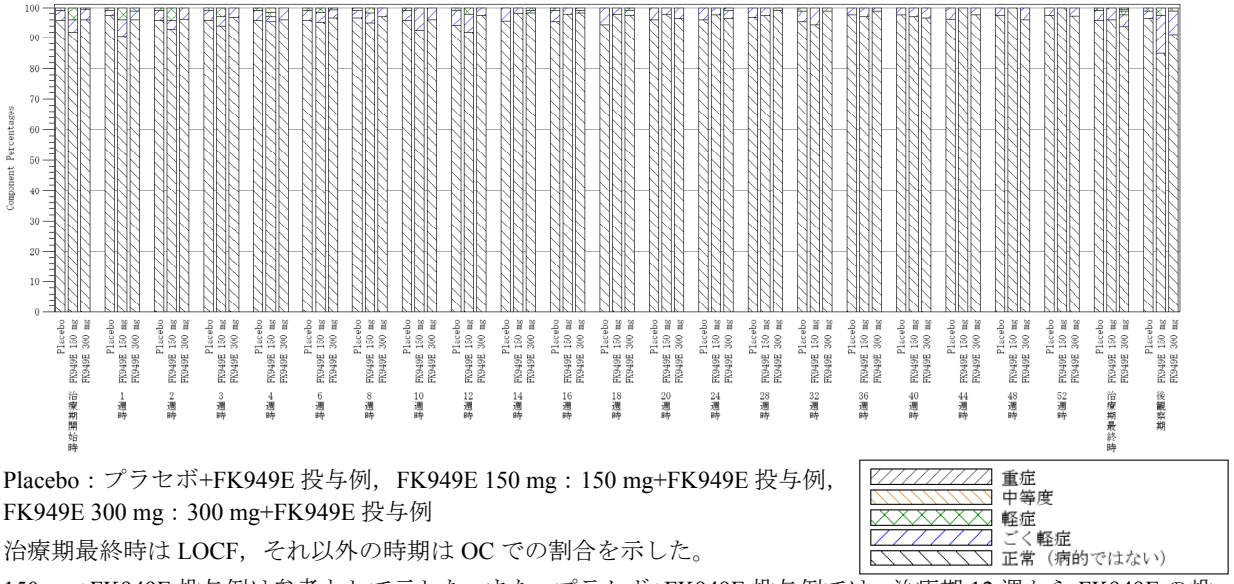


Placebo：プラセボ+FK949E 投与例，FK949E 150 mg：150 mg+FK949E 投与例，
FK949E 300 mg：300 mg+FK949E 投与例
治療期最終時は LOCF，それ以外の時期は OC での割合を示した。
150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。また，プラセボ+FK949E 投与例では，治療期 12 週から FK949E の投与を開始したが，治療期 10 週まで（プラセボ投与時）の推移も併せて示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure B12.3.3.1.1

CGI-BP-S（Mania）の割合の推移（FAS）を図 2.7.6.13-16 に示した。300 mg+FK949E 投与例の CGI-BP-S（Mania）の平均値（SD）は，ベースラインの 1.0（0.2）から 8 週時の 1.0（0.2），治療期最終時の 1.1（0.5）と大きな変化はなかった。治療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（0.5）であった。後観察期（90 例）の平均値（SD）は 1.1（0.3）であり，ベースラインからの変化量の平均値（SD）は 0.0（0.3）であった。プラセボ+FK949E 投与例の CGI-BP-S（Mania）の平均値（SD）は，ベースライン（12 週）の 1.1（0.3）から治療期最終時の 1.1（0.3）と大きな変化はなかった。治療期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−0.0（0.3）であった。後観察期（83 例）の平均値（SD）は 1.0（0.3）であり，ベースラインからの変化量（82 例）の平均値（SD）は−0.0（0.3）であった。

なお，150 mg+FK949E 投与例の CGI-BP-S（Mania）の平均値（SD）は，ベースライン（0 週）で 1.1（0.4），治療期最終時で 1.0（0.2）であり，治療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（0.3）であった。後観察期の（40 例）の平均値（SD）は 1.2（0.4）であり，ベースラインからの変化量の平均値（SD）は 0.0（0.4）であった。

図 2.7.6.13-16　CGI-BP-S（Mania）の推移（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：FAS



Placebo：プラセボ+FK949E 投与例，FK949E 150 mg：150 mg+FK949E 投与例，FK949E 300 mg：300 mg+FK949E 投与例
治療期最終時は LOCF，それ以外の時期は OC での割合を示した。
150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。また，プラセボ+FK949E 投与例では，治療期 12 週から FK949E の投与を開始したが，治療期 10 週まで（プラセボ投与時）の推移も併せて示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure B12.3.3.1.1

CGI-BP-C

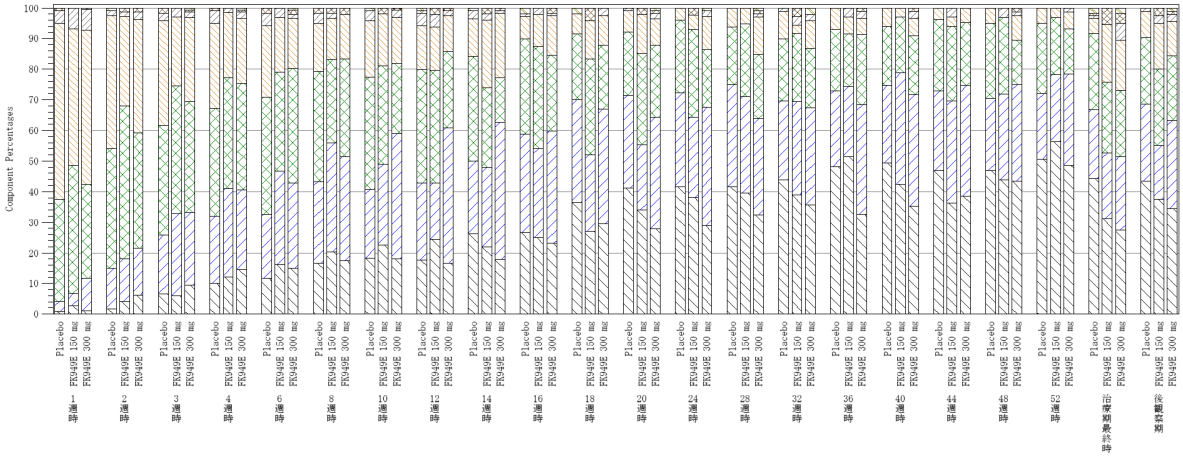
CGI-BP-C は，Overall bipolar illness，Depression，Mania のそれぞれについてベースラインと比較した改善の程度を 1（著明改善）から 7（著明悪化）又は 8（該当なし）の 8 段階で評価した。なお，プラセボ+FK949E 投与例についても，ベースラインは治療 I 期開始時（0 週）とした。

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 2.7.6.13-17 に示した。300 mg+FK949E 投与例の CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例の割合は，14 週時（50.3%）まで時期を追うごとに増加し，その後は 48.6%～52.0%の範囲で推移した。治療期最終時では 51.4%であった。後観察期（90 例）では 63.3%であった。プラセボ+FK949E 投与例の CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例の割合は，FK949E 投与開始時の 12 週時（42.5%）から 20 週時（70.0%）まで時期を追うごとに増加し，その後は 65.8%～71.7%の範囲で推移した。治療期最終時では 66.7%であった。後観察期（83 例）では 68.7%であった。

なお，150 mg+FK949E 投与例では，治療期最終時の CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例の割合は 52.7%であった。後観察期（40 例）では 55.0%であった。

図 2.7.6.13-17　CGI-BP-C（Overall bipolar illness）の推移（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：FAS

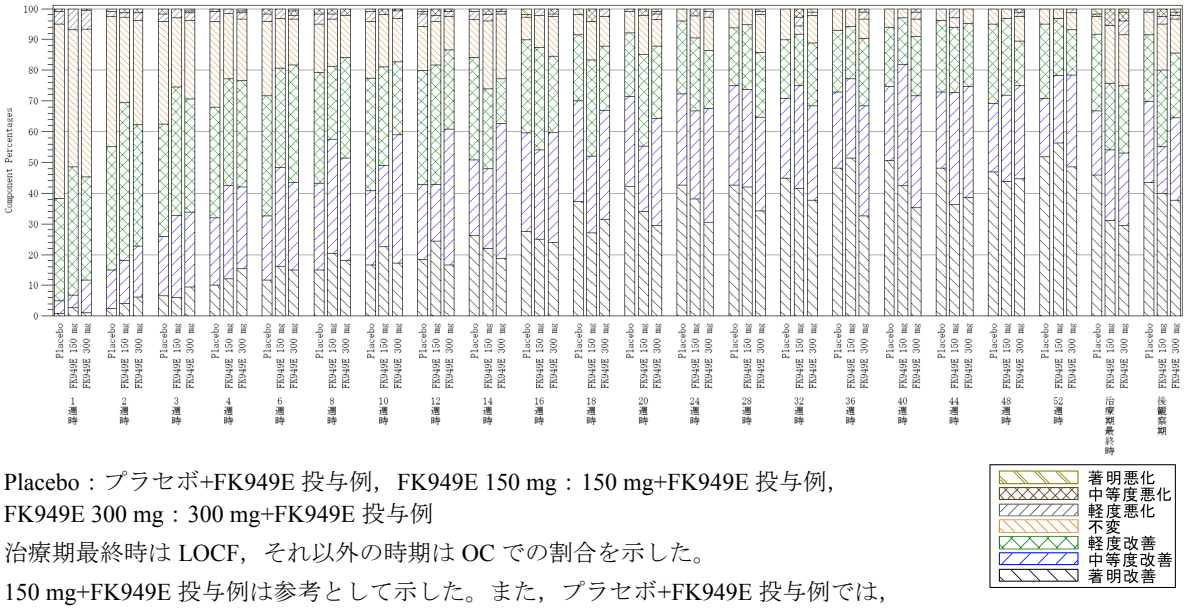


Placebo：プラセボ+FK949E 投与例，FK949E 150 mg：150 mg+FK949E 投与例，
FK949E 300 mg：300 mg+FK949E 投与例
治療期最終時は LOCF，それ以外の時期は OC での割合を示した。
150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。また，プラセボ+FK949E 投与例では，
治療期 12 週から FK949E の投与を開始したが，治療期 10 週まで（プラセボ投与時）の推移も併せて示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure B12.3.3.2.1

CGI-BP-C（Depression）の割合の推移（FAS）を図 2.7.6.13-18 に示した。300 mg+FK949E 投与例の CGI-BP-C（Depression）反応例の割合は，14 週時（50.3%）まで時期を追うごとに増加し，その後は 48.6%～53.1%の範囲で推移した。治療期最終時では 53.1%であった。後観察期（90 例）では 64.4%であった。プラセボ+FK949E 投与例の CGI-BP-C (Depression) 反応例の割合は，FK949E 投与開始時の 12 週時 (42.5%) から 20 週時 (70.0%) まで時期を追うごとに増加し，その後は 65.8%～71.7%の範囲で推移した。治療期最終時では 66.7%であった。後観察期 (83 例) では 69.9%であった。

なお, 150 mg+FK949E 投与例では, 治療期最終時の CGI-BP-C (Depression) 反応例の割合は 54.1%であった。後観察期（40 例）では 55.0%であった。

図 2.7.6.13-18　CGI-BP-C（Depression）の推移（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：FAS

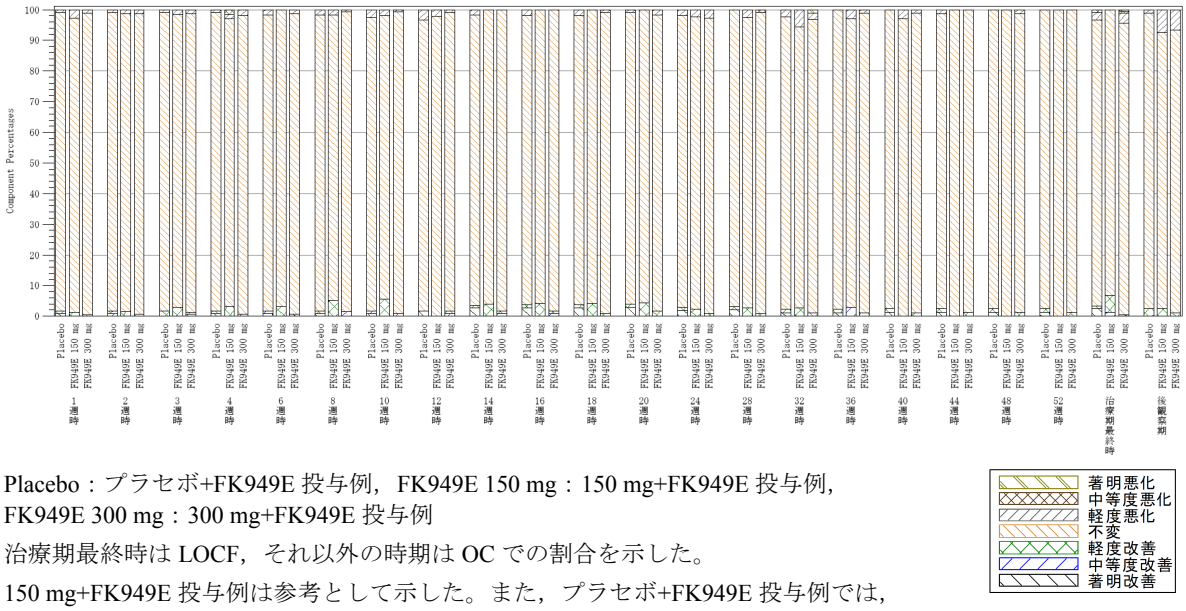


Placebo：プラセボ+FK949E 投与例，FK949E 150 mg：150 mg+FK949E 投与例，
FK949E 300 mg：300 mg+FK949E 投与例
治療期最終時は LOCF，それ以外の時期は OC での割合を示した。
150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。また，プラセボ+FK949E 投与例では，
治療期 12 週から FK949E の投与を開始したが，治療期 10 週まで（プラセボ投与時）の推移も併せて示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure B12.3.3.2.1

CGI-BP-C（Mania）の割合の推移（FAS）を図 2.7.6.13-19 に示した。300 mg+FK949E 投与例の CGI-BP-C（Mania）反応例の割合は，治療期のすべての時期で 0%～1.1%の範囲で推移し，治療期最終時では 0%であった。後観察期（90 例）では 0%であった。プラセボ+FK949E 投与例の CGI-BP-C（Mania）反応例の割合は，FK949E 投与開始時の 12 週時から治療期最終時まで 1.7%～2.5%の範囲で推移し，治療期最終時では 2.5%であった。後観察期（83 例）では 0%であった。

なお，150 mg+FK949E 投与例では，治療期最終時の CGI-BP-C（Mania）反応例の割合は 1.4%であった。後観察期（40 例）では 0%であった。

図 2.7.6.13-19　CGI-BP-C（Mania）の推移（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：FAS



Placebo：プラセボ+FK949E 投与例，FK949E 150 mg：150 mg+FK949E 投与例，
FK949E 300 mg：300 mg+FK949E 投与例
治療期最終時は LOCF，それ以外の時期は OC での割合を示した。
150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。また，プラセボ+FK949E 投与例では，
治療期 12 週から FK949E の投与を開始したが，治療期 10 週まで（プラセボ投与時）の推移も併せて示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure B12.3.3.2.1

2.7.6.13.5.2.2 サブグループ解析

治療期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について，治療 I 期での 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 2.7.6.13-16 に示した。300 mg+FK949E 投与例の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（SD）は，FK949E 150 mg 群への割り付け中止前が−14.7（12.4），FK949E 150 mg 群への割り付け中止後が−15.6（12.1）であった。プラセボ+FK949E 投与例の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（SD）は，FK949E 150 mg 群への割り付け中止前が−4.8（11.0），FK949E 150 mg 群への割り付け中止後が−7.7（9.9）であった。

表 2.7.6.13-16　MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（治療 I 期での FK949E 150 mg 群への割り付け中止前後別）（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析，LOCF）：FAS

サブグループ	投与群	治療期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 [a]
FK949E 150 mg 群への割り付け中止前	プラセボ+FK949E 投与例 (n=45)	−4.8 (11.0)
	300 mg+FK949E 投与例 (n=73)	−14.7 (12.4)
FK949E 150 mg 群への割り付け中止後	プラセボ+FK949E 投与例 (n=75)	−7.7 (9.9)
	300 mg+FK949E 投与例 (n=106)	−15.6 (12.1)

a：平均値 (SD)
300 mg+FK949E 投与例のベースラインは治療期 0 週，プラセボ+FK949E 投与例のベースラインは治療期 12 週とした。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.3.1.5.6.1

治療期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について, 性別, 年齢, ベースラインの MADRS 合計スコア，ベースラインの HAM-D_{17} 合計スコア，診断名を因子としたサブグループ解析（FAS，LOCF）を行った。性別，年齢及び診断名のサブグループでは，300 mg+ FK949E 投与例及びプラセボ+FK949E 投与例のいずれの MADRS 合計スコアの変化量も明らかな違いはなかった。ベースラインの MADRS 合計スコア及びベースラインの HAM-D_{17} 合計スコアの因子別では，300 mg+ FK949E 投与例及びプラセボ+FK949E 投与例のいずれも，症状のより重いサブグループで MADRS 合計スコアの変化量が大きくなる傾向がみられた。

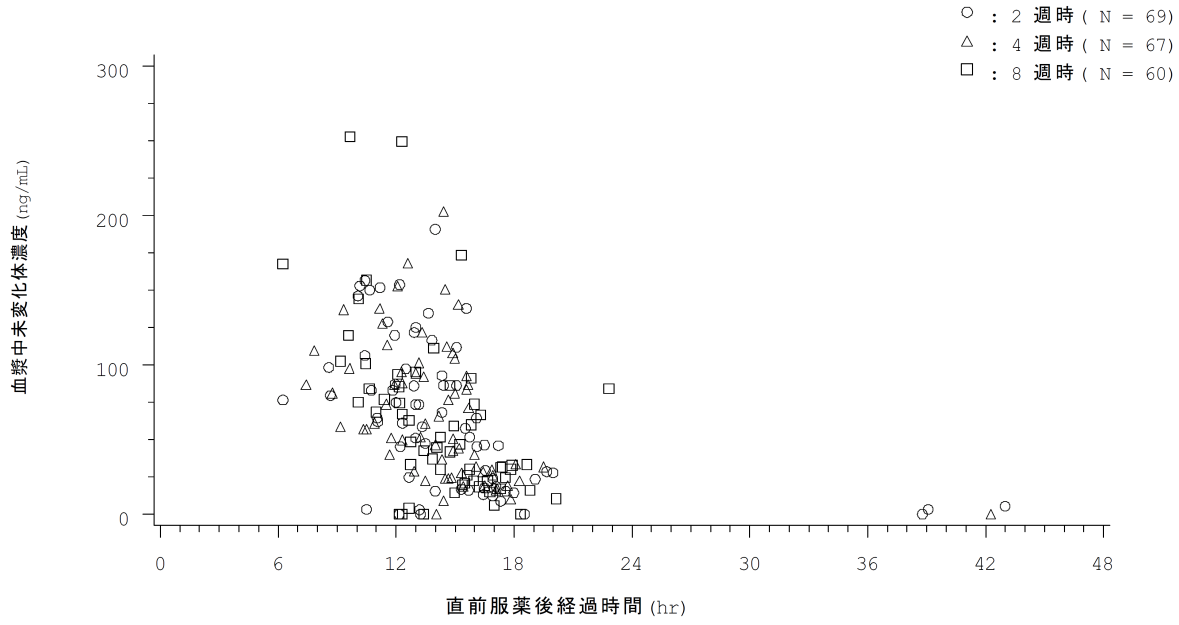
2.7.6.13.6 薬物動態

2.7.6.13.6.1 治療 I 期

2.7.6.13.6.1.1 血漿中未変化体及び代謝物の濃度

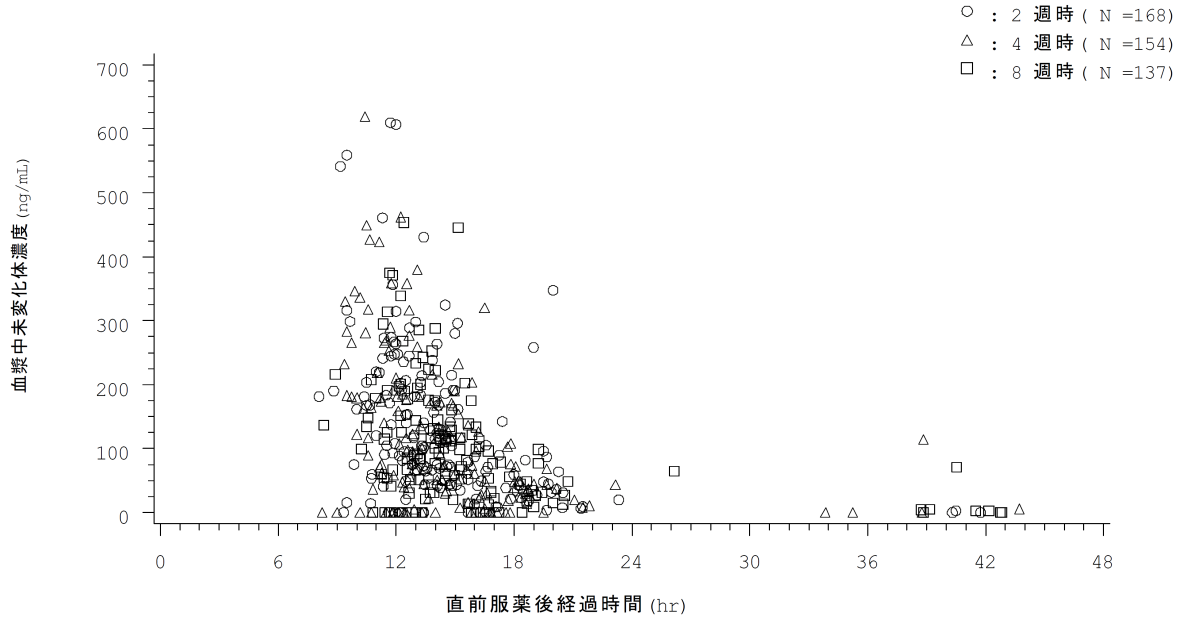
各患者の未変化体及び代謝物（M1，M2，M4，M5）の血漿中濃度データ（プラセボ群を除く）について散布図を作成した。FK949E 150 mg 群及び FK949E 300 mg 群の血漿中未変化体濃度の散布図をそれぞれ図 2.7.6.13-20 及び図 2.7.6.13-21 に示した。比較的大きな値を示している測定値もあるが，いずれの投与群でも多くの測定値は一定の範囲内にあった。また，血漿中未変化体濃度は投与量に伴い増加した。採血時期（2 週，4 週，8 週）で分布が異なる傾向はみられなかった。代謝物（M1，M2，M4，M5）についても同様の結果であった。

図 2.7.6.13-20　FK949E 150 mg 群の血漿中未変化体濃度（治療 I 期）: PKAS



Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure A12.4.1.1

図 2.7.6.13-21　FK949E 300 mg 群の血漿中未変化体濃度（治療 I 期）: PKAS



Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure A12.4.1.1

2.7.6.13.6.1.2 血漿中濃度－QTcF 解析

すべての投与群の未変化体及び代謝物（M1，M2，M4，M5）の 8 週時又は中止時の血漿中濃度データを用い，QTcF 間隔の投与前からの変化量（ΔQTcF 間隔）との線形回帰を行った。未変化体及び代謝物（M1，M2，M4，M5）のそれぞれの結果を表 2.7.6.13-17 に示した。未変化体及び代謝物のいずれも ΔQTcF 間隔に対する統計的に有意な効果は検出されなかった。

表 2.7.6.13-17　血漿中濃度－QTcF 解析（治療 I 期）: SAF

応答変数	説明変数	ポイント数（例数）	傾き	傾きの 95%信頼区間	P 値
ΔQTcF (msec)	血漿中未変化体濃度 (ng/mL)	326 (326)	0.0111	(−0.00531, 0.0275)	0.184
	血漿中 M1 濃度 (ng/mL)	326 (326)	0.103	(−0.333, 0.539)	0.644
	血漿中 M2 濃度 (ng/mL)	326 (326)	0.0704	(−0.121, 0.262)	0.470
	血漿中 M4 濃度 (ng/mL)	326 (326)	0.00960	(−0.00367, 0.0229)	0.156
	血漿中 M5 濃度 (ng/mL)	326 (326)	0.00918	(−0.0184, 0.0368)	0.514

Source: CL-0021 (5.3.5.1-1.1) Table A12.4.1.1.2, Table A12.4.1.2.2, Table A12.4.1.3.2, Table A12.4.1.4.2, Table A12.4.1.5.2

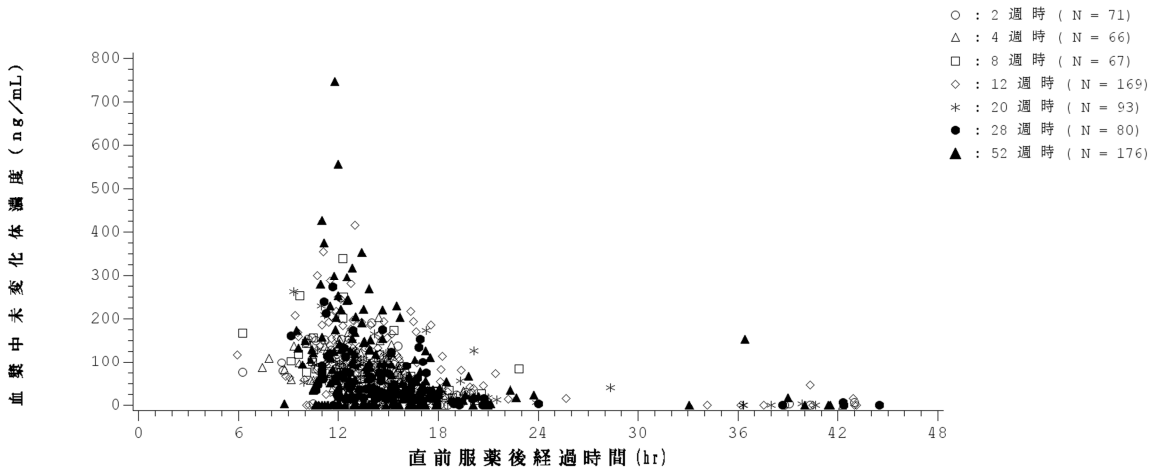
2.7.6.13.6.2 治療 I 期と治療 II 期を併せた解析

2.7.6.13.6.2.1 血漿中未変化体及び代謝物の濃度

各患者の未変化体及び代謝物（M1，M2，M4，M5）の血漿中濃度データについて散布図を作成した。直近の FK949E 投与量が 150 mg 又は 300 mg の場合の血漿中未変化体濃度の散布図をそれぞれ図 2.7.6.13-22 及び図 2.7.6.13-23 に示した。比較的大きな値を示している測定値もあるが，い

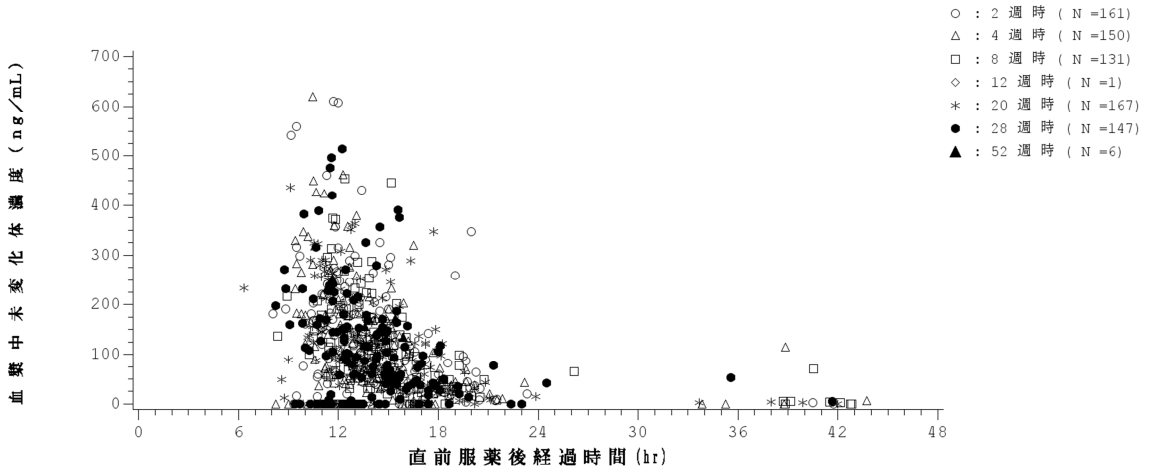
ずれの投与量でも多くの測定値は一定の範囲内にあった。また，血漿中未変化体濃度は投与量に伴い増加した。代謝物（M1，M2，M4，M5）についても同様の結果であった。

図 2.7.6.13-22　血漿中未変化体濃度（直近の FK949E 投与量：150 mg）（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：PKAS



Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure B12.4.1.1

図 2.7.6.13-23　血漿中未変化体濃度（直近の FK949E 投与量：300 mg）（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：PKAS



Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Figure B12.4.1.1

2.7.6.13.6.2.2 血漿中濃度－QTcF 解析

すべての治験薬投与例（プラセボ投与を含む）の未変化体及び代謝物（M1，M2，M4，M5）の 8，12，20，28 及び 52 週時の血漿中濃度データを用い，QTcF 間隔の投与前からの変化量（ΔQTcF 間隔）との線形回帰を行った。未変化体及び代謝物（M1，M2，M4，M5）のそれぞれの結果を表 2.7.6.13-18 に示した。未変化体及び代謝物（M2，M4，M5）では ΔQTcF 間隔に対する統計的に有意な正の効果が検出された。代謝物 M1 では統計的に有意な効果は検出されなかった。

表 2.7.6.13-18　血漿中濃度－QTcF 解析（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）: SAF（治療 I 期の解析又は治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）かつ PKAS

応答変数	説明変数	ポイント数（例数）	傾き	傾きの 95%信頼区間	P 値
ΔQTcF (msec)	血漿中未変化体濃度 (ng/mL)	1152 (319)	0.0156	(0.00752, 0.0237)	<0.001
	血漿中 M1 濃度 (ng/mL)	1152 (319)	0.0627	(−0.193, 0.318)	0.631
	血漿中 M2 濃度 (ng/mL)	1152 (319)	0.109	(0.0110, 0.207)	0.029
	血漿中 M4 濃度 (ng/mL)	1152 (319)	0.0136	(0.00671, 0.0204)	<0.001
	血漿中 M5 濃度 (ng/mL)	1152 (319)	0.0183	(0.00285, 0.0338)	0.020

Source : CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.4.1.1.2, Table B12.4.1.2.2, Table B12.4.1.3.2, Table B12.4.1.4.2, Table B12.4.1.5.2

2.7.6.13.7 安全性

2.7.6.13.7.1 治療 I 期

2.7.6.13.7.1.1 有害事象

有害事象の要約

治療 I 期用治験薬の投与開始後に発現した有害事象の発現状況を表 2.7.6.13-19 に示した。有害事象の発現率はプラセボ群 45.8%（81/177 例），FK949E 300 mg 群 83.2%（149/179 例）であり，プラセボ群と比べて FK949E 300 mg 群の発現率が高かった。副作用の発現率は，プラセボ群 29.4%（52/177 例）及び FK949E 300 mg 群 74.3%（133/179 例）であり，プラセボ群と比べて FK949E 300 mg 群の発現率が高かった。死亡例はプラセボ群で 1 例（0.6%，自殺既遂）みられた。重篤な有害事象はプラセボ群で 2 例（1.1%，アナフィラキシー反応及び自殺既遂）発現した。中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群 9.0%（16/177 例），FK949E 300 mg 群 15.1%（27/179 例）であった。有害事象の程度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，重度の有害事象は，プラセボ群では自殺既遂 1 件（死亡）及びうつ病 1 件であり，FK949E 300 mg 群ではみられなかった。

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 群では，有害事象の発現率は 74.3%（55/74 例），副作用の発現率は 67.6%（50/74 例）であった。死亡例はなく，重篤な有害事象は 1 例（1.4%，網膜剥離）に発現し，中止に至った有害事象の発現率は 8.1%（6/74 例）であった。有害事象の程度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，重度の有害事象は網膜剥離 1 件（重篤な有害事象）であった。

表 2.7.6.13-19　有害事象の要約（治療 I 期）：SAF

項目	プラセボ群 (n=177)		FK949E 300 mg 群 (n=179)		FK949E 150 mg 群 (n=74)	
	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数
有害事象	81 (45.8%)	155	149 (83.2%)	432	55 (74.3%)	144
副作用	52 (29.4%)	88	133 (74.3%)	331	50 (67.6%)	107
死亡	1 (0.6%)	—	0	—	0	—
重篤な有害事象	2 (1.1%)	2	0	0	1 (1.4%)	1
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	16 (9.0%)	17	27 (15.1%)	35	6 (8.1%)	8
治験薬投与中止に至った副作用	11 (6.2%)	12	23 (12.8%)	30	5 (6.8%)	7

a：発現例数（発現率）
FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.1

プラセボ群，FK949E 300 mg 群及び FK949E 150 mg 群のいずれかの投与群で発現したすべての有害事象を表 2.7.6.13-20 に示した。FK949E 300 mg 群で最も多く発現した有害事象は傾眠（44.7%）であり，次いで口渇（27.9%）であった。これらの有害事象の発現率はプラセボ群の発現率（それぞれ 2.3%及び 2.8%）よりも高かった。このほかに，FK949E 300 mg 群で発現率が 10%以上の有害事象は鼻咽頭炎（14.5%）であった。プラセボ群で最も多く発現した有害事象は鼻咽頭炎（10.7%）であり，次いでうつ病（5.6%）であった。うつ病については，FK949E 300 mg 群の発現率（2.2%）よりもプラセボ群の発現率（5.6%）が高かった。

なお，FK949E 150 mg 群で最も多く発現した有害事象は傾眠（35.1%）であり，次いで鼻咽頭炎（16.2%），便秘（13.5%），口渇（12.2%）であった。

表 2.7.6.13-20　すべての有害事象（治療 I 期）: SAF

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ群 (n=177)	FK949E 300 mg 群 (n=179)	FK949E 150 mg 群 (n=74)
すべての有害事象	81 (45.8%)	149 (83.2%)	55 (74.3%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.4%)
貧血	0	0	1 (1.4%)
心臓障害	2 (1.1%)	3 (1.7%)	3 (4.1%)
心房粗動	0	1 (0.6%)	0
動悸	2 (1.1%)	0	2 (2.7%)
頻脈	0	2 (1.1%)	1 (1.4%)
耳および迷路障害	0	1 (0.6%)	2 (2.7%)
回転性めまい	0	1 (0.6%)	2 (2.7%)
内分泌障害	1 (0.6%)	5 (2.8%)	0
高プロラクチン血症	1 (0.6%)	4 (2.2%)	0
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (0.6%)	0
眼障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (1.4%)
眼乾燥	1 (0.6%)	0	0
網膜剥離	0	0	1 (1.4%)
視力障害	0	1 (0.6%)	0
胃腸障害	22 (12.4%)	34 (19.0%)	15 (20.3%)
腹部不快感	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
腹部膨満	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0
腹痛	1 (0.6%)	0	0
下腹部痛	0	1 (0.6%)	0
上腹部痛	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (1.4%)
便秘	3 (1.7%)	14 (7.8%)	10 (13.5%)
齲歯	1 (0.6%)	0	0
下痢	3 (1.7%)	4 (2.2%)	1 (1.4%)
口内乾燥	0	5 (2.8%)	0
便失禁	0	1 (0.6%)	0
胃炎	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.6%)	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.6%)	0	0
悪心	3 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (2.7%)
歯の知覚過敏	0	1 (0.6%)	0
口内炎	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0
歯痛	0	1 (0.6%)	0
嘔吐	4 (2.3%)	1 (0.6%)	3 (4.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (5.6%)	61 (34.1%)	12 (16.2%)
無力症	0	1 (0.6%)	0
胸部不快感	0	0	1 (1.4%)
悪寒	0	1 (0.6%)	0
不快感	0	1 (0.6%)	0
注射部位疼痛	0	1 (0.6%)	0
倦怠感	2 (1.1%)	16 (8.9%)	3 (4.1%)
浮腫	2 (1.1%)	0	0
末梢性浮腫	0	1 (0.6%)	0
発熱	0	0	1 (1.4%)
口渇	5 (2.8%)	50 (27.9%)	9 (12.2%)
医療機器不具合	1 (0.6%)	0	0
肝胆道系障害	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ群 (n=177)	FK949E 300 mg 群 (n=179)	FK949E 150 mg 群 (n=74)
肝機能異常	0	1 (0.6%)	0
肝障害	0	0	1 (1.4%)
免疫系障害	1 (0.6%)	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.6%)	0	0
感染症および寄生虫症	22 (12.4%)	38 (21.2%)	15 (20.3%)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.6%)	0
気管支炎	0	1 (0.6%)	0
結膜炎	1 (0.6%)	0	0
膀胱炎	0	1 (0.6%)	0
胃腸炎	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.6%)	0
歯肉炎	0	1 (0.6%)	0
麦粒腫	0	1 (0.6%)	0
インフルエンザ	0	1 (0.6%)	0
肺膿瘍	0	0	1 (1.4%)
鼻咽頭炎	19 (10.7%)	26 (14.5%)	12 (16.2%)
外耳炎	0	1 (0.6%)	0
中耳炎	0	1 (0.6%)	0
急性中耳炎	0	1 (0.6%)	0
歯冠周囲炎	0	3 (1.7%)	0
腎盂腎炎	0	1 (0.6%)	0
鼻炎	0	2 (1.1%)	0
副鼻腔炎	0	1 (0.6%)	0
白癬感染	0	0	1 (1.4%)
細菌性胃腸炎	0	1 (0.6%)	0
化膿	1 (0.6%)	0	0
口腔ヘルペス	0	2 (1.1%)	0
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.6%)	0
傷害，中毒および処置合併症	6 (3.4%)	8 (4.5%)	0
脳振盪	0	2 (1.1%)	0
転倒	0	1 (0.6%)	0
靱帯捻挫	0	4 (2.2%)	0
挫傷	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
創傷	4 (2.3%)	3 (1.7%)	0
熱傷	0	1 (0.6%)	0
外傷後頚部症候群	1 (0.6%)	0	0
臨床検査	16 (9.0%)	41 (22.9%)	15 (20.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	8 (4.5%)	4 (5.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)	2 (1.1%)	4 (5.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6%)	5 (2.8%)	7 (9.5%)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (1.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.6%)	0
血中カリウム増加	0	1 (0.6%)	0
血圧低下	0	1 (0.6%)	0
血圧上昇	0	0	1 (1.4%)
血中プロラクチン増加	5 (2.8%)	13 (7.3%)	4 (5.4%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.6%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (1.1%)	3 (1.7%)	0
血中トリグリセリド増加	2 (1.1%)	3 (1.7%)	3 (4.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.7%)	1 (1.4%)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ群 (n=177)	FK949E 300 mg 群 (n=179)	FK949E 150 mg 群 (n=74)
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.6%)	0
心拍数増加	0	1 (0.6%)	0
肝機能検査異常	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
体重減少	3 (1.7%)	0	0
体重増加	0	8 (4.5%)	1 (1.4%)
白血球数減少	0	3 (1.7%)	1 (1.4%)
尿中蛋白陽性	2 (1.1%)	0	0
遊離トリヨードチロニン減少	0	1 (0.6%)	0
遊離サイロキシン減少	0	2 (1.1%)	0
代謝および栄養障害	3 (1.7%)	7 (3.9%)	4 (5.4%)
脱水	0	1 (0.6%)	0
過食	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
食欲亢進	1 (0.6%)	3 (1.7%)	1 (1.4%)
食物渇望	0	1 (0.6%)	0
脂質異常症	0	1 (0.6%)	0
食欲減退	2 (1.1%)	0	1 (1.4%)
高脂血症	0	0	1 (1.4%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.3%)	10 (5.6%)	2 (2.7%)
関節痛	0	2 (1.1%)	0
背部痛	2 (1.1%)	3 (1.7%)	0
筋痙縮	0	1 (0.6%)	0
筋骨格痛	0	1 (0.6%)	0
筋肉痛	0	2 (1.1%)	1 (1.4%)
四肢痛	1 (0.6%)	0	0
滑液嚢腫	0	1 (0.6%)	0
顎関節症候群	0	0	1 (1.4%)
筋骨格硬直	1 (0.6%)	0	0
神経系障害	17 (9.6%)	95 (53.1%)	29 (39.2%)
アカシジア	4 (2.3%)	15 (8.4%)	7 (9.5%)
健忘	0	1 (0.6%)	0
運動緩慢	0	2 (1.1%)	0
浮動性めまい	1 (0.6%)	5 (2.8%)	4 (5.4%)
体位性めまい	2 (1.1%)	7 (3.9%)	0
構語障害	0	1 (0.6%)	0
味覚異常	0	2 (1.1%)	0
ジスキネジア	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0
構音障害	0	1 (0.6%)	0
ジストニア	0	1 (0.6%)	0
錐体外路障害	1 (0.6%)	3 (1.7%)	0
頭痛	2 (1.1%)	3 (1.7%)	1 (1.4%)
過眠症	0	3 (1.7%)	0
感覚鈍麻	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
味覚減退	1 (0.6%)	0	0
片頭痛	1 (0.6%)	0	0
鎮静	0	2 (1.1%)	0
傾眠	4 (2.3%)	80 (44.7%)	26 (35.1%)
会話障害	0	1 (0.6%)	0
振戦	0	1 (0.6%)	0
肘部管症候群	0	1 (0.6%)	0
精神障害	20 (11.3%)	12 (6.7%)	2 (2.7%)
不安	1 (0.6%)	0	0

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ群 (n=177)	FK949E 300 mg 群 (n=179)	FK949E 150 mg 群 (n=74)
双極 1 型障害	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
自殺既遂	1 (0.6%)	0	0
うつ病	10 (5.6%)	4 (2.2%)	1 (1.4%)
失見当識	0	1 (0.6%)	0
軽躁	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0
初期不眠症	2 (1.1%)	0	0
故意の自傷行為	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
易刺激性	1 (0.6%)	0	0
自殺念慮	0	1 (0.6%)	0
自殺企図	2 (1.1%)	0	0
離脱症候群	0	1 (0.6%)	0
自己誘発性嘔吐	0	1 (0.6%)	0
自傷行動	0	2 (1.1%)	0
腎および尿路障害	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0
排尿困難	0	1 (0.6%)	0
神経因性膀胱	1 (0.6%)	0	0
頻尿	1 (0.6%)	0	0
生殖系および乳房障害	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (2.7%)
無月経	1 (0.6%)	0	0
子宮内膜症	0	0	1 (1.4%)
乳汁漏出症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
不規則月経	0	0	1 (1.4%)
卵巣機能不全	1 (0.6%)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (4.1%)
喘息	0	0	1 (1.4%)
咳嗽	2 (1.1%)	0	0
しゃっくり	1 (0.6%)	0	0
過換気	1 (0.6%)	0	1 (1.4%)
鼻閉	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
上気道の炎症	0	0	1 (1.4%)
皮膚および皮下組織障害	5 (2.8%)	5 (2.8%)	2 (2.7%)
ざ瘡	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0
接触性皮膚炎	0	1 (0.6%)	0
湿疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (1.4%)
汗疹	0	1 (0.6%)	0
そう痒症	1 (0.6%)	0	0
発疹	0	0	1 (1.4%)
汗腺障害	1 (0.6%)	0	0
乾皮症	0	1 (0.6%)	0
全身性そう痒症	0	1 (0.6%)	0
血管障害	1 (0.6%)	8 (4.5%)	2 (2.7%)
高血圧	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
低血圧	0	2 (1.1%)	0
起立性低血圧	0	5 (2.8%)	1 (1.4%)
ほてり	1 (0.6%)	0	0

発現例数（発現率）

FK949E 150 mg 群は参考として示した。

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

プラセボ群，FK949E 300 mg 及び FK949E 150 mg 群のいずれかの投与群で発現した副作用を表 2.7.6.13-21 に示した。FK949E 300 mg 群で最も多く発現した副作用は傾眠（44.7%），次いで口渇（27.9%）であった。これらの副作用の発現率はプラセボ群の発現率（それぞれ 2.3%及び 2.8%）よりも高かった。

なお, FK949E 150 mg 群で最も多く発現した副作用は傾眠（35.1%）であり, 次いで便秘（12.2%），口渇（12.2%）であった。

表 2.7.6.13-21　すべての副作用（治療 I 期）: SAF

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ群 (n=177)	FK949E 300 mg 群 (n=179)	FK949E 150 mg 群 (n=74)
すべての副作用	52 (29.4%)	133 (74.3%)	50 (67.6%)
心臓障害	1 (0.6%)	3 (1.7%)	3 (4.1%)
心房粗動	0	1 (0.6%)	0
動悸	1 (0.6%)	0	2 (2.7%)
頻脈	0	2 (1.1%)	1 (1.4%)
耳および迷路障害	0	1 (0.6%)	2 (2.7%)
回転性めまい	0	1 (0.6%)	2 (2.7%)
内分泌障害	1 (0.6%)	5 (2.8%)	0
高プロラクチン血症	1 (0.6%)	4 (2.2%)	0
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (0.6%)	0
眼障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
眼乾燥	1 (0.6%)	0	0
視力障害	0	1 (0.6%)	0
胃腸障害	15 (8.5%)	31 (17.3%)	12 (16.2%)
腹部不快感	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0
腹部膨満	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0
腹痛	1 (0.6%)	0	0
下腹部痛	0	1 (0.6%)	0
上腹部痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
便秘	3 (1.7%)	14 (7.8%)	9 (12.2%)
下痢	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
口内乾燥	0	5 (2.8%)	0
便失禁	0	1 (0.6%)	0
胃炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.6%)	0	0
悪心	3 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (2.7%)
口内炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
歯痛	0	1 (0.6%)	0
嘔吐	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (4.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (5.1%)	59 (33.0%)	11 (14.9%)
無力症	0	1 (0.6%)	0
胸部不快感	0	0	1 (1.4%)
悪寒	0	1 (0.6%)	0
不快感	0	1 (0.6%)	0
倦怠感	2 (1.1%)	15 (8.4%)	3 (4.1%)
浮腫	2 (1.1%)	0	0
口渇	5 (2.8%)	50 (27.9%)	9 (12.2%)
肝胆道系障害	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
肝機能異常	0	1 (0.6%)	0
肝障害	0	0	1 (1.4%)
感染症および寄生虫症	2 (1.1%)	3 (1.7%)	3 (4.1%)
膀胱炎	0	1 (0.6%)	0
肺膿瘍	0	0	1 (1.4%)
鼻咽頭炎	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (2.7%)
口腔ヘルペス	0	1 (0.6%)	0
傷害，中毒および処置合併症	3 (1.7%)	2 (1.1%)	0
靭帯捻挫	0	1 (0.6%)	0

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ群 (n=177)	FK949E 300 mg 群 (n=179)	FK949E 150 mg 群 (n=74)
挫傷	1 (0.6%)	0	0
創傷	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0
臨床検査	11 (6.2%)	37 (20.7%)	11 (14.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	8 (4.5%)	2 (2.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.1%)	2 (2.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.1%)	3 (4.1%)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (1.4%)
血中カリウム増加	0	1 (0.6%)	0
血圧低下	0	1 (0.6%)	0
血圧上昇	0	0	1 (1.4%)
血中プロラクチン増加	5 (2.8%)	11 (6.1%)	4 (5.4%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.6%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (1.1%)	3 (1.7%)	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (4.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.7%)	1 (1.4%)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (1.4%)
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.6%)	0
心拍数増加	0	1 (0.6%)	0
肝機能検査異常	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
体重減少	1 (0.6%)	0	0
体重増加	0	8 (4.5%)	1 (1.4%)
白血球数減少	0	3 (1.7%)	1 (1.4%)
尿中蛋白陽性	1 (0.6%)	0	0
遊離トリヨードチロニン減少	0	1 (0.6%)	0
遊離サイロキシン減少	0	2 (1.1%)	0
代謝および栄養障害	2 (1.1%)	5 (2.8%)	3 (4.1%)
過食	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
食欲亢進	1 (0.6%)	3 (1.7%)	1 (1.4%)
食物渇望	0	1 (0.6%)	0
食欲減退	1 (0.6%)	0	1 (1.4%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6%)	4 (2.2%)	1 (1.4%)
関節痛	0	1 (0.6%)	0
背部痛	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0
筋痙縮	0	1 (0.6%)	0
顎関節症候群	0	0	1 (1.4%)
神経系障害	17 (9.6%)	93 (52.0%)	28 (37.8%)
アカシジア	4 (2.3%)	15 (8.4%)	7 (9.5%)
運動緩慢	0	2 (1.1%)	0
浮動性めまい	1 (0.6%)	4 (2.2%)	3 (4.1%)
体位性めまい	2 (1.1%)	7 (3.9%)	0
構語障害	0	1 (0.6%)	0
味覚異常	0	1 (0.6%)	0
ジスキネジア	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0
構音障害	0	1 (0.6%)	0
ジストニア	0	1 (0.6%)	0
錐体外路障害	1 (0.6%)	3 (1.7%)	0
頭痛	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0
過眠症	0	3 (1.7%)	0
感覚鈍麻	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
味覚減退	1 (0.6%)	0	0
片頭痛	1 (0.6%)	0	0

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ群 (n=177)	FK949E 300 mg 群 (n=179)	FK949E 150 mg 群 (n=74)
鎮静	0	2 (1.1%)	0
傾眠	4 (2.3%)	80 (44.7%)	26 (35.1%)
会話障害	0	1 (0.6%)	0
振戦	0	1 (0.6%)	0
精神障害	11 (6.2%)	8 (4.5%)	2 (2.7%)
不安	1 (0.6%)	0	0
双極 1 型障害	0	0	1 (1.4%)
うつ病	5 (2.8%)	4 (2.2%)	1 (1.4%)
失見当識	0	1 (0.6%)	0
軽躁	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0
初期不眠症	1 (0.6%)	0	0
自殺企図	2 (1.1%)	0	0
離脱症候群	0	1 (0.6%)	0
自傷行動	0	2 (1.1%)	0
腎および尿路障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
排尿困難	0	1 (0.6%)	0
神経因性膀胱	1 (0.6%)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (1.4%)
乳汁漏出症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
不規則月経	0	0	1 (1.4%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (2.7%)
喘息	0	0	1 (1.4%)
咳嗽	1 (0.6%)	0	0
鼻閉	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
上気道の炎症	0	0	1 (1.4%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
湿疹	0	1 (0.6%)	0
汗腺障害	1 (0.6%)	0	0
血管障害	1 (0.6%)	7 (3.9%)	1 (1.4%)
高血圧	0	1 (0.6%)	0
低血圧	0	2 (1.1%)	0
起立性低血圧	0	4 (2.2%)	1 (1.4%)
ほてり	1 (0.6%)	0	0

発現例数（発現率）

FK949E 150 mg 群は参考として示した。

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.2.2

有害事象の初回発現時期を表 2.7.6.13-22 に示した。FK949E 300 mg 群では投与初期（1～7 日目）の発現率（55.9%）が最も高かった。プラセボ群では 8～14 日目（13.8%）及び 15～21 日目（13.4%）の発現率が高く，投与初期（1～7 日目）の発現率は 9.0%であった。なお，FK949E 150 mg 群では，投与初期（1～7 日目）の発現率（39.2%）が最も高かった。

FK949E 300 mg 群で発現率の高かった傾眠及び口渇について，初回発現時期を表 2.7.6.13-23 に示した。傾眠及び口渇のいずれも，FK949E 300 mg 群では投与初期（1～7 日目）の発現率が 34.6%及び 22.3%と最も高く，プラセボ群では発現時期に一定の傾向はなかった。

表 2.7.6.13-22　有害事象の初回発現時期（治療 I 期）：SAF

投与群	初回発現時期（日）						
	全期間	1～7	8～14	15～21	22～28	29～42	43≤
プラセボ群	81/177 (45.8%)	16/177 (9.0%)	24/174 (13.8%)	22/164 (13.4%)	4/155 (2.6%)	9/148 (6.1%)	6/143 (4.2%)
FK949E 300 mg 群	149/179 (83.2%)	100/179 (55.9%)	14/176 (8.0%)	16/169 (9.5%)	2/162 (1.2%)	7/154 (4.5%)	10/145 (6.9%)
FK949E 150 mg 群	55/74 (74.3%)	29/74 (39.2%)	11/73 (15.1%)	5/71 (7.0%)	5/67 (7.5%)	0/67	5/62 (8.1%)

発現例数／評価例数（発現率）
FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.7.1

表 2.7.6.13-23　傾眠及び口渇の初回発現時期（治療 I 期）：SAF

有害事象	投与群	初回発現時期（日）						
		全期間	1～7	8～14	15～21	22～28	29～42	43≤
傾眠	プラセボ群	4/177 (2.3%)	1/177 (0.6%)	2/174 (1.1%)	0/164	1/155 (0.6%)	0/148	0/143
	FK949E 300 mg 群	80/179 (44.7%)	62/179 (34.6%)	7/176 (4.0%)	6/169 (3.6%)	2/162 (1.2%)	3/154 (1.9%)	0/145
口渇	プラセボ群	5/177 (2.8%)	2/177 (1.1%)	0/174	2/164 (1.2%)	1/155 (0.6%)	0/148	0/143
	FK949E 300 mg 群	50/179 (27.9%)	40/179 (22.3%)	7/176 (4.0%)	0/169	2/162 (1.2%)	0/154	1/145 (0.7%)

発現例数／評価例数（発現率）
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.7.1

死亡

治療 I 期の投与期間中の死亡例の一覧を表 2.7.6.13-24 に示した。死亡例はプラセボ群で 1 例（自殺既遂）みられた。本患者は 57 歳男性であり，Day 11 の朝に自宅屋外にて首つりの状態で発見された。治験担当医師は，治験参加に際し前治療薬（リーマス，ジプレキサ）を中止したため原疾患が徐々に悪化し，治療期用治験薬の効果の発揮前に本事象が発現したと考え，治験薬との関連性は否定できると判断した。死亡例の叙述を CL-0021 総括報告書（5.3.5.1-1.1）別添 1 に示した。

表 2.7.6.13-24　死亡例の一覧（治療 I 期）：SAF

症例番号	投与群	性別 年齢	治験薬の投与期間	有害事象名 (PT) [a]	発現日（試験日 [b]）	終了日（試験日 [b]）	程度/重篤度	治験薬との関連性	治験薬の処置	その他の処置
P06603	プラセボ群	男性 57 歳	治療 I 期：2014-08-01～2014-08-06（6 日間）	自殺既遂	2014-08-11（11）	2014-08-11（11）	重度/死亡	否定できる	中止	なし

a：MedDRA/J version 18.0
b：治療 I 期用治験薬の初回服薬日からの日数
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Appendix A13.2.4.1.1，Appendix A13.2.5.1.1，Appendix A13.2.7.3

治療 I 期開始前の死亡例は 1 例（自殺既遂）であった。本患者は 27 歳女性であり，前観察期用治験薬（プラセボ）の投与前に同意撤回のため治験中止となり，その後，手持ち薬剤の過量投与

により死亡した。治験担当医師は，前観察期用治験薬（プラセボ）の投与前に発現した事象であることから，治験薬との関連性は判断しなかった。治療 I 期中止後の死亡例の一覧を表 2.7.6.13-25 に示した。治療 I 期中止後の死亡例はプラセボ群の 1 例（自殺既遂）でみられた。本患者は 35 歳男性であり，治療 I 期用治験薬の投与開始後，除外基準の抵触が判明したため治験中止となった。その後，Day 72 に首吊りにより死亡に至った。治験担当医師は，自殺既遂は治験薬投与中止後に生じた焦燥感が悪化して発現したと考えられること，治療 I 期用治験薬服薬終了後 2 カ月以上経過してからの発現であることから，治験薬との関連性は否定できると判断した。これらの死亡例の叙述を CL-0021 総括報告書（5.3.5.1-1.1）別添 1 に示した。

表 2.7.6.13-25　死亡例の一覧（治療 I 期中止後）：SAF

症例番号	投与群	性別 年齢	治験薬の投与期間	有害事象名 (PT) [a]	発現日（試験日 [b]）	終了日（試験日 [b]）	重篤度	治験薬との関連性
P04407	プラセボ群	男性 35 歳	治療 I 期：2015-05-26～2015-06-02（8 日間）	自殺既遂	2015-08-05（72）[c]	2015-08-05（72）[c]	死亡 [c]	否定できる [c]

a：MedDRA/J version 18.1
b：治療 I 期用治験薬の初回服薬日からの日数
c：重篤な有害事象に関する報告書による情報
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Appendix A13.2.4.1.1，Appendix A13.2.5.1.1

重篤な有害事象

治療 I 期の投与期間中の死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.13-26 に示した。重篤な有害事象は，プラセボ群の 1 件（アナフィラキシー反応）及び FK949E 150 mg 群の 1 件（網膜剥離）であった。アナフィラキシー反応は回復し，網膜剥離は軽快が確認された。治験担当医師は，アナフィラキシー反応について，他の薬物（バレオン錠）との関連性が明らかであるため，治験薬との関連性は否定できると判断した。網膜剥離については，加齢によるものと考え，治験薬との関連性は否定できると判断した。これらの重篤な有害事象の叙述を CL-0021 総括報告書（5.3.5.1-1.1）別添 1 に示した。

表 2.7.6.13-26　重篤な有害事象の一覧（死亡例を除く，治療 I 期）：SAF

症例番号	投与群	性別 年齢	治験薬の投与期間	有害事象名 (PT) [a]	発現日（試験日 [b]）	終了日（試験日 [b]）	程度/重篤度	治験薬との関連性	治験薬の処置	その他の処置	転帰
P00508	プラセボ群	女性 49 歳	治療 I 期：2015-06-24～2015-08-18（56 日間）	アナフィラキシー反応	2015-07-31（38）	2015-08-03（41）	中等度/その他重篤	否定できる	変更なし	薬剤治療	回復
P08501	FK949E 150 mg 群	男性 48 歳	治療 I 期：2014-02-14～2014-04-09（55 日間）	網膜剥離	2014-04-09（55）	—	重度/入院・入院期間の延長	否定できる	中止	療法	軽快 [c]

a：MedDRA/J version 18.0
b：治療 I 期用治験薬の初回服薬日からの日数
c：重篤な有害事象に関する報告書による情報
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Appendix A13.2.4.1.1，Appendix A13.2.5.1.1，Appendix A13.2.7.4

治療 I 期開始前に発現した死亡以外の重篤な有害事象は，6 例に 8 件（過労，双極 1 型障害，うつ病，アナフィラキシー様反応，各種物質毒性，自殺企図，入院，続発性甲状腺機能低下症）発現した。続発性甲状腺機能低下症は軽快が確認され，それ以外の重篤な有害事象はいずれも回復した。双極 1 型障害については，前観察期用治験薬（プラセボ）の投与前に発現した事象であることから，治験薬との関連性は判断されなかったが，それ以外の重篤な有害事象はいずれも治験薬との関連性が否定された。治療 I 期の中止後に発現した死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.13-27 に示した。治療 I 期の中止後に発現した重篤な有害事象はプラセボ群の 1 例（軽躁），FK949E 300 mg 群の 3 例（入院，滑液嚢腫，不全流産）にみられた。重篤な有害事象はいずれも回復した。治験薬との関連性はいずれも否定された。これらの重篤な有害事象の叙述を CL-0021 総括報告書（5.3.5.1-1.1）別添 1 に示した。

表 2.7.6.13-27　重篤な有害事象の一覧（死亡例を除く，治療 I 期中止後）：SAF

症例番号	投与群	性別 年齢	治験薬の投与期間	有害事象名 (PT) [a]	発現日 （試験日 [b]）	終了日 （試験日 [b]）	重篤度	治験薬との関連性	転帰
P02701	プラセボ群	女性 27 歳	治療 I 期：2012-06-26～2012-08-19（55 日間）	軽躁	2012-09-04（71）[c]	2012-11-15（143）[c]	入院・入院期間の延長 [c]	否定できる [c]	回復 [c]
P03604	FK949E 300 mg 群	男性 57 歳	治療 I 期：2013-05-07～2013-06-02（27 日間）	入院	2013-06-10（35）[c]	2013-07-12（67）[c]	入院・入院期間の延長 [c]	否定できる [c]	回復 [c]
P09103	FK949E 300 mg 群	女性 36 歳	治療 I 期：2014-07-29～2014-09-07（41 日間）	滑液嚢腫 [d]	2014-08-28（31）	2014-09-09（43）[c]	入院・入院期間の延長 [c]	否定できる	回復 [c]
P09302	FK949E 300 mg 群	女性 37 歳	治療 I 期：2014-12-04～2014-12-09（6 日間）	不全流産	2014-12-11（8）[c]	2014-12-11（8）[c]	その他重篤 [c]	否定できる [c]	回復 [c]

a：MedDRA/J version 18.1
b：治療 I 期用治験薬の初回服薬日からの日数
c：重篤な有害事象に関する報告書による情報
d：MedDRA/J version 18.0
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Appendix A13.2.4.1.1，Appendix A13.2.5.1.1，Appendix A13.2.7.1

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.13-28 に示した。投与中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群 9.0%（16/177 例）及び FK949E 300 mg 群 15.1%（27/179 例）であり，プラセボ群と比べて FK949E 300 mg 群で高かった。FK949E 300 mg 群で最も多く発現した投与中止に至った有害事象は傾眠（6.7%）であった。プラセボ群で最も多く発現した投与中止に至った有害事象はうつ病（4.5%）であった。精神障害（SOC）に分類される投与中止に至った有害事象の発現率は，FK949E 300 mg 群（3.4%）に比べてプラセボ群（7.9%）が高かった。

なお，FK949E 150 mg 群では，投与中止に至った有害事象の発現率は 8.1%（6/74 例）であり，傾眠（5.4%）が最も多かった。

表 2.7.6.13-28　投与中止に至った有害事象（治療 I 期）：SAF

MedDRA/J version18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ群 (n=177)	FK949E 300 mg 群 (n=179)	FK949E 150 mg 群 (n=74)
投与中止に至った有害事象	16 (9.0%)	27 (15.1%)	6 (8.1%)
眼障害	0	0	1 (1.4%)
網膜剥離	0	0	1 (1.4%)
胃腸障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
便秘	0	1 (0.6%)	0
悪心	1 (0.6%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (2.2%)	0
倦怠感	0	4 (2.2%)	0
口渇	0	2 (1.1%)	0
感染症および寄生虫症	0	3 (1.7%)	0
膀胱炎	0	1 (0.6%)	0
胃腸炎	0	1 (0.6%)	0
副鼻腔炎	0	1 (0.6%)	0
臨床検査	1 (0.6%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.6%)	0
滑液嚢腫	0	1 (0.6%)	0
神経系障害	0	15 (8.4%)	4 (5.4%)
アカシジア	0	2 (1.1%)	1 (1.4%)
体位性めまい	0	1 (0.6%)	0
過眠症	0	1 (0.6%)	0
鎮静	0	1 (0.6%)	0
傾眠	0	12 (6.7%)	4 (5.4%)
精神障害	14 (7.9%)	6 (3.4%)	1 (1.4%)
双極 1 型障害	0	1 (0.6%)	0
自殺既遂	1 (0.6%)	0	0
うつ病	8 (4.5%)	3 (1.7%)	1 (1.4%)
軽躁	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0
自殺念慮	0	1 (0.6%)	0
自殺企図	2 (1.1%)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.4%)
喘息	0	0	1 (1.4%)
血管障害	0	1 (0.6%)	0
起立性低血圧	0	1 (0.6%)	0

発現例数（発現率）
FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.6.1

特に注目すべき有害事象

躁症状及び軽躁に関連する有害事象を表 2.7.6.13-29 に示した。躁症状及び軽躁に関連する有害事象の発現率はプラセボ群 2.3%（4/177 例）及び FK949E 300 mg 群 1.1%（2/179 例）であり，発現例数は少ないものの，FK949E 300 mg 群よりもプラセボ群の発現率が高かった。躁症状及び軽

躁に関連する有害事象で最も多く発現した事象は軽躁であり，その発現率はプラセボ群 2.3%及び FK949E 300 mg 群 0.6%であった。

なお，FK949E 150 mg 群の躁症状及び軽躁に関連する有害事象の発現率は 1.4%（1/74 例）であり，その内訳は双極 1 型障害の 1 例（1.4%）であった。

表 2.7.6.13-29　躁症状及び軽躁に関連する有害事象（治療 I 期）：SAF

MedDRA/J version18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ群 (n=177)	FK949E 300 mg 群 (n=179)	FK949E 150 mg 群 (n=74)
躁症状及び軽躁に関連する有害事象	4 (2.3%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
精神障害	4 (2.3%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
双極 1 型障害	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
軽躁	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0

発現例数（発現率）
FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.8.1.1

錐体外路症状に関連する有害事象を表 2.7.6.13-30 に示した。錐体外路症状に関連する有害事象の発現率はプラセボ群 4.0%（7/177 例）及び FK949E 300 mg 群 12.3%（22/179 例）であり，プラセボ群に比べ FK949E 300 mg 群の発現率が高かった。錐体外路症状に関連する有害事象で最も多く発現したのはアカシジアであり，その発現率はプラセボ群 2.3%，FK949E 300 mg 群 8.4%であった。

なお，FK949E 150 mg 群の錐体外路症状に関連する有害事象の発現率は 9.5%であり，すべてアカシジアであった。

表 2.7.6.13-30　錐体外路症状に関連する有害事象（治療 I 期）：SAF

MedDRA/J version18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ群 (n=177)	FK949E300 mg 群 (n=179)	FK949E150 mg 群 (n=74)
錐体外路症状に関連する有害事象	7 (4.0%)	22 (12.3%)	7 (9.5%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
筋痙縮	0	1 (0.6%)	0
筋骨格硬直	1 (0.6%)	0	0
神経系障害	6 (3.4%)	21 (11.7%)	7 (9.5%)
アカシジア	4 (2.3%)	15 (8.4%)	7 (9.5%)
運動緩慢	0	2 (1.1%)	0
構語障害	0	1 (0.6%)	0
ジスキネジア	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0
構音障害	0	1 (0.6%)	0
ジストニア	0	1 (0.6%)	0
錐体外路障害	1 (0.6%)	3 (1.7%)	0
会話障害	0	1 (0.6%)	0
振戦	0	1 (0.6%)	0

発現例数（発現率）
FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.9.1.1

自殺に関連する有害事象を表 2.7.6.13-31 に示した。自殺に関連する有害事象の発現率はプラセボ群 2.3%（4/177 例），FK949E 300 mg 群 2.2%（4/179 例）であり，プラセボ群と FK949E 300 mg 群で同程度であった。自殺に関連する有害事象の内訳は, FK949E 300 mg 群では自傷行動（1.1%），故意の自傷行為，自殺念慮（各 0.6%）であり，プラセボ群では自殺企図（1.1%），自殺既遂，故意の自傷行為（各 0.6%）であった。

なお，FK949E 150 mg 群では自殺に関連する有害事象の発現はなかった。

表 2.7.6.13-31　自殺に関連する有害事象（治療 I 期）：SAF

MedDRA/J version18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ群 (n=177)	FK949E 300 mg 群 (n=179)	FK949E 150 mg 群 (n=74)
自殺に関連する有害事象	**4 (2.3%)**	**4 (2.2%)**	**0**
精神障害	**4 (2.3%)**	**4 (2.2%)**	**0**
自殺既遂	1 (0.6%)	0	0
故意の自傷行為	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
自殺念慮	0	1 (0.6%)	0
自殺企図	2 (1.1%)	0	0
自傷行動	0	2 (1.1%)	0

発現例数（発現率）
FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.10.1.1

有害事象と治験薬の曝露又は他の因子との関係

有害事象の発現率について，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の要約を表 2.7.6.13-32 に示した。割り付け中止前後の有害事象の発現率は，プラセボ群でそれぞれ 51.4%（37/72 例）及び 41.9%（44/105 例），FK949E 300 mg 群でそれぞれ 84.9%（62/73 例），82.1%（87/106 例）であった。副作用では，割り付け中止前後の発現率はプラセボ群でそれぞれ 34.7%（25/72 例）及び 25.7%（27/105 例），FK949E 300 mg 群でそれぞれ 78.1%（57/73 例）及び 71.7%（76/106 例）であった。死亡例は割り付け中止後のプラセボ群の 1 例（1.0%）であり，重篤な有害事象は割り付け中止後のプラセボ群の 2 例（1.9%）であった。治験薬投与中止に至った有害事象の割り付け中止前後の発現率は, プラセボ群でそれぞれ 12.5%（9/72 例）及び 6.7%（7/105 例），FK949E 300 mg 群でそれぞれ 16.4%（12/73 例）及び 14.2%（15/106 例）であった。有害事象の各項目の発現率について，プラセボ群では概して割り付け中止前に比べて割り付け中止後で低く，FK949E 300 mg 群では割り付け中止前後で同程度であるという傾向はみられたが，全体的に FK949E 150 mg 群への割り付け中止前後で，有害事象の発現率に顕著な違いはなかった。

表 2.7.6.13-32　FK949E 150 mg 群への割り付け中止前後の有害事象の要約（治療 I 期）：SAF

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)	
	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数
有害事象	37 (51.4%)	66	62 (84.9%)	205	44 (41.9%)	89	87 (82.1%)	227
副作用	25 (34.7%)	39	57 (78.1%)	163	27 (25.7%)	49	76 (71.7%)	168
死亡	0	－	0	－	1 (1.0%)	－	0	－
重篤な有害事象	0	0	0	0	2 (1.9%)	2	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	9 (12.5%)	9	12 (16.4%)	16	7 (6.7%)	8	15 (14.2%)	19
治験薬投与中止に至った副作用	8 (11.1%)	8	10 (13.7%)	14	3 (2.9%)	4	13 (12.3%)	16

a：発現例数（発現率）
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.13.4

プラセボ群又は FK949E 300 mg 群で 5%以上の患者に発現した有害事象について，FK949E 150 mg 群への割り付け中止前後別に表 2.7.6.13-33 に示した。試験全体で最も多く発現した傾眠の割り付け中止前後の発現率は，プラセボ群でそれぞれ 1.4%及び 2.9%，FK949E 300 mg 群でそれぞれ 52.1%及び 39.6%であった。FK949E 300 mg 群では，傾眠の発現率が割り付け中止前に比べて割り付け中止後で低かったが，傾眠の発現率が他の有害事象よりも高いという特徴は割り付け中止前後で変わらなかった。また，傾眠に次いで多く発現した有害事象である口渇の発現率についても，傾眠と同様の傾向であった。

表 2.7.6.13-33　プラセボ群又は FK949E 300 mg 群で 5%以上の患者に発現した有害事象（FK949E 150 mg 群への割り付け中止前後別）（治療 I 期）：SAF

MedDRA/J version18.0 **器官別大分類** 基本語	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)
胃腸障害	12 (16.7%)	16 (21.9%)	10 (9.5%)	18 (17.0%)
便秘	2 (2.8%)	7 (9.6%)	1 (1.0%)	7 (6.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (8.3%)	31 (42.5%)	4 (3.8%)	30 (28.3%)
倦怠感	1 (1.4%)	7 (9.6%)	1 (1.0%)	9 (8.5%)
口渇	2 (2.8%)	26 (35.6%)	3 (2.9%)	24 (22.6%)
感染症および寄生虫症	10 (13.9%)	13 (17.8%)	12 (11.4%)	25 (23.6%)
鼻咽頭炎	9 (12.5%)	8 (11.0%)	10 (9.5%)	18 (17.0%)
臨床検査	8 (11.1%)	20 (27.4%)	8 (7.6%)	21 (19.8%)
血中プロラクチン増加	1 (1.4%)	8 (11.0%)	4 (3.8%)	5 (4.7%)
神経系障害	3 (4.2%)	43 (58.9%)	14 (13.3%)	52 (49.1%)
アカシジア	0	5 (6.8%)	4 (3.8%)	10 (9.4%)
傾眠	1 (1.4%)	38 (52.1%)	3 (2.9%)	42 (39.6%)
精神障害	8 (11.1%)	9 (12.3%)	12 (11.4%)	3 (2.8%)
うつ病	4 (5.6%)	2 (2.7%)	6 (5.7%)	2 (1.9%)

発現例数（発現率）
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.14.4.1

プラセボ群又は FK949E 300 mg 群で 5%以上の患者に発現した副作用について，FK949E 150 mg 群への割り付け中止前後別に表 2.7.6.13-34 に示した。試験全体で発現率の高かった傾眠及び口渇では，割り付け中止前後の発現率は上記の有害事象と同じであり，傾眠及び口渇の発現率が他の有害事象よりも高いという特徴は割り付け中止前後で変わらなかった。

表 2.7.6.13-34　プラセボ群又は FK949E 300 mg 群で 5%以上の患者に発現した副作用（FK949E 150 mg 群への割り付け中止前後別）（治療 I 期）：SAF

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	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)
胃腸障害	7 (9.7%)	16 (21.9%)	8 (7.6%)	15 (14.2%)
便秘	2 (2.8%)	7 (9.6%)	1 (1.0%)	7 (6.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.9%)	30 (41.1%)	4 (3.8%)	29 (27.4%)
倦怠感	1 (1.4%)	7 (9.6%)	1 (1.0%)	8 (7.5%)
口渇	2 (2.8%)	26 (35.6%)	3 (2.9%)	24 (22.6%)
臨床検査	5 (6.9%)	18 (24.7%)	6 (5.7%)	19 (17.9%)
血中プロラクチン増加	1 (1.4%)	6 (8.2%)	4 (3.8%)	5 (4.7%)
神経系障害	3 (4.2%)	42 (57.5%)	14 (13.3%)	51 (48.1%)
アカシジア	0	5 (6.8%)	4 (3.8%)	10 (9.4%)
傾眠	1 (1.4%)	38 (52.1%)	3 (2.9%)	42 (39.6%)

発現例数（発現率）
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.14.4.2

有害事象の発現率について，性別，年齢及び診断名を因子としたサブグループ解析の結果を表 2.7.6.13-35 に示した。プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれも，すべてのサブグループ因子で有害事象の発現率に明らかな違いはなかった。

表 2.7.6.13-35　サブグループ因子別の有害事象発現率（治療 I 期）：SAF

サブグループ		プラセボ群	FK949E 300 mg 群	FK949E 150 mg 群
性別	男性	32/76 (42.1%)	69/86 (80.2%)	24/37 (64.9%)
	女性	49/101 (48.5%)	80/93 (86.0%)	31/37 (83.8%)
年齢	≤40	51/102 (50.0%)	85/103 (82.5%)	26/35 (74.3%)
	40≤	30/75 (40.0%)	64/76 (84.2%)	29/39 (74.4%)
診断名	双極 I 型障害	27/51 (52.9%)	41/51 (80.4%)	19/22 (86.4%)
	双極 II 型障害	54/126 (42.9%)	108/128 (84.4%)	36/52 (69.2%)

発現例数／評価例数（発現率）
FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.1.13.1，Table A12.6.1.13.2，Table A12.6.1.13.3

2.7.6.13.7.1.2 臨床検査値

血液学的検査の各項目の平均値について，特に問題となる変動はみられなかった。

血液生化学検査については，プラセボ群，FK949E 300 mg 群及び FK949E 150 mg 群のいずれかで 5%以上の患者に発現した有害事象として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，血中プロラクチン増加があり（表 2.7.6.13-20），これらの検査項目の平均値の推移を検討した。血中クレアチンホスホキナーゼ及び血中プロラクチンでは，プラセボ群に比べて FK949E 300 mg 群では増加方向の変動がみられた。治療 I 期最終時のベースラインからの変化量は，血中クレアチンホスホキナーゼでは，プラセボ群の 0.7 U/L に対し FK949E 300 mg 群 62.3 U/L であり，血中プロラクチンでは，プラセボ群の 0.375 ng/mL に対し FK949E 300 mg 群 1.877 ng/mL であった。これら以外の検査項目では，明らかな変動はみられなかった。

なお，FK949E 150 mg 群での平均値の推移について，血中クレアチンホスホキナーゼ及び血中プロラクチンでは，プラセボ群に比べて増加方向の変動がみられた。治療 I 期最終時のベースラインからの変化量は，血中クレアチンホスホキナーゼでは 128.7 U/L であり，血中プロラクチンでは，1.256 ng/mL であった。これら以外の検査項目では，明らかな変動はみられなかった。

尿検査については，尿蛋白で治療 I 期開始後に異常値（++）が認められた患者はプラセボ群のみであり，2 例が有害事象（尿中蛋白陽性）とされた。FK949E 300 mg 群では異常値はなかった。尿糖では，治療 I 期開始後に異常値（++又は+++）がみられた患者は，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群ともに認められ，このうち FK949E 300 mg 群の 1 例が有害事象（尿中ブドウ糖陽性）とされた。尿ウロビリノーゲンでは治療 I 期開始後に異常値（−, ++又は+++）が認められた患者はなかった。なお，FK949E 150 mg 群では，尿糖で治療期開始後に異常値（++又は+++）が 1 例に認められ，有害事象（尿中ブドウ糖陽性）とされた。

2.7.6.13.7.1.3 バイタルサイン・体重

バイタルサインのベースライン（0 週）からの変化量を表 2.7.6.13-36 に示した。収縮期血圧及び拡張期血圧については，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれも治療 I 期最終時までに明らかな変動はなかった。脈拍数については，FK949E 300 mg 群で増加する傾向がみられた。

なお，FK949E 150 mg 群では，治療 I 期最終時までにバイタルサインの明らかな変動はなく，脈拍数で増加する傾向がみられた。

体重については，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，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群でそれぞれ−0.54（1.96）kg 及び 0.92（2.35）kg であり，FK949E 300 mg 群では若干増加する傾向がみられた。

なお，FK949E 150 mg 群では，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 0.45（2.27）kg であり，明らかな変動はなかった。

表 2.7.6.13-36　バイタルサインのベースラインからの変化量（治療 I 期）：SAF

項目	評価時期	プラセボ群			FK949E 300 mg 群			FK949E 150 mg 群		
		n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD
収縮期血圧（mmHg）	1 週時	177	−1.3	9.4	179	−0.7	10.6	74	0	10.3
	2 週時	165	−2.2	11.0	162	−3.1	11.8	72	0.5	10.8
	3 週時	158	−2.1	11.0	157	−0.9	11.6	67	−1.0	10.2
	4 週時	146	−0.1	10.0	150	−3.5	11.4	66	−0.5	9.7
	6 週時	144	−0.3	10.1	147	−1.1	12.2	62	0.7	11.3
	8 週時	135	−1.3	10.3	138	−1.4	10.8	60	−0.6	12.9
	治療 I 期最終時	177	−1.8	11.3	179	−1.8	11.6	74	−0.2	12.6
拡張期血圧（mmHg）	1 週時	177	−0.8	8.2	179	1.7	8.2	74	−1.2	9.2
	2 週時	165	−1.0	9.2	162	0.1	9.5	72	−0.9	9.2
	3 週時	158	−1.4	8.7	157	1.3	9.2	67	−2.1	8.3
	4 週時	146	−0.5	8.5	150	0.5	9.6	66	0.1	9.6
	6 週時	144	−0.2	10.1	147	0.8	9.8	62	0.4	8.5
	8 週時	135	−0.8	8.6	138	0.3	10.0	60	−1.7	9.5
	治療 I 期最終時	177	−0.8	8.8	179	0.5	9.8	74	−2.0	10.5
脈拍数（/分）	1 週時	177	1.7	10.3	179	6.9	11.9	74	7.1	11.5
	2 週時	165	2.1	12.6	162	8.1	12.8	72	7.9	10.3
	3 週時	158	1.7	11.5	157	9.5	11.7	67	8.1	11.6
	4 週時	146	1.7	11.3	150	7.3	11.8	66	7.3	10.9
	6 週時	144	3.1	12.2	147	9.5	12.2	62	6.6	12.8
	8 週時	135	2.5	10.6	138	7.4	12.5	60	4.1	10.5
	治療 I 期最終時	177	1.9	11.6	179	6.9	12.2	74	4.7	10.5

FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.3.1

2.7.6.13.7.1.4 心電図

12 誘導心電図

臨床的に重要な異常は，FK949E 300 mg 群の 2 例にみられた。このうち 1 例では，前観察期に臨床的に重要な異常（右軸偏位，I 度房室ブロック）がみられており，治療期 8 週でも同じ所見（右軸偏位，I 度房室ブロック）が認められた。もう 1 例では，前観察期及び治療期開始時に臨床的に重要でない異常（I 度房室ブロック）がみられていたが，治療期 8 週に臨床的に重要な異常（心房粗動）が認められ，軽度の有害事象と判断された。

QT/QTc 評価

QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量を表 2.7.6.13-37 に示した。治療 I 期最終時の QTc（Fridericia）の変化量の平均値（SD）は，プラセボ群で 1.8（12.9）msec，FK949E 300 mg 群で 0.6（11.8）msec であり，プラセボ群に比べ FK949E 300 mg 群の変化量は小さかった。QTc（Framingham）でも同様の傾向がみられたが，QTc（Bazett）ではプラセボ群に比べ FK949E 300 mg 群の変化量が大きかった。

なお，FK949E 150 mg 群では，治療 I 期最終時の QTc（Fridericia）の変化量の平均値（SD）は −0.6（11.6）msec であった。

表 2.7.6.13-37　QT/QTc のベースラインからの変化量（治療 I 期）：SAF

項目	評価時期	プラセボ群			FK949E 300 mg 群			FK949E 150mg 群		
		n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD
QT (msec)	8 週時	135	−2.5	20.3	139	−11.6	21.6	60	−8.5	19.6
	治療 I 期最終時	171	−0.9	21.2	168	−11.2	21.5	71	−8.0	19.4
QTc(Fridericia) (msec)	8 週時	135	1.0	12.8	139	1.4	11.7	60	−1.2	11.5
	治療 I 期最終時	171	1.8	12.9	168	0.6	11.8	71	−0.6	11.6
QTc(Bazett) (msec)	8 週時	135	2.8	16.2	139	8.6	16.7	60	2.5	15.1
	治療 I 期最終時	171	3.1	15.8	168	7.1	16.6	71	3.3	16.0
QTc(Framingham) (msec)	8 週時	135	1.4	12.6	139	1.7	11.4	60	−0.1	11.5
	治療 I 期最終時	171	2.1	12.8	168	0.9	11.4	71	0.3	11.4

FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.6.1

QTc（Fridericia）の実測値について，各測定時点で原則 3 回測定したうちの最大値の分布を表 2.7.6.13-38 に示した。プラセボ群及び FK949E 300 mg 群では，前観察期及び治療期開始時を含むすべての評価時期で 480 msec を超えた患者はなかった。QTc（Framingham）の分布も同様の結果であった。QTc（Bazett）では，480 msec を超えた患者は，前観察期でプラセボ群 2 例（1.1%），FK949E 300 mg 群 0 例，治療期開始時でプラセボ群 3 例（1.7%），FK949E 300 mg 群 0 例であり，治療 I 期最終時ではプラセボ群 0 例，FK949E 300 mg 群 1 例（0.6%）であった。

なお，FK949E 150 mg 群では，QTc（Fridericia）の実測値が 480 msec を超えた患者は 8 週時及び治療 I 期最終時に各 1 例（1.7%及び 1.4%）みられ，QTc（Bazett）では，治療期開始時に 480 msec を超えた患者が 2 例（2.7%），500 msec を超えた患者が 1 例（1.4%）みられ，8 週時及び治療 I 期最終時に 480 msec を超えた患者が各 1 例（それぞれ 1.7%及び 1.4%）みられた。

表 2.7.6.13-38　QTc（Fridericia）の実測値（治療 I 期）：SAF

評価時期	QTc（Fridericia）の実測値の最大値（msec）	プラセボ群 (n=177)	FK949E 300 mg 群 (n=179)	FK949E 150 mg 群 (n=74)
前観察期	n	177	178	74
	≤450	172 (97.2%)	175 (98.3%)	73 (98.6%)
	450<	5 (2.8%)	3 (1.7%)	1 (1.4%)
	480<	0	0	0
	500<	0	0	0
治療期開始時	n	176	178	73
	≤450	170 (96.6%)	177 (99.4%)	70 (95.9%)
	450<	6 (3.4%)	1 (0.6%)	3 (4.1%)
	480<	0	0	0
	500<	0	0	0
8 週時	n	136	139	60
	≤450	132 (97.1%)	138 (99.3%)	58 (96.7%)
	450<	4 (2.9%)	1 (0.7%)	2 (3.3%)
	480<	0	0	1 (1.7%)
	500<	0	0	0
治療 I 期最終時	n	172	168	72
	≤450	167 (97.1%)	167 (99.4%)	70 (97.2%)
	450<	5 (2.9%)	1 (0.6%)	2 (2.8%)
	480<	0	0	1 (1.4%)
	500<	0	0	0

例数（割合）
FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.6.2.1

QTc（Fridericia）のベースライン（原則 3 回測定の平均値）からの各時点（原則 3 回測定の最大値）の変化量の分布を表 2.7.6.13-39 に示した。プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれも，QTc（Fridericia）のベースラインからの各時点の変化量が 30 msec 以下の患者がほとんどであった。30 msec を超えた患者は，治療 I 期最終時でプラセボ群 10 例（5.8%），FK949E 300 mg 群 7 例（4.2%）であった。60 msec を超えた患者はなかった。QTc（Framingham）の分布も同様の結果であった。QTc（Bazett）では，60 msec を超える患者が治療 I 期最終時でプラセボ群及び FK949E 300 mg 群の各 1 例（各 0.6%）に認められた。

なお，FK949E 150 mg 群では，QTc（Fridericia）のベースラインからの各時点の変化量が 30 msec 以下の患者がほとんどであり，30 msec を超えた患者は，治療 I 期最終時で 2 例（2.8%）であった。60 msec を超えた患者はなかった。QTc（Framingham）の分布も同様の結果であった。QTc（Bazett）では，60 msec を超える患者はなかった。

表 2.7.6.13-39　QTc（Fridericia）の変化量（治療 I 期）：SAF

評価時期	QTc（Fridericia）の変化量の最大値（msec）	プラセボ群 (n=177)	FK949E 300 mg 群 (n=179)	FK949E 150 mg 群 (n=74)
8 週時	n	135	139	60
	≤30	127 (94.1%)	134 (96.4%)	58 (96.7%)
	30<	8 (5.9%)	5 (3.6%)	2 (3.3%)
	60<	0	0	0
治療 I 期最終時	n	171	168	71
	≤30	161 (94.2%)	161 (95.8%)	69 (97.2%)
	30<	10 (5.8%)	7 (4.2%)	2 (2.8%)
	60<	0	0	0

例数（割合）
FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table A12.6.6.2.2

2.7.6.13.7.1.5 妊娠

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

2.7.6.13.7.1.6 安全性に関連する他の観察項目

DIEPSS

DIEPSS 合計スコア，パーキンソニズム及び概括重症度の平均値について，プラセボ群及び FK949E 300 mg 群のいずれもベースラインでスコア 0 の患者がほとんどであり，治療 I 期最終時でほとんど変化がなく，プラセボ群と FK949E 300 mg 群の間で大きな違いはなかった。

なお，FK949E 150 mg 群でもベースラインから治療 I 期最終時までほとんど変化がなかった。

YMRS

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

なお，FK949E 150 mg 群では，YMRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインで 2.7（2.3），治療 I 期最終時で 1.1（1.7）であり，悪化はみられなかった。

C-SSRS

プラセボ群及び FK949E 300 mg 群について，5 段階の自殺念慮のうち，最も程度の高い段階（5.積極的な自殺念慮-具体的な計画および実行する意思あり）が「あり」の患者は，ベースライン（過去 6 カ月）及び治療 I 期最終時ともにプラセボ群の 1 例のみであった。また，最も程度の低い段階（1.死んでしまいたいという願望）では，ベースラインで自殺念慮「あり」の割合は，プラセ

ボ群 35.0%，FK949E 300 mg 群 40.8%であり，治療 I 期最終時はプラセボ群 18.5%，FK949E 300 mg 群 14.8%であった。自殺行動については，自殺行動（自殺企図）及び自殺行動（自殺行動）の各項目で治療 I 期最終時にプラセボ群の 2 例（1.2%）が「あり」となった。また，自殺行動（自殺の意図を伴わない自傷行為がみられましたか？）が「あり」の割合はベースラインでプラセボ群 3.4%，FK949E 300 mg 群 2.8%であり，治療 I 期最終時でプラセボ群 0.6%，FK949E 300 mg 群 1.1%であった。

なお, FK949E 150 mg 群では, 自殺念慮の最も程度の低い段階（1.死んでしまいたいという願望）は，ベースラインで「あり」の割合が 45.9%であり，治療 I 期最終時は 11.0%であった。自殺行動の各項目については，治療 I 期開始後のいずれの時点でも「あり」の患者はいなかった。

2.7.6.13.7.2 治療 I 期と治療 II 期を併せた解析

2.7.6.13.7.2.1 有害事象

有害事象の要約

治療期（治療 I 期及び治療 II 期）の FK949E 投与開始後に発現した有害事象の発現状況を表 2.7.6.13-40 に示した。

300 mg+FK949E 投与例では，有害事象の発現率は 95.5%（171/179 例），副作用の発現率は 88.8%（159/179 例）であった。死亡例はなく，重篤な有害事象は 5 例（2.8%，脊椎圧迫骨折，躁病，虫垂炎，心房粗動の各 1 例，喘息及び意識変容状態の 1 例）に発現した。中止に至った有害事象の発現率は 28.5%（51/179 例）であった。有害事象の程度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，重度の有害事象は 2 例 3 件（躁病の 1 例，喘息及び意識変容状態の 1 例）であり，いずれも重篤な有害事象であった。

プラセボ+FK949E 投与例では, 有害事象の発現率は 91.7%（110/120 例）, 副作用の発現率は 83.3%（100/120 例）であった。死亡例はなく，重篤な有害事象は 1 例（0.8%，意識消失及び自殺企図）に発現した。中止に至った有害事象の発現率は 12.5%（15/120 例）であった。有害事象の程度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，重度の有害事象は 1 例 2 件（自殺企図，自殺念慮）であった。

なお，150 mg+FK949E 投与例の結果については，治療 I 期で 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）。150 mg+FK949E 投与例では，有害事象の発現率は 85.1%（63/74 例），副作用の発現率は 81.1%（60/74 例）であった。死亡例はなく，重篤な有害事象は 4 例（5.4%，各種物質毒性及び自殺企図の 1 例，自殺企図，横紋筋融解症，網膜剥離の各 1 例）に発現した。中止に至った有害事象の発現率は 20.3%（15/74 例）であった。有害事象の程度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，重度の有害事象は横紋筋融解症 1 件，網膜剥離 1 件（いずれも重篤な有害事象）であった。

表 2.7.6.13-40　有害事象の要約（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：SAF

項目	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)		300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)		150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)	
	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数
有害事象	110 (91.7%)	428	171 (95.5%)	845	63 (85.1%)	407
副作用	100 (83.3%)	273	159 (88.8%)	559	60 (81.1%)	219
死亡	0	－	0	－	0	－
重篤な有害事象	1 (0.8%)	2	5 (2.8%)	6	4 (5.4%)	5
重篤な副作用	0	0	2 (1.1%)	2	2 (2.7%)	2
治験薬投与中止に至った有害事象	15 (12.5%)	21	51 (28.5%)	64	15 (20.3%)	18
治験薬投与中止に至った副作用	13 (10.8%)	18	39 (21.8%)	49	11 (14.9%)	13

a：発現例数（発現率）
150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。また，プラセボ+FK949E 投与例は治療期 12 週からの集計とし，
300 mg+FK949E 投与例及び 150 mg+FK949E 投与例は治療期 0 週からの集計とした。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.1

300 mg+FK949E 投与例，プラセボ+FK949E 投与例及び 150 mg+FK949E 投与例のいずれかに発現したすべての有害事象を表 2.7.6.13-41 に示した。

300 mg+FK949E 投与例で最も多く発現した有害事象は傾眠（54.2%）であり，次いで鼻咽頭炎（32.4%），口渇（28.5%）であった。このほかに，発現率が 10%以上の有害事象は倦怠感（12.3%），便秘（11.7%），血中プロラクチン増加（11.7%），アカシジア（11.7%），体重増加（10.6%）であった。プラセボ+FK949E 投与例で最も多く発現した有害事象は傾眠（49.2%）であり，次いで鼻咽頭炎（33.3%）であった。このほかに，発現率が 10%以上の有害事象は体重増加（15.8%），口渇（14.2%），食欲亢進（10.8%），倦怠感（10.0%）であった。

なお，150 mg+FK949E 投与例で最も多く発現した有害事象は鼻咽頭炎（48.6%）であり，次いで傾眠（45.9%），便秘（21.6%），口渇（16.2%）であった。

表 2.7.6.13-41　すべての有害事象（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：SAF

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)
すべての有害事象	110 (91.7%)	171 (95.5%)	63 (85.1%)
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (2.7%)
貧血	0	0	1 (1.4%)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (1.4%)
心臓障害	10 (8.3%)	6 (3.4%)	4 (5.4%)
心房粗動	0	1 (0.6%)	0
動悸	2 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (4.1%)
洞性頻脈	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
上室性期外収縮	1 (0.8%)	0	0
頻脈	6 (5.0%)	3 (1.7%)	1 (1.4%)
先天性，家族性および遺伝性障害	0	1 (0.6%)	0
歯牙形成不全	0	1 (0.6%)	0
耳および迷路障害	4 (3.3%)	1 (0.6%)	4 (5.4%)
耳鳴	1 (0.8%)	0	0
回転性めまい	2 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (4.1%)
耳そう痒症	0	0	1 (1.4%)
突発性難聴	1 (0.8%)	0	0
内分泌障害	2 (1.7%)	6 (3.4%)	0
高プロラクチン血症	2 (1.7%)	4 (2.2%)	0
甲状腺機能亢進症	0	1 (0.6%)	0
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (0.6%)	0
眼障害	1 (0.8%)	3 (1.7%)	2 (2.7%)
眼精疲労	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
霰粒腫	0	1 (0.6%)	0
眼乾燥	0	0	1 (1.4%)
網膜剥離	0	0	1 (1.4%)
視力障害	0	1 (0.6%)	0
胃腸障害	32 (26.7%)	63 (35.2%)	36 (48.6%)
腹部不快感	7 (5.8%)	4 (2.2%)	3 (4.1%)
腹部膨満	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
腹痛	2 (1.7%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
下腹部痛	0	1 (0.6%)	0
上腹部痛	2 (1.7%)	7 (3.9%)	4 (5.4%)
裂肛	0	0	1 (1.4%)
口唇炎	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
便秘	6 (5.0%)	21 (11.7%)	16 (21.6%)
齲歯	4 (3.3%)	4 (2.2%)	5 (6.8%)
下痢	3 (2.5%)	7 (3.9%)	6 (8.1%)
口内乾燥	0	5 (2.8%)	0
消化不良	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
腸炎	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
便失禁	0	1 (0.6%)	0
胃炎	1 (0.8%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
胃食道逆流性疾患	0	2 (1.1%)	0
胃十二指腸潰瘍	0	1 (0.6%)	0
胃腸障害	0	1 (0.6%)	0
舌痛	0	1 (0.6%)	0

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)
痔核	1 (0.8%)	0	0
悪心	5 (4.2%)	10 (5.6%)	6 (8.1%)
食道炎	0	1 (0.6%)	0
歯周病	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
流涎過多	0	1 (0.6%)	0
歯の知覚過敏	0	1 (0.6%)	0
口内炎	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
歯痛	0	2 (1.1%)	1 (1.4%)
嘔吐	0	5 (2.8%)	7 (9.5%)
下部消化管出血	0	0	1 (1.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (23.3%)	71 (39.7%)	17 (23.0%)
無力症	2 (1.7%)	1 (0.6%)	0
胸部不快感	0	0	1 (1.4%)
悪寒	0	2 (1.1%)	0
不快感	0	1 (0.6%)	0
薬物相互作用	1 (0.8%)	0	0
薬剤離脱症候群	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0
疲労	0	1 (0.6%)	0
熱感	1 (0.8%)	0	0
歩行障害	0	0	1 (1.4%)
注射部位疼痛	0	1 (0.6%)	0
倦怠感	12 (10.0%)	22 (12.3%)	6 (8.1%)
末梢性浮腫	0	2 (1.1%)	0
疼痛	0	1 (0.6%)	0
発熱	1 (0.8%)	2 (1.1%)	2 (2.7%)
口渇	17 (14.2%)	51 (28.5%)	12 (16.2%)
医療機器不具合	1 (0.8%)	0	0
炎症	0	1 (0.6%)	0
肝胆道系障害	0	4 (2.2%)	3 (4.1%)
胆石症	0	1 (0.6%)	0
肝嚢胞	0	1 (0.6%)	0
肝機能異常	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
脂肪肝	0	2 (1.1%)	1 (1.4%)
肝障害	0	0	1 (1.4%)
免疫系障害	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0
季節性アレルギー	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0
感染症および寄生虫症	52 (43.3%)	79 (44.1%)	41 (55.4%)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.6%)	0
急性扁桃炎	1 (0.8%)	0	2 (2.7%)
虫垂炎	0	1 (0.6%)	0
気管支炎	0	4 (2.2%)	0
蜂巣炎	0	0	1 (1.4%)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.6%)	0
膀胱炎	3 (2.5%)	1 (0.6%)	1 (1.4%)
感染性皮膚炎	0	1 (0.6%)	0
毛包炎	0	0	1 (1.4%)
せつ	0	1 (0.6%)	0
胃腸炎	3 (2.5%)	9 (5.0%)	1 (1.4%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
歯肉炎	0	1 (0.6%)	0
帯状疱疹	0	1 (0.6%)	0

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)
麦粒腫	0	1 (0.6%)	0
インフルエンザ	1 (0.8%)	2 (1.1%)	4 (5.4%)
肺膿瘍	0	0	1 (1.4%)
鼻咽頭炎	40 (33.3%)	58 (32.4%)	36 (48.6%)
口腔カンジダ症	1 (0.8%)	0	0
外耳炎	0	2 (1.1%)	0
中耳炎	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0
急性中耳炎	0	1 (0.6%)	0
爪囲炎	0	1 (0.6%)	0
耳下腺炎	0	0	1 (1.4%)
歯冠周囲炎	1 (0.8%)	3 (1.7%)	1 (1.4%)
歯周炎	1 (0.8%)	0	0
咽頭炎	3 (2.5%)	1 (0.6%)	2 (2.7%)
腎盂腎炎	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
鼻炎	1 (0.8%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
副鼻腔炎	0	2 (1.1%)	1 (1.4%)
扁桃周囲炎	0	1 (0.6%)	0
感染性腸炎	0	2 (1.1%)	0
白癬感染	0	0	1 (1.4%)
細菌性肺炎	1 (0.8%)	0	0
細菌性胃腸炎	0	1 (0.6%)	0
ウイルス性腸炎	0	0	1 (1.4%)
梅毒	0	1 (0.6%)	0
細菌性膣炎	0	0	1 (1.4%)
口腔ヘルペス	2 (1.7%)	3 (1.7%)	2 (2.7%)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.6%)	0
傷害，中毒および処置合併症	2 (1.7%)	13 (7.3%)	4 (5.4%)
節足動物刺傷	0	1 (0.6%)	0
脳振盪	0	2 (1.1%)	1 (1.4%)
転倒	1 (0.8%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
損傷	0	0	1 (1.4%)
裂傷	0	0	1 (1.4%)
靭帯捻挫	0	5 (2.8%)	1 (1.4%)
過量投与	0	1 (0.6%)	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (0.6%)	0
擦過傷	0	0	1 (1.4%)
肉離れ	1 (0.8%)	0	0
挫傷	0	1 (0.6%)	2 (2.7%)
創傷	0	4 (2.2%)	0
熱傷	0	1 (0.6%)	0
熱中症	0	1 (0.6%)	0
爪損傷	0	0	1 (1.4%)
各種物質毒性	0	0	1 (1.4%)
臨床検査	39 (32.5%)	75 (41.9%)	26 (35.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.7%)	13 (7.3%)	5 (6.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.5%)	5 (2.8%)	5 (6.8%)
血中ビリルビン増加	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (6.7%)	13 (7.3%)	9 (12.2%)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.6%)	2 (2.7%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0
血中カリウム増加	0	1 (0.6%)	0

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)
血圧低下	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
血圧上昇	0	0	2 (2.7%)
血中プロラクチン増加	5 (4.2%)	21 (11.7%)	6 (8.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	2 (1.1%)	3 (4.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.8%)	5 (2.8%)	1 (1.4%)
血中トリグリセリド増加	3 (2.5%)	9 (5.0%)	6 (8.1%)
血中尿酸増加	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
心電図 QT 延長	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
フルクトサミン減少	0	1 (0.6%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.5%)	4 (2.2%)	3 (4.1%)
尿中ブドウ糖陽性	0	2 (1.1%)	1 (1.4%)
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.6%)	0
心拍数増加	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
脂質異常	0	0	1 (1.4%)
肝機能検査異常	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.6%)	0
トリヨードチロニン増加	0	0	1 (1.4%)
体重減少	0	2 (1.1%)	0
体重増加	19 (15.8%)	19 (10.6%)	5 (6.8%)
白血球数減少	0	3 (1.7%)	1 (1.4%)
白血球数増加	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.4%)
尿中蛋白陽性	2 (1.7%)	0	0
遊離トリヨードチロニン増加	1 (0.8%)	0	2 (2.7%)
遊離トリヨードチロニン減少	0	1 (0.6%)	0
遊離サイロキシン減少	0	2 (1.1%)	0
遊離サイロキシン増加	1 (0.8%)	0	0
代謝および栄養障害	17 (14.2%)	16 (8.9%)	6 (8.1%)
脱水	1 (0.8%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
過食	1 (0.8%)	3 (1.7%)	1 (1.4%)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (1.4%)
高尿酸血症	1 (0.8%)	0	0
食欲亢進	13 (10.8%)	6 (3.4%)	2 (2.7%)
食物渇望	0	1 (0.6%)	0
脂質異常症	0	1 (0.6%)	0
食欲減退	2 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (2.7%)
高脂血症	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.4%)
筋骨格系および結合組織障害	11 (9.2%)	26 (14.5%)	9 (12.2%)
関節痛	1 (0.8%)	4 (2.2%)	2 (2.7%)
背部痛	6 (5.0%)	8 (4.5%)	2 (2.7%)
筋膜炎	0	0	1 (1.4%)
関節硬直	0	1 (0.6%)	0
筋痙縮	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0
筋骨格痛	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
筋肉痛	1 (0.8%)	5 (2.8%)	1 (1.4%)
変形性関節症	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
四肢痛	1 (0.8%)	0	0
関節周囲炎	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
横紋筋融解症	0	0	1 (1.4%)
変形性脊椎症	0	0	1 (1.4%)
滑液嚢腫	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
顎関節症候群	0	0	1 (1.4%)

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)
腱鞘炎	0	0	1 (1.4%)
筋肉疲労	0	1 (0.6%)	0
筋骨格硬直	2 (1.7%)	3 (1.7%)	1 (1.4%)
筋骨格不快感	1 (0.8%)	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.6%)	0
真珠腫	0	1 (0.6%)	0
神経系障害	72 (60.0%)	115 (64.2%)	40 (54.1%)
アカシジア	9 (7.5%)	21 (11.7%)	9 (12.2%)
意識変容状態	0	2 (1.1%)	0
健忘	0	1 (0.6%)	0
前向性健忘	0	0	1 (1.4%)
抗コリン作動性症候群	0	0	1 (1.4%)
自律神経失調	0	0	2 (2.7%)
運動緩慢	3 (2.5%)	2 (1.1%)	0
頚腕症候群	1 (0.8%)	0	0
注意力障害	0	2 (1.1%)	0
浮動性めまい	3 (2.5%)	7 (3.9%)	9 (12.2%)
体位性めまい	3 (2.5%)	9 (5.0%)	0
構語障害	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0
味覚異常	0	3 (1.7%)	1 (1.4%)
ジスキネジア	0	2 (1.1%)	0
構音障害	0	1 (0.6%)	0
ジストニア	4 (3.3%)	3 (1.7%)	0
錐体外路障害	0	3 (1.7%)	0
頭痛	7 (5.8%)	12 (6.7%)	5 (6.8%)
過眠症	0	3 (1.7%)	0
感覚鈍麻	3 (2.5%)	4 (2.2%)	0
意識消失	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
片頭痛	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.8%)	0	0
坐骨神経痛	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
鎮静	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0
傾眠	59 (49.2%)	97 (54.2%)	34 (45.9%)
会話障害	0	1 (0.6%)	0
緊張性頭痛	0	0	1 (1.4%)
振戦	0	2 (1.1%)	0
肋間神経痛	1 (0.8%)	0	0
肘部管症候群	0	1 (0.6%)	0
ミオトニー	1 (0.8%)	0	0
精神障害	9 (7.5%)	29 (16.2%)	9 (12.2%)
双極 1 型障害	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
譫妄	0	1 (0.6%)	0
うつ病	2 (1.7%)	8 (4.5%)	5 (6.8%)
失見当識	0	1 (0.6%)	0
軽躁	1 (0.8%)	5 (2.8%)	0
初期不眠症	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
不眠症	2 (1.7%)	6 (3.4%)	1 (1.4%)
故意の自傷行為	0	2 (1.1%)	1 (1.4%)
易刺激性	1 (0.8%)	0	0
躁病	0	1 (0.6%)	0

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)
睡眠障害	1 (0.8%)	0	0
夢遊症	1 (0.8%)	0	0
自殺念慮	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0
自殺企図	2 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (2.7%)
離脱症候群	1 (0.8%)	3 (1.7%)	0
自己誘発性嘔吐	0	1 (0.6%)	0
自傷念慮	0	0	1 (1.4%)
適応障害	0	1 (0.6%)	0
自傷行動	0	2 (1.1%)	0
腎および尿路障害	0	1 (0.6%)	0
排尿困難	0	1 (0.6%)	0
生殖系および乳房障害	8 (6.7%)	3 (1.7%)	3 (4.1%)
月経困難症	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
子宮内膜症	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
乳汁漏出症	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0
閉経期症状	1 (0.8%)	0	0
月経過多	0	1 (0.6%)	0
不規則月経	0	0	1 (1.4%)
不正子宮出血	0	0	1 (1.4%)
卵巣機能不全	1 (0.8%)	0	0
月経前症候群	1 (0.8%)	0	0
前立腺炎	1 (0.8%)	0	0
乳房不快感	1 (0.8%)	0	0
腟びらん	0	0	1 (1.4%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (1.7%)	7 (3.9%)	8 (10.8%)
喘息	0	1 (0.6%)	2 (2.7%)
慢性気管支炎	0	0	1 (1.4%)
咳嗽	0	2 (1.1%)	0
肺気腫	1 (0.8%)	0	0
喀血	0	0	1 (1.4%)
過換気	0	0	2 (2.7%)
鼻閉	1 (0.8%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
呼吸異常	0	0	1 (1.4%)
アレルギー性鼻炎	0	2 (1.1%)	1 (1.4%)
上気道の炎症	0	0	2 (2.7%)
アレルギー性気管支炎	0	1 (0.6%)	0
口腔咽頭痛	0	0	2 (2.7%)
皮膚および皮下組織障害	12 (10.0%)	15 (8.4%)	5 (6.8%)
ざ瘡	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0
脱毛症	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
円形脱毛症	2 (1.7%)	0	0
皮膚炎	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.6%)	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.8%)	0	0
接触性皮膚炎	0	2 (1.1%)	0
薬疹	0	1 (0.6%)	0
皮膚乾燥	0	1 (0.6%)	0
湿疹	0	4 (2.2%)	1 (1.4%)
紅斑	1 (0.8%)	0	0
皮下出血	0	1 (0.6%)	0
多汗症	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)
汗疹	0	1 (0.6%)	0
そう痒症	1 (0.8%)	0	0
発疹	1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (2.7%)
蕁麻疹	3 (2.5%)	0	1 (1.4%)
乾皮症	0	1 (0.6%)	0
全身性そう痒症	0	1 (0.6%)	0
血管障害	3 (2.5%)	11 (6.1%)	3 (4.1%)
高血圧	1 (0.8%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
低血圧	0	2 (1.1%)	0
起立性低血圧	2 (1.7%)	7 (3.9%)	1 (1.4%)
ほてり	0	0	1 (1.4%)

発現例数（発現率）

150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.2.1

300 mg+FK949E 投与例，プラセボ+FK949E 投与例及び 150 mg+FK949E 投与例のいずれかの投与群で発現したすべての副作用を表 2.7.6.13-42 に示した。300 mg+FK949E 投与例で最も多く発現した副作用は傾眠（54.2%）であり，次いで口渇（28.5%）であった。このほかに，300 mg+FK949E 投与例で発現率が 10%以上の副作用は倦怠感（11.7%），アカシジア（11.7%），便秘（11.2%），血中プロラクチン増加（10.6%），体重増加（10.1%）であった。プラセボ+FK949E 投与例で最も多く発現した副作用は傾眠（48.3%）であった。このほかに，プラセボ+FK949E 投与例で発現率が 10%以上の副作用は体重増加（15.8%），口渇（14.2%），食欲亢進（10.8%），倦怠感（10.0%）であった。

なお，150 mg+FK949E 投与例で最も多く発現した副作用は傾眠（45.9%）であり，次いで便秘（18.9%），口渇（16.2%），アカシジア（12.2%），浮動性めまい（10.8%）であった。

表 2.7.6.13-42　すべての副作用（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：SAF

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)
すべての副作用	100 (83.3%)	159 (88.8%)	60 (81.1%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.4%)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (1.4%)
心臓障害	8 (6.7%)	6 (3.4%)	4 (5.4%)
心房粗動	0	1 (0.6%)	0
動悸	2 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (4.1%)
洞性頻脈	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
上室性期外収縮	1 (0.8%)	0	0
頻脈	4 (3.3%)	3 (1.7%)	1 (1.4%)
耳および迷路障害	2 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (4.1%)
回転性めまい	2 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (4.1%)
内分泌障害	2 (1.7%)	5 (2.8%)	0
高プロラクチン血症	2 (1.7%)	4 (2.2%)	0
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (0.6%)	0
眼障害	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
眼乾燥	0	0	1 (1.4%)
視力障害	0	1 (0.6%)	0
胃腸障害	20 (16.7%)	50 (27.9%)	22 (29.7%)
腹部不快感	5 (4.2%)	2 (1.1%)	0
腹部膨満	0	1 (0.6%)	0
腹痛	2 (1.7%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
下腹部痛	0	1 (0.6%)	0
上腹部痛	1 (0.8%)	4 (2.2%)	1 (1.4%)
口唇炎	0	1 (0.6%)	0
便秘	6 (5.0%)	20 (11.2%)	14 (18.9%)
下痢	1 (0.8%)	5 (2.8%)	3 (4.1%)
口内乾燥	0	5 (2.8%)	0
消化不良	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
便失禁	0	1 (0.6%)	0
胃炎	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
胃食道逆流性疾患	0	2 (1.1%)	0
舌痛	0	1 (0.6%)	0
悪心	3 (2.5%)	10 (5.6%)	4 (5.4%)
食道炎	0	1 (0.6%)	0
流涎過多	0	1 (0.6%)	0
口内炎	0	1 (0.6%)	0
歯痛	0	1 (0.6%)	0
嘔吐	0	5 (2.8%)	5 (6.8%)
下部消化管出血	0	0	1 (1.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (22.5%)	68 (38.0%)	16 (21.6%)
無力症	2 (1.7%)	1 (0.6%)	0
胸部不快感	0	0	1 (1.4%)
悪寒	0	2 (1.1%)	0
不快感	0	1 (0.6%)	0
薬物相互作用	1 (0.8%)	0	0
薬剤離脱症候群	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0
熱感	1 (0.8%)	0	0

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)
歩行障害	0	0	1 (1.4%)
倦怠感	12 (10.0%)	21 (11.7%)	5 (6.8%)
末梢性浮腫	0	1 (0.6%)	0
疼痛	0	1 (0.6%)	0
発熱	0	0	1 (1.4%)
口渇	17 (14.2%)	51 (28.5%)	12 (16.2%)
肝胆道系障害	0	2 (1.1%)	3 (4.1%)
肝嚢胞	0	1 (0.6%)	0
肝機能異常	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
脂肪肝	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
肝障害	0	0	1 (1.4%)
感染症および寄生虫症	1 (0.8%)	3 (1.7%)	4 (5.4%)
蜂巣炎	0	0	1 (1.4%)
膀胱炎	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
肺膿瘍	0	0	1 (1.4%)
鼻咽頭炎	0	1 (0.6%)	2 (2.7%)
咽頭炎	0	0	1 (1.4%)
扁桃周囲炎	0	1 (0.6%)	0
口腔ヘルペス	0	1 (0.6%)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.8%)	3 (1.7%)	1 (1.4%)
転倒	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
靱帯捻挫	0	2 (1.1%)	0
擦過傷	0	0	1 (1.4%)
挫傷	0	0	1 (1.4%)
創傷	0	1 (0.6%)	0
臨床検査	31 (25.8%)	66 (36.9%)	20 (27.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	12 (6.7%)	4 (5.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.7%)	4 (2.2%)	3 (4.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.7%)	5 (2.8%)	4 (5.4%)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.6%)	2 (2.7%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.7%)	0	0
血中カリウム増加	0	1 (0.6%)	0
血圧低下	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
血圧上昇	0	0	1 (1.4%)
血中プロラクチン増加	5 (4.2%)	19 (10.6%)	5 (6.8%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	2 (1.1%)	2 (2.7%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.8%)	5 (2.8%)	0
血中トリグリセリド増加	2 (1.7%)	7 (3.9%)	6 (8.1%)
血中尿酸増加	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
心電図 QT 延長	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.5%)	4 (2.2%)	2 (2.7%)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.6%)	0
心拍数増加	0	1 (0.6%)	0
脂質異常	0	0	1 (1.4%)
肝機能検査異常	0	2 (1.1%)	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.6%)	0
体重増加	19 (15.8%)	18 (10.1%)	5 (6.8%)
白血球数減少	0	3 (1.7%)	1 (1.4%)
白血球数増加	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.4%)
尿中蛋白陽性	2 (1.7%)	0	0

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)
遊離トリヨードチロニン増加	1 (0.8%)	0	2 (2.7%)
遊離トリヨードチロニン減少	0	1 (0.6%)	0
遊離サイロキシン減少	0	2 (1.1%)	0
遊離サイロキシン増加	1 (0.8%)	0	0
代謝および栄養障害	15 (12.5%)	12 (6.7%)	5 (6.8%)
脱水	0	0	1 (1.4%)
過食	1 (0.8%)	3 (1.7%)	1 (1.4%)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (1.4%)
高尿酸血症	1 (0.8%)	0	0
食欲亢進	13 (10.8%)	6 (3.4%)	2 (2.7%)
食物渇望	0	1 (0.6%)	0
食欲減退	1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (2.7%)
高脂血症	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8%)	9 (5.0%)	3 (4.1%)
関節痛	0	3 (1.7%)	1 (1.4%)
背部痛	0	2 (1.1%)	0
関節硬直	0	1 (0.6%)	0
筋痙縮	0	1 (0.6%)	0
筋肉痛	0	1 (0.6%)	0
横紋筋融解症	0	0	1 (1.4%)
顎関節症候群	0	0	1 (1.4%)
筋骨格硬直	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
神経系障害	70 (58.3%)	111 (62.0%)	39 (52.7%)
アカシジア	9 (7.5%)	21 (11.7%)	9 (12.2%)
抗コリン作動性症候群	0	0	1 (1.4%)
自律神経失調	0	0	2 (2.7%)
運動緩慢	3 (2.5%)	2 (1.1%)	0
注意力障害	0	2 (1.1%)	0
浮動性めまい	3 (2.5%)	5 (2.8%)	8 (10.8%)
体位性めまい	3 (2.5%)	9 (5.0%)	0
構語障害	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0
味覚異常	0	2 (1.1%)	0
ジスキネジア	0	2 (1.1%)	0
構音障害	0	1 (0.6%)	0
ジストニア	4 (3.3%)	3 (1.7%)	0
錐体外路障害	0	3 (1.7%)	0
頭痛	6 (5.0%)	9 (5.0%)	2 (2.7%)
過眠症	0	3 (1.7%)	0
感覚鈍麻	3 (2.5%)	4 (2.2%)	0
片頭痛	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.8%)	0	0
鎮静	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0
傾眠	58 (48.3%)	97 (54.2%)	34 (45.9%)
会話障害	0	1 (0.6%)	0
振戦	0	2 (1.1%)	0
ミオトニー	1 (0.8%)	0	0
精神障害	6 (5.0%)	19 (10.6%)	6 (8.1%)
双極 I 型障害	0	0	1 (1.4%)
譫妄	0	1 (0.6%)	0
うつ病	1 (0.8%)	5 (2.8%)	3 (4.1%)
失見当識	0	1 (0.6%)	0

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)
軽躁	0	4 (2.2%)	0
初期不眠症	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
不眠症	1 (0.8%)	4 (2.2%)	1 (1.4%)
易刺激性	1 (0.8%)	0	0
躁病	0	1 (0.6%)	0
夢遊症	1 (0.8%)	0	0
自殺念慮	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
自殺企図	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
離脱症候群	1 (0.8%)	3 (1.7%)	0
自傷行動	0	2 (1.1%)	0
腎および尿路障害	0	1 (0.6%)	0
排尿困難	0	1 (0.6%)	0
生殖系および乳房障害	4 (3.3%)	3 (1.7%)	1 (1.4%)
乳汁漏出症	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0
月経過多	0	1 (0.6%)	0
不規則月経	0	0	1 (1.4%)
卵巣機能不全	1 (0.8%)	0	0
月経前症候群	1 (0.8%)	0	0
前立腺炎	1 (0.8%)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.8%)	3 (1.7%)	5 (6.8%)
喘息	0	0	2 (2.7%)
肺気腫	1 (0.8%)	0	0
過換気	0	0	1 (1.4%)
鼻閉	0	2 (1.1%)	1 (1.4%)
呼吸異常	0	0	1 (1.4%)
上気道の炎症	0	0	1 (1.4%)
アレルギー性気管支炎	0	1 (0.6%)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.4%)
皮膚および皮下組織障害	5 (4.2%)	3 (1.7%)	2 (2.7%)
脱毛症	1 (0.8%)	0	0
円形脱毛症	2 (1.7%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.6%)	0
湿疹	0	2 (1.1%)	0
多汗症	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
発疹	0	0	1 (1.4%)
蕁麻疹	1 (0.8%)	0	0
血管障害	3 (2.5%)	10 (5.6%)	1 (1.4%)
高血圧	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0
低血圧	0	2 (1.1%)	0
起立性低血圧	2 (1.7%)	6 (3.4%)	1 (1.4%)

発現例数（発現率）

150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。

Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.2.2

有害事象の初回発現時期を表 2.7.6.13-43 に示した。300 mg+FK949E 投与例では，52 週間の FK949E 投与期間のうち投与初期（1～7 日目）の発現率（55.9%）が最も高く，それ以降の時期の発現率は 0%～10.7%であった。プラセボ+FK949E 投与例では，治療期 12 週から 40 週間の FK949E

投与期間のうち，投与初期（1～7 日目）の発現率（45.8%）が最も高く，それ以降の時期の発現率は 0%～15.2%であった。

なお，150 mg+FK949E 投与例では，52 週間の FK949E 投与期間のうち投与初期（1～7 日目）の発現率（39.2%）が最も高かった。

300 mg+FK949E 投与例及びプラセボ+FK949E 投与例でともに発現率の高かった傾眠，鼻咽頭炎及び口渇について，初回発現時期を表 2.7.6.13-44 に示した。傾眠及び口渇については，300 mg+FK949E 投与例では投与初期（1～7 日目）の発現率が 34.6%及び 22.3%と最も高く，プラセボ+FK949E 投与例でも同様に投与初期（1～7 日目）の発現率が 26.7%及び 7.5%と最も高かった。鼻咽頭炎では発現時期に明らかな傾向はみられず，各時期の発現率は 300 mg+FK949E 投与例では 1.1%～7.0%，プラセボ+FK949E 投与例では 0%～8.4%の範囲で推移した。

表 2.7.6.13-43　有害事象の初回発現時期（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：SAF

投与群	初回発現時期（日）						
	全期間	1～7	8～14	15～28	29～56	57～84	85～112
プラセボ+FK949E 投与例	110/120 (91.7%)	55/120 (45.8%)	11/120 (9.2%)	13/117 (11.1%)	17/112 (15.2%)	5/105 (4.8%)	1/99 (1.0%)
300 mg+FK949E 投与例	171/179 (95.5%)	100/179 (55.9%)	14/176 (8.0%)	18/169 (10.7%)	11/154 (7.1%)	10/139 (7.2%)	9/124 (7.3%)
150 mg+FK949E 投与例	63/74 (85.1%)	29/74 (39.2%)	11/73 (15.1%)	10/72 (13.9%)	4/68 (5.9%)	6/58 (10.3%)	2/53 (3.8%)

投与群	初回発現時期（日）					
	113～140	141～196	197～252	253～308	309～364	365～
プラセボ+FK949E 投与例	2/95 (2.1%)	3/90 (3.3%)	1/83 (1.2%)	2/80 (2.5%)	0/3	–
300 mg+FK949E 投与例	4/117 (3.4%)	2/114 (1.8%)	2/103 (1.9%)	0/92	0/82	1/72 (1.4%)
150 mg+FK949E 投与例	0/50	1/46 (2.2%)	0/40	0/35	0/33	0/31

発現例数／評価例数（発現率）
初回発現時期は FK949E 投与開始日からの日数とした。プラセボ+FK949E 投与例は治療期 12 週からの集計とし，300 mg+FK949E 投与例及び 150 mg+FK949E 投与例は治療期 0 週からの集計とした。
150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.7.1

表 2.7.6.13-44　傾眠，鼻咽頭炎及び口渇の初回発現時期（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：SAF

有害事象	投与群	初回発現時期（日）						
		全期間	1～7	8～14	15～28	29～56	57～84	85～112
傾眠	プラセボ+FK949E 投与例	59/120 (49.2%)	32/120 (26.7%)	8/120 (6.7%)	5/117 (4.3%)	10/112 (8.9%)	2/105 (1.9%)	0/99
	300 mg+FK949E 投与例	97/179 (54.2%)	62/179 (34.6%)	7/176 (4.0%)	8/169 (4.7%)	3/154 (1.9%)	0/139	3/124 (2.4%)
鼻咽頭炎	プラセボ+FK949E 投与例	40/120 (33.3%)	3/120 (2.5%)	1/120 (0.8%)	3/117 (2.6%)	7/112 (6.3%)	7/105 (6.7%)	3/99 (3.0%)
	300 mg+FK949E 投与例	58/179 (32.4%)	6/179 (3.4%)	2/176 (1.1%)	9/169 (5.3%)	8/154 (5.2%)	7/139 (5.0%)	3/124 (2.4%)
口渇	プラセボ+FK949E 投与例	17/120 (14.2%)	9/120 (7.5%)	2/120 (1.7%)	3/117 (2.6%)	2/112 (1.8%)	0/105	0/99
	300 mg+FK949E 投与例	51/179 (28.5%)	40/179 (22.3%)	7/176 (4.0%)	2/169 (1.2%)	1/154 (0.6%)	0/139	0/124

有害事象	投与群	初回発現時期（日）					
		113～140	141～196	197～252	253～308	309～364	365～
傾眠	プラセボ+FK949E 投与例	0/95	0/90	1/83 (1.2%)	1/80 (1.3%)	0/3	–
	300 mg+FK949E 投与例	11/117 (9.4%)	1/114 (0.9%)	1/103 (1.0%)	1/92 (1.1%)	0/82	0/72
鼻咽頭炎	プラセボ+FK949E 投与例	1/95 (1.1%)	6/90 (6.7%)	7/83 (8.4%)	2/80 (2.5%)	0/3	–
	300 mg+FK949E 投与例	8/117 (6.8%)	8/114 (7.0%)	3/103 (2.9%)	2/92 (2.2%)	1/82 (1.2%)	1/72 (1.4%)
口渇	プラセボ+FK949E 投与例	0/95	1/90 (1.1%)	0/83	0/80	0/3	–
	300 mg+FK949E 投与例	0/117	0/114	1/103 (1.0%)	0/92	0/82	0/72

発現例数／評価例数（発現率）
初回発現時期は FK949E 投与開始日からの日数とした。プラセボ+FK949E 投与例は治療期 12 週からの集計とし，300 mg+FK949E 投与例は治療期 0 週からの集計とした。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.7.1

重篤な有害事象

治療 I 期と治療 II 期を併せた解析では死亡例はなかった。治療 I 期と治療 II 期を併せた解析での重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.13-45 に示した。重篤な有害事象は 300 mg+FK949E 投与例の 6 例 7 件（脊椎圧迫骨折, 躁病, 虫垂炎, 心房粗動, 自殺企図, 喘息, 意識変容状態），プラセボ+FK949E 投与例の 1 例 2 件（意識消失及び自殺企図），150 mg+FK949E 投与例の 4 例 5 件（自殺企図 2 件，横紋筋融解症，各種物質毒性，網膜剥離）であった。300 mg+FK949E 投与例で発現した自殺企図については，治験担当医師は非重篤と判定したが，治験依頼者は重篤（その他重篤）と判定した。網膜剥離は軽快が確認され，横紋筋融解症は回復したが後遺症（歩行障害）が残った。それ以外の重篤な有害事象はいずれも回復した。

治験担当医師による治験薬との関連性判定について，横紋筋融解症は，多分（おそらく）関連ありと判定され，自殺企図（1 件），躁病，心房粗動は治験薬と関連あるかもしれないと判定された。それ以外の重篤な有害事象はいずれも関連性が否定された。なお，各種物質毒性については，治験担当医師は治験薬との関連性を否定できると判断したが，治験依頼者は時間的経過から関連

性を否定できない（可能性小）と判断した。これらの重篤な有害事象の叙述を CL-0021 総括報告書（5.3.5.1-1.1）別添 1 に示した。

表 2.7.6.13-45　重篤な有害事象の一覧（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：SAF

症例番号	投与群	性別年齢	FK949E の投与期間 [a]	有害事象名 (PT) [b]	発現日（試験日 [c]）	終了日（試験日 [c]）	程度/重篤度	治験薬との関連性	治験薬の処置	その他の処置	転帰
P00410	300 mg+FK949E 投与例	女性 46 歳	2014-03-05～2014-12-17（288 日間）	脊椎圧迫骨折	2014-12-21 (292)	2015-02-18 (351) [d]	中等度/入院・入院期間の延長	否定できる	変更なし	薬剤治療, 療法	回復 [d]
P00702	150 mg+FK949E 投与例	女性 51 歳	2013-08-08～2014-07-31（358 日間）	自殺企図	2014-07-04 (331)	2014-07-04 (331)	軽度/その他重篤	関連あるかもしれない	中止	なし	回復
P02006	150 mg+FK949E 投与例	男性 44 歳	2014-02-04～2014-07-18（165 日間）	横紋筋融解症	2014-07-09（156）	—	重度/入院・入院期間の延長, 生命を脅かす	多分（おそらく）関連あり	中止	薬剤治療	後遺症あり [d]
P02602	300 mg+FK949E 投与例	男性 42 歳	2013-06-11～2014-01-15（219 日間）	躁病	2014-01-18 (222)	2014-03-05 (268) [d]	重度/入院・入院期間の延長	関連あるかもしれない	中止	薬剤治療	回復 [d]
P03001	150 mg+FK949E 投与例	女性 23 歳	2012-02-22～2012-08-28（189 日間）	各種物質毒性	2012-08-28（189）	2012-08-30（191）	中等度/入院・入院期間の延長	否定できる	中止	薬剤治療	回復
				自殺企図	2012-08-28（189）	2012-08-30（191）	中等度/入院・入院期間の延長, 生命を脅かす	否定できる	中止	なし	回復
P03104	300 mg+FK949E 投与例	男性 30 歳	2014-06-30～2014-09-08（71 日間）	虫垂炎	2014-09-01（64）	2014-09-24（87）	中等度/入院・入院期間の延長	否定できる	中止	薬剤治療, 療法	回復
P03105	300 mg+FK949E 投与例	男性 50 歳	2014-07-25～2015-07-22（363 日間）	心房粗動	2015-05-29 (309)	2015-09-25 (428) [d]	中等度/入院・入院期間の延長	関連あるかもしれない	変更なし	療法	回復 [d]
P04107	300 mg+FK949E 投与例	女性 27 歳	2014-07-14～2014-12-21（161 日間）	自殺企図	2014-12-19（159）	2014-12-19（159）	軽度/非重篤 [e]	否定できる	中止	なし	回復
P08501	150 mg+FK949E 投与例	男性 48 歳	2014-02-14～2014-04-09（55 日間）	網膜剥離	2014-04-09（55）	—	重度/入院・入院期間の延長	否定できる	中止	療法	軽快 [d]

症例番号	投与群	性別年齢	FK949E の投与期間 [a]	有害事象名 (PT) [b]	発現日（試験日 [c]）	終了日（試験日 [c]）	程度/重篤度	治験薬との関連性	治験薬の処置	その他の処置	転帰
P09501	プラセボ+FK949E 投与例	男性 28 歳	2015-01-14～2015-06-10（148 日間）	意識消失	2015-06-09 (147)	2015-06-09 (147)	中等度/その他重篤	否定できる	中止	なし	回復
				自殺企図	2015-06-09 (147)	2015-06-09 (147)	中等度/その他重篤	否定できる	中止	なし	回復
P09505	300 mg+FK949E 投与例	女性 34 歳	2014-12-12～2015-10-23（316 日間）	喘息	2015-10-25 (318)	2015-11-03 (327)	重度/入院・入院期間の延長	否定できる	中止	薬剤治療, 療法	回復
				意識変容状態	2015-10-29 (322)	2015-10-30 (323)	重度/その他重篤	否定できる	変更なし	なし	回復

a：治療 I 期及び治療 II 期を通した FK949E の初回投与日から最終投与日まで
b：MedDRA/J version 18.0
c：治療 I 期用治験薬の初回投与日からの日数，プラセボ+FK949E 投与例では治療 II 期の FK949E 初回服薬日からの日数
d：重篤な有害事象に関する報告書による情報
e：治験担当医師は非重篤と判定したが，治験依頼者は重篤（その他重篤）と判定した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Appendix B13.2.4.1.1，Appendix B13.2.5.1.1，Appendix B13.2.7.1，Appendix B13.2.7.4

治療 II 期の中止後に発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.13-46 に示した。治療 II 期の中止後に発現した重篤な有害事象は，300 mg+FK949E 投与例の 4 件（稽留流産，真珠腫，胆石症，完全人工流産），プラセボ+FK949E 投与例の 1 件（停留精巣），150 mg+FK949E 投与例の 1 件（妊娠悪阻）であった。停留精巣は未回復であったが，それ以外はいずれも回復した。治験担当医師による治験薬との関連性判定について，停留精巣は治験薬との関連性も否定できないと判定され，それ以外はいずれも治験薬との関連性が否定された。これらの重篤な有害事象の叙述を CL-0021 総括報告書（5.3.5.1-1.1）別添 1 に示した。

表 2.7.6.13-46　重篤な有害事象の一覧（治療 II 期中止後）：SAF

症例番号	投与群	性別 年齢	FK949E の投与期間 [a]	有害事象名 (PT) [b]	発現日 (試験日 [c])	終了日 (試験日 [c])	重篤度	治験薬との関連性	転帰
P02003	150 mg+FK949E 投与例	女性 34 歳	2012-10-26～2013-05-09（196 日間）	妊娠悪阻 [d]	2013-05-16 (203) [d]	2013-05-25 (212) [d]	入院・入院期間の延長 [d]	否定できる [d]	回復 [d]
P02009	300 mg+FK949E 投与例	女性 27 歳	2014-10-29～2015-08-30（306 日間）	稽留流産 [d]	2015-10-02 (339) [d]	2015-10-09 (346) [d]	その他重篤 [d]	否定できる [d]	回復 [d]
P05103	プラセボ+FK949E 投与例	女性 34 歳	2014-08-28～2014-10-29（63 日間）	停留精巣 [d, e]	2015-03-29 (214) [d]	－	先天異常 [d]	否定できない [d]	未回復 [d]
P06506	300 mg+FK949E 投与例	女性 21 歳	2015-04-30～2016-01-06（252 日間）	真珠腫 [f]	2015-10-09 (163)	2016-02-26 (303) [d]	入院・入院期間の延長 [d]	否定できる	回復 [d]
P08209	300 mg+FK949E 投与例	女性 33 歳	2014-06-17～2015-03-10（267 日間）	胆石症 [f]	2014-12-04 (171)	2015-03-20 (277) [d]	入院・入院期間の延長 [d]	否定できる	回復 [d]
P08212	300 mg+FK949E 投与例	女性 23 歳	2014-07-09～2015-01-20（196 日間）	完全人工流産 [d]	2015-01-30 (206) [d]	2015-01-30 (206) [d]	その他重篤 [d]	否定できる [d]	回復 [d]

a：治療 I 期及び治療 II 期を通した FK949E の初回投与日から最終投与日まで
b：MedDRA/J version 18.1
c：治療 I 期用治験薬の初回服薬日からの日数，プラセボ+FK949E 投与例では治療 II 期の FK949E 初回服薬日からの日数
d：重篤な有害事象に関する報告書による情報
e：出生児に発現した事象
f：有害事象の発現は治療 II 期の治験薬投与中であるが，投与中止後に入院し重篤な有害事象に該当した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Appendix B13.2.4.1.1，Appendix B13.2.5.1.1，Appendix B13.2.7.1

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.13-47 に示した。300 mg+FK949E 投与例では，投与中止に至った有害事象の発現率は 28.5%（51/179 例）であり，最も多く発現したのは傾眠（10.1%）であった。プラセボ+FK949E 投与例では，投与中止に至った有害事象の発現率は 12.5%（15/120 例）であり，最も多く発現したのは傾眠（5.0%）であった。

なお，150 mg+FK949E 投与例では，投与中止に至った有害事象の発現率は 20.3%（15/74 例）であり，傾眠（8.1%）が最も多かった。

表 2.7.6.13-47　投与中止に至った有害事象（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：SAF

MedDRA/J version 18.0 器官別大分類 基本語	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)
投与中止に至った有害事象	15 (12.5%)	51 (28.5%)	15 (20.3%)
眼障害	0	0	1 (1.4%)
網膜剥離	0	0	1 (1.4%)
胃腸障害	0	2 (1.1%)	0
便秘	0	1 (0.6%)	0
悪心	0	1 (0.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.7%)	4 (2.2%)	0
倦怠感	2 (1.7%)	4 (2.2%)	0
口渇	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.6%)	0
胆石症	0	1 (0.6%)	0
感染症および寄生虫症	0	4 (2.2%)	0
虫垂炎	0	1 (0.6%)	0
膀胱炎	0	1 (0.6%)	0
胃腸炎	0	1 (0.6%)	0
副鼻腔炎	0	1 (0.6%)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.4%)
転倒	1 (0.8%)	0	0
過量投与	0	1 (0.6%)	0
各種物質毒性	0	0	1 (1.4%)
臨床検査	0	1 (0.6%)	0
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.6%)	0
代謝および栄養障害	1 (0.8%)	0	0
食欲亢進	1 (0.8%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
横紋筋融解症	0	0	1 (1.4%)
滑液嚢腫	0	1 (0.6%)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.6%)	0
真珠腫	0	1 (0.6%)	0
神経系障害	9 (7.5%)	24 (13.4%)	6 (8.1%)
アカシジア	2 (1.7%)	3 (1.7%)	1 (1.4%)
注意力障害	0	1 (0.6%)	0
体位性めまい	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0
過眠症	0	1 (0.6%)	0
感覚鈍麻	0	1 (0.6%)	0
意識消失	1 (0.8%)	0	0
鎮静	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0
傾眠	6 (5.0%)	18 (10.1%)	6 (8.1%)
精神障害	4 (3.3%)	15 (8.4%)	6 (8.1%)
双極 1 型障害	0	1 (0.6%)	0
うつ病	1 (0.8%)	4 (2.2%)	4 (5.4%)
軽躁	1 (0.8%)	5 (2.8%)	0
不眠症	0	1 (0.6%)	0
故意の自傷行為	0	1 (0.6%)	0
躁病	0	1 (0.6%)	0
自殺念慮	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0
自殺企図	2 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (2.7%)
適応障害	0	1 (0.6%)	0

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
喘息	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.4%)
発疹	0	0	1 (1.4%)
血管障害	0	2 (1.1%)	0
起立性低血圧	0	2 (1.1%)	0

発現例数（発現率）
150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.6.1

特に注目すべき有害事象

躁症状及び軽躁に関連する有害事象を表 2.7.6.13-48 に示した。300 mg+FK949E 投与例では，躁症状及び軽躁に関連する有害事象の発現率は 3.9%（7/179 例）であり，その内訳は軽躁（2.8%），双極 I 型障害（0.6%）及び躁病（0.6%）であった。プラセボ+FK949E 投与例では，躁症状及び軽躁に関連する有害事象の発現率は 0.8%（1/120 例）であり，その内訳は軽躁の 1 例（0.8%）であった。

なお，150 mg+FK949E 投与例では，躁症状及び軽躁に関連する有害事象の発現率は 1.4%（1/74 例）であり，その内訳は双極 I 型障害の 1 例（1.4%）であった。

表 2.7.6.13-48　躁症状及び軽躁に関連する有害事象（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：SAF

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)
躁症状及び軽躁に関連する有害事象	1 (0.8%)	7 (3.9%)	1 (1.4%)
精神障害	1 (0.8%)	7 (3.9%)	1 (1.4%)
双極 I 型障害	0	1 (0.6%)	1 (1.4%)
軽躁	1 (0.8%)	5 (2.8%)	0
躁病	0	1 (0.6%)	0

発現例数（発現率）
150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.8.1.1

錐体外路症状に関連する有害事象を表 2.7.6.13-49 に示した。300 mg+FK949E 投与例では，錐体外路症状に関連する有害事象の発現率は 19.0%（34/179 例）であり，最も多く発現したのはアカシジア（11.7%）であった。プラセボ+FK949E 投与例では，錐体外路症状に関連する有害事象の発現率は 14.2%（17/120 例）であり，最も多く発現したのはアカシジア（7.5%）であった。

なお，150 mg+FK949E 投与例では，錐体外路症状に関連する有害事象の発現率は 13.5%（10/74 例）であり，最も多く発現したのはアカシジア（12.2%）であった。

表 2.7.6.13-49　錐体外路症状に関連する有害事象（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：SAF

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)
錐体外路症状に関連する有害事象	17 (14.2%)	34 (19.0%)	10 (13.5%)
胃腸障害	0	1 (0.6%)	0
流涎過多	0	1 (0.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.4%)
歩行障害	0	0	1 (1.4%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.3%)	6 (3.4%)	1 (1.4%)
関節硬直	0	1 (0.6%)	0
筋痙縮	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0
筋骨格硬直	2 (1.7%)	3 (1.7%)	1 (1.4%)
筋骨格不快感	1 (0.8%)	0	0
神経系障害	14 (11.7%)	30 (16.8%)	9 (12.2%)
アカシジア	9 (7.5%)	21 (11.7%)	9 (12.2%)
運動緩慢	3 (2.5%)	2 (1.1%)	0
構語障害	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0
ジスキネジア	0	2 (1.1%)	0
構音障害	0	1 (0.6%)	0
ジストニア	4 (3.3%)	3 (1.7%)	0
錐体外路障害	0	3 (1.7%)	0
会話障害	0	1 (0.6%)	0
振戦	0	2 (1.1%)	0
ミオトニー	1 (0.8%)	0	0

発現例数（発現率）
150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.9.1.1

自殺に関連する有害事象を表 2.7.6.13-50 に示した。300 mg+FK949E 投与例では，自殺に関連する有害事象の発現率は 4.5%（8/179 例）であり，その内訳は故意の自傷行為（1.1%），自殺念慮（1.1%），自殺企図（1.1%），自傷行動（1.1%）であった。プラセボ+FK949E 投与例では，自殺に関連する有害事象の発現率は 1.7%（2/120 例）であり，その内訳は自殺企図（1.7%），自殺念慮（0.8%）であった。

なお，150 mg+FK949E 投与例では，自殺に関連する有害事象の発現率は 4.1%（3/74 例）であり，その内訳は自殺企図（2.7%），故意の自傷行為（1.4%），自傷念慮（1.4%）であった。

表 2.7.6.13-50　自殺に関連する有害事象（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：SAF

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ+ FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+ FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+ FK949E 投与例 (n=74)
自殺に関連する有害事象	**2 (1.7%)**	**8 (4.5%)**	**3 (4.1%)**
精神障害	**2 (1.7%)**	**8 (4.5%)**	**3 (4.1%)**
故意の自傷行為	0	2 (1.1%)	1 (1.4%)
自殺念慮	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0
自殺企図	2 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (2.7%)
自傷念慮	0	0	1 (1.4%)
自傷行動	0	2 (1.1%)	0

発現例数（発現率）
150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.10.1.1

有害事象と治験薬の曝露又は他の因子との関係

有害事象の発現率について，治療 I 期での 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の結果を表 2.7.6.13-51 に示した。300 mg+FK949E 投与例では，割り付け中止前後の有害事象の発現率は 97.3%（71/73 例）及び 94.3%（100/106 例）であり，割り付け中止前後で大きな違いはなかった。プラセボ+FK949E 投与例では，割り付け中止前後の有害事象の発現率は 91.1%（41/45 例）及び 92.0%（69/75 例）であり，割り付け中止前後で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.13-51　治療 I 期での FK949E 150 mg 群への割り付け中止前後の有害事象発現率（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：SAF

サブグループ	プラセボ+ FK949E 投与例	300 mg+ FK949E 投与例	150 mg+ FK949E 投与例
FK949E 群 150 mg への割り付け中止前	41/45 (91.1%)	71/73 (97.3%)	63/74 (85.1%)
FK949E 群 150 mg への割り付け中止後	69/75 (92.0%)	100/106 (94.3%)	－

発現例数／評価例数（発現率）
150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.1.13.4

有害事象の発現率について，性別，年齢及び診断名を因子としたサブグループ解析を行った。300 mg+FK949E 投与例では，いずれのサブグループでも有害事象の発現率に大きな違いはなかった。プラセボ+FK949E 投与例でも同様に，いずれのサブグループでも有害事象の発現率に大きな違いはなかった。

離脱症状及び反跳現象

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 投与例の 120 例中 46 例，150 mg+FK949E 投与例の 74 例中 32 例，300 mg+FK949E 投与例の 179 例中 66 例であった。また，治療期又は漸減期に続けて 1 週間の後観察期を設け，治験薬投与終了

後の経過観察を行ったのは 300 mg+ FK949E 投与例の 179 例中 96 例，プラセボ+FK949E 投与例の 120 例中 90 例，150 mg+FK949E 投与例の 74 例中 41 例であった。

離脱症状について，漸減期及び後観察期に発現した有害事象のうち薬剤性離脱症候群及び離脱症候群に注目し，表 2.7.6.13-52 に示した。

300 mg+FK949E 投与例では，漸減期の有害事象の発現率は 13.6%（9/66 例）であり，後観察期では 18.8%（18/96 例）であった。薬剤離脱症候群は後観察期に 2 例（2.1%），離脱症候群は漸減期に 1 例（1.5%），後観察期に 2 例（2.1%）認められたが，後観察期に発現した離脱症候群の 1 例を除きいずれも回復した。プラセボ+FK949E 投与例では，漸減期の有害事象の発現率は 8.7%（4/46 例）であり，後観察期では 16.7%（15/90 例）であった。薬剤離脱症候群は後観察期に 1 例（1.1%），離脱症候群は漸減期に 1 例（2.2%）認められたが，いずれの事象も回復した。なお，150 mg+FK949E 投与例では，漸減期の有害事象の発現率は 6.3%（2/32 例）であり，後観察期では 17.1%（7/41 例）であった。薬剤性離脱症候群及び離脱症候群の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.13-52　薬剤性離脱症候群及び離脱症候群の有害事象（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：SAF

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	プラセボ+ FK949E 投与例		300 mg+ FK949E 投与例		150 mg+ FK949E 投与例	
	漸減期 (n=46)	後観察期 (n=90)	漸減期 (n=66)	後観察期 (n=96)	漸減期 (n=32)	後観察期 (n=41)
すべての有害事象（漸減期又は後観察期）	4 (8.7%)	15 (16.7%)	9 (13.6%)	18 (18.8%)	2 (6.3%)	7 (17.1%)
薬剤離脱症候群	0	1 (1.1%)	0	2 (2.1%)	0	0
離脱症候群	1 (2.2%)	0	1 (1.5%)	2 (2.1%)	0	0

発現例数（発現率）
FK949E 150 mg 群は参考として示した。
Source：Table B12.6.1.7.3

反跳現象については，有効性の項に示したとおり，MADRS 等のうつ症状の評価項目では後観察期の間に明らかな悪化はみられなかった。また，漸減期又は後観察期に認められたうつ病の有害事象及び自殺に関連する有害事象は，300 mg+FK949E 投与例では，うつ病及び自傷行動（それぞれ漸減期及び後観察期に同一の 1 例），自殺企図（後観察期に 1 例）であり，プラセボ+FK949E 投与例では，うつ病（漸減期に 1 例）であったが，これらはいずれも重篤な有害事象ではなく，回復が認められた。なお，150 mg+FK949E 投与例では，うつ病の有害事象又は自殺に関連する有害事象は漸減期及び後観察期に認められなかった。

2.7.6.13.7.2.2 臨床検査値

血液学的検査の各項目の平均値について，特に問題となる変動はみられなかった。

血液生化学検査では，300 mg+FK949E 投与例又はプラセボ+FK949E 投与例で 5%以上の患者に発現した有害事象として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，血中プロラクチン増加及び血中トリグリセリド増加があり（表 2.7.6.13-41），

300 mg+FK949E 投与例及びプラセボ+FK949E 投与例でのこれらの検査項目の平均値の推移をみると，アラニンアミノトランスフェラーゼ，血中プロラクチンでは明らかな変動はみられなかった。トリグリセリドでは，300 mg+FK949E 投与例及びプラセボ+FK949E 投与例のいずれも若干増加する傾向がみられ，治療期最終時の平均値はそれぞれ 139.9 mg/dL（治療期開始時は 128.2 mg/dL）及び 142.2 mg/dL（FK949E 投与開始時［治療期 12 週］は 124.4 mg/dL）であった。クレアチンキナーゼでは，プラセボ+FK949E 投与例の 28 週時（258.1 U/L），300 mg+FK949E 投与例の 8 週時（178.9 U/L）及び 16 週時（175.3 U/L）の平均値が高かったが，いずれも実測値で 8000 U/L を超える患者がいたためと考えられた。上記以外の検査項目では，特記すべき変動はみられなかった。

なお，150 mg+FK949E 投与例で 5%以上の患者に発現した有害事象は，上記の 4 事象に加えアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加があり，150 mg+FK949E 投与例でのこれらの検査項目の平均値の推移をみると，アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，血中プロラクチンでは明らかな変動はみられなかった。トリグリセリドで若干増加する傾向がみられ，治療期最終時の平均値は 148.3 mg/dL（治療期開始時は 126.8 mg/dL）であった。クレアチンキナーゼでは 8 週時（264.3 U/L）の平均値が高かったが，実測値で 7000 U/L を超える患者がいたためと考えられた。上記以外の検査項目では，特記すべき変動はみられなかった。

尿検査については，FK949E 投与開始後に尿蛋白の異常値（+，++又は+++）は 300 mg+FK949E 投与例及びプラセボ+FK949E 投与例のいずれにも認められ，プラセボ+FK949E 投与例の 2 例が有害事象（尿中蛋白陽性）とされた。尿糖の異常値（+，++又は+++）は 300 mg+FK949E 投与例及びプラセボ+FK949E 投与例のいずれにも認められ，300 mg+FK949E 投与例の 2 例が有害事象（尿中ブドウ糖陽性）とされた。尿ウロビリノーゲンでは，300 mg+FK949E 投与例及びプラセボ+FK949E 投与例のいずれにも異常値（+又は++）が認められたが，有害事象とは判断されなかった。なお，150 mg+FK949E 投与例では，尿蛋白，尿糖，尿ウロビリノーゲンのいずれも FK949E 投与開始後に異常値が認められ，1 例が有害事象（尿中ブドウ糖陽性）とされた。

2.7.6.13.7.2.3 バイタルサイン・体重

バイタルサインの実測値の平均値（SD）を表 2.7.6.13-53 に示した。300 mg+FK949E 投与例では，収縮期血圧及び拡張期血圧に明らかな変動はなく，脈拍数に若干増加する傾向がみられた。プラセボ+FK949E 投与例でも同様に，収縮期血圧及び拡張期血圧に明らかな変動はなく，脈拍数に若干増加する傾向がみられた。なお，FK949E 150 mg 投与例のバイタルサインは 300 mg+ FK949E 投与例と同様の推移であった。

体重について，300 mg+FK949E 投与例の治療期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は 1.02（3.99）kg であり，若干増加する傾向がみられた。プラセボ+FK949E 投与例の治療期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は 2.22（3.95）kg であり，若干増加する傾向がみられた。なお，150 mg+FK949E 投与例では，治療期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は 1.20（3.65）kg であり，若干増加する傾向がみられた。

表 2.7.6.13-53　バイタルサインの実測値（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：SAF

項目	評価時期	プラセボ+FK949E 投与例			300 mg+FK949E 投与例			150 mg+FK949E 投与例		
		n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD
収縮期血圧（mmHg）	前観察期	—	—	—	179	118.2	13.1	74	118.9	12.0
	治療期開始時	—	—	—	179	117.6	13.3	74	118.1	12.4
	1 週時	—	—	—	179	116.9	12.8	74	118.1	12.1
	2 週時	—	—	—	162	114.2	13.5	72	118.7	14.8
	3 週時	—	—	—	157	116.1	12.8	67	117.7	15.0
	4 週時	—	—	—	150	113.3	12.7	66	118.0	13.5
	6 週時	—	—	—	147	115.6	13.4	62	119.7	13.9
	8 週時	—	—	—	138	115.2	12.6	60	118.6	14.8
	10 週時	—	—	—	127	116.3	11.9	53	117.0	16.3
	12 週時	119	114.4	14.3	120	115.2	12.5	49	121.3	14.7
	13 週時	120	115.5	14.7	120	115.9	12.4	51	119.3	14.4
	14 週時	114	115.4	14.4	118	115.2	12.5	50	118.4	13.0
	16 週時	109	115.4	14.1	117	116.2	13.1	48	118.0	13.9
	18 週時	107	115.9	13.5	115	116.2	12.2	48	118.3	14.4
	20 週時	102	115.4	13.3	115	116.1	13.3	47	119.6	14.8
	24 週時	101	116.7	14.9	111	118.1	13.3	42	117.9	15.3
	28 週時	96	115.2	13.0	105	117.4	13.2	38	116.9	14.3
	32 週時	89	118.2	14.5	98	118.4	14.0	36	121.1	14.1
	36 週時	85	117.6	14.3	92	119.4	12.9	35	119.7	14.6
	40 週時	83	118.8	15.9	89	119.7	14.5	33	118.9	13.9
	44 週時	81	116.5	15.4	83	118.5	14.4	33	118.1	13.1
	48 週時	81	118.4	15.5	76	119.2	13.4	32	119.8	14.5
	52 週時	79	118.1	14.1	74	117.8	12.7	32	118.7	13.5
	治療期最終時	120	116.4	13.9	179	116.7	13.6	74	117.7	13.4
	漸減期	45	117.6	12.5	59	117.0	12.8	30	114.8	12.9
	後観察期	83	118.6	15.3	90	118.1	12.7	40	118.0	15.6
拡張期血圧（mmHg）	前観察期	—	—	—	179	74.3	10.4	74	74.8	10.3
	治療期開始時	—	—	—	179	72.7	10.9	74	75.0	11.1
	1 週時	—	—	—	179	74.4	10.3	74	73.8	9.8
	2 週時	—	—	—	162	72.5	10.7	72	74.1	11.4
	3 週時	—	—	—	157	73.5	10.0	67	73.0	11.8
	4 週時	—	—	—	150	72.8	10.4	66	74.8	11.6
	6 週時	—	—	—	147	73.0	10.1	62	75.3	9.7
	8 週時	—	—	—	138	72.6	10.2	60	73.2	10.7
	10 週時	—	—	—	127	73.3	9.4	53	73.1	11.6
	12 週時	119	71.4	11.1	120	73.5	9.8	49	75.5	11.8
	13 週時	120	72.4	10.9	120	73.7	9.8	51	74.0	10.4
	14 週時	114	72.3	11.9	118	73.1	9.9	50	74.7	10.8
	16 週時	109	72.3	10.9	117	73.3	9.8	48	74.3	11.6
	18 週時	107	72.3	10.5	115	74.2	9.6	48	74.1	10.6
	20 週時	102	73.0	10.8	115	73.0	9.7	47	74.6	11.7
	24 週時	101	72.9	11.0	111	75.4	10.7	42	73.1	10.5
	28 週時	96	72.9	11.6	105	74.7	10.1	38	74.3	11.7
	32 週時	89	74.5	10.7	98	75.2	10.7	36	76.5	11.3
	36 週時	85	75.2	11.6	92	75.0	9.9	35	72.0	11.2
	40 週時	83	75.6	11.9	89	75.2	10.0	33	75.5	10.5
	44 週時	81	74.6	13.1	83	74.2	10.4	33	74.5	10.9

項目	評価時期	プラセボ+FK949E 投与例			300 mg+FK949E 投与例			150 mg+FK949E 投与例		
		n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD
拡張期血圧（mmHg）	48 週時	81	74.8	12.7	76	75.0	9.5	32	74.2	9.3
	52 週時	79	73.6	12.1	74	73.6	10.6	32	73.4	10.4
	治療期最終時	120	72.9	11.7	179	74.2	10.0	74	74.2	11.2
	漸減期	45	75.0	11.1	59	73.2	10.5	30	73.6	9.1
	後観察期	83	73.3	11.7	90	74.5	10.9	40	73.7	10.5
脈拍数（/分）	前観察期	－	－	－	179	75.0	11.8	74	73.0	12.8
	治療期開始時	－	－	－	179	75.9	11.0	74	73.1	12.2
	1 週時	－	－	－	179	82.8	12.4	74	80.2	13.4
	2 週時	－	－	－	162	83.8	12.6	72	81.2	13.1
	3 週時	－	－	－	157	85.0	11.8	67	81.9	13.5
	4 週時	－	－	－	150	82.9	12.1	66	81.3	13.9
	6 週時	－	－	－	147	85.3	11.8	62	80.3	12.9
	8 週時	－	－	－	138	83.3	13.0	60	78.2	11.8
	10 週時	－	－	－	127	84.0	11.6	53	81.9	14.3
	12 週時	119	77.0	12.0	120	84.0	10.6	49	81.8	14.2
	13 週時	120	82.9	13.6	120	82.1	11.4	51	83.7	13.8
	14 週時	114	82.1	13.2	118	81.8	11.6	50	82.6	12.2
	16 週時	109	83.0	12.6	117	83.2	11.2	48	81.6	12.9
	18 週時	107	83.5	12.5	115	84.1	11.7	48	83.3	13.3
	20 週時	102	82.2	12.6	115	83.7	10.5	47	82.0	13.9
	24 週時	101	85.0	12.9	111	84.9	10.7	42	82.0	13.2
	28 週時	96	82.7	12.3	105	82.9	11.1	38	81.3	13.3
	32 週時	89	84.8	13.1	98	84.2	13.1	36	81.5	12.1
	36 週時	85	84.0	12.4	92	82.8	12.4	35	81.7	13.2
	40 週時	83	84.3	11.6	89	81.8	10.5	33	79.5	13.3
	44 週時	81	83.2	10.8	83	83.8	11.0	33	83.6	15.8
	48 週時	81	85.7	12.5	76	81.9	11.5	32	80.8	13.5
	52 週時	79	83.1	12.3	74	82.3	11.6	32	79.1	12.8
	治療期最終時	120	82.5	13.2	179	82.9	12.8	74	78.7	12.9
	漸減期	45	82.0	12.2	59	82.1	11.1	30	79.9	12.9
	後観察期	83	78.5	12.1	90	77.6	10.9	40	76.8	12.0

150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.3.1

2.7.6.13.7.2.4 心電図

12 誘導心電図

臨床的に重要な異常は，300 mg+FK949E 投与例では 4 例に認められた。このうち 1 例では，前観察期に臨床的に重要でない異常（不完全右脚ブロック）がみられており，治療期 8 週及び 12 週に臨床的に重要でない異常（完全右脚ブロック, 陰性 T 波, 不完全右脚ブロック, QTcF 間隔延長）が認められた。20 週及び 28 週に臨床的に重要な異常（QT 延長，完全右脚ブロック，平低 T 波，I 度房室ブロック，不完全右脚ブロック，陰性 T 波）が認められ，このうち QT 延長が中等度の有害事象（心電図 QT 延長）と判断された。1 例では前観察期に臨床的に重要な異常（右軸偏位，I 度房室ブロック）がみられており，その後もすべての測定時期で臨床的に重要な異常（I 度房室ブロック）が認められた。1 例では前観察期及び治療期開始時に臨床的に重要でない異常（I 度房室ブロック）がみられていたが，治療期 8 週から 28 週までに臨床的に重要な異常（心房粗動，心室

期外収縮，心室内変行伝導を伴う上室期外収縮）が認められた。中等度の重篤な有害事象（心房粗動）と判断されカテーテルアブレーションが施行された。1 例では治療期 28 週に洞頻脈の所見が認められ，軽度の有害事象（洞性頻脈）と判断された。

プラセボ+FK949E 投与例では 4 例に臨床的に重要な異常が認められた。このうち 1 例では，治療期 20 週に洞性頻脈及び 52 週に洞頻脈の所見が認められ，両所見をあわせて軽度の有害事象（頻脈）と判断された。1 例では洞性頻脈の所見が認められ，軽度の有害事象（洞性頻脈）と判断された。1 例では治療期 12 週に心房期外収縮の所見が認められ，軽度の有害事象（上室性期外収縮）と判断された。1 例では治療期 28 週に QT 間隔延長の所見が認められ，軽度の有害事象（心電図 QT 延長）と判断された。

なお，150 mg+FK949E 投与例では，臨床的に重要な異常はみられなかった。

QT/QTc 評価

QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量を表 2.7.6.13-54 に示した。300 mg+FK949E 投与例では，治療期最終時の QTc（Fridericia）の変化量の平均値（SD）は 1.9（13.2）msec であり，顕著な変化はみられなかった。QTc（Framingham）及び QTc（Bazett）でも同様であったが，QTc（Bazett）ではより大きな変化量がみられた。プラセボ+FK949E 投与例の治療期最終時の QTc（Fridericia）の変化量の平均値（SD）は 0.9（13.4）msec であり，顕著な変化はみられなかった。QTc（Framingham）及び QTc（Bazett）でも同様であったが，QTc（Bazett）ではより大きな変化量がみられた。

なお，150 mg+FK949E 投与例の治療期最終時の QTc（Fridericia）の変化量の平均値（SD）は 0.0（14.3）msec であり，顕著な変化はみられなかった。

表 2.7.6.13-54　QT/QTc のベースラインからの変化量（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：SAF

項目	評価時期	プラセボ+FK949E 投与例 (n=120)		300 mg+FK949E 投与例 (n=169)		150 mg+FK949E 投与例 (n=71)	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
QT (msec)	治療期最終時	−8.2	22.8	−9.4	22.8	−11.5	24.9
QTc (Fridericia) (msec)	治療期最終時	0.9	13.4	1.9	13.2	0.0	14.3
QTc (Bazett) (msec)	治療期最終時	5.9	16.3	8.0	18.0	6.2	19.0
QTc (Framingham) (msec)	治療期最終時	1.0	12.8	2.0	12.8	0.7	14.0

150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.6.1

QTc（Fridericia）の実測値について，各測定時点で原則 3 回測定したうちの最大値の分布を表 2.7.6.13-55 に示した。300 mg+FK949E 投与例では，いずれの時点でも QTc（Fridericia）の最大値が 450 msec 以下の患者がほとんどであり，480 msec を超えた患者はなかった。QTc（Framingham）の分布も同様の結果であった。QTc（Bazett）では，480 msec を超えた患者が 8，12，20，28 週時及び治療期最終時に 1～4 例みられ，500 msec を超えた患者が 20 及び 28 週時に各 1 例みられた。

プラセボ+FK949E 投与例では，いずれの時点でも QTc（Fridericia）の最大値が 450 msec 以下の患者がほとんどであり，480 msec を超えた患者はなかった。QTc（Framingham）の分布も同様の結果であった。QTc（Bazett）では，480 msec を超えた患者が 12，20 及び 28 週時に各 2 例みられた。

なお，150 mg+FK949E 投与例では，いずれの時点でも QTc（Fridericia）の最大値が 450 msec 以下の患者がほとんどであり，480 msec を超えた患者は 8 週時に 1 例みられた。

表 2.7.6.13-55　QTc（Fridericia）の実測値（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：SAF

評価時期	QTc（Fridericia）の実測値の最大値（msec）	プラセボ+FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+FK949E 投与例 (n=74)
前観察期	n	0	178	74
	≤450	0	175 (98.3%)	73 (98.6%)
	450<	0	3 (1.7%)	1 (1.4%)
	480<	0	0	0
	500<	0	0	0
治療期開始時	n	0	178	73
	≤450	0	177 (99.4%)	70 (95.9%)
	450<	0	1 (0.6%)	3 (4.1%)
	480<	0	0	0
	500<	0	0	0
8 週時	n	0	139	60
	≤450	0	138 (99.3%)	58 (96.7%)
	450<	0	1 (0.7%)	2 (3.3%)
	480<	0	0	1 (1.7%)
	500<	0	0	0
12 週時	n	120	121	51
	≤450	117 (97.5%)	119 (98.3%)	49 (96.1%)
	450<	3 (2.5%)	2 (1.7%)	2 (3.9%)
	480<	0	0	0
	500<	0	0	0
20 週時	n	103	113	47
	≤450	99 (96.1%)	111 (98.2%)	46 (97.9%)
	450<	4 (3.9%)	2 (1.8%)	1 (2.1%)
	480<	0	0	0
	500<	0	0	0
28 週時	n	96	104	38
	≤450	92 (95.8%)	102 (98.1%)	35 (92.1%)
	450<	4 (4.2%)	2 (1.9%)	3 (7.9%)
	480<	0	0	0
	500<	0	0	0
52 週時	n	79	74	32
	≤450	78 (98.7%)	71 (95.9%)	31 (96.9%)
	450<	1 (1.3%)	3 (4.1%)	1 (3.1%)
	480<	0	0	0
	500<	0	0	0
治療期最終時	n	120	169	72
	≤450	118 (98.3%)	163 (96.4%)	71 (98.6%)
	450<	2 (1.7%)	6 (3.6%)	1 (1.4%)
	480<	0	0	0
	500<	0	0	0

例数（割合）
150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.6.2.1

QTc（Fridericia）のベースライン（原則 3 回測定の平均値）からの各時点（3 回測定の最大値）の変化量の分布を表 2.7.6.13-56 に示した。300 mg+FK949E 投与例では，いずれの時点でも QTc（Fridericia）の変化量が 30 msec 以下の患者がほとんどであり，60 msec を超えた患者はみられなかった。QTc（Framingham）の分布も同様の結果であった。QTc（Bazett）では 60 msec を超える患者が 8，20，52 週時及び治療期最終時に 1～2 例みられた。プラセボ+FK949E 投与例では，いずれの時点でも QTc（Fridericia）の変化量が 30 msec 以下の患者がほとんどであり，60 msec を超えた患者はみられなかった。QTc（Framingham）の分布も同様の結果であった。QTc（Bazett）では 60 msec を超える患者が 20 週時に 2 例みられた。

なお，150 mg+FK949E 投与例では，いずれの時点でも QTc（Fridericia）の変化量が 30 msec 以下の患者がほとんどであり，60 msec を超えた患者はみられなかった。

表 2.7.6.13-56　QTc（Fridericia）の変化量（治療 I 期と治療 II 期を併せた解析）：SAF

評価時期	QTc（Fridericia）の変化量の最大値（msec）	プラセボ+FK949E 投与例 (n=120)	300 mg+FK949E 投与例 (n=179)	150 mg+FK949E 投与例 (n=74)
8 週時	n	0	139	60
	≤30	0	134 (96.4%)	58 (96.7%)
	30<	0	5 (3.6%)	2 (3.3%)
	60<	0	0	0
12 週時	n	0	121	51
	≤30	0	114 (94.2%)	50 (98.0%)
	30<	0	7 (5.8%)	1 (2.0%)
	60<	0	0	0
20 週時	n	103	113	47
	≤30	98 (95.1%)	104 (92.0%)	46 (97.9%)
	30<	5 (4.9%)	9 (8.0%)	1 (2.1%)
	60<	0	0	0
28 週時	n	96	104	38
	≤30	92 (95.8%)	95 (91.3%)	35 (92.1%)
	30<	4 (4.2%)	9 (8.7%)	3 (7.9%)
	60<	0	0	0
52 週時	n	79	74	32
	≤30	75 (94.9%)	69 (93.2%)	30 (93.8%)
	30<	4 (5.1%)	5 (6.8%)	2 (6.3%)
	60<	0	0	0
治療期最終時	n	120	169	71
	≤30	115 (95.8%)	156 (92.3%)	67 (94.4%)
	30<	5 (4.2%)	13 (7.7%)	4 (5.6%)
	60<	0	0	0

例数（割合）
150 mg+FK949E 投与例は参考として示した。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1.1）Table B12.6.6.2.2

2.7.6.13.7.2.5 妊娠

治療期（治療 I 期及び治療 II 期）の FK949E 投与開始後に 6 例の患者で妊娠が報告された。その内訳は 300 mg+FK949E 投与例の 4 例，プラセボ+FK949E 投与例の 1 例，150 mg+FK949E 投与例の 1 例であった。

150 mg+FK949E 投与例の 1 例では, 治療 II 期の投与中に妊娠が判明したため治験は中止された。満期産で出産し，母子ともに異常はなかった。プラセボ+FK949E 投与例の 1 例では，治療 II 期の投与中に妊娠が判明したため治験は中止され，満期産で男児を出産した。出生児に停留精巣（左睾丸）の先天異常が認められ，治験担当医師は治験薬との関連性が否定できないと判断した。
300 mg+FK949E 投与例の 4 例のうち 1 例では，治療 II 期の投与中に妊娠が判明したため治験は中止され，その約 1 カ月後に稽留流産となった。1 例では，治療 II 期の投与中に妊娠が判明したため治験は中止され，患者の希望により完全人工流産とされた。1 例では治療 II 期の投与中に妊娠が判明したため治験は中止され，満期産で出産し，母子ともに異常はなかった。なお，治療 I 期の投与期間中に妊娠が報告された 1 例については，治療 I 期の項に記載した。

2.7.6.13.7.2.6 安全性に関連する他の観察項目

DIEPSS

DIEPSS 合計スコア，パーキンソニズム及び概括重症度の平均値について，300 mg+FK949E 投与例では，ベースラインでスコア 0 の患者がほとんどであり，治療期最終時までほとんど変化がなかった。プラセボ+FK949E 投与例も同様に治療期最終時までほとんど変化がなかった。

なお, 150 mg+FK949E 投与例でもベースラインから治療期最終時までほとんど変化がなかった。

YMRS

300 mg+FK949E 投与例の YMRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインで 2.1（1.7），治療期最終時で 1.7（4.3）であり，YMRS 合計スコアの平均値に悪化はみられなかった。プラセボ+FK949E 投与例の YMRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインで 1.5（2.0），治療期最終時で 1.0（2.1）であり，YMRS 合計スコアの平均値に悪化はみられなかった。

なお, 150 mg+FK949E 投与例では, YMRS 合計スコアの平均値（SD）はベースラインで 2.7（2.3），治療期最終時で 1.1（1.8）であり，悪化はみられなかった。

C-SSRS

300 mg+FK949E 投与例では，5 段階の自殺念慮のうち，最も程度の高い段階（5.積極的な自殺念慮-具体的な計画および実行する意思あり）が「あり」の患者は，24 週及び治療期最終時に 1 例みられた。また，最も程度の低い段階（1.死んでしまいたいという願望）について，自殺念慮「あり」の割合はベースライン（過去 6 カ月）で 40.8%，治療期最終時で 14.8%であった。自殺行動については，自殺行動（自殺企図）で 24 週及び治療期最終時に 1 例が「あり」となり，自殺行動（自殺行動）で 24 週及び治療期最終時に 1 例，後観察期に 1 例が「あり」となった。自殺行動（中断された自殺企図）では後観察期に 1 例が「あり」となった。また，自殺行動（自殺の意図を伴わない自傷行為がみられましたか？）が「あり」の割合はベースラインで 2.8%, 治療期最終時で 0.6%であり，後観察期に「あり」となったのは 1 例であった。

プラセボ+FK949E 投与例では，自殺念慮の最も程度の高い段階（5.積極的な自殺念慮-具体的な計画および実行する意思あり）が「あり」の患者は，16 週及び 32 週に各 1 例みられ，治療期最終時では 2 例であった。また，最も程度の低い段階（1.死んでしまいたいという願望）について，自殺念慮「あり」の割合は 12 週時で 14.2%，治療期最終時で 5.0%であった。自殺行動については，自殺行動（自殺企図）及び自殺行動（中断した自殺企図）の各項目で治療期最終時に 1 例が「あり」となり，自殺行動（自殺行動）で治療期最終時に 2 例が「あり」となった。また，自殺行動（自殺の意図を伴わない自傷行為がみられましたか？）で 16 週時に 1 例が「あり」となった。

なお，150 mg+FK949E 投与例では，自殺念慮の最も程度の低い段階（1.死んでしまいたいという願望）について，自殺念慮「あり」の割合はベースラインで 45.9%，治療期最終時で 15.1%であった。自殺行動については，自殺行動（自殺企図）で 28 週及び治療期最終時に各 1 例が「あり」となり，自殺行動（自殺行動）で 28 週及び治療期最終時に 1 例，48 週に 1 例が「あり」となった。自殺行動（中断された自殺企図）では 48 週に 1 例が「あり」となった。また，自殺行動（自殺の意図を伴わない自傷行為がみられましたか？）で 20 週時に 1 例が「あり」となった。

2.7.6.13.8 結論

2.7.6.13.8.1 治療 I 期

- 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（主要評価項目）の平均値は，プラセボ群で−10.1，FK949E 300 mg 群で−12.6 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−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）。
- 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），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），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。治療 I 期最終時の HAM-D_{17} 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，プラセボ群−8.4（7.6），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）。CGI-BP-S 及び CGI-BP-C においてもプラセボを上回る有効性が示唆された。
- 血漿中未変化体及び代謝物（M1, M2, M4, M5）濃度は，投与量に伴い増加した。FK949E 150 mg 群，300 mg 群ともに，採血時期（2 週，4 週，8 週）で分布が異なる傾向はみられなかった。
- 有害事象の発現状況をプラセボ群と FK949E 300 mg 群で比較すると，有害事象の発現率はプラセボ群 45.8%（81/177 例），FK949E 300 mg 群 83.2%（149/179 例）であり，プラセボ群に比べて FK949E 300 mg 群の発現率が高かった。副作用の発現率も同様であった。死亡例はプラ

セボ群で 1 例（0.6%）みられた。重篤な有害事象はプラセボ群に 2 例（1.1%）発現した。中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群 9.0%（16/177 例），FK949E 300 mg 群 15.1%（27/179 例）であった。有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であり，重度の有害事象は，プラセボ群では自殺既遂 1 件（死亡）及びうつ病 1 件であり，FK949E 300 mg 群ではみられなかった。有害事象の初回発現時期は，FK949E 300 mg 群では投与初期の 1～7 日目の発現率が最も高く，プラセボ群では 8～14 日目及び 15～21 日目が高かった。FK949E 300 mg 群で最も多く発現した有害事象は傾眠（44.7%）であり，次いで口渇（27.9%）であった。これらの有害事象の発現率はプラセボ群の発現率（それぞれ 2.3%及び 2.8%）よりも高かった。

- 臨床検査値では，血液学的検査で特に問題となる変動はみられなかった。血液生化学検査の血中クレアチンホスホキナーゼ及び血中プロラクチンでは，プラセボ群に比べて FK949E 300 mg 群では増加方向の変動がみられた。収縮期血圧及び拡張期血圧で明らかな変動はなく，脈拍数では FK949E 300 mg 群で増加する傾向がみられた。体重では，FK949E 300 mg 群では若干増加する傾向がみられた。12 誘導心電図所見及び QT/QTc 評価では特に大きな問題となる傾向は認められなかった。DIEPSS，YMRS，C-SSRS では特に問題となる傾向は認められなかった。
- 血漿中未変化体及び代謝物のいずれも ΔQTcF 間隔に対する統計的に有意な効果は検出されなかった。

2.7.6.13.8.2 治療 I 期と治療 II 期を併せた解析

- 300 mg+FK949E 投与例の MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースライン（0 週）の 30.9（6.9）から 8 週時には 18.2（11.2）まで低下し，その後もスコア低下は維持され治療期最終時では 15.7（12.0）であった。治療期最終時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は −15.2（12.2）であった。HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）は，300 mg+FK949E 投与例ではベースライン（0 週）の 23.0（3.0）から 8 週時には 12.9（7.1）まで低下し，その後もスコア低下は維持され治療期最終時では 11.4（7.9）であった。CGI-BP-S，CGI-BP-C でも，治療期最終時まで FK949E の効果は維持された。
- 血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4，M5）濃度は，投与量に伴い増加した。
- 300 mg+FK949E 投与例では，有害事象の発現率は 95.5%（171/179 例），副作用の発現率は 88.8%（159/179 例）であった。死亡例はなく，重篤な有害事象は 5 例（2.8%，脊椎圧迫骨折，躁病，虫垂炎，心房粗動の各 1 例，喘息及び意識変容状態の 1 例）に発現した。中止に至った有害事象の発現率は 28.5%（51/179 例）であった。有害事象の程度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，重度の有害事象は 2 例 3 件（躁病の 1 例，喘息及び意識変容状態の 1 例）であった。また，プラセボ+FK949E 投与例では，有害事象の発現率は 91.7%（110/120 例），副作用の発現率は 83.3%（100/120 例）であった。死亡例はなく，重篤な有害事象は 1 例（0.8%，意識消失及び自殺企図）に発現した。中止に至った有害事象の発現率は 12.5%（15/120 例）であった。有害事象の程度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，重度の有害事象は 1 例 2 件

（自殺企図，自殺念慮）であった。300 mg+FK949E 投与例では，投与初期（1～7 日目）の発現率（55.9%）が最も高く，それ以降は 0%～10.7%であった。300 mg+FK949E 投与例で最も多く発現した有害事象は傾眠（54.2%）であり，次いで鼻咽頭炎（32.4%），口渇（28.5%）であった。プラセボ+FK949E 投与例で最も多く発現した有害事象は傾眠（49.2%）であり，次いで鼻咽頭炎（33.3%）であった。

- 臨床検査値では，血液学的検査及び血液生化学検査の各項目の平均値について，特に問題となる変動はみられなかった。300 mg+FK949E 投与例では，収縮期血圧及び拡張期血圧に明らかな変動はなく，脈拍数に若干増加する傾向がみられた。また，体重は若干増加する傾向がみられた。これらはプラセボ+FK949E 投与例でも同様であった。12 誘導心電図所見及び QT/QTc 評価では特に大きな問題となる傾向は認められなかった。DIEPSS，YMRS，C-SSRS では特に問題となる傾向は認められなかった。
- 未変化体及び代謝物と ΔQTcF の関係について検討したところ，未変化体及び代謝物（M2，M4，M5）では統計的に有意な正の傾きが検出されたものの，観測された血漿中濃度域から推定される ΔQTcF は顕著な変化ではなかった。

2.7.6.14 海外第 III 相試験［D144CC00002］（添付資料番号 5.3.5.1-2）

2.7.6.14.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.14-1 に示した。

表 2.7.6.14-1　　試験方法の概略

項目	内容
標題	双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象としたクエチアピン徐放性製剤のプラセボ対照二重盲検群間比較試験
実施医療機関	64 施設（米国）
実施期間	2006 年 12 月～2007 年 6 月
開発フェーズ	第 III 相
目的	双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象として，クエチアピン徐放性製剤（XR 錠）8 週間単剤投与の有効性及び安全性をプラセボとの比較により評価する。
デザイン	多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照比較試験
対象	DSM-IV-TR で双極 I 型障害又は双極 II 型障害と診断され，現在の大うつ病エピソードの持続期間が 4 週～12 カ月である 18～65 歳の外来患者。スクリーニング時及びランダム化時ともに，HAM-D_{17} 合計スコアが 20 以上，HAM-D_{17} Item 1（抑うつ気分）スコアが 2 以上，YMRS 合計スコアが 12 以下の条件をすべて満たす患者。
主な選択基準	・18～65 歳の男女 ・DSM-IV-TR で双極 I 型障害又は双極 II 型障害，最も新しいエピソードが大うつ病エピソード（296.50-296.54 又は 296.89）と診断された患者 ・HAM-D_{17} 合計スコアが 20 以上，HAM-D_{17} Item 1（抑うつ気分）スコアが 2 以上，YMRS 合計スコアが 12 以下の条件をすべて満たす（スクリーニング時及びランダム化時ともに） ・過去 1 年間の気分エピソードの発現が 8 回以下 ・外来患者
目標被験者数	解析対象例として 266 例（1 群あたり 133 例） 【設定根拠】実施済のクエチアピン IR 錠の双極性障害の大うつ病エピソードを対象とした臨床試験の結果を参考に，MADRS 合計スコアのクエチアピン XR 錠 300 mg 群とプラセボ群の群間差を 4，標準偏差を 10 とした場合，必要な被験者数は 1 群あたり 140 例であった（検出力：90%，有意水準：両側 2.5%）。試験全体の有効性解析対象例として 266 例を設定し，400 例を組み入れることとした。
スケジュール	前観察期間（最長 35 日間），治験薬投与期間（8 週間）を設定した。 前観察期間：最長 35 日間 抗うつ薬，抗精神病薬，気分安定薬などの Wash out（薬剤により異なる） 治験薬投与期間：8 週間（56 日間） クエチアピン XR 錠 300 mg 群又はプラセボ群の計 2 群のいずれかに割り付け，治験薬を 8 週間投与。なお，双極 II 型障害の患者数が 2 群とも 33%以下となるように割り付けた。 評価時期：Day 1（投与開始日；ベースライン），Day 8（1 週），Day 15（2 週），Day 22（3 週），Day 29（4 週），Day 36（5 週），Day 43（6 週），Day 50（7 週），Day 57（8 週）
使用薬剤	クエチアピン XR 錠（クエチアピンとして 50 mg，200 mg，300 mg）及び各々のプラセボ錠

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>クエチアピン XR 錠又はプラセボを，1 日 1 回夕方に経口投与した。

クエチアピン XR 錠 300 mg 群（300 mg 群）：
50 mg/日から開始し，Day 2 に 100 mg/日，Day 3 に 200 mg/日，Day 4 に 300 mg/日に増量。この投与量を Day 56（最終投与）まで継続
プラセボ群：クエチアピン XR 錠 300 mg 群と同様の用法でプラセボ錠を投与した。
<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="4">クエチアピン投与量（mg/日）</th></tr>
<tr><th>Day 1</th><th>Day 2</th><th>Day 3</th><th>Day 4～56</th></tr>
<tr><td>300 mg 群</td><td>50</td><td>100</td><td>200</td><td>300</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>【投与量の設定根拠】
クエチアピン IR 錠の臨床試験で双極性障害に対する有効性が確認されている投与量（300 mg/日）を設定した。クエチアピン IR 錠の 300 mg/日投与は，双極性障害患者での忍容性が確認されている。
【投与期間の設定根拠】
急性期の双極性障害のうつ症状に対する臨床的有効性を評価するのに十分な投与期間であり，プラセボ群に割り当てられた患者の不利益が許容可能な期間として 8 週間を設定した。</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>主要評価項目：
MADRS 合計スコアの平均変化量（ベースラインと投与後 8 週との比較；LOCF）

副次評価項目：
・MADRS 反応例の割合（ベースラインと比較し投与後 8 週において MADRS 合計スコアが 50%以上減少した患者の割合）
・MADRS 寛解例の割合（投与後 8 週において MADRS 合計スコアが 12 以下の患者の割合）
・CGI-BP-S スコアの平均変化量（ベースラインと投与後 8 週の比較）
・CGI-BP-C スコア（投与後 8 週）
・CGI-BP-C 反応例の割合（投与後 8 週の CGI-BP-C で「著明改善」又は「中等度改善」と判定された患者の割合）
・MADRS 各 Item のスコアの平均変化量（ベースラインと投与後 8 週の比較）
・その他の項目：急速交代型及び非急速交代型における MADRS 合計スコアの平均変化量

安全性：
有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体所見，体重，BMI，心電図，錐体外路症状の評価尺度（SAS，BARS），躁病イベント（YMRS 及び有害事象），自殺傾向

【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>
<tr><td>統計解析方法</td><td>有効性解析は modified intention-to-treat（MITT）解析集団（最大の解析対象集団）を主たる解析集団とし，欠測データは LOCF 法（last observation carried forward）を用いて適宜補完した。なお，仮説検定はすべて両側で行った。
主要評価項目（MADRS 合計スコアの平均変化量）は反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて解析し，共変量をベースラインにおける MADRS 合計スコア，固定効果を投与群及び双極性障害の診断（I 型，II 型），変量効果を施設とした。また，副次評価項目についても同様の解析又は Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。
安全性解析は安全性解析対象集団を用いて行い，各項目の要約統計量を示した。</td></tr>
</table>

2.7.6.14.2 被験者の内訳及び解析対象集団

解析対象例数を表 2.7.6.14-2 に示した。280 例がランダム化され, 277 例に治験薬が投与された。各群の投与例数は，クエチアピン XR 錠 300 mg 群（以下 300 mg 群）139 例，プラセボ群 138 例であった。ランダム化された症例のうち, 治験完了例の割合は, 300 mg 群 62.1%, プラセボ群 68.6%

と同程度であった。300 mg 群で最も多い中止理由は有害事象（12.1%）で，プラセボ群（1.4%）に比べて高かった。プラセボ群で最も多い中止理由は，効果不十分及び同意撤回（ともに 7.1%）であった。

表 2.7.6.14-2　　解析対象集団

	300 mg 群	プラセボ群
ランダム化された例数	140	140
治験薬投与例	139	138
安全性解析対象集団 [a]	137	140
有効性解析対象集団（MITT）[b]	133	137
有効性解析対象集団（PP）[c]	112	123
治験完了例	87	96

a : 治験薬が少なくとも 1 度投与された症例。なお，300 mg 群に割り付けられたが，プラセボが投与された 2 例は，安全性解析対象集団ではプラセボ群に含めて集計した。

b : 治験薬が少なくとも 1 度投与され，ベースライン時の MADRS 評価があり，ランダム化後に MADRS 評価が少なくとも 1 度行われた症例（MITT：modified intention-to-treat）

c : 上記 b の患者のうち，有効性評価に影響する重大な治験実施計画書違反又は逸脱のない症例（PP : per protocol）

Source：D144CC00002（5.3.5.1-2）Table 11.1.1.2，Table 11.1.2.2

2.7.6.14.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団（MITT）における被験者背景の一覧を表 2.7.6.14-3 に示した。有効性解析対象集団（MITT）の患者背景には各群で偏りはなく，両群とも女性の割合が高かった（300 mg 群 66.2%，プラセボ群 62.8%）。平均年齢は 39～40 歳であり，人種は各群とも白人の割合が 71.5%～72.2%と最も高かった。体重及び BMI は各群に大きな違いはなかった。各群の MADRS 合計スコア，HAM-D_{17} 合計スコアの平均値はそれぞれ 29.8～30.1，24.6～24.8 の範囲にあり，大きな違いはなかった。双極 I 型障害の割合は 300 mg 群 80.5%，プラセボ群 80.3%であり，双極 II 型障害の割合は 300 mg 群 19.5%，プラセボ群 19.7%であった。また，急速交代型（過去 1 年間に気分エピソードが 4 回以上発現）の割合は 300 mg 群 27.1%，プラセボ群 27.7%であった。

表 2.7.6.14-3　　患者背景（MITT 有効性解析対象集団）

項目		300 mg 群	プラセボ群
性別	男性	45 (33.8%)	51 (37.2%)
	女性	88 (66.2%)	86 (62.8%)
年齢（歳）	平均値 (SD)	39.0 (11.3)	39.9 (12.8)
	最小～最大	19～64	18～64
体重（kg）	平均値 (SD)	88.7 (22.1)	88.9 (22.7)
	最小～最大	48～142	49～158
BMI（kg/m^2）	平均値 (SD)	31.6 (7.9)	30.8 (7.1)
	最小～最大	18～55	17～50
人種	白人	96 (72.2%)	98 (71.5%)
	黒人	29 (21.8%)	31 (22.6%)
	北米インディアン／アラスカ先住民	3 (2.3%)	3 (2.2%)
	アジア人	2 (1.5%)	1 (0.7%)
	ハワイ先住民／太平洋諸島系	0	1 (0.7%)
	その他	3 (2.3%)	3 (2.2%)
DSM-IV 診断	双極 I 型障害	107 (80.5%)	110 (80.3%)
	双極 II 型障害	26 (19.5%)	27 (19.7%)
急速交代型 [a]	非急速交代型	97 (72.9%)	99 (72.3%)
	急速交代型	36 (27.1%)	38 (27.7%)
現在の大うつ病エピソードの持続期間（週）	平均値 (SD)	19.3 (12.8)	18.1 (11.2)
	最小～最大	0.6～57.6	4.3～52.1
MADRS 合計スコア	平均値 (SD)	29.8 (5.2)	30.1 (5.5)
$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	平均値 (SD)	24.8 (3.5)	24.6 (3.3)
YMRS 合計スコア	平均値 (SD)	7.4 (2.8)	6.5 (3.1)
CGI-BP-S スコア（Depression）	平均値 (SD)	4.5 (0.6)	4.5 (0.6)
CGI-BP-S スコア（Mania）	平均値 (SD)	1.6 (0.7)	1.5 (0.7)
CGI-BP-S スコア（Overall biplar illness）	平均値 (SD)	4.5 (0.6)	4.4 (0.7)

例数（割合）
a：過去 1 年間の気分エピソードの発現回数が 4 回以上を急速交代型とした。
Source：D144CC00002（5.3.5.1-2）Table 11.1.3.2，Table 11.1.3.5.2，Table 11.1.3.6

2.7.6.14.4 治験薬の曝露

安全性解析対象集団における治験薬の投与期間の平均値（SD）は，300 mg 群 42.6（20.0）日，プラセボ群 47.3（16.6）日であり，両群に大きな違いはなかった。また，服薬率が 70%以上の患者の割合は両群とも 98%以上であった。

2.7.6.14.5 有効性

双極性障害患者の大うつ病エピソードに対する 8 週間投与における有効性の成績を表 2.7.6.14-4 に示した。主要評価項目の MADRS 合計スコアの変化量（最小二乗平均）は，最終評価時（Day 57）でプラセボ群 −11.92，300 mg 群 −17.43 であり，プラセボ群に対して 300 mg 群で統計的な有意差が認められた。MADRS 合計スコア変化量は，投与開始後早期（Day 8）の時点からプラセボ群に対して統計的な有意差が認められ，最終評価時（Day 57）まで維持された。

双極 I 型障害（67 例）及び双極 II 型障害（19 例）について，MADRS 合計スコア（Day 57）の変化量の 300 mg 群とプラセボ群との差をみると，双極 I 型障害 −6.5，双極 II 型障害 −4.4 であり，いずれもプラセボ群に対して統計的な有意差が認められた。同様に，急速交代型（19 例）及び非急速交代型（67 例）では，300 mg 群とプラセボ群との差は急速交代型 −6.8，非急速交代型 −5.7 であり，いずれもプラセボ群に対して統計的な有意差が認められた。

副次評価項目についても，MADRS 反応例，MADRS 寛解例，CGI-BP-S スコア，CGI-BP-C スコア，CGI-BP-C 反応例の各評価項目（Day 57）でプラセボ群に対して統計的な有意差が認められ，クエチアピン XR 錠の有効性が裏付けられた。副次評価項目の各項目を時期別にみると，ほとんどの項目で投与開始後早期（Day 8）の時点でプラセボに対して統計的な有意差が認められ，MADRS 反応例の項目でも Day 15 の時点で統計的な有意差が認められた。

表 2.7.6.14-4　　有効性の成績（8 週間投与，LOCF）（MITT 解析対象集団）

評価項目 [a]	300 mg 群 (n=133)		プラセボ群 (n=137)		P 値（vs プラセボ）
評価時期	Day 8	Day 57	Day 8	Day 57	上段：Day 8 下段：Day 57
MADRS 合計スコアの平均変化量（標準偏差）[b]	−10.16 (0.91)	−17.43 (1.24)	−6.54 (0.87)	−11.92 (1.18)	<0.001 <0.001
MADRS 反応例の割合（例数）[c]	26.5% (35)	65.4% (87)	16.9% (23)	43.1% (59)	0.054 <0.001
MADRS 寛解例の割合（例数）[d]	19.7% (26)	54.1% (72)	10.3% (14)	39.4% (54)	0.029 0.018
CGI-BP-S スコアの平均変化量 [b, e]	—	−1.82	—	−1.25	— <0.001
CGI-BP-C スコアの平均値（標準偏差）[b, e]	3.03 (0.10)	2.38 (0.13)	3.47 (0.09)	2.90 (0.13)	<0.001 <0.001
CGI-BP-C 反応例の割合（例数）[e, f]	28.0% (37)	63.2% (84)	16.2% (22)	39.4% (54)	0.019 <0.001

a：ベースライン（ランダム化時）と Day 8 又は Day 57 との比較（LOCF）
b：最小二乗平均
c：ベースラインと比較し MADRS 合計スコアが 50%以上減少した患者の割合
d：MADRS 合計スコアが 12 以下の患者の割合
e：Overall bipolar illness
f：CGI-BP-C で「著明改善」又は「中等度改善」と判定された患者の割合
Source：D144CC00002（5.3.5.1-2）Table 11.2.1.1.1，Table 11.2.1.6.1，Table 11.2.1.7.1，Table 11.2.3.2.1，Table 11.2.4.2.1，Table 11.2.4.2.4

2.7.6.14.6 安全性

2.7.6.14.6.1 有害事象

有害事象の要約

有害事象発現状況を表 2.7.6.14-5 に示した。全有害事象の発現率は，プラセボ群（68.6%）に比べ 300 mg 群（88.3%）で高かった。副作用の発現率，投与中止に至った有害事象の発現率についても同様の傾向がみられたが，有害事象のほとんどは，各群ともに軽度又は中等度であり，安全

性上の大きな問題はなかった。また，重篤な有害事象の発現率は，各群とも 1.4%～1.5%であり，死亡例はなかった。

表 2.7.6.14-5　　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

有害事象	300 mg 群 (n=137)	プラセボ群 (n=140)
全有害事象	121 (88.3%)	96 (68.6%)
重篤な有害事象	2 (1.5%)	2 (1.4%)
死亡に至るもの	0	0
投与中止となった重篤な有害事象	1 (0.7%)	0
副作用	106 (77.4%)	57 (40.7%)
投与中止に至った有害事象	18 (13.1%)	5 (3.6%)

発現例数（発現率）

Source：D144CC00002（5.3.5.1-2）Table 11.3.2.1，Table 11.3.2.6

本試験でみられた有害事象のうち，頻度の高い有害事象（いずれかの群で発現率 2%以上）を表 2.7.6.14-6 に示した。300 mg 群で頻度の高い有害事象（発現率 10%以上）は，口内乾燥，傾眠，鎮静，浮動性めまい，食欲亢進であり，いずれもプラセボ群よりも発現率が高かった。このうち，傾眠，鎮静は，投与開始後 1 週（Day 8）以内に発現する傾向がみられた。なお，双極 I 型障害及び双極 II 型障害の患者における有害事象を比較した結果，その内容に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.14-6　　発現頻度の高い有害事象（いずれかの群で 2%以上）

MedDRA version 10.0 基本語 [a]		300 mg 群 (n=137)	プラセボ群 (n=140)
Dry mouth	口内乾燥	51 (37.2%)	10 (7.1%)
Somnolence	傾眠	40 (29.2%)	8 (5.7%)
Sedation	鎮静	32 (23.4%)	10 (7.1%)
Dizziness	浮動性めまい	18 (13.1%)	15 (10.7%)
Increased appetite	食欲亢進	17 (12.4%)	8 (5.7%)
Headache	頭痛	13 (9.5%)	14 (10.0%)
Constipation	便秘	11 (8.0%)	9 (6.4%)
Nausea	悪心	10 (7.3%)	10 (7.1%)
Weight increased	体重増加	10 (7.3%)	2 (1.4%)
Dyspepsia	消化不良	9 (6.6%)	1 (0.7%)
Fatigue	疲労	8 (5.8%)	3 (2.1%)
Arthralgia	関節痛	6 (4.4%)	2 (1.4%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	6 (4.4%)	1 (0.7%)
Irritability	易刺激性	6 (4.4%)	4 (2.9%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	6 (4.4%)	8 (5.7%)
Diarrhoea	下痢	5 (3.6%)	5 (3.6%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (3.6%)	6 (4.3%)
Abnormal dreams	異常な夢	4 (2.9%)	0
Back pain	背部痛	4 (2.9%)	1 (0.7%)
Muscle spasms	筋痙縮	4 (2.9%)	1 (0.7%)
Paresthesia	錯感覚	4 (2.9%)	3 (2.1%)
Toothache	歯痛	4 (2.9%)	0
Anxiety	不安	3 (2.2%)	1 (0.7%)
Cough	咳嗽	3 (2.2%)	3 (2.1%)
Decreased appetite	食欲減退	3 (2.2%)	1 (0.7%)
Disturbance in attention	注意力障害	3 (2.2%)	1 (0.7%)
Dysarthria	構語障害	3 (2.2%)	0
Hyperhidrosis	多汗症	3 (2.2%)	1 (0.7%)
Influenza	インフルエンザ	3 (2.2%)	3 (2.1%)
Insomnia	不眠症	3 (2.2%)	7 (5.0%)
Nasal congestion	鼻閉	3 (2.2%)	4 (2.9%)
Urinary tract infection	尿路感染	3 (2.2%)	0
Vomiting	嘔吐	3 (2.2%)	5 (3.6%)
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.5%)	3 (2.1%)

a：300 mg 群で発現率の高い順に各事象を並べた。

発現例数（発現率）

Source：D144CC00002（5.3.5.1-2）Table 11.3.2.4

頻度の高い副作用（いずれかの群で発現率 2%以上）を表 2.7.6.14-7 に示した。有害事象の集計と同様に，300 mg 群で頻度の高い有害事象（発現率 10%以上）は，口内乾燥，傾眠，鎮静，浮動性めまい，食欲亢進であり，いずれもプラセボ群よりも発現率が高かった。

表 2.7.6.14-7　　発現頻度の高い副作用（いずれかの群で 2%以上）

MedDRA version 10.0 基本語 [a]		300 mg 群 (n=137)	プラセボ群 (n=140)
Dry mouth	口内乾燥	51 (37.2%)	8 (5.7%)
Somnolence	傾眠	40 (29.2%)	8 (5.7%)
Sedation	鎮静	31 (22.6%)	8 (5.7%)
Dizziness	浮動性めまい	17 (12.4%)	13 (9.3%)
Increased appetite	食欲亢進	16 (11.7%)	7 (5.0%)
Constipation	便秘	10 (7.3%)	6 (4.3%)
Weight increased	体重増加	9 (6.6%)	2 (1.4%)
Fatigue	疲労	8 (5.8%)	3 (2.1%)
Nausea	悪心	6 (4.4%)	5 (3.6%)
Dyspepsia	消化不良	5 (3.6%)	0
Abnormal dreams	異常な夢	4 (2.9%)	0
Headache	頭痛	4 (2.9%)	10 (7.1%)
Muscle spasms	筋痙縮	4 (2.9%)	0
Paresthesia	錯感覚	4 (2.9%)	1 (0.7%)
Diarrhoea	下痢	3 (2.2%)	1 (0.7%)
Disturbance in attention	注意力障害	3 (2.2%)	1 (0.7%)

a：300 mg 群で発現率の高い順に各事象を並べた。

発現例数（発現率）

Source：D144CC00002（5.3.5.1-2）Table 11.3.2.6

重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.14-8 に示した。300 mg 群では，喘息及びうつ病が各 1 例，プラセボ群では自殺念慮が 2 例みられたが，いずれも治験薬との関連性は否定された。また，うつ病の 1 例以外は，すべて回復が確認された。

表 2.7.6.14-8　　重篤な有害事象一覧

投与群	症例番号	年齢 性別	事象名 （MedDRA [a]）	事象名 （医師記載）	発現日（治験開始日から）	持続日数 （回復まで）	治験薬の処置	治験薬との関連性
300 mg 群	E2009004	31 女	Asthma 喘息	Asthma 喘息	31	6	なし	なし
300 mg 群	E2075010	33 女	Depression うつ病	Worsening of depression うつ病の悪化	23	未回復	中止	なし
プラセボ群	E2005001	41 女	Suicidal ideation 自殺念慮	Suicidal ideations 自殺念慮	82	7	なし	なし
プラセボ群	E2035022	31 女	Suicidal ideation 自殺念慮	Suicidal ideation 自殺念慮	10	2	なし	なし

a：MedDRA version 10.0

Source：D144CC00002（5.3.5.1-2）Table 11.3.4.2，Listing 12.2.7.1

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は，プラセボ群（3.6%）に比べ 300 mg 群（13.1%）で高かった。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は，300 mg 群の鎮静（6.6%）及び傾眠（3.6%）であった。投与中止に至った有害事象のうち，300 mg 群の 1 例（0.7%）に認められたうつ病は重篤な有害事象であった。

表 2.7.6.14-9　　投与中止に至った有害事象

MedDRA version 10.0 基本語 [a]		300 mg 群 (n=137)	プラセボ群 (n=140)
Sedation	鎮静	9 (6.6%)	0
Somnolence	傾眠	5 (3.6%)	0
Irritability	易刺激性	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Depression	うつ病	1 (0.7%)	0
Disorientation	失見当識	1 (0.7%)	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.7%)	0
Dysarthria	構語障害	1 (0.7%)	0
Fatigue	疲労	1 (0.7%)	0
Hostility	敵意	1 (0.7%)	0
Mental impairment	精神的機能障害	1 (0.7%)	0
Sensation of heaviness	重感	1 (0.7%)	0
Aggression	攻撃性	0	1 (0.7%)
Agitation	激越	0	1 (0.7%)
Gravitational edema	重力性浮腫	0	1 (0.7%)
Migraine	片頭痛	0	1 (0.7%)

a：300 mg 群で発現率の高い順に各事象を並べた。
発現例数（発現率）
Source：D144CC00002（5.3.5.1-2）Table 11.3.5.1

特に注目すべき有害事象

錐体外路症状に関する有害事象の発現率は，プラセボ群 0.7%（1/140 例），300 mg 群 4.4%（6/137 例）と低く，その程度は，軽度又は中等度が多かった。300 mg 群で発現した 6 例のうち，4 例は治験期間中に回復した。自殺傾向に関する有害事象の発現率は，プラセボ群 1.4%（2/140 例），300 mg 群 0.7%（1/137 例）と各群とも低かった。糖尿病に関する有害事象は，300 mg 群で 1 例（口渇），プラセボ群で 2 例（血中ブドウ糖増加，多尿）に発現した。なお，ランダム化前にインスリン非依存性糖尿病が 1 例に発現し，この症例は 300 mg 群に割り付けられたが，メトホルミン投与により治験終了時の検査値に改善がみられた。好中球減少症，無顆粒球症及び QT 延長の有害事象はみられなかった。低血圧に関する有害事象は，プラセボ群の 1 例（0.7%）に発現したが，300 mg 群では発現しなかった。

2.7.6.14.6.2 臨床検査値

脂質パラメータについて，正常値から臨床的に重要な異常値に変動した患者の割合をみると，総コレステロール高値となった患者は 300 mg 群 7.1%，プラセボ群 2.8%であり，300 mg 群が高かった。トリグリセリド高値の割合（300 mg 群 8.3%，プラセボ群 7.5%）及び HDL コレステロール低値の割合（300 mg 群 9.0%，プラセボ群 7.2%）は同程度であった。また，LDL コレステロール高値では 300 mg 群 3.5%，プラセボ群 1.9%であった。

ランダム化時の糖代謝異常の程度で患者を 3 グループ（糖尿病，糖尿病リスクあり，糖尿病リスクなし）に分類したとき，糖代謝パラメータ（血糖値，HbA1c）のベースラインからの平均変

化量は，「糖尿病リスクあり」の患者では概してプラセボ群に比べ 300 mg 群で大きい傾向が認められた。一方，「糖尿病リスクなし」の患者では同様の傾向はなかった。なお，「糖尿病」の患者では，患者数が少なく明らかではなかった。

2.7.6.14.6.3 バイタルサイン・体重

バイタルサインについては，脈拍数のベースラインからの平均増加量でプラセボ群（0.1 bpm）に比べ 300 mg 群（4.5 bpm）が大きかったが，それ以外に臨床的に意義のある違いはみられなかった。体重の平均増加量は，プラセボ群（−0.2 kg）に比べ 300 mg 群（1.3 kg）でわずかに高かった。投与終了時に体重が 7%以上増加した患者の割合は，300 mg 群 8.2%，プラセボ群 0.8%であった。

2.7.6.14.6.4 躁病又は軽躁

治験薬投与中に躁病又は軽躁の有害事象は発現しなかった。また，YMRS スコアが連続する 2 回の来院時期又は最終来院時で 16 点以上であった場合を躁病と規定したとき，躁病を有する患者の割合は，プラセボ群（6.4%）に比べ 300 mg 群（4.4%）でわずかに低かった。このように，クエチアピン XR 錠投与による躁病又は軽躁の誘発は認められなかった。

2.7.6.14.7 結論

双極性障害患者（I 型及び II 型）の大うつ病エピソードに対してクエチアピン XR 錠（300 mg/日）を 8 週間投与するプラセボ対照二重盲検比較試験により，クエチアピン XR 錠単剤投与における有効性及び安全性を検討した。

その結果，主要評価項目の MADRS 合計スコアの変化量（最小二乗平均）は，最終評価時（Day 57）でプラセボ群 −11.92，300 mg 群 −17.43 であり，プラセボ群に対して 300 mg 群で統計的な有意差が認められ，双極性障害患者の大うつ病エピソードにおけるクエチアピン XR 錠のうつ症状改善効果が示された。また，投与開始後早期（Day 8）から効果が認められ，最終評価時（Day 57）まで維持された。副次評価項目の評価指標においても，プラセボ群に対し有意な改善がみられ，クエチアピン XR 錠の有効性が裏付けられた。双極 I 型障害及び双極 II 型障害，急速交代型及び非急速交代型のそれぞれについても，プラセボ群に対して統計的な有意差が認められた。

全有害事象の発現率は，プラセボ群（68.6%）に比べ 300 mg 群（88.3%）で高かった。副作用の発現率，投与中止に至った有害事象の発現率についても同様の傾向がみられたが，有害事象のほとんどは，各群ともに軽度又は中等度であり，安全性上の大きな問題はなかった。また，重篤な有害事象の発現率は，各群とも 1.4%～1.5%であり，死亡例はなかった。300 mg 群で頻度の高い有害事象（発現率 10%以上）は，口内乾燥，傾眠，鎮静，浮動性めまい，食欲亢進であり，いずれもプラセボ群よりも発現率が高かった。このうち，傾眠及び鎮静は，投与開始後 1 週（Day 8）以内に発現する傾向がみられた。なお，治験薬投与中に躁病又は軽躁の有害事象は発現しなかった。