2.7.6.15 高齢者試験［CL-0022］［添付資料番号 5.3.5.2-1（28 週時），5.3.5.2-1.1（治験終了時）］

2.7.6.15.1 試験方法

試験の標題：FK949E 高齢者対象長期投与試験 － 高齢双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした長期投与試験 －

治験実施施設：32 施設（日本）
試験期間：2012 年 10 月～2016 年 6 月
開発のフェーズ：第 III 相

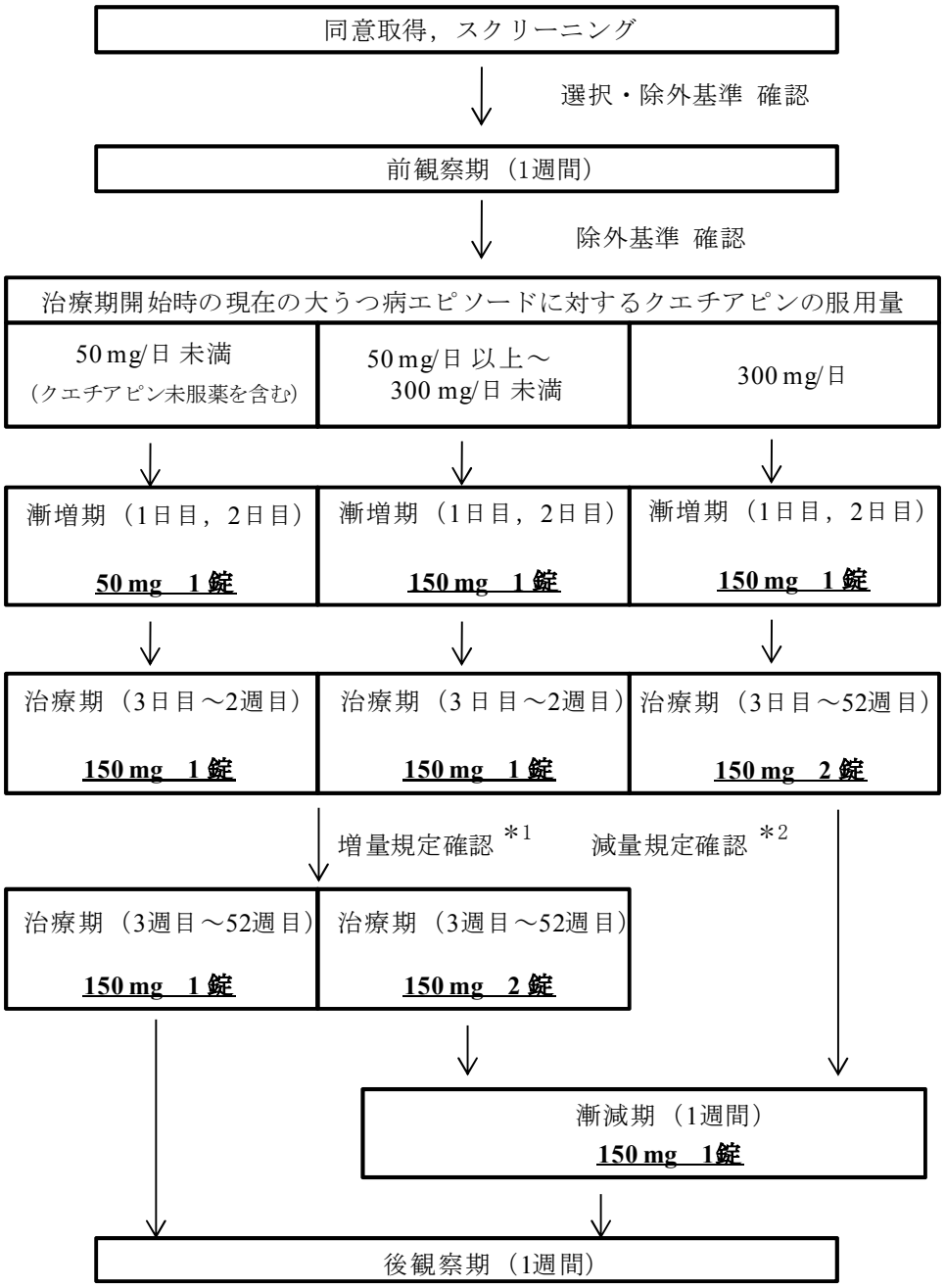
目的：

高齢双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に, FK949E（クエチアピン徐放性製剤）150 mg 又は 300 mg を非盲検下にて 52 週間投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を検討する。

試験方法：

高齢双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に, 多施設共同, 非盲検試験として実施した。投与期間は 52 週間とし，治療期開始時のクエチアピンの服用量によって，治療期 1～2 日目は 50 又は 150 mg/日を，治療期 3 日目以降は 150 又は 300 mg/日を投与した。投与方法は，治験期間を通じて 1 日 1 回就寝前に経口投与とした。

フローチャート



治療期を 300 mg/日で終えた場合（中止時に 300 mg/日を服用していた場合についても可能な限り），漸減期を設けた。

＊1：増量規定

治療期 3 日目以降治療期 2 週来院時まで 150 mg/日を服用しており，下記の増量規定 1, 2 を満たす場合は，300 mg/日へ増量する。また，治療期 2 週来院時に増量しなかった被験者で，治療期 4 週来院時に下記の増量規定 1 を満たす場合（増量規定 2 については不問），300 mg/日へ増量する。

1. 中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現がみられない，若しくは中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象が発現したが，処置なく軽快あるいは回復している

2. CGI-BP-C（Depression）が 4 以上である

＊2：減量規定
増量例若しくは治療期 3 日目から 300 mg/日を服用している被験者については，原則，300 mg/日を維持することとするが，300 mg/日の投与により中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現がみられた場合には，治験担当医師の判断により，150 mg/日への減量を可能とする。

目標被験者数：10 例
【設定根拠】試験の実施可能性を考慮し設定した。

診断及び主要な組み入れ基準：
本試験では，DSM-IV-TR における双極 I 型障害及び双極 II 型障害患者で，直近のエピソードが大うつ病エピソード（296.50-296.54，296.89）と M.I.N.I.を用いて診断された高齢患者を対象とした。

選択基準
以下の基準をすべて満たす場合，本試験の対象とした。
前観察期開始時
1. 文書による同意が得られた患者
2. 同意取得時の年齢が 65 歳以上の患者
3. DSM-IV-TR における双極 I 型障害及び双極 II 型障害患者で，直近のエピソードが大うつ病エピソード（296.50-296.54，296.89）と M.I.N.I.を用いて診断された患者
4. 男性の場合，治験期間中コンドームによる適切な避妊の処置が可能である患者
5. 女性の場合，治験期間中に妊娠の可能性がないことを確認できる患者（最終月経後 3 年以上，閉経が確認されている，子宮摘出，卵巣摘出等明らかに妊娠の可能性が否定できる等）
6. 被験者が治験期間中遵守すべき事項を理解して治験実施可能であると治験担当医師が判断する患者

除外基準
以下の基準のいずれかに抵触する場合，本試験の対象としなかった。
前観察期開始時
1. 双極性障害以外の DSM-IV-TR の I 軸の疾患を合併している若しくは同意取得前 6 カ月以内に既往がある患者
2. 現在の精神状況に大きな影響を与えていると考えられる DSM-IV-TR の II 軸の疾患を合併している患者
3. YMRS 合計スコアが 13 点以上の患者
4. 同意取得前 12 カ月以内に 9 回以上の気分エピソードが認められた患者
5. 現在の大うつ病エピソードに対して，2 種以上の抗うつ薬で 6 週間以上治療を行ったが，効果がないと治験担当医師に判断された患者

6. 現在の大うつ病エピソードが同意取得前 12 カ月を超えて続いている，若しくは 4 週間未満の患者
7. 物質（カフェイン，ニコチン以外）に依存があった患者又はアルコールの乱用若しくは依存があった患者
8. 前観察期開始日前 49 日以内に抗精神病薬のデポ剤が投与された患者
9. 抗精神病薬，抗うつ薬を前観察期開始日以降休薬できない患者
10. 気分安定薬（炭酸リチウム製剤，バルプロ酸ナトリウム），ラモトリギンのうち 2 剤以上を服用している場合，いずれか 1 剤を除いた残りの薬剤を前観察期開始日以降休薬できない患者
11. 抗てんかん薬（ラモトリギン，バルプロ酸ナトリウムは除く），抗不安薬，睡眠薬，鎮静薬，精神刺激薬，抗パーキンソン病薬，脳循環・代謝改善薬，抗認知症薬，食欲抑制薬（いずれも，条件付併用可能薬は除く）を前観察期開始日 7 日前から休薬できなかった患者
12. CYP3A4 阻害剤若しくは誘導剤，MAO 阻害剤を前観察期開始日 7 日前から休薬できなかった患者
13. 前観察期開始日前 83 日以内に電気けいれん療法を受けた患者
14. 治験期間中に精神療法が必要と考えられる患者（前観察期開始日の 83 日以上前から開始している場合は除く）
15. アドレナリンを投与中の患者
16. HAM-D_{17} 自殺のスコアが 3 点以上若しくは同意取得前 6 カ月以内に自殺企図がある患者，若しくは治験担当医師が自殺のリスクがあると判断する患者
17. 糖尿病を合併している若しくは既往がある患者，又は HbA1c 値が過去 2 カ月以内において 6.1%（JDS 値）以上である患者
18. 腎不全，肝不全，重篤な心疾患（抗不整脈薬を使用中の患者を含む），B 型肝炎，C 型肝炎，AIDS 等を合併している若しくはその兆候がある（B 型肝炎，C 型肝炎，AIDS についてはキャリアーである）患者
19. パーキンソン病，ハンチントン病，本態性振戦，多発性硬化症，脳外傷，占拠性病変等の神経学的疾患を合併している患者
20. 悪性腫瘍を合併している若しくは既往のある患者（ただし，5 年以上治療が行われず，再発を認めない場合は組み入れ可能とする）
21. コントロールできない高血圧の患者（前観察期開始時の収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上），不安定狭心症を合併しており，治験により悪化する恐れがある，若しくは治験の結果に影響を与えると治験担当医師が判断する患者
22. 低血圧（前観察期開始時の収縮期血圧 100 mmHg 未満），起立性低血圧を合併している患者
23. 失神様症状や失神を伴ったかに係わらず，一時的な特発性起立性低血圧の既往がある患者，あるいは脱水や血液量減少のような一時的に低血圧に陥りやすい状態にある患者
24. 吸収不良症候群，肝疾患などを合併し治験薬の吸収・代謝に影響を与えると考えられる患者
25. 脳血管疾患，一過性脳虚血（TIA）を合併している若しくは既往がある患者

26. 熱性けいれん以外のけいれんの既往がある患者
27. 臨床的に問題となる臨床検査値異常若しくは心電図異常があると治験担当医師が判断する患者（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）のグレード 3 を参考とした）
28. 過去の服薬コンプライアンスが悪いと治験担当医師が判断する患者
29. クエチアピン若しくは FK949E 錠の成分に過敏症の既往がある患者
30. クエチアピンへの反応性がないと治験担当医師が判断する患者
31. 現在の大うつ病エピソードの発症期間中に，クエチアピン 300 mg/日を超える用量を服用している患者
32. 前観察期開始日以降治療期開始前までクエチアピンを服用する場合，用法・用量を一定にできない患者
33. 前観察期開始日以降治療期開始前までクエチアピンを服用する場合，同意取得 28 日以上前から服用していない患者
34. 過去に FK949E の治験に参加し薬剤が割り付けられた患者
35. 同意取得前 12 週以内にほかの治験又は製造販売後臨床試験に参加した患者
36. その他，治験担当医師が治験対象として不適当と判断した患者

治療期開始時

1. YMRS 合計スコアが 13 点以上の患者
2. 抗精神病薬，抗うつ薬を前観察期開始日以降に投与された患者
3. 気分安定薬（炭酸リチウム製剤，バルプロ酸ナトリウム），ラモトリギンのうち 2 剤以上を前観察期開始日以降に投与された患者
4. 抗てんかん薬（ラモトリギン，バルプロ酸ナトリウムは除く），抗不安薬，睡眠薬，鎮静薬，精神刺激薬，抗パーキンソン病薬，脳循環・代謝改善薬，抗認知症薬，食欲抑制薬（いずれも，条件付併用可能薬は除く）を前観察期開始日以降に投与された患者
5. CYP3A4 阻害剤若しくは誘導剤，MAO 阻害剤を前観察期開始日以降に投与された患者
6. 前観察期開始日以降に電気けいれん療法を受けた患者
7. 治験期間中に精神療法が必要と考えられる患者（前観察期開始日の 83 日以上前に開始している場合は除く）
8. アドレナリンを前観察期開始日以降に投与された患者
9. 前観察期開始時の HbA1c 値が 6.1%（JDS 値）以上である患者
10. 前観察期開始時の白血球数が 3000 /mm^3 未満の患者
11. 前観察期開始時の AST 若しくは ALT が高値の患者（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）のグレード 2 以上を参考とした）
12. 甲状腺機能異常の治療歴を問わず，前観察期開始時の甲状腺刺激ホルモン濃度が基準範囲の上限を 10%以上超える患者

13. 前観察期開始時の 12 誘導心電図で QTcF 間隔が 450 ms 以上の患者
14. 臨床的に問題となる臨床検査値異常若しくは心電図異常があると治験担当医師が判断する患者（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）のグレード 3 を参考とした）
15. コントロールできない高血圧の患者（治療期開始時の収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上）
16. 低血圧（治療期開始時の収縮期血圧 100 mmHg 未満），起立性低血圧を合併している患者
17. 前観察期開始日以降にクエチアピンの用法・用量を変更した患者
18. その他，治験担当医師が治験対象として不適当と判断した患者

被験薬，用量及び投与方法：

被験薬

FK949E 錠 50 mg，150 mg

投与量

クエチアピンとして 150 mg/日

増量時投与量：300 mg/日

投与方法・投与期間

治療期開始時のクエチアピンの服用量によって，以下のとおり，1 日 1 回就寝前に 52 週間経口投与した。なお，前観察期には治験薬の投与は行わなかった。

治療期開始時のクエチアピン服用量	治療期		
	漸増期		
	1，2 日目	3 日目～2 週目	3～52 週目
300 mg/日	●	●●	● 又は ●●[a]
50 mg/日以上 300 mg/日未満	●	●	
50 mg/日未満	▲	●	

●：FK949E 錠 150 mg　▲：FK949E 錠 50 mg

a：増量規定・減量規定に基づき用量調節を行った。

治験薬の増量及び減量

治療期（漸増期）

現在の大うつ病エピソードに対する治療期開始時のクエチアピンの服用量が 50 mg/日未満の場合，治療期 1 日目，2 日目は初期投与量として 50 mg を投与し，3 日目より 150 mg に増量した。治療期開始時のクエチアピンの服用量が 50 mg/日以上 300 mg/日未満の場合は，FK949E 150 mg/日を 2 日間投与し，その後も 150 mg/日を投与した。治療期開始時のクエチアピンの服用量が 300 mg/日の場合は，FK949E 150 mg/日を 2 日間投与し，その後 300 mg/日を投与した。

増量規定

治療期 3 日目以降治療期 2 週来院時まで 150 mg/日を服用しており，下記の増量規定 1，2 を満たす場合は，300 mg/日へ増量した。また，治療期 2 週来院時に増量しなかった被験者で，治療期 4 週来院時に下記の増量規定 1 を満たす場合は 300 mg/日へ増量した（増量規定 2 は不問とした）。

1. 中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現がみられない，若しくは中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象が発現したが，処置なく軽快あるいは回復している
2. 臨床全般印象尺度-双極性障害 改善度（CGI-BP-C）（Depression）が 4 以上である

減量規定

増量例若しくは治療期 3 日目から 300 mg/日を服用している被験者は，原則，300 mg/日を維持することとし，300 mg/日の投与により中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現がみられた場合には，治験担当医師の判断により，150 mg/日への減量を可能とした。

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

再増量後の 150 mg/日への再減量も回数を問わず，減量規定に準じて，治験担当医師の判断により，可能とした。

漸減期

治療期を 300 mg/日で終えた場合（300 mg/日を服用中に中止した場合も可能な限り），被験者は治療期終了後 7 日間，150 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与した。

用法・用量の設定根拠

非高齢大うつ病性障害患者を対象に国内で実施した第 I 相試験［CL-0009］では，空腹時投与で 600 mg/日までの投与を行い，忍容可能であると考えられた。また，高齢大うつ病性障害患者を対象に国内で実施した高齢者第 I 相試験［CL-0002］では，第 I 相試験［CL-0009］と同様の 2 日ごとの漸増方法で 300 mg/日までの投与を行い，高齢者も非高齢者と同様の漸増方法にて投与することに問題はないと考えられた。

双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に海外で実施された海外第 III 相試験［D144CC00002］では，300 mg/日の有効性，安全性が確認されており，海外では，非高齢双極性障害患者の大うつ病エピソードに対し，本剤，クエチアピン即放錠ともに 300 mg の 1 日 1 回投与で承認されている。また，双極性障害の治療ガイドラインにおいてクエチアピンの推奨用量は 300 mg/日とされている。

本試験［CL-0022］は，日本人の高齢双極性障害患者を対象とした初めての試験であり，高齢双極性障害患者に対する投与経験の蓄積のため，FK949E 錠の製剤規格も踏まえて，非高齢双極性障

害患者の大うつ病エピソードを対象に国内で先行して実施している第 II/III 相試験［CL-0021］で検討中である 150 mg/日及び推奨用量と考えられる 300 mg/日の 2 用量を設定した。また，第 I 相試験［CL-0009］及び高齢者第 I 相試験［CL-0002］で安全性が確認された 2 日ごとの漸増法を設定した。安全性に配慮するため，より低い用量である 150 mg/日を開始用量とし，治験開始以前よりクエチアピン 300 mg/日を服用している場合以外は，増量規定を満たした患者が 300 mg/日へ増量するよう設定した。また，投与方法は，本剤の薬理作用由来の起立性低血圧，傾眠等の発現による日中活動への影響，催眠作用を考慮し，就寝前投与とした。また，本試験では安全性に配慮し，離脱症状等を確認するため，治験薬服用終了時に 300 mg/日を服用していた場合（また，治験中止した場合は可能な限り），1 週間の漸減期を設け，その後更に 1 週間の後観察期を設定した。

投与期間の設定根拠

投与期間は,「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間（薬審第 592 号，平成 7 年 5 月 24 日付)」に基づき，52 週間と設定した。

観察・検査の項目：

有効性

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

薬物動態

- 血漿中未変化体濃度，血漿中代謝物 [a] 濃度
- 血漿中濃度-QTcF 解析

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

安全性

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

治験薬との関連性の判定基準

以下の基準に従って，治験薬との関連性を判定した。「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを，「副作用」と定義した。

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

統計解析方法：

解析対象集団

Full Analysis Set (FAS)

治験薬を 1 回以上服用し，治験薬投与開始後に有効性に関する評価項目が 1 項目でも評価されている症例による集団を最大の解析対象集団（FAS）とした。

安全性解析対象集団 Safety Analysis Set (SAF)

治験薬を 1 回以上服用している症例による集団を安全性解析対象集団とした。

薬物動態解析対象集団 Pharmacokinetics Analysis Set (PKAS)

治験薬を 1 回以上服用し，薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取されている症例の集団を PKAS とした。

有効性

MADRS 及び HAM-D_{17} の合計スコア及び項目ごとのスコアについて，実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。

CGI-BP-S（Mania，Depression，Overall bipolar illness）について，実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出し，度数集計を行った。

CGI-BP-C（Mania，Depression，Overall bipolar illness）について，実測値の要約統計量の算出及び度数集計を行った。CGI-BP-C 反応例 [a] について，度数集計を行った。

a：CGI-BP-C では，「1（著明改善）」又は「2（中等度改善）」を反応例とした。

薬物動態

直前服薬後経過時間に対する血漿中未変化体濃度及び血漿中代謝物濃度の散布図を直近の投与量ごとに作成し，血漿中未変化体濃度及び血漿中代謝物濃度の一覧表を作成した。

FK949E が QT 間隔に及ぼす影響を評価する目的で，8 週時，28 週時又は 52 週時の ΔQTcF［0 週（ベースライン）からの QTcF の変化量)］について血漿中濃度 - QTcF 解析を行った。

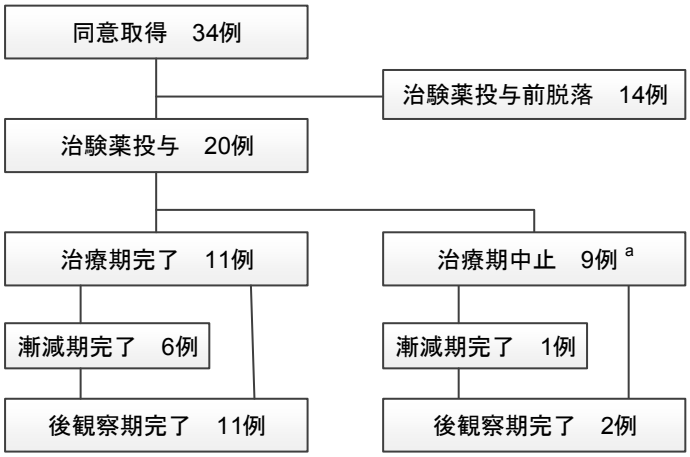
安全性

有害事象及び副作用について，MedDRA/J version 18.0 の器官別大分類（SOC）と基本語（PT）の分類を用い，SOC，PT 別に度数集計を行った。臨床検査，バイタルサイン，体重，12 誘導心電図，DIEPSS，YMRS 及び C-SSRS については，変数の尺度や性質に応じ要約統計量の算出又は度数集計を行った。

2.7.6.15.2 被験者の内訳及び解析対象集団

患者の内訳を図 2.7.6.15-1 に示した。本試験では 34 例から同意を取得した。そのうち 14 例は治験薬投与前に選択基準・除外基準を満たさなかったなどの理由で脱落し，20 例に治験薬が投与された。11 例が治験薬投与を完了し，9 例が試験を中止した。中止理由は，有害事象が最も多かった。完了例 11 例のうち 6 例及び中止例 9 例のうち 1 例が漸減期を設定した。また，完了例 11 例全例及び中止例 9 例のうち 2 例が後観察期を設定した。なお, 漸減期及び後観察期の中止はなかった。

図 2.7.6.15-1　　患者の内訳



a：治療期中止例 9 例中 7 例は，漸減期及び後観察期を設定しなかった。

Source : CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.1.1，Table 12.1.1.4.1，Table 12.1.1.5.1，Table 12.1.1.6.1，Appendix 13.2.1.2.1，Appendix 13.2.8.2

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.15-1 に示した。治験薬投与例のうち，SAF から除外された患者はいなかった。FAS では 1 例が除外された。除外理由は，治療期 1 週の評価及び検査実施前に原疾患の悪化により治験中止となり，治験実施施設への来院拒否のため中止時の評価及び検査が欠測となり，評価不能のためであった。PKAS では PK 検体欠測のため 1 例が除外された。

表 2.7.6.15-1　　解析対象集団の内訳

解析対象集団	合計 (n=20)
治験薬投与例	20 (100.0%)
Full Analysis Set (FAS)	19 (95.0%)
Safety Analysis Set (SAF)	20 (100.0%)
Pharmacokinetics analysis set (PKAS)	19 (95.0%)

例数（割合）

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.1.3.1

2.7.6.15.3 人口統計学的及び他のベースラインの特性

FAS の主な被験者背景及び有効性評価の基準値を表 2.7.6.15-2 に示した。患者の平均年齢は 70.9 歳，女性の割合は 57.9%，診断名は双極 I 型障害の割合が 42.1%，双極 II 型障害の割合が 57.9%であった。治療期開始時の大うつ病エピソードに対するクエチアピンの服用量は, 300 mg/日が 1 例, 50 mg/日以上 300 mg/日未満が 1 例，50 mg/日未満が 17 例であった。MADRS 合計スコアの平均値は 25.1 であり，HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は 19.3 であった。

表 2.7.6.15-2　主な被験者背景及び有効性評価の基準値：FAS

項目		合計 (n=19)
年齢（歳）（同意取得時）	平均値 (SD)	70.9 (5.3)
	中央値	70.0
	最小値，最大値	65, 81
	65≤ <70	8 (42.1%)
	70≤ <75	5 (26.3%)
	75≤ <80	5 (26.3%)
	80≤	1 (5.3%)
性別	男性	8 (42.1%)
	女性	11 (57.9%)
双極性障害の家族歴	なし	18 (94.7%)
	あり	1 (5.3%)
診療区分	入院	5 (26.3%)
	外来	14 (73.7%)
診断名	双極 I 型障害	8 (42.1%)
	双極 II 型障害	11 (57.9%)
過去 12 カ月以内の気分エピソード回数	平均値 (SD)	1.2 (1.1)
	中央値	1.0
	最小値，最大値	0, 4
	4 回未満	18 (94.7%)
	4 回以上	1 (5.3%)
	不明	0
初発のエピソード発症からの期間（月）	n	16
	平均値 (SD)	265.6 (192.5)
	中央値	209.0
	最小値，最大値	28, 660
	<12	0
	12≤ <24	0
	24≤ <36	1 (5.3%)
	36≤ <60	0
	60≤ <120	3 (15.8%)
	120≤	12 (63.2%)
	不明	3 (15.8%)
現在のエピソード発症からの期間（月）	平均値 (SD)	3.0 (2.0)
	中央値	3.0
	最小値，最大値	1, 7
	<3	9 (47.4%)
	3≤ <6	7 (36.8%)
	6≤ <9	3 (15.8%)
	9≤	0
	不明	0
既往症	なし	14 (73.7%)
	あり	5 (26.3%)
合併症	なし	0
	あり	19 (100.0%)
身長（cm）	平均値 (SD)	154.75 (10.24)
	中央値	153.00
	最小値，最大値	140.0, 173.0
体重（kg）（0 週）	平均値 (SD)	53.31 (11.57)
	中央値	54.70
	最小値，最大値	38.4, 77.0

項目		合計 (n=19)
BMI（kg/m^2）（0 週）	平均値 (SD)	22.09 (3.15)
	中央値	21.11
	最小値，最大値	17.6, 27.9
治療期開始時の大うつ病エピソードに対するクエチアピンの服用量	300 mg/日	1 (5.3%)
	50 mg/日以上～300 mg/日未満	1 (5.3%)
	50 mg/日未満	17 (89.5%)
MADRS 合計スコア	平均値 (SD)	25.1 (6.4)
	中央値	26.0
	最小値，最大値	15, 37
	<20	4 (21.1%)
	20≤ <25	5 (26.3%)
	25≤ <30	5 (26.3%)
	30≤	5 (26.3%)
$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	平均値 (SD)	19.3 (4.9)
	中央値	20.0
	最小値，最大値	12, 27
	<10	0
	10≤ <15	4 (21.1%)
	15≤ <20	5 (26.3%)
	20≤ <25	6 (31.6%)
	25≤ <30	4 (21.1%)
	30≤	0

例数（割合）

BMI：体格指数

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.2.1.1，Table 12.1.2.2.1

2.7.6.15.4 治験薬の曝露

FAS の治療期の治験薬の投与状況を表 2.7.6.15-3 に示した。治療期の治験薬投与期間の中央値は 357.0 日であった。投与期間の内訳は，337 日以上 365 日未満が 36.8%（7/19 例），365 日以上が 21.1%（4/19 例），29 日未満が 26.3%（5/19 例），29 日以上 57 日未満が 10.5%（2/19 例），113 日以上 141 日未満が 5.3%（1/19 例）であった。治療期の治験薬服薬率の平均値は 98.43%であり，19 例のうち 18 例の服薬率は 90%以上であった。

表 2.7.6.15-3　　治療期の治験薬の投与状況：FAS

項目		合計 (n=19)
投与期間（日）	平均値 (SD)	225.1 (168.1)
	中央値	357.0
	最小値，最大値	1, 371
	<29	5 (26.3%)
	29≤ <57	2 (10.5%)
	57≤ <85	0
	85≤ <113	0
	113≤ <141	1 (5.3%)
	141≤ <169	0
	169≤ <197	0
	197≤ <225	0
	225≤ <253	0
	253≤ <281	0
	281≤ <309	0
	309≤ <337	0
	337≤ <365	7 (36.8%)
	365≤	4 (21.1%)
服薬率（%）	平均値 (SD)	98.43 (6.54)
	中央値	100.00
	最小値，最大値	71.4, 100.00
	<50	0
	50≤ <70	0
	70≤ <90	1 (5.3%)
	90≤ ≤100	18 (94.7%)
	不明	0

例数（割合）

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.2.1.1.1，Table 12.2.1.2.1

治験薬投与例の治療期開始時のクエチアピン服用量別の治療期の投与状況を表 2.7.6.15-4 に示した。治療期の治験薬最高投与量は，150 mg/日が 11 例，300 mg/日が 9 例であった。治験薬最高投与量が 300 mg/日であった 9 例のうち，7 例は 300 mg/日から減量しなかった。

表 2.7.6.15-4　　治療期開始時のクエチアピン服用量別治療期の投与状況：治験薬投与例

項目		治療期開始時のクエチアピン服用量			合計 (n=20)
		300 mg/日 (n=1)	50 mg/日以上～300 mg/日未満 (n=1)	50 mg/日未満 (n=18)	
治療期の最高投与量	50 mg/日	0	0	0	0
	150 mg/日	0	0	11 (61.1%)	11 (55.0%)
	300 mg/日	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (38.9%)	9 (45.0%)
減量の有無	300 mg/日からの減量あり	0	0	2 (11.1%)	2 (10.0%)
	300 mg/日からの減量なし	1 (100.0%)	1 (100.0%)	5 (27.8%)	7 (35.0%)
	300 mg/日への増量なし	0	0	11 (61.1%)	11 (55.0%)

例数（割合）

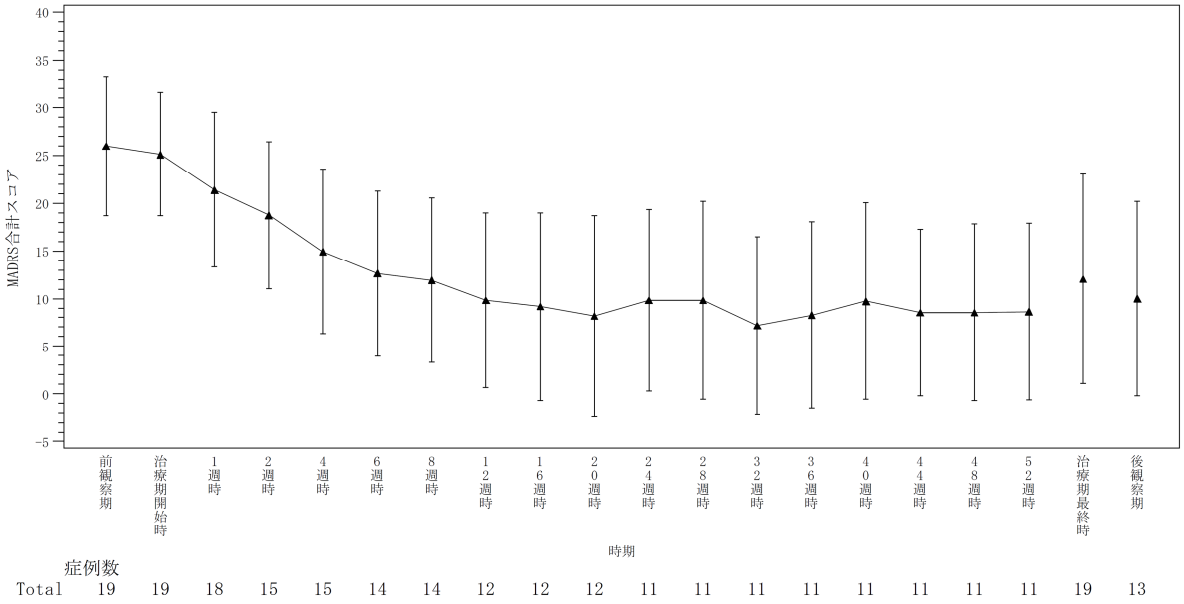
Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.1.7

2.7.6.15.5 有効性

2.7.6.15.5.1 MADRS

MADRS 合計スコアの平均値（SD）の推移（FAS）を図 2.7.6.15-2 に示した。MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，治療期開始時で 25.1（6.4），治療期最終時で 12.1（11.0）であった。MADRS 合計スコアの平均値は，治験薬投与開始後より徐々に低下し，20 週時には 8.2 となった。その後 52 週時まで 7.2～9.8 の範囲で推移し，スコア低下が維持された。なお，後観察期は 13 例で設定され，MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，10.0（10.2）であった。

図 2.7.6.15-2　　MADRS 合計スコアの平均値（SD）の推移：FAS

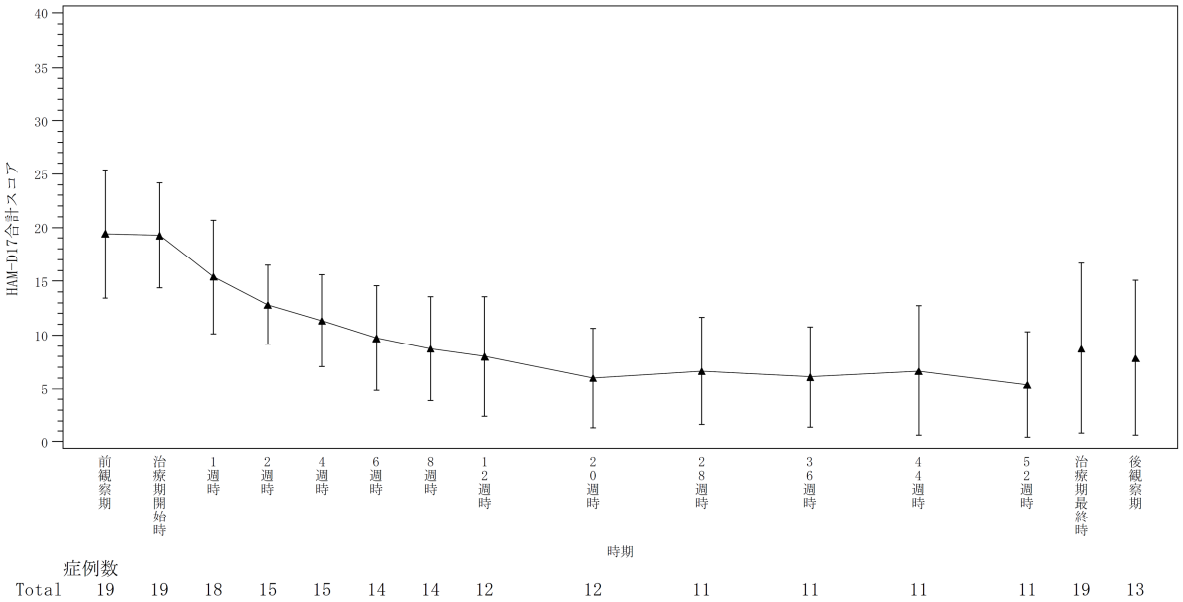


Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Figure 12.3.1.1

2.7.6.15.5.2 HAM-D_{17}

HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）の推移（FAS）を図 2.7.6.15-3 に示した。HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）は，治療期開始時で 19.3（4.9），治療期最終時で 8.7（8.0）であった。HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は，治験薬投与開始後より徐々に低下し，20 週時には 6.0 となった。その後 52 週時まで 5.4～6.6 の範囲で推移し，スコア低下が維持された。なお，後観察期は 13 例で設定され，HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）は，7.8（7.3）であった。

図 2.7.6.15-3　　HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）の推移：FAS



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

2.7.6.15.5.3 CGI-BP-S

CGI-BP-S（Overall bipolar illness）（FAS）を表 2.7.6.15-5 に示した。CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の平均値（SD）は，治療期開始時で 3.9（0.6）であり，治療期最終時で 2.7（1.3）であった。CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の平均値は，治験薬投与開始後より徐々に低下し，16 週時には 2.3 となった。その後 52 週時まで 2.2～2.5 の範囲で推移し，低下が維持された。なお，後観察期は 13 例で設定され，CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の平均値（SD）は，2.3（1.1）であった。

表 2.7.6.15-5　　CGI-BP-S（Overall bipolar illness）：FAS

評価時期	実測値			変化量		
	n	平均値	SD	n	平均値	SD
治療期開始時	19	3.9	0.6	−	−	−
1 週時	18	3.8	0.6	18	-0.1	0.7
2 週時	15	3.3	0.5	15	-0.7	0.8
4 週時	15	3.0	0.8	15	-1.0	1.1
6 週時	14	2.6	0.9	14	-1.4	1.3
8 週時	14	2.6	0.8	14	-1.3	1.3
12 週時	12	2.4	0.9	12	-1.4	1.3
16 週時	12	2.3	1.0	12	-1.5	1.4
20 週時	12	2.3	1.0	12	-1.6	1.4
24 週時	11	2.5	0.9	11	-1.4	1.4
28 週時	11	2.4	1.0	11	-1.5	1.3
32 週時	11	2.2	0.9	11	-1.6	1.3
36 週時	11	2.2	1.0	11	-1.6	1.4
40 週時	11	2.4	1.0	11	-1.5	1.4
44 週時	11	2.2	1.2	11	-1.6	1.5
48 週時	11	2.3	1.1	11	-1.5	1.5
52 週時	11	2.2	1.1	11	-1.6	1.5
治療期最終時	19	2.7	1.3	19	-1.2	1.5
後観察期	13	2.3	1.1	13	-1.5	1.5

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

CGI-BP-S（Depression）（FAS）を表 2.7.6.15-6 に示した。CGI-BP-S（Depression）の平均値（SD）は，治療期開始時で 4.0（0.7）であり，治療期最終時で 2.7（1.3）であった。CGI-BP-S（Depression）の平均値は，治験薬投与開始後より徐々に低下し，16 週時には 2.3 となった。その後 52 週時まで 2.2～2.5 の範囲で推移し，低下が維持された。なお，後観察期は 13 例で設定され，CGI-BP-S（Depression）の平均値（SD）は，2.3（1.1）であった。

表 2.7.6.15-6　　CGI-BP-S（Depression）：FAS

評価時期	実測値			変化量		
	n	平均値	SD	n	平均値	SD
治療期開始時	19	4.0	0.7	−	−	−
1 週時	18	3.8	0.6	18	-0.2	0.6
2 週時	15	3.4	0.6	15	-0.7	0.8
4 週時	15	3.0	0.8	15	-1.1	1.0
6 週時	14	2.6	0.9	14	-1.4	1.3
8 週時	14	2.6	0.8	14	-1.4	1.2
12 週時	12	2.4	0.9	12	-1.5	1.2
16 週時	12	2.3	1.0	12	-1.6	1.3
20 週時	12	2.3	1.0	12	-1.7	1.3
24 週時	11	2.5	0.9	11	-1.5	1.3
28 週時	11	2.4	1.0	11	-1.5	1.2
32 週時	11	2.2	0.9	11	-1.7	1.2
36 週時	11	2.2	1.0	11	-1.7	1.3
40 週時	11	2.4	1.0	11	-1.5	1.4
44 週時	11	2.2	1.2	11	-1.7	1.4
48 週時	11	2.3	1.1	11	-1.6	1.4
52 週時	11	2.2	1.1	11	-1.7	1.4
治療期最終時	19	2.7	1.3	19	-1.3	1.5
後観察期	13	2.3	1.1	13	-1.6	1.4

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

CGI-BP-S（Mania）（FAS）を表 2.7.6.15-7 に示した。CGI-BP-S（Mania）の平均値（SD）は，治療期開始時で 1.0（0.0）であり，治療期最終時も 1.0（0.0）であった。CGI-BP-S（Mania）の平均値は, 治療期 52 週を通して変動しなかった。なお, 後観察期は 13 例で設定され, CGI-BP-S（Mania）の平均値（SD）は，1.0（0.0）であった。

表 2.7.6.15-7　　CGI-BP-S（Mania）：FAS

評価時期	実測値			変化量		
	n	平均値	SD	n	平均値	SD
治療期開始時	19	1.0	0.0	−	−	−
1 週時	18	1.0	0.0	18	0.0	0.0
2 週時	15	1.0	0.0	15	0.0	0.0
4 週時	15	1.0	0.0	15	0.0	0.0
6 週時	14	1.0	0.0	14	0.0	0.0
8 週時	14	1.0	0.0	14	0.0	0.0
12 週時	12	1.0	0.0	12	0.0	0.0
16 週時	12	1.0	0.0	12	0.0	0.0
20 週時	12	1.0	0.0	12	0.0	0.0
24 週時	11	1.0	0.0	11	0.0	0.0
28 週時	11	1.0	0.0	11	0.0	0.0
32 週時	11	1.0	0.0	11	0.0	0.0
36 週時	11	1.0	0.0	11	0.0	0.0
40 週時	11	1.0	0.0	11	0.0	0.0
44 週時	11	1.0	0.0	11	0.0	0.0
48 週時	11	1.0	0.0	11	0.0	0.0
52 週時	11	1.0	0.0	11	0.0	0.0
治療期最終時	19	1.0	0.0	19	0.0	0.0
後観察期	13	1.0	0.0	13	0.0	0.0

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

2.7.6.15.5.4 CGI-BP-C

CGI-BP-C（Overall bipolar illness，Depression，Mania）の推移（FAS）を表 2.7.6.15-8 に示した。CGI-BP-C（Overall bipolar illness）の平均値（SD）は，1 週時で 3.6（0.6），治療期最終時で 2.4（1.3）であり，CGI-BP-C（Depression）の平均値（SD）は，1 週時で 3.6（0.6），治療期最終時で 2.4（1.3）であった。CGI-BP-C（Overall bipolar illness）及び CGI-BP-C（Depression）の平均値はいずれも，治験薬投与開始後より徐々に低下し，20 週時には 2.1 となった。その後 52 週時まで 1.7～2.2 の範囲で推移し，低下が維持された。なお，後観察期は 13 例で設定され，CGI-BP-C（Overall bipolar illness）及び CGI-BP-C（Depression）の平均値（SD）はいずれも 2.0（1.2）であった。CGI-BP-C（Mania）の平均値（SD）は，1 週時で 4.0（0.0），治療期最終時で 4.0（0.0）であり，治療期 52 週を通して変動しなかった。後観察期（13 例）の平均値（SD）も 4.0（0.0）であった。

表 2.7.6.15-8　　CGI-BP-C（Overall bipolar illness，Depression，Mania）：FAS

評価時期	Overall bipolar illness			Depression			Mania		
	n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD
1 週時	18	3.6	0.6	18	3.6	0.6	18	4.0	0.0
2 週時	15	3.1	0.8	15	3.1	0.8	15	4.0	0.0
4 週時	15	2.7	0.6	15	2.7	0.6	15	4.0	0.0
6 週時	14	2.4	0.8	14	2.4	0.8	14	4.0	0.0
8 週時	14	2.4	0.7	14	2.4	0.7	14	4.0	0.0
12 週時	12	2.2	0.9	12	2.2	0.9	12	4.0	0.0
16 週時	12	2.2	0.9	12	2.2	0.9	12	4.0	0.0
20 週時	12	2.1	0.9	12	2.1	0.9	12	4.0	0.0
24 週時	11	2.2	0.9	11	2.2	0.9	11	4.0	0.0
28 週時	11	2.2	1.0	11	2.2	1.0	11	4.0	0.0
32 週時	11	1.9	0.8	11	1.9	0.8	11	4.0	0.0
36 週時	11	2.0	1.1	11	2.0	1.1	11	4.0	0.0
40 週時	11	2.1	1.0	11	2.1	1.0	11	4.0	0.0
44 週時	11	1.9	1.0	11	1.9	1.0	11	4.0	0.0
48 週時	11	2.1	1.3	11	2.1	1.3	11	4.0	0.0
52 週時	11	1.7	0.9	11	1.7	0.9	11	4.0	0.0
治療期最終時	19	2.4	1.3	19	2.4	1.3	19	4.0	0.0
後観察期	13	2.0	1.2	13	2.0	1.2	13	4.0	0.0

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.3.4.1

CGI-BP-C 反応例（FAS）を表 2.7.6.15-9 に示した。CGI-BP-C では，「1（著明改善）」又は「2（中等度改善）」を反応例と定義した。治療期最終時の CGI-BP-C 反応例の割合は，Overall bipolar illness では 57.9%，Depression では 57.9%，Mania では 0%であった。Overall bipolar illness 及び Depression の反応例の割合は，治験薬投与開始後より徐々に増加し，20 週時には 75.0%となった。その後 52 週時まで 63.6%～72.7%の範囲で推移し，反応例の割合が増加した状態が維持された。なお，後観察期は 13 例で設定され，CGI-BP-C 反応例の割合は，Overall bipolar illness では 69.2%，Depression では 69.2%，Mania では 0%であった。

表 2.7.6.15-9　CGI-BP-C 反応例（Overall bipolar illness，Depression，Mania）：FAS

評価時期	Overall bipolar illness 合計 (n=19)		Depression 合計 (n=19)		Mania 合計 (n=19)	
	n	反応例	n	反応例	n	反応例
1 週時	18	0	18	0	18	0
2 週時	15	3 (20.0%)	15	3 (20.0%)	15	0
4 週時	15	6 (40.0%)	15	6 (40.0%)	15	0
6 週時	14	8 (57.1%)	14	8 (57.1%)	14	0
8 週時	14	9 (64.3%)	14	9 (64.3%)	14	0
12 週時	12	8 (66.7%)	12	8 (66.7%)	12	0
16 週時	12	8 (66.7%)	12	8 (66.7%)	12	0
20 週時	12	9 (75.0%)	12	9 (75.0%)	12	0
24 週時	11	8 (72.7%)	11	8 (72.7%)	11	0
28 週時	11	7 (63.6%)	11	7 (63.6%)	11	0
32 週時	11	8 (72.7%)	11	8 (72.7%)	11	0
36 週時	11	7 (63.6%)	11	7 (63.6%)	11	0
40 週時	11	7 (63.6%)	11	7 (63.6%)	11	0
44 週時	11	8 (72.7%)	11	8 (72.7%)	11	0
48 週時	11	7 (63.6%)	11	7 (63.6%)	11	0
52 週時	11	8 (72.7%)	11	8 (72.7%)	11	0
治療期最終時	19	11 (57.9%)	19	11 (57.9%)	19	0
後観察期	13	9 (69.2%)	13	9 (69.2%)	13	0

例数（割合）

反応例：「1（著明改善）」又は「2（中等度改善）」

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.3.4.3

2.7.6.15.5.5 患者ごとの有効性結果のまとめ

患者ごとの背景及び有効性評価項目の結果を表 2.7.6.15-10 に示した。前項までに示したとおり，試験全体では，MADRS 及び HAM-D_{17} の合計スコアの平均値は経時的に低下し，スコア低下は 52 週時まで維持された。

個々の患者をみても，多くの患者で MADRS 及び HAM-D_{17} の合計スコアの低下がみられた。また，多くの患者で CGI-BP-S（Depression）及び CGI-BP-C（Depression）についても改善がみられた。ただし，治療期開始時にクエチアピンを服用していた 3 例のうち，FAS 除外（治験薬投与後の有効性データなし）の 1 例を除く 2 例では，MADRS 及び HAM-D_{17} の合計スコアに大きな変化はみられなかったが，治療期開始時の状態がほぼ維持された。

治験薬投与量別の有効性を検討するため，治療期開始時にクエチアピンを服用していた患者及び増量判定（2 週時又は 4 週時）の前に早期中止した患者の計 8 例を除く 12 例について MADRS 合計スコアの推移を患者ごとに確認した。その結果，300 mg/日への増量なしの 5 例，300 mg/日へ増量されその後の減量なしの 5 例，300 mg/日へ増量されその後減量された 2 例のいずれの患者でも，52 週又は中止時に MADRS 合計スコアの明らかな低下がみられた。

以上より，患者ごとの有効性については，治療期開始時にクエチアピンを服用していた患者及び 4 週までに早期中止した患者を除き，治験薬投与量が 150 mg/日及び 300 mg/日の患者のいずれでも，52 週又は中止時に MADRS 合計スコアの明らかな低下がみられた。

表 2.7.6.15-10　治療期 52 週又は中止時の有効性評価結果及び担当医見解：治験薬投与例

症例番号 完了／中止（投与期間） 治療期開始前のクエチアピン服用量／服薬なし 投与量（mg/日）の推移	評価項目	評価時期	
		治療期開始時	治療期 52 週又は中止時
P20601 中止（1 日） 服薬なし 50	MADRS 合計スコア	20	22
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	14	14
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	4	4
	CGI-BP-S (Depression)	4	4
	CGI-BP-S (Mania)	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	4
	CGI-BP-C (Depression)	−	4
	CGI-BP-C (Mania)	−	4
	担当医見解	治験薬投与開始後翌日から眠気，倦怠感の症状が強くなり，治験継続が困難な有害事象が発現したと判断し治験を中止した。治験薬投与中止後，各有害事象は速やかに回復した。本症例では治験薬投与期間が 1 日間と短く，治験薬の有効性の評価はできないと判断する。	
P20901 完了 服薬なし 50→150→300	MADRS 合計スコア	20	0
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	25	2
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	4	1
	CGI-BP-S (Depression)	4	1
	CGI-BP-S (Mania)	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	1
	CGI-BP-C (Depression)	−	1
	CGI-BP-C (Mania)	−	4
	担当医見解	治験薬を 6 週時に 300 mg に増量し 52 週まで継続した結果，MADRS 合計スコアが治験薬投与開始時 20 点から終了時 0 点に改善した。有害事象は「口渇」のほかに臨床検査値異常が数件発現したものの，程度はすべて軽度であり，治験薬も 300 mg から減量することなく投与を完了した。本治験薬が有効で忍容可能であったと判断する。	
P20902 完了 服薬なし 50→150	MADRS 合計スコア	17	6
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	18	12
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	3	3
	CGI-BP-S (Depression)	3	3
	CGI-BP-S (Mania)	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	3
	CGI-BP-C (Depression)	−	3
	CGI-BP-C (Mania)	−	4
	担当医見解	治験薬投与 7 日目に発現した有害事象「眠気」及び 20 日目に発現した「便秘」が中等度であったため，増量規定を満たさず 52 週来院日まで 150 mg/日にて継続した。上記以外有害事象は治験薬投与期間中 6 件発現したがいずれも軽度であり，治験を中止する程度には至らなかった。また治験薬投与終了後，離脱症状と思われる有害事象「嘔気」が発現したが，後観察期終了翌日に回復した。MADRS 合計スコアは治験薬投与開始時 17 点であったが，1 週時より改善が認められ 52 週時 6 点まで改善し，治験期間を通してうつ症状は「軽度改善」であった。したがって，本治験薬が有効で忍容可能であったと判断する。	

症例番号 完了／中止（投与期間） 治療期開始前のクエチアピン服用量／服薬なし 投与量（mg/日）の推移	評価項目		評価時期	
			治療期開始時	治療期 52 週又は中止時
P21001 完了 服薬なし 50→150	MADRS 合計スコア		30	0
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア		27	0
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)		5	1
	CGI-BP-S (Depression)		5	1
	CGI-BP-S (Mania)		1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)		−	1
	CGI-BP-C (Depression)		−	1
	CGI-BP-C (Mania)		−	4
	担当医見解	治験薬投与開始 6 日目より発現した有害事象「眠気」の程度が中等度であったため増量規定を満たさず，52 週来院日まで 150 mg/日にて継続した。MADRS 合計スコアは治験薬投与開始時 30 点であったが，1 週時から改善が認められ，52 週時 0 点で著明改善であった。有害事象は中等度の「眠気」が認められたが，投与終了 2 日後に回復している。したがって，本治験薬が有効で忍容可能であったと判断する。		
P21101 中止（10 日） 服薬なし 50→150	MADRS 合計スコア		37	40
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア		26	31
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)		4	6
	CGI-BP-S (Depression)		4	6
	CGI-BP-S (Mania)		1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)		−	6
	CGI-BP-C (Depression)		−	6
	CGI-BP-C (Mania)		−	4
	担当医見解	治験薬投与開始 6 日後から焦燥感，食欲減退，めまい等の症状が強くなり双極性障害のうつ状態が悪化したため，治療が必要と判断し治験を中止した。治験薬投与中止後，通常の治療により「双極性障害のうつ状態の悪化」は回復した。また，双極性障害のうつ状態の悪化以外の有害事象は認められなかった。本症例では治験薬投与期間が 10 日間と短く，治験薬の有効性の評価はできないと判断する。		
P21301 完了 服薬なし 50→150	MADRS 合計スコア		31	10
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア		20	4
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)		4	2
	CGI-BP-S (Depression)		4	2
	CGI-BP-S (Mania)		1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)		−	1
	CGI-BP-C (Depression)		−	1
	CGI-BP-C (Mania)		−	4
	担当医見解	治験薬投与開始 6 日目より発現した有害事象「歩行障害」の程度が中等度であったため増量規定を満たさず，52 週まで 150 mg にて継続した。MADRS 合計スコアは治験薬投与開始時 31 点から終了時 10 点に改善した。有害事象は中等度の「歩行障害」とそのほかは軽度の事象が認められたが，すべて治験期間中に回復し投与完了していることから，本治験薬が有効で，忍容可能であったと判断する。		

症例番号 完了／中止（投与期間） 治療期開始前のクエチアピン服用量／服薬なし 投与量（mg/日）の推移	評価項目		評価時期	
			治療期開始時	治療期 52 週又は中止時
P21302 完了 服薬なし 50→150→300	MADRS 合計スコア		33	20
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア		25	14
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)		4	4
	CGI-BP-S (Depression)		5	4
	CGI-BP-S (Mania)		1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)		−	3
	CGI-BP-C (Depression)		−	3
	CGI-BP-C (Mania)		−	4
	担当医見解	治験薬投与 2 週後に治験薬を 300 mg/日へ増量し，52 週まで同用量を維持した。有害事象は 7 件発生したがすべて軽度であり，症状のコントロールは可能であった。治験薬投与開始後より MADRS，HAM-D ともに改善が認められ，4 週より CGI-BP-C（overall）は「軽度改善」となり，52 週まで維持した。したがって，本治験薬が有効で忍容可能であったと判断した。		
P21401 完了 服薬なし 50→150→300→150→300→150	MADRS 合計スコア		22	3
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア		22	4
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)		4	1
	CGI-BP-S (Depression)		4	1
	CGI-BP-S (Mania)		1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)		−	1
	CGI-BP-C (Depression)		−	1
	CGI-BP-C (Mania)		−	4
	担当医見解	4 週に治験薬を 300 mg/日へ増量後，中等度の有害事象「倦怠感」が発現したため，150 mg/日に減量したところ，有害事象は消失した。再度 300 mg/日に増量したところ，中等度の有害事象「倦怠感」が発現したため，20 週からは 150 mg/日に減量し，維持した。有害事象「倦怠感」は，治験薬の用量調節で回復しており，本治験薬は忍容可能であったと判断した。うつ状態は治験薬投与開始後より MADRS，HAM-D ともに改善が認められた。52 週の投与完了時には，著明改善を認めた。したがって，本治験薬は有用であったと判断した。		
P21501 中止（6 日） 服薬なし 50→150	MADRS 合計スコア		15	13
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア		12	9
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)		3	3
	CGI-BP-S (Depression)		3	3
	CGI-BP-S (Mania)		1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)		−	3
	CGI-BP-C (Depression)		−	3
	CGI-BP-C (Mania)		−	4
	担当医見解	治験薬開始後，翌日から眠気，浮動性めまい，口渇が出現。眠気により一日中寝ている状態が続き，外に出られない程であったため，継続困難と判断し，治験中止とした。各有害事象は治験薬投与中止後，回復している。なお，対象疾患は軽度改善しており，治験薬の効果は認められたと判断する。		

症例番号 完了／中止（投与期間） 治療期開始前のクエチアピン服用量／服薬なし 投与量（mg/日）の推移	評価項目	評価時期	
		治療期開始時	治療期 52 週又は中止時
P21601 完了 服薬なし 50→150→300	MADRS 合計スコア	28	4
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	15	1
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	4	2
	CGI-BP-S (Depression)	4	2
	CGI-BP-S (Mania)	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	1
	CGI-BP-C (Depression)	−	1
	CGI-BP-C (Mania)	−	4
	担当医見解	治験薬を 2 週時に 300 mg に増量し，52 週まで減量することなく投与完了した。治験薬投与開始時の MADRS 合計スコアは 28 点であり 1 週時から改善傾向が認められ，4 週時に 14 点，CGI-BP-C 中等度改善，52 週時には 4 点，著明改善となった。また有害事象は発現せず, 本治験薬が有効で忍容可能であったと判断する。	
P21602 中止（56 日） 服薬なし 50→150	MADRS 合計スコア	26	5
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	16	4
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	4	2
	CGI-BP-S (Depression)	4	2
	CGI-BP-S (Mania)	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	2
	CGI-BP-C (Depression)	−	2
	CGI-BP-C (Mania)	−	4
	担当医見解	治験薬開始後翌日から中等度の有害事象（眠気）が発現。午前中に起きることができず日常生活に支障を来す状態が続いたため 8 週来院日に継続困難と判断し治験中止。有害事象（眠気）以外に軽度の有害事象（ろれつ不良，浮動性めまい）が治験薬開始後に発現したがすべて治験薬中止後回復したことから有害事象のコントロールは十分可能であったと考えた。治験薬の治療効果は十分確認できたが高齢者には 150 mg/日という服薬量でも多すぎるのではないか。有害事象（眠気）により治験を中止せざるを得なかったが中止時のうつ状態は中等度改善であったことから，この患者において服薬継続可能で有効性が期待できる用量は 100 mg/日程度と考える。	
P22001 完了 服薬なし 50→150→300→150	MADRS 合計スコア	22	7
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	15	2
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	4	2
	CGI-BP-S (Depression)	4	2
	CGI-BP-S (Mania)	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	2
	CGI-BP-C (Depression)	−	2
	CGI-BP-C (Mania)	−	4
	担当医見解	治験薬投与開始後，翌日から軽度の有害事象「口渇」,「立ちくらみ」が発現。300 mg/日に増量した翌日から中等度の有害事象「傾眠」が発現したため，150 mg/日に減量し，治験終了まで維持した。上記 3 つの有害事象は治験期間中未回復であったが，治験維持可能な程度であり，各有害事象は治験薬投与終了翌日に回復したため，忍容可能と考える。うつ症状は投与開始 2 週より軽度改善，3 週より中等度改善し，治験薬は 150 mg/日においても有効と判断する。	

症例番号 完了／中止（投与期間） 治療期開始前のクエチアピン服用量／服薬なし 投与量（mg/日）の推移	評価項目	評価時期	
		治療期開始時	治療期 52 週又は中止時
P22101 完了 服薬なし 50→150→300	MADRS 合計スコア	19	2
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	13	1
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	3	2
	CGI-BP-S (Depression)	3	2
	CGI-BP-S (Mania)	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	1
	CGI-BP-C (Depression)	−	1
	CGI-BP-C (Mania)	−	4
	担当医見解	治験薬を 4 週時に 300 mg に増量し 52 週まで継続した結果，MADRS 合計スコアが治験薬投与開始時 19 点から終了時 2 点となり，CGI-BP-C（Overall, Depression）は著明改善がみられた。治験薬と関連性が否定できない有害事象は，「眠気」のほかに臨床検査値異常が 4 件（3 事象）発現したが，すべて軽度であり，治験薬を減量することなく投与を完了した。以上より，本治験薬は有効で忍容可能であったと判断する。	
P22201 中止（45 日） 服薬なし 50→150	MADRS 合計スコア	28	14
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	22	11
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	5	3
	CGI-BP-S (Depression)	5	3
	CGI-BP-S (Mania)	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	2
	CGI-BP-C (Depression)	−	2
	CGI-BP-C (Mania)	−	4
	担当医見解	中等度の眠気が認められていたため，150 mg/日で 6 週まで継続していたが，有害事象眠気，頭痛の悪化，口渇の悪化により治験中止。治験薬投与中止後，各有害事象は速やかに回復，また全体倦怠感で入院したが，加療により速やかに回復し，安全性面において大きな問題はなかったと考えられる。しかし，高齢者に対する用量が適切であったか考えさせられました。なお，うつ症状は中等度改善しており 150 mg/日投与でも治験薬の効果は認められたと判断する。	
P22202 中止（26 日） 服薬なし 50→150	MADRS 合計スコア	28	21
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	22	17
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	5	4
	CGI-BP-S (Depression)	5	4
	CGI-BP-S (Mania)	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	3
	CGI-BP-C (Depression)	−	3
	CGI-BP-C (Mania)	−	4
	担当医見解	治験薬投与後に眠気，頭痛が発現したが，軽度のため治験継続と判断した。その後，各有害事象の悪化により日常生活に支障を来す程であったため継続困難と判断し，治験中止とした。治験薬投与中止後，各有害事象は速やかに回復し，安全性面において大きな問題はなかったと考えられる。なお，うつ症状は軽度改善しており，治験薬の効果は認められたと判断する。	

症例番号 完了／中止（投与期間） 治療期開始前のクエチアピン服用量／服薬なし 投与量（mg/日）の推移	評価項目		評価時期	
			治療期開始時	治療期 52 週又は中止時
P22301 完了 50 mg/日 150→300	MADRS 合計スコア		16	13
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア		15	10
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)		4	2
	CGI-BP-S (Depression)		4	2
	CGI-BP-S (Mania)		1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)		−	2
	CGI-BP-C (Depression)		−	2
	CGI-BP-C (Mania)		−	4
	担当医見解	治験薬投与 4 週後に治験薬を 300 mg/日へ増量し，52 週まで同用量を維持した。有害事象は体重減少（軽度），感冒（軽度）が発生した。体重減少は回復しなかったが，治験期間中で程度は変わらなかった。うつ状態は治験薬投与開始後より MADRS，HAM-D ともに改善が認められた。治験中に，うつ症状が変動する時期は認められたものの，長期的な投与により，治療期 52 週の投与完了時点では，CGI-BP-C（Overall）が「中等度改善」を認めた。よって，本治験薬は有効であり，忍容性についても問題なかった。		
P22302 中止（5 日） 服薬なし 50→150	MADRS 合計スコア		24	18
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア		22	19
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)		4	4
	CGI-BP-S (Depression)		4	4
	CGI-BP-S (Mania)		1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)		−	4
	CGI-BP-C (Depression)		−	4
	CGI-BP-C (Mania)		−	4
	担当医見解	治験薬投与開始後 4 日目よりふらつきの症状が出現し，6 日目に治験薬の服薬中止を指示した。投与中止後有害事象は消失した。ふらつきは発現したものの事象自体は重篤ではなく，生命にかかわる安全性については問題なかったと考える。投与期間が 5 日間と短く，有効性評価はできないと判断する。		
P22501 中止（3 日） 25 mg/日 50→150	MADRS 合計スコア		38	−
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア		22	−
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)		5	−
	CGI-BP-S (Depression)		5	−
	CGI-BP-S (Mania)		1	−
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)		−	−
	CGI-BP-C (Depression)		−	−
	CGI-BP-C (Mania)		−	−
	担当医見解	中等度の有害事象「口渇」が発現し，被験者判断で治験薬を中断した結果，有害事象「故意の自傷行為（軽度）」，「双極性障害のうつ状態の悪化（中等度）」が発現したため，治験を中止した。「口渇」は治験薬投与中止後 5 日で回復したが，他剤で補填できないため，重症度によっては治験中止もやむを得ない。治験中止後の入院加療で「双極性障害のうつ状態の悪化」は回復した。治験薬投与期間が 3 日間と短く，有効性は評価できない。		

症例番号 完了／中止（投与期間） 治療期開始前のクエチアピン服用量／服薬なし 投与量（mg/日）の推移	評価項目		評価時期	
			治療期開始時	治療期 52 週又は中止時
P22502 中止（147 日） 服薬なし 50→150→300	MADRS 合計スコア		35	1
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア		23	2
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)		4	2
	CGI-BP-S (Depression)		4	2
	CGI-BP-S (Mania)		1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)		−	2
	CGI-BP-C (Depression)		−	2
	CGI-BP-C (Mania)		−	4
	担当医見解	16，20 週時 QTcF が 450 ms を超え，治験薬投与に問題ない程度で有害事象ではないが，安全性を考慮して治験中止とした。有害事象は軽度の「プロラクチン高値」がみられたが，治験継続に問題なく治験薬投与終了後 1 週間で速やかに回復し，制御可能であった。MADRS 合計スコアは治験薬投与直後から改善し，投与開始時 35 点から中止時 1 点に改善した。対象疾患は中等度からごく軽症へと中等度改善しており，治験薬の効果は認められたと判断する。		
P23201 完了 300 mg/日 150→300	MADRS 合計スコア		26	30
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア		14	9
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)		3	4
	CGI-BP-S (Depression)		3	4
	CGI-BP-S (Mania)		1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)		−	3
	CGI-BP-C (Depression)		−	3
	CGI-BP-C (Mania)		−	4
	担当医見解	治療期 3 日目より 300 mg を服用し，有害事象は出現せず 52 週まで減量することなく投与完了した。治療期開始前は市販のクエチアピン 300 mg/日の投与により，うつ状態をコントロールできており，治験期間中は MADRS の合計スコアに大きな変動はなく，治験薬に切り替えた後もうつ状態はコントロール・維持され，全体的な印象から 52 週時点の CGI-BP-C（Depression, Overall）で軽度改善と評価した。そのため，本治験薬が有効で忍容可能であったと判断する。		

CGI-BP-S（Overall bipolar illness，Depression，Mania）の評価尺度：
1：正常（病的ではない），2：ごく軽症，3：軽症，4：中等度，5：やや重症，6：重症，7：最重症

CGI-BP-C（Overall bipolar illness，Depression，Mania）の評価尺度：
1：著明改善，2：中等度改善，3：軽度改善，4：不変，5：軽度悪化，6：中等度悪化，7：著明悪化，8：該当なし

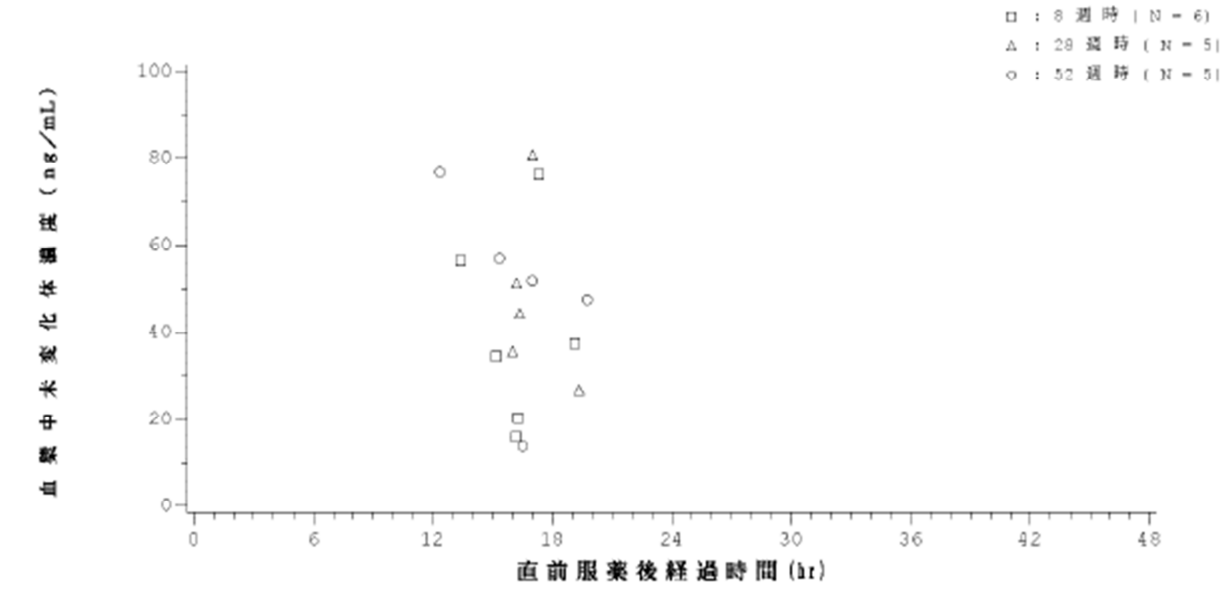
Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Appendix 13.2.1.2.1，Appendix 13.2.4.1.1，Appendix 13.2.5.1.1，Appendix 13.2.5.2，Appendix 13.2.6.1，Appendix 13.2.6.2，Appendix 13.2.6.3，Appendix 13.2.6.4

2.7.6.15.6 薬物動態

2.7.6.15.6.1 血漿中未変化体及び代謝物の濃度

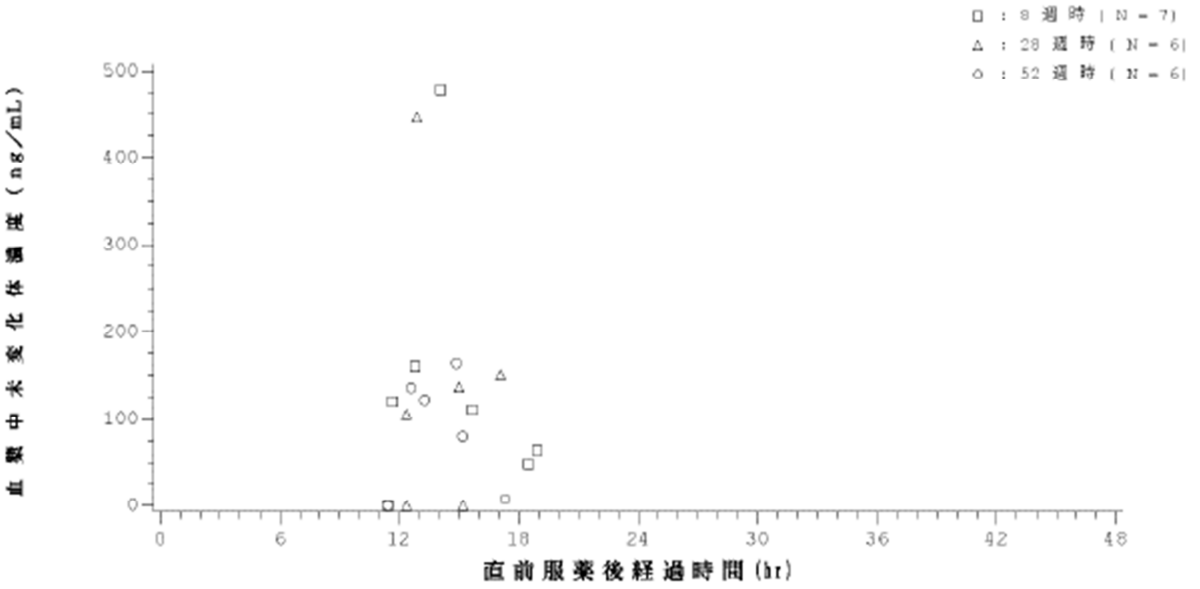
血漿中未変化体濃度の散布図を直近の投与量別に図 2.7.6.15-4，図 2.7.6.15-5 に示した。血漿中未変化体濃度は，150 mg/日に比べて 300 mg/日で高値を示す傾向がみられた。また，8 週時，28 週時及び 52 週時の血漿中未変化体濃度に大きな差異はみられなかった。代謝物（M1，M2，M4，M5）についても同様の結果であった。

図 2.7.6.15-4　　血漿中未変化体濃度の散布図（直近の投与量：150 mg）：PKAS



Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Figure 12.4.1.1

図 2.7.6.15-5　　血漿中未変化体濃度の散布図（直近の投与量：300 mg）：PKAS



Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Figure 12.4.1.1

2.7.6.15.6.2 血漿中濃度－QTcF 解析

8 週時，28 週時及び 52 週時の未変化体及び代謝物（M1，M2，M4，M5）の血漿中濃度データを用い，QTcF 間隔の治験薬投与前からの変化量（ΔQTcF 間隔）との線形回帰を行った。血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4，M5）のそれぞれの結果を表 2.7.6.15-11 に示した。血漿中未変

化体及び代謝物（M1，M2，M4，M5）はいずれも 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 2.7.6.15-11　血漿中濃度-QTcF 解析：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)	29 (12)	0.0212	(-0.0256, 0.0679)	0.360
	血漿中 M1 濃度 (ng/mL)	29 (12)	-0.750	(-2.60, 1.10)	0.411
	血漿中 M2 濃度 (ng/mL)	29 (12)	-0.0102	(-1.16, 1.14)	0.985
	血漿中 M4 濃度 (ng/mL)	29 (12)	0.00642	(-0.0295, 0.0423)	0.713
	血漿中 M5 濃度 (ng/mL)	29 (12)	-0.0166	(-0.110, 0.0764)	0.716

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.4.1.1.2，Table 12.4.1.2.2，Table 12.4.1.3.2，Table 12.4.1.4.2，Table 12.4.1.5.2

2.7.6.15.7 安全性

2.7.6.15.7.1 有害事象

有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.15-12 に示した。有害事象の発現率は 90.0%（18/20 例）であり，副作用の発現率は 90.0%（18/20 例）であった。死亡例はみられなかった。重篤な有害事象の発現率は 10.0%（2/20 例：倦怠感，うつ病，各 1 例）であり，重篤な副作用の発現率は 5.0%（1/20 例：倦怠感）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 40.0%（8/20 例）であり，治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は 35.0%（7/20 例）であった。有害事象の程度は，軽度が 20.0%，中等度が 70.0%であり，重度の事象はなかった。

表 2.7.6.15-12　有害事象の要約：SAF

項目	合計 (n=20)	
	発現例数	発現件数
有害事象	18 (90.0%)	77
副作用	18 (90.0%)	63
死亡	0	−
重篤な有害事象	2 (10.0%)	2
重篤な副作用	1 (5.0%)	1
治験薬投与中止に至った有害事象	8 (40.0%)	13
治験薬投与中止に至った副作用	7 (35.0%)	11

発現例数（発現率）

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.1

すべての有害事象を表 2.7.6.15-13 に示した。最も発現率が高かった有害事象は傾眠 55.0%（11/20 例）であり，次いで口渇 35.0%（7/20 例）であった。このほかに発現率が 10%以上であった有害事象は，倦怠感，鼻咽頭炎，血中プロラクチン増加及び浮動性めまい各 20.0%（4/20 例），悪心，歩行障害，血中甲状腺刺激ホルモン増加，頭痛及びうつ病各 10.0%（2/20 例）であった。

表 2.7.6.15-13　すべての有害事象：SAF

MedDRA/J version 18.0 器官別大分類 　基本語	合計 (n=20)
すべての有害事象	18 (90.0%)
内分泌障害	1 (5.0%)
甲状腺機能低下症	1 (5.0%)
胃腸障害	3 (15.0%)
腹痛	1 (5.0%)
便秘	1 (5.0%)
胃炎	1 (5.0%)
悪心	2 (10.0%)
流涎過多	1 (5.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (55.0%)
疲労	1 (5.0%)
歩行障害	2 (10.0%)
倦怠感	4 (20.0%)
口渇	7 (35.0%)
感染症および寄生虫症	4 (20.0%)
インフルエンザ	1 (5.0%)
鼻咽頭炎	4 (20.0%)
傷害，中毒および処置合併症	2 (10.0%)
転倒	1 (5.0%)
創傷	1 (5.0%)
臨床検査	5 (25.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.0%)
血中ブドウ糖減少	1 (5.0%)
血中プロラクチン増加	4 (20.0%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (10.0%)
血中トリグリセリド増加	1 (5.0%)
血中尿酸増加	1 (5.0%)
肝機能検査異常	1 (5.0%)
体重減少	1 (5.0%)
血小板数増加	1 (5.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0%)
背部痛	1 (5.0%)
筋痙縮	1 (5.0%)
筋骨格硬直	1 (5.0%)
神経系障害	12 (60.0%)
浮動性めまい	4 (20.0%)
体位性めまい	1 (5.0%)
構語障害	1 (5.0%)
味覚異常	1 (5.0%)
頭痛	2 (10.0%)
運動障害	1 (5.0%)
傾眠	11 (55.0%)
精神障害	2 (10.0%)
うつ病	2 (10.0%)
故意の自傷行為	1 (5.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.0%)
酒さ	1 (5.0%)

MedDRA/J version 18.0 器官別大分類 　基本語	合計 (n=20)
血管障害	1 (5.0%)
高血圧	1 (5.0%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.2.1

すべての副作用を表 2.7.6.15-14 に示した。最も発現率が高かった副作用は傾眠 55.0%（11/20 例）であり，次いで口渇 35.0%（7/20 例）であった。このほかに発現率が 10%以上であった副作用は，倦怠感，血中プロラクチン増加及び浮動性めまい各 20.0%（4/20 例），悪心，歩行障害，血中甲状腺刺激ホルモン増加及び頭痛各 10.0%（2/20 例）であった。

表 2.7.6.15-14　すべての副作用：SAF

MedDRA/J version 18.0 器官別大分類 　基本語	合計 (n=20)
すべての副作用	18 (90.0%)
内分泌障害	1 (5.0%)
甲状腺機能低下症	1 (5.0%)
胃腸障害	3 (15.0%)
腹痛	1 (5.0%)
便秘	1 (5.0%)
胃炎	1 (5.0%)
悪心	2 (10.0%)
流涎過多	1 (5.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (50.0%)
歩行障害	2 (10.0%)
倦怠感	4 (20.0%)
口渇	7 (35.0%)
臨床検査	5 (25.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.0%)
血中プロラクチン増加	4 (20.0%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (10.0%)
血中トリグリセリド増加	1 (5.0%)
血中尿酸増加	1 (5.0%)
肝機能検査異常	1 (5.0%)
体重減少	1 (5.0%)
血小板数増加	1 (5.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0%)
筋痙縮	1 (5.0%)
筋骨格硬直	1 (5.0%)
神経系障害	12 (60.0%)
浮動性めまい	4 (20.0%)
体位性めまい	1 (5.0%)
構語障害	1 (5.0%)
味覚異常	1 (5.0%)
頭痛	2 (10.0%)
運動障害	1 (5.0%)
傾眠	11 (55.0%)
精神障害	1 (5.0%)
うつ病	1 (5.0%)
血管障害	1 (5.0%)
高血圧	1 (5.0%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.2.2

有害事象の初回発現時期を表 2.7.6.15-15 に示した。多くの有害事象は投与開始後早期に発現しており，18 例中 14 例の初回発現時期は 1～7 日目であった。傾眠では，11 例中 8 例の初回発現時期が 1～7 日目であり，口渇では，7 例全例の初回発現時期が 1～7 日目であった。なお，副作用も同様に，投与開始後早期に発現しており，18 例中 14 例の初回発現時期は 1～7 日目であった。

表 2.7.6.15-15　有害事象の初回発現時期：SAF

	初回発現時期（日）								
	全期間	1～7	8～14	15～21	22～28	29～56	57～84	85～112	113～140
有害事象	18/20 (90.0%)	14/20 (70.0%)	0/18	0/15	0/15	2/15 (13.3%)	0/13	0/12	0/12
傾眠	11/20 (55.0%)	8/20 (40.0%)	1/18 (5.6%)	0/15	0/15	2/15 (13.3%)	0/13	0/12	0/12
口渇	7/20 (35.0%)	7/20 (35.0%)	0/18	0/15	0/15	0/15	0/13	0/12	0/12

	初回発現時期（日）								
	141～168	169～196	197～224	225～252	253～280	281～308	309～336	337～364	365～
有害事象	1/12 (8.3%)	0/11	1/11 (9.1%)	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/10
傾眠	0/12	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/10
口渇	0/12	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/10

発現例数（発現率）

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.7.1

重篤な有害事象

本試験では，死亡例はみられなかった。治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.15-16 に示した。重篤な有害事象は，2 例に 2 件（倦怠感，うつ病）発現した。いずれの事象も回復が確認された。

治験担当医師は，倦怠感について，治験薬との関連性は多分（おそらく）関連ありと判断した。うつ病については，治験薬を自己中断しうつ状態が増悪したものであるため，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-0022 総括報告書（5.3.5.2-1.1）別添 1 に示した。

表 2.7.6.15-16　重篤な有害事象の一覧

症例番号	性別 年齢	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
P22201	女性 71 歳	2015-04-09～ 2015-05-23（45 日間）	倦怠感	2015-05-24（46）	2015-05-26（48）	中等度/ 重篤	多分（おそらく）関連あり	該当せず/ 薬剤治療	回復
P22501	男性 71 歳	2015-01-23～ 2015-01-25（3 日間）	うつ病	2015-01-29（7）	2015-03-17[c]（54）	中等度/ 重篤	否定できる	中止/ なし	回復[c]

a：MedDRA/J version 18.0　b：治療期の治験薬初回服薬日からの日数　c：追跡調査報告書による情報

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Appendix 13.2.4.1.1，Appendix 13.2.5.1.1，Appendix 13.2.7.4

治験薬投与開始前に発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.15-17 に示した。治験薬投与前の重篤な有害事象は 2 例に 2 件（うつ病，痙攣発作）発現した。いずれの事象も回復が確認された。

治験担当医師は，うつ病及び痙攣発作について，治験薬投与開始前に発現したため，治験薬との関連性は判断不要とした。これらの重篤な有害事象の叙述を CL-0022 総括報告書（5.3.5.2-1.1）別添 1 に示した。

表 2.7.6.15-17　重篤な有害事象の一覧（治験薬投与前）

症例番号	性別 年齢	投与期間	有害事象名 (PT[a])	発現日	終了日	重篤度	治験薬との関連性	転帰
S21501	男性 67 歳	投与なし	うつ病	2014-6-15[b]	2014-7-31[b]	重篤[b]	判定なし[b]	回復[b]
S22601	男性 74 歳	投与なし	痙攣発作	2015-5-1[b]	2015-5-1[b]	重篤[b]	判定なし[b]	回復[b]

a：MedDRA/J version 18.1　b：重篤な有害事象に関する報告書による情報
Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Appendix 13.2.1.1

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 2.7.6.15-18 に示した。投与中止に至った有害事象の発現率は 40.0%（8/20 例）であった。最も多く発現した投与中止に至った有害事象は傾眠 25.0%（5/20 例）であり，そのほかに 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象は，頭痛及びうつ病各 10.0%（2/20 例）であった。

表 2.7.6.15-18　投与中止に至った有害事象：SAF

MedDRA/J version 18.0 器官別大分類 基本語	合計 (n=20)
投与中止に至った有害事象	8 (40.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.0%)
倦怠感	1 (5.0%)
口渇	1 (5.0%)
神経系障害	6 (30.0%)
浮動性めまい	1 (5.0%)
頭痛	2 (10.0%)
傾眠	5 (25.0%)
精神障害	2 (10.0%)
うつ病	2 (10.0%)
故意の自傷行為	1 (5.0%)

発現例数（発現率）
Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.6.1

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は，発現しなかった。

錐体外路症状に関連する有害事象を表 2.7.6.15-19 に示した。錐体外路症状に関連する有害事象が 3 例（7 件）にみられた。そのうち 2 例以上にみられた事象は，歩行障害 2 例（10.0%）であった。そのほかに，流涎過多，筋痙縮，筋骨格硬直，構語障害及び運動障害が各 1 例にみられた。事象の程度は，1 例にみられた歩行障害（1 件）が中等度であり，そのほかの事象はいずれも軽度であった。初回発現時期は，歩行障害 2 例，構語障害及び運動障害各 1 例が 1～7 日目，筋痙縮 1 例が 22～28 日目，筋骨格硬直 1 例が 29～56 日目，流涎過多 1 例が 57～84 日目であった。

表 2.7.6.15-19　錐体外路症状に関連する有害事象：SAF

MedDRA/J version 18.0 器官別大分類 　基本語	合計 (n=20)
錐体外路症状に関連する有害事象	3 (15.0%)
胃腸障害	1 (5.0%)
流涎過多	1 (5.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.0%)
歩行障害	2 (10.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0%)
筋痙縮	1 (5.0%)
筋骨格硬直	1 (5.0%)
神経系障害	2 (10.0%)
構語障害	1 (5.0%)
運動障害	1 (5.0%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.9.1.1

自殺に関連する有害事象を表 2.7.6.15-20 に示した。自殺に関連する有害事象が 1 例（故意の自傷行為，1 件）にみられた。事象の程度は軽度であり，初回発現時期は 1～7 日目であった。

表 2.7.6.15-20　自殺に関連する有害事象：SAF

MedDRA/J version 18.0 器官別大分類 　基本語	合計 (n=20)
自殺に関連する有害事象	1 (5.0%)
精神障害	1 (5.0%)
故意の自傷行為	1 (5.0%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.1.10.1.1

離脱症状及び反跳現象

治験薬の投与終了時に 300 mg/日を服用していた 7 例全例が，後観察期へ移行する前に漸減期を設定した。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 13 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離脱症候群及び薬剤離脱症候群に注目したところ，これらの有害事象はみられなかった。なお，漸減期にみられた有害事象は血中ブドウ糖減少（1 例），後観察期にみられた有害事象は，悪心及び鼻咽頭炎（各 1 例）であった。このうち悪心は，担当医見解では離脱症状と思われる有害事象とされた。本事象は，治療薬及びその他の処置なく回復した。

反跳現象については，有効性の結果に示したとおり，MADRS 等のうつ症状の評価項目では後観察期に明らかな悪化はみられなかった。また，漸減期及び後観察期にうつ症状の悪化を示す有

害事象はみられなかった。なお，治験薬投与中止後に漸減期及び後観察期を設定しなかった患者で，治験薬投与中止後にうつ病の重篤な有害事象（1 例）がみられた（表 2.7.6.15-16）。

2.7.6.15.7.2 臨床検査値

血液学的検査項目の平均値では，臨床的に問題となる変化はみられなかった。臨床検査を SOC とする有害事象として，血小板数増加が 1 例にみられた。事象の程度は軽度であった。

血液生化学検査項目の平均値では，臨床的に問題となる変化はみられなかった。ただし，検査項目のうちプロラクチン，グルコース及び TG では，治験薬投与後の平均値が基準範囲外であった。プロラクチン，グルコースは治験薬投与前から基準値上限を上回っており，治験薬投与後に悪化はみられなかった。TG では，28，36 及び 44 週時の平均値が基準値上限を上回り，治験薬投与後に基準値上限を超えた患者が 6 例みられた。臨床検査を SOC とする有害事象として，血中プロラクチン増加（4 例），血中甲状腺刺激ホルモン増加（2 例），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 例），血中ブドウ糖減少（1 例），血中トリグリセリド増加（1 例），血中尿酸増加（1 例）及び肝機能検査異常（1 例）がみられ，いずれの事象の程度も軽度であった。なお，これらの有害事象に関連する検査項目のうち，CK，UA，T-Bil，ALP，AST 及び ALT の平均値には，基準範囲を超える変動はみられなかった。

尿検査では，臨床的に問題となる変化はみられなかった。尿糖，尿蛋白及び尿ウロビリノーゲンのいずれも（+）～（++）に変動した患者が散見されたが，有害事象とされたものはなかった。

2.7.6.15.7.3 バイタルサイン・体重

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の治療期開始時からの変化量を表 2.7.6.15-21 に示した。収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数に明らかな変動はなかった。

表 2.7.6.15-21　収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の治療期開始時からの変化量：SAF

評価時期	収縮期血圧（mmHg）			拡張期血圧（mmHg）			脈拍数（/分）		
	n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD
1 週時	18	-0.3	16.5	18	4.0	10.8	18	5.1	7.9
2 週時	15	3.0	9.2	15	1.9	6.1	15	4.6	8.1
4 週時	15	-3.1	8.9	15	1.1	6.7	15	-0.7	8.8
6 週時	14	-3.1	7.2	14	2.3	10.1	14	1.6	12.8
8 週時	14	1.2	13.3	14	3.4	6.8	14	2.1	8.8
12 週時	12	2.8	14.4	12	2.7	10.4	12	-0.3	8.7
16 週時	12	-0.6	20.3	12	-0.2	11.6	12	6.5	8.2
20 週時	12	-5.0	19.4	12	-1.3	12.2	12	5.7	12.0
24 週時	11	-3.3	20.0	11	0.0	13.6	11	3.1	12.7
28 週時	11	-3.2	18.1	11	-2.5	6.5	11	1.0	14.2
32 週時	11	-7.7	24.0	11	-3.8	13.3	11	5.2	11.7
36 週時	11	-8.9	18.8	11	-4.9	10.2	11	5.8	12.5
40 週時	11	-3.0	18.7	11	-0.6	12.0	11	6.2	9.9
44 週時	11	-1.6	10.6	11	-1.5	10.6	11	5.7	9.2
48 週時	11	1.0	16.8	11	0.4	6.9	11	4.1	12.2
52 週時	11	-2.9	20.0	11	-2.8	7.5	11	6.4	10.4
治療期最終時	19	-2.1	21.2	19	0.1	12.0	19	4.6	9.6
漸減期	7	8.3	14.3	7	2.6	6.2	7	0.7	9.4
後観察期	13	-2.9	16.9	13	-0.5	5.2	13	-1.9	12.4

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.3.1

体重の平均値は，治療期開始時で 52.80 kg，治療期最終時で 54.80 kg であり，治療期開始時に比べて治療期最終時にわずかに増加する傾向がみられた。臨床検査を SOC とする有害事象として，体重減少が 1 例にみられた。事象の程度は軽度であった。

2.7.6.15.7.4 心電図

12 誘導心電図

臨床的に重要な異常は，前観察期，治療期開始時及び治療期最終時に各 1 例にみられた。いずれも同一患者にみられた異常所見（I 度房室ブロック）であり，治験薬投与開始前からみられていた所見のため，有害事象とされなかった。12 誘導心電図に関連する有害事象はみられなかった。

QT/QTc 評価

QTc（Fridericia）の実測値及び治療期開始時からの変化量を表 2.7.6.15-22 に示した。治験薬投与開始後の QTc（Fridericia）の平均値は治療期開始時と同程度であった。

表 2.7.6.15-22　QTc（Fridericia）の実測値及び治療期開始時からの変化量：SAF

評価時期	実測値 (msec)			変化量 (msec)		
	n	平均値	SD	n	平均値	SD
前観察期	19	409.8	16.6	−	−	−
治療期開始時	20	411.8	21.5	−	−	−
8 週時	14	409.0	16.7	14	0.3	14.0
28 週時	11	406.9	16.4	11	-1.6	10.3
52 週時	11	411.4	17.3	11	2.9	7.8
治療期最終時	19	414.4	21.2	19	2.9	8.7

Source：CL-0022（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.6.1

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

QTc（Fridericia）の各評価時期の治療期開始時からの変化量の分布について，すべての評価時期で，ほとんどの患者の変化量は 30 msec 以下であった。変化量が 30 msec を超えた患者は，8 週時に 1 例みられ，60 msec を超えた患者はみられなかった。

2.7.6.15.7.5 安全性に関連する他の観察項目

DIEPSS

薬原性錐体外路症状について，DIEPSS を用いて評価した。治験薬投与開始後の DIEPSS 合計スコア，パーキンソニズム及び概括重症度の平均値は治療期開始時と同程度であった。

YMRS

躁症状について，YMRS を用いて評価した。YMRS 合計スコアの平均値（SD）は，治療期開始時で 1.6（0.9），治療期最終時で 0.8（1.0）であり，悪化はみられなかった。

C-SSRS

自殺のリスクについて，C-SSRS を用いて評価した。自殺念慮の 5 項目のうち，最も程度の低い項目「自殺念慮（1.死んでしまいたいという願望)」が「あり」の患者は，治療期開始時（過去 6 カ月）では 25%であり，治療期最終時では 0%であった。また，「自殺念慮（2.積極的な自殺念慮-具体性なし)」は，治療期開始後のすべての評価時期で「あり」の患者は 0%であった。自殺行動の 7 項目はいずれも，治療期開始後のすべての評価時期で「あり」の患者は 0%であった。

患者ごとの安全性結果のまとめ

患者ごとの安全性をみると，増量判定（2 週時又は 4 週時）の前に早期中止した患者の中止理由は有害事象（傾眠 3 件，倦怠感，頭痛，浮動性めまい各 1 件）又は対象疾患の悪化であった。300 mg/日への増量なしの 5 例では，中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象（傾眠 4 件，便秘，歩行障害各 1 件）のため増量規定を満たさず 150 mg/日が継続され，5 例のうち 3

例は 52 週時まで投与継続可能であった。300 mg/日へ増量されその後の減量なしの 7 例のうち 6 例は，安全性に大きな問題はなく，52 週時まで投与継続可能であった。300 mg/日へ増量されその後減量された 2 例では，中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象（倦怠感 2 件，傾眠 1 件）のため 150 mg/日へ減量したが，52 週時まで投与継続可能であった。

以上より，患者ごとの安全性については，クエチアピンに特徴的な有害事象が認められたものの，4 週までの早期中止例を除く治験薬投与量が 150 mg/日及び 300 mg/日の患者のいずれでも，半数以上の患者が 52 週時まで投与継続可能であった。

2.7.6.15.8 結論

- MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，治療期開始時で 25.1（6.4），治療期最終時で 12.1（11.0）であった。MADRS 合計スコアの平均値は 20 週時まで経時的に低下し，52 週時まで低下した状態が維持された。HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）は，治療期開始時で 19.3（4.9），治療期最終時で 8.7（8.0）であった。HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は 20 週時まで経時的に低下し，52 週時まで低下した状態が維持された。また，CGI-BP-S 及び CGI-BP-C では，Overall bipolar illness 及び Depression のスコアに改善傾向がみられた。なお，治療期開始時にクエチアピンを服用していた患者では，治療期開始時の状態が 52 週又は中止時までほぼ維持された。
- 血漿中未変化体及び代謝物濃度は，150 mg/日に比べて 300 mg/日で高値を示す傾向がみられ，8 週時，28 週時及び 52 週時の血漿中濃度に大きな差異はみられなかった。
- 有害事象の発現率は 90.0%（18/20 例）であり，副作用の発現率も 90.0%（18/20 例）であった。最も発現率が高かった有害事象は傾眠 55.0%（11/20 例）であり，次いで口渇 35.0%（7/20 例）であった。有害事象の程度は，軽度が 20.0%，中等度が 70.0%であり，重度の事象はなかった。死亡例はみられなかった。重篤な有害事象の発現率は 10.0%（2/20 例：倦怠感，うつ病各 1 例）であり，倦怠感では治験薬との関連性は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 40.0%（8/20 例）であり，傾眠 25.0%（5/20 例）が最も多かった。
- 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として離脱症候群及び薬剤離脱症候群はみられなかった。なお，悪心（後観察期 1 例）が担当医見解で離脱症状と思われる有害事象とされたが，回復が確認された。反跳現象については，MADRS 等のうつ症状の評価項目では後観察期に明らかな悪化はみられなかった。また，漸減期及び後観察期にうつ症状の悪化を示す有害事象はみられなかった。
- 臨床検査では，臨床的に問題となる変化はみられなかった。ただし，血液生化学検査では，治療期の検査項目のうち TG，プロラクチン及びグルコースの治療期開始後の平均値に，基準値上限を上回る変動がみられた。収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数では，治療期開始後の平均値は治療期開始時と同程度であり，明らかな変動はなかった。体重では，治療期開始後の平均値は治療期開始時に比べて治療期最終時にわずかに増加する傾向がみられた。12 誘導心電図及び QT/QTc 評価では，特に大きな問題となる傾向はみられなかった。DIEPSS，YMRS 及び C-SSRS では，治療期開始時からの大きな変化はみられなかった。

- 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。

2.7.6.16 製剤切替試験［CL-0023］（添付資料番号 5.3.5.2-2）

2.7.6.16.1 試験方法

試験の標題：FK949E 第 III 相試験 － 双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした製剤切り替え時の影響検討試験 －

治験実施施設：10 施設（日本）
試験期間：2015 年 2 月～2016 年 2 月
開発のフェーズ：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に，無作為化 2 × 2 クロスオーバー法にて FK949E 錠（クエチアピン徐放性製剤）50 mg 及び 150 mg をそれぞれ非盲検下にて投与した場合の有効性，安全性及び薬物動態を検討する。

試験方法：

本試験は，非盲検無作為化 2 × 2 クロスオーバー試験であり，前観察期（1 週間），治療期（20 週間），漸減期（1 週間），後観察期（1 週間）から構成された。

前観察期

同意取得後，選択基準及び除外基準を確認した。

治療期

治療期は，治療 I 期（4 週間），治療 II 期（8 週間）及び治療 III 期（8 週間）を設定した。

［治療 I 期］

治療 I 期は，用量調節のための減量可能期間として設定した。

治療 I 期では，治療期開始時のクエチアピン服用量に応じて，2 日間あるいは 4 日間の漸増期を設けた後に，300 mg/日を投与した。治療期中の用量は原則，300 mg/日を維持することとしたが，被験者の安全性を考慮し，治療 I 期では，減量規定に基づき，300 mg/日の投与により中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現がみられた場合には，治験担当医師の判断により，治療期 4 週来院時までに 150 mg/日への減量を可能とした。減量後の 300 mg/日への再増量は不可とした。なお，一度に服用する錠数が多くなる 50 mg 錠の投与期間は必要最小限に設定することが望ましいと考え，治療 I 期（漸増期は除く）では，全被験者に対して 150 mg 錠を使用した。

［治療 II 期，治療 III 期］

治療 II 期及び治療 III 期では, 50 mg 錠と 150 mg 錠の製剤を切り替えて投与した場合の有効性, 安全性及び薬物動態への影響を検討した。治療 II 期開始時に 50 mg 錠先行投与群（治療 II 期に 50 mg 錠を投与し，治療 III 期に 150 mg 錠を投与）又は 150 mg 錠先行投与群（治療 II 期に 150 mg 錠を投与し，治療 III 期に 50 mg 錠を投与）のいずれかに無作為割り付けを行い，治療 I 期終了時の投与量と同一の用量で，治療 II 期に先行製剤を 8 週間投与した後，治療 III 期では，製剤を切り替えて 8 週間投与した。製剤切り替え時の適切な評価・比較の観点から，治療 II 期及び治療 III 期の投与期間は同一に設定しており，評価時点を，各治療期開始後 4 週及び 8 週に揃えた（治療 II 期：8 週来院時と 12 週来院時，治療 III 期：16 週来院時と 20 週来院時）。

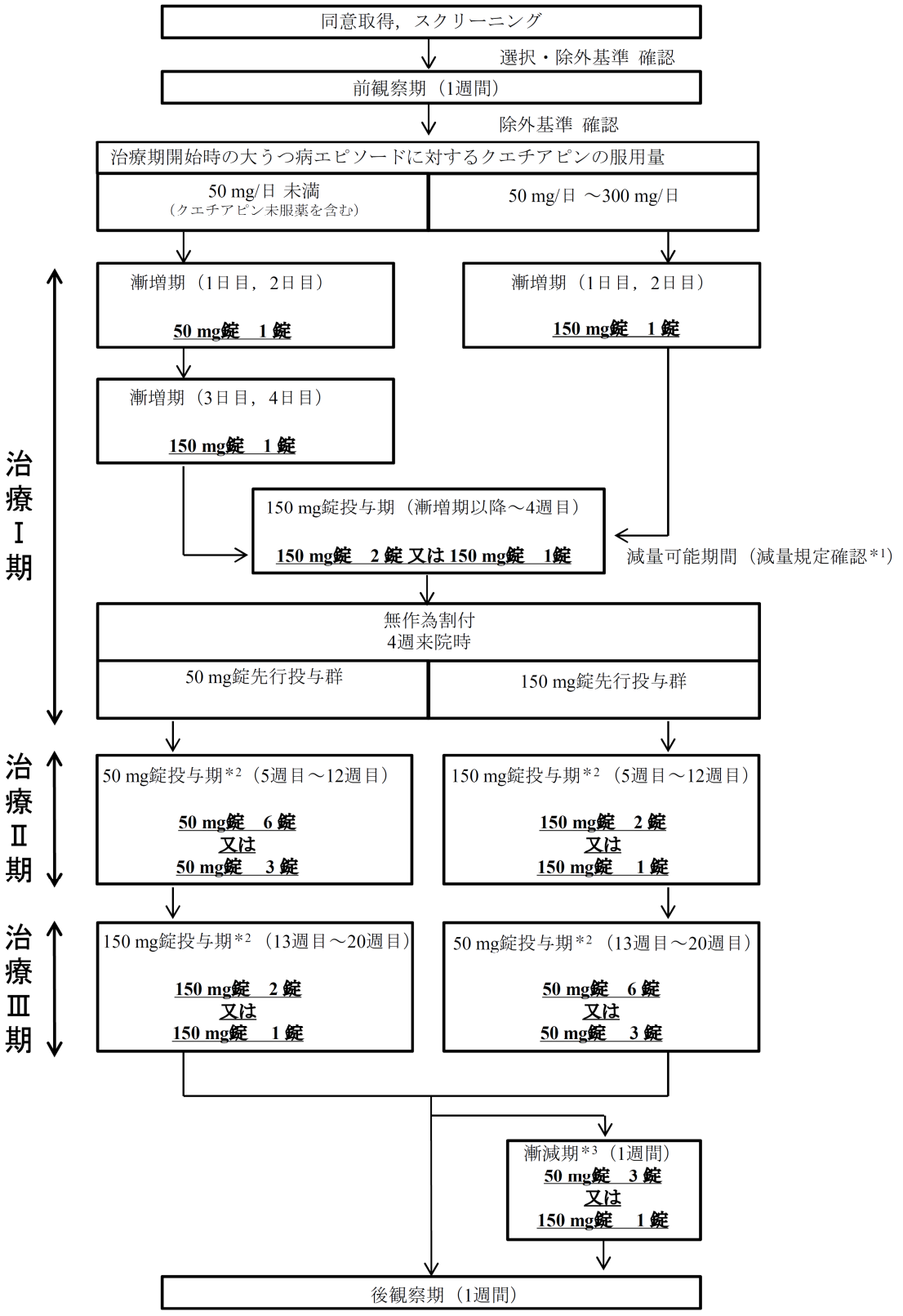
漸減期

治療期終了時に 300 mg/日を服用していた被験者のみ（あるいは中止の場合も可能な限り）漸減期を設定し，150 mg/日を 1 週間投与した。

後観察期

治験薬投与終了後，1 週間の後観察期を設定し，経過観察を行った。

フローチャート


同意取得，スクリーニング
選択・除外基準 確認
前観察期（1週間）
除外基準 確認
治療期開始時の大うつ病エピソードに対するクエチアピンの服用量
50 mg/日 未満
（クエチアピン未服薬を含む）
50 mg/日 ～300 mg/日
漸増期（1日目，2日目）
50 mg錠 1 錠
漸増期（1日目，2日目）
150 mg錠 1 錠
漸増期（3日目，4日目）
150 mg錠 1 錠
150 mg錠投与期（漸増期以降～4週目）
150 mg錠 2 錠 又は 150 mg錠 1錠
減量可能期間（減量規定確認*1）
無作為割付
4週来院時
50 mg錠先行投与群
150 mg錠先行投与群
50 mg錠投与期*2（5週目～12週目）
50 mg錠 6 錠
又は
50 mg錠 3 錠
150 mg錠投与期*2（5週目～12週目）
150 mg錠 2 錠
又は
150 mg錠 1 錠
150 mg錠投与期*2（13週目～20週目）
150 mg錠 2 錠
又は
150 mg錠 1 錠
50 mg錠投与期*2（13週目～20週目）
50 mg錠 6 錠
又は
50 mg錠 3 錠
漸減期*3（1週間）
50 mg錠 3 錠
又は
150 mg錠 1 錠
後観察期（1週間）
治療Ⅰ期
治療Ⅱ期
治療Ⅲ期

*1：減量規定

原則，300 mg/日を維持することとするが，300 mg/日の投与により中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現がみられた場合には，治験担当医師の判断により，治療期 4 週来院時までに 150 mg/日への減量を可能とする。減量後の 300 mg/日への再増量は，不可とする。

*2：治療 II 期及び治療 III 期は，治療 I 期終了時の投与量と同一の用量とし，用量の変更は行わない。

*3：漸減期

治療期を 300 mg/日で終えた場合（中止時に 300 mg/日を服用していた場合についても可能な限り），漸減期を設ける。漸減期においては，150 mg 錠服用中に中止，あるいは投与終了した場合は 150 mg 錠を用い，50 mg 錠服用中に中止，あるいは投与終了した場合は 50 mg 錠を用いる。

目標被験者数：20 例

【設定根拠】実施可能性を考慮し，製剤切り替え時の影響の検討が可能な症例数として，治療 III 期移行例 15 例以上を目標とし，脱落等を考慮し，合計 20 例を治験薬投与例数として設定した。

診断及び主要な組み入れ基準：

本試験では，以下の選択基準を満たし，除外基準に抵触しない，米国精神医学会の診断基準（精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版解説改訂：DSM-IV-TR）における双極 I 型障害及び双極 II 型障害患者で，直近のエピソードが大うつ病エピソード（296.50-296.54，296.89）と精神疾患簡易構造化面接法（M.I.N.I.）を用いて診断された患者を対象とした。

選択基準

以下の基準をすべて満たす場合，本試験の対象とした。

前観察期開始時

1. 治験に関連する手順（例：併用禁止薬の投与中止等）を開始する前に，各実施施設の治験審査委員会が承認した同意説明文書により文書同意が得られた患者
2. 同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の患者
3. 入院・外来：不問（前観察期，治療期中の入院・外来の変更は不可）
4. DSM-IV-TR における双極 I 型障害及び双極 II 型障害患者で，直近のエピソードが大うつ病エピソード（296.50-296.54，296.89）と M.I.N.I.を用いて診断された患者
5. 男性患者の場合は，治験期間中コンドームによる適切な避妊の処置が可能である患者
6. 女性患者の場合，以下のいずれかに該当する患者

   妊娠する可能性のない患者：

   - 前観察期開始時に閉経している患者（1 年以上月経がない）
   - 外科的避妊手術を受けた患者

   妊娠する可能性のある患者：

   - 治験期間及び治験薬の最終投与後の 28 日間妊娠しないことに同意した患者
   - 前観察期開始時の妊娠検査で陰性の患者

- 異性間の性交渉を伴う場合は，治験期間及び治験薬の最終投与後の 28 日間，下記に定める確立された避妊法[a]から二種類の避妊法をとることのできる患者
  a：確立された避妊法は以下のとおり：
  - 承認された経口避妊薬を正しく服用することによる避妊
  - ホルモン注入あるいは移植による避妊
  - IUD（intrauterine device）あるいは IUS（intrauterine system）のような子宮内器具による避妊
  - 男性用あるいは女性用のコンドームによるバリア法による避妊
  - 男性パートナーが避妊手術を受けている場合
  - リズム法（オギノ式）による避妊

7. 女性患者の場合，治験期間及び治験薬の最終投与後の 28 日間に，授乳を行わないことに同意していること
8. 女性患者の場合，治験期間及び治験薬の最終投与後の 28 日間に，卵子提供を行わないことに同意していること
9. 被験者が治験期間中遵守すべき事項を理解して治験実施可能であると治験担当医師が判断する患者

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する場合，本試験の対象としなかった。

前観察期開始時

1. 双極性障害以外の DSM-IV-TR の I 軸の疾患を合併している若しくは同意取得前 6 カ月以内に既往がある患者
2. 現在の精神状況に大きな影響を与えていると考えられる DSM-IV-TR の II 軸の疾患を合併している患者
3. ヤング躁病評価尺度（YMRS）合計スコアが 13 点以上の患者
4. 同意取得前 12 カ月以内に 9 回以上の気分エピソードが認められた患者
5. 現在の大うつ病エピソードに対して，2 種以上の抗うつ薬で 6 週間以上治療を行ったが，効果がないと治験担当医師に判断された患者
6. 現在の大うつ病エピソードが同意取得前 4 週間未満の患者
7. 物質（カフェイン，ニコチン以外）に依存があった患者又はアルコールの乱用若しくは依存があった患者
8. 前観察期開始日前 49 日以内に抗精神病薬のデポ剤が投与された患者
9. 抗精神病薬（クエチアピンは除く），抗うつ薬を前観察期開始日以降休薬できない患者
10. 気分安定薬（炭酸リチウム製剤，バルプロ酸ナトリウム），ラモトリギンのうち 2 剤以上を服用している場合，いずれか 1 剤を除いた残りの薬剤を前観察期開始日以降休薬できない患者

11. 抗てんかん薬（ラモトリギン，バルプロ酸ナトリウムは除く），抗不安薬，睡眠薬，鎮静薬，精神刺激薬，抗パーキンソン病薬，脳循環・代謝改善薬，抗認知症薬，食欲抑制薬（いずれも，条件付併用可能薬は除く）を前観察期開始日 7 日前から休薬できなかった患者
12. チトクロム P450 3A4（CYP3A4）阻害剤若しくは誘導剤，モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤を前観察期開始日 7 日前から休薬できなかった患者
13. 前観察期開始日前 83 日以内に電気けいれん療法を受けた患者
14. 治験期間中に精神療法が必要と考えられる患者（前観察期開始日の 83 日以上前から開始している場合は除く）
15. アドレナリンを投与中の患者
16. ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版（HAM-D_{17}）自殺のスコアが 3 点以上若しくは同意取得前 6 カ月以内に自殺企図がある患者，若しくは治験担当医師が自殺のリスクがあると判断する患者
17. 糖尿病を合併している若しくは既往がある患者，又はヘモグロビン A1c（HbA1c）値が過去 2 カ月以内において 6.5%（National Glycohemoglobin Standardization Program［NGSP］値）以上である患者
18. 腎不全，肝不全，重篤な心疾患（抗不整脈薬を使用中の患者を含む），B 型肝炎，C 型肝炎，AIDS 等を合併している若しくはその兆候がある（B 型肝炎，C 型肝炎，AIDS についてはキャリアーである）患者
19. 悪性腫瘍を合併している若しくは既往のある患者（ただし，5 年以上治療が行われず，再発を認めない場合は組み入れ可能とする）
20. コントロールできない高血圧の患者（前観察期開始時の収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上），不安定狭心症を合併しており，治験により悪化する恐れがある，若しくは治験の結果に影響を与えると治験担当医師が判断する患者
21. 低血圧（前観察期開始時の収縮期血圧 100 mmHg 未満），起立性低血圧を合併している患者
22. 失神様症状や失神を伴ったかに係わらず，一時的な特発性起立性低血圧の既往がある患者，あるいは脱水や血液量減少のような一時的に低血圧に陥りやすい状態にある患者
23. 吸収不良症候群，肝疾患などを合併し治験薬の吸収・代謝に影響を与えると考えられる患者
24. 脳血管疾患，一過性脳虚血（TIA）を合併している若しくは既往がある患者
25. 熱性けいれん以外のけいれんの既往がある患者
26. 臨床的に問題となる臨床検査値異常若しくは心電図異常があると治験担当医師が判断する患者（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）のグレード 3 を参考とする）
27. 過去の服薬コンプライアンスが悪いと治験担当医師が判断する患者
28. クエチアピン若しくは FK949E 錠の成分に過敏症の既往がある患者
29. クエチアピンへの反応性がないと治験担当医師が判断する患者

30. 現在の大うつ病エピソードの発症期間中に, クエチアピン 300 mg/日を超える用量を服用している患者
31. 前観察期開始日以降治療期開始前までクエチアピンを服用する場合，用法・用量を一定にできない患者
32. 前観察期開始日以降治療期開始前までクエチアピンを服用する場合, 同意取得 28 日以上前から服用していない患者
33. 過去に FK949E の治験に参加し薬剤が割り付けられた患者（ただし, 第 II/III 相試験［CL-0021］で，治療期 14 週又は 16 週以降，治療期 52 週まで 300 mg/日で投与完了した患者は組み入れ可能とする）
34. 同意取得前の 12 週間（84 日）以内に，他の医療用医薬品・医療機器の治験又は製造販売後臨床試験に参加した患者，又は現在参加している患者（ただし，第 II/III 相試験［CL-0021］で, 治療期 14 週又は 16 週以降, 治療期 52 週まで 300 mg/日で投与完了した患者については, 第 II/III 相試験［CL-0021］の最終観察日が本試験の同意取得日前の 12 週間（84 日）以内である場合であっても，組み入れ可能とする）
35. 治験担当医師の判断で，治験参加に適さないと判断された病態が認められる患者

治療 I 期開始時

1. YMRS 合計スコアが 13 点以上の患者
2. 抗精神病薬（クエチアピンは除く），抗うつ薬を前観察期開始日以降に投与された患者
3. 気分安定薬（炭酸リチウム製剤，バルプロ酸ナトリウム），ラモトリギンのうち 2 剤以上を前観察期開始日以降に投与された患者
4. 抗てんかん薬（ラモトリギン，バルプロ酸ナトリウムは除く），抗不安薬，睡眠薬，鎮静薬，精神刺激薬，抗パーキンソン病薬，脳循環・代謝改善薬，抗認知症薬，食欲抑制薬（いずれも，条件付併用可能薬は除く）を前観察期開始日以降に投与された患者
5. CYP3A4 阻害剤若しくは誘導剤，MAO 阻害剤を前観察期開始日以降に投与された患者
6. 前観察期開始日以降に電気けいれん療法を受けた患者
7. 治験期間中に精神療法が必要と考えられる患者（前観察期開始日の 83 日以上前に開始している場合は除く）
8. アドレナリンを前観察期開始日以降に投与された患者
9. 前観察期開始時の HbA1c 値が 6.5%（NGSP 値）以上である患者
10. 前観察期開始時の白血球数が 3000 /mm^3 未満の患者
11. 前観察期開始時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）若しくはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が高値の患者（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）のグレード 2 以上を参考とする）
12. 甲状腺機能異常の治療歴を問わず，前観察期開始時の甲状腺刺激ホルモン濃度が基準範囲の上限を 10%以上超える患者

13. 前観察期開始時の 12 誘導心電図で Fridericia の補正式を用いて心拍数で補正した QT（QTcF）間隔が 450 ms 以上の患者
14. 臨床的に問題となる臨床検査値異常若しくは心電図異常があると治験担当医師が判断する患者（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）のグレード 3 を参考とする）
15. コントロールできない高血圧の患者（治療期開始時の収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上）
16. 低血圧（治療期開始時の収縮期血圧 100 mmHg 未満），起立性低血圧を合併している患者
17. 前観察期開始日以降にクエチアピンの用法・用量を変更した患者
18. 治験担当医師の判断で，治験参加に適さないと判断された病態が認められる患者

被験薬，用量及び投与方法：

被験薬

FK949E 錠 50 mg，150 mg

投与量

クエチアピンとして 300 mg/日あるいは 150 mg/日

投与方法・投与期間

治療期開始時のクエチアピンの服用量によって，以下のとおり，1 日 1 回就寝前に経口投与した。

治療期開始時のクエチアピン服用量：50 mg/日以上 300 mg/日以下の場合

<table>
<tr><td rowspan="3"></td><td colspan="2">治療 I 期</td><td rowspan="2">治療 II 期 [b]</td><td rowspan="2">治療 III 期 [b]</td></tr>
<tr><td>漸増期</td><td>減量可能期間 [a]</td></tr>
<tr><td>1，2 日目</td><td>3 日目～4 週目</td><td>5 週目～12 週目</td><td>13 週目～20 週目</td></tr>
<tr><td>50 mg 錠
先行投与群</td><td rowspan="2">150 mg/日
（●）</td><td rowspan="2">300 mg/日
（●●）
又は
150 mg/日
（●）</td><td>300 mg/日
（▲▲▲▲▲▲）
又は
150 mg/日
（▲▲▲）</td><td>300 mg/日
（●●）
又は
150 mg/日
（●）</td></tr>
<tr><td>150 mg 錠
先行投与群</td><td>300 mg/日
（●●）
又は
150 mg/日
（●）</td><td>300 mg/日
（▲▲▲▲▲▲）
又は
150 mg/日
（▲▲▲）</td></tr>
</table>

治療期開始時のクエチアピン服用量：50 mg/日未満の場合

	治療 I 期			治療 II 期 [b]	治療 III 期 [b]
	漸増期		減量可能期間 [a]		
	1，2 日目	3，4 日目	5 日目～4 週目	5 週目～12 週目	13 週目～20 週目
50 mg 錠 先行投与群	50 mg/日 （▲）	150 mg/日 （●）	300 mg/日 （●●） 又は 150 mg/日 （●）	300 mg/日 （▲▲▲▲▲▲） 又は 150 mg/日 （▲▲▲）	300 mg/日 （●●） 又は 150 mg/日 （●）
150 mg 錠 先行投与群				300 mg/日 （●●） 又は 150 mg/日 （●）	300 mg/日 （▲▲▲▲▲▲） 又は 150 mg/日 （▲▲▲）

▲：FK949E 錠 50 mg（50 mg 錠）

●：FK949E 錠 150 mg（150 mg 錠）

a：後述の減量規定に基づき用量調節を行う。

b：治療 II 期及び治療 III 期は，治療 I 期終了時の投与量と同一の用量とし，用量の変更は行わない。

減量規定

原則，300 mg/日を維持することとしたが，300 mg/日の投与により中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現がみられた場合には，治験担当医師の判断により，治療期 4 週来院時までに 150 mg/日への減量を可能とした。減量後の 300 mg/日への再増量は不可とした。

漸減期

投与量

クエチアピンとして 150 mg/日

投与方法・投与期間

治療期を 300 mg/日で終えた被験者については（300 mg/日を服用中に中止した場合も可能な限り），以下のとおり，1 日 1 回就寝前に経口投与した。治療期を 150 mg/日で終えた被験者については，漸減期を設定しなかった。

	漸減期
	治療期終了後 7 日間
FK949E 投与量	150 mg/日 （▲▲▲又は●） [a]

▲：FK949E 錠 50 mg（50 mg 錠）

●：FK949E 錠 150 mg（150 mg 錠）

a：150 mg 錠服用中に中止又は投与終了した場合は 150 mg 錠を用いる。50 mg 錠服用中に中止又は投与終了した場合は 50 mg 錠を用いる。

用法・用量の設定根拠

FK949E の国内で実施した非高齢大うつ病性障害患者を対象とした第 I 相試験［CL-0009］において，空腹時投与で 600 mg/日までの投与を行い，起立性低血圧，傾眠等の有害事象が発現しているが，本剤の薬理学的特徴から予想される事象であり，忍容可能であると考えられた。一方，海外で実施された双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした海外第 III 相試験［D144CC00002］では 300 mg/日の有効性，安全性が確認されており，海外では，非高齢双極性障害患者の大うつ病エピソードに対し，本剤，現行製剤ともに 300 mg の 1 日 1 回投与で承認されている。また，双極性障害の治療ガイドラインにおいてクエチアピンの推奨用量は 300 mg/日とされている。

非高齢双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象として有効性，安全性及び薬物動態を検討するために，第 II/III 相試験［CL-0021］が 2011 年 11 月より開始されている。第 II/III 相試験［CL-0021］は，日本人の双極性障害患者を対象とした初めての試験であることから，用量反応性を検討するため，FK949E 錠の製剤規格も踏まえて，検討用量として 150 mg/日及び推奨用量と考えられる 300 mg/日の 2 用量を設定した。なお，第 II/III 相試験［CL-0021］は，治験の実施可能性を再検討し，医薬品[redacted]相談を経て，治療 I 期での FK949E 150 mg 群への割り付けを中止し，FK949E 150 mg 群については，既に組み入れられた症例を基に評価することとした。

上記より，本試験では，投与量として推奨用量と考えられる 300 mg/日を設定した。投与の開始にあたり，国内で実施した大うつ病性障害患者を対象とした第 I 相試験［CL-0009］で安全性が確認された 2 日ごとの漸増法を設定した。また，治験期間中の用量は原則，300 mg/日を維持することとするが，被験者の安全性を考慮し，300 mg/日の投与により中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現がみられた場合には，治験担当医師の判断により，治療期 4 週来院時までに 1 回のみ 150 mg/日への減量を可能とした。

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

投与期間の設定根拠

本試験では，双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に，原則，300 mg/日を一定期間投与し，症状が安定した患者において，同一の投与量で製剤を切り替えた場合の有効性及び安全性への影響を検討した。治療 I 期では，治験薬投与開始後及び増量後の被験者の安全性を考慮し，FK949E 300 mg/日からの減量可能期間として 4 週間を設定した。治療 II 期は，治療 I 期で投与量決定後，患者の症状が安定する投与期間として，「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬食審査発 1116 第 1 号，平成 22 年 11 月 16 日付）」を参考に 8 週間を設定した。治療 III 期は，製剤切り替え後の適切な評価・比較の観点から，治療 II 期の投与期間及び評価時点と同一とし，8 週間を設定した。安全性に配慮し離脱症状等を確認するため，治験薬服用終了日に 300 mg/日を服用していた場合（また，治験中止した場合は可能な限り），1 週間の漸減期間を設け，その後更に 1 週間の後観察期間を設定した。

観察・検査の項目：

有効性

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

薬物動態

- 血漿中未変化体濃度，血漿中代謝物[a]濃度

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

安全性

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

治験薬との関連性の判定基準

以下の基準に従って，治験薬との関連性を判定した。「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，「副作用」と定義した。

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

統計手法：

解析対象集団

Full analysis set（FAS）

最大の解析対象集団は，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた（治験薬投与開始後の有効性に関する測定値を少なくとも 1 つ有する）全被験者で構成される集団とした。

Per protocol set（PPS）

PPS は，FAS のうち以下の基準を満たす集団とした。

1. 選択基準に合致し，有効性の評価に影響を与える可能性のある除外基準に抵触しない症例
2. 治療期の服薬率が 70%以上である症例
3. 治療期終了までに併用禁止薬剤・併用禁止療法を使用していない症例
4. 治療期終了までに条件付併用可能薬・条件付併用可能療法が使用されなかった症例，又は条件の範囲内で使用された症例
5. その他，治療期終了までに重大な治験実施計画書違反がなかった症例

なお，上記の基準を満たさない場合でも，症例検討において有効性評価に影響しないと判断された症例については PPS に含めることとした。

安全性解析対象集団 Safety analysis set（SAF）

SAF は治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全被験者で構成される集団とした。

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

PKAS は，治療期用治験薬を 1 回以上服用し，血漿中未変化体濃度又は血漿中代謝物濃度測定用試料が 1 時点以上で採取されている症例による集団とした。

有効性

各有効性評価項目について，12 週及び 20 週のデータを用いて，先行群，被験者，時期及び薬剤を要因とした分散分析により 50 mg 錠投与と 150 mg 錠投与の有効性を比較した。また，変数の尺度や性質に応じ，時点ごとに，要約統計量の算出あるいは度数集計を行った。

薬物動態

直前服薬後経過時間に対する血漿中未変化体濃度及び血漿中代謝物濃度の散布図を，用量別及び製剤別に作成した。FK949E が QT 間隔に及ぼす影響を評価する目的で，治療期 8，12，16，20 週来院時における QTc 間隔の治療期開始時からの変化量（ΔQTcF）について，血漿中未変化体濃度，血漿中代謝物濃度との関連性を探索的に検討した。

安全性

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

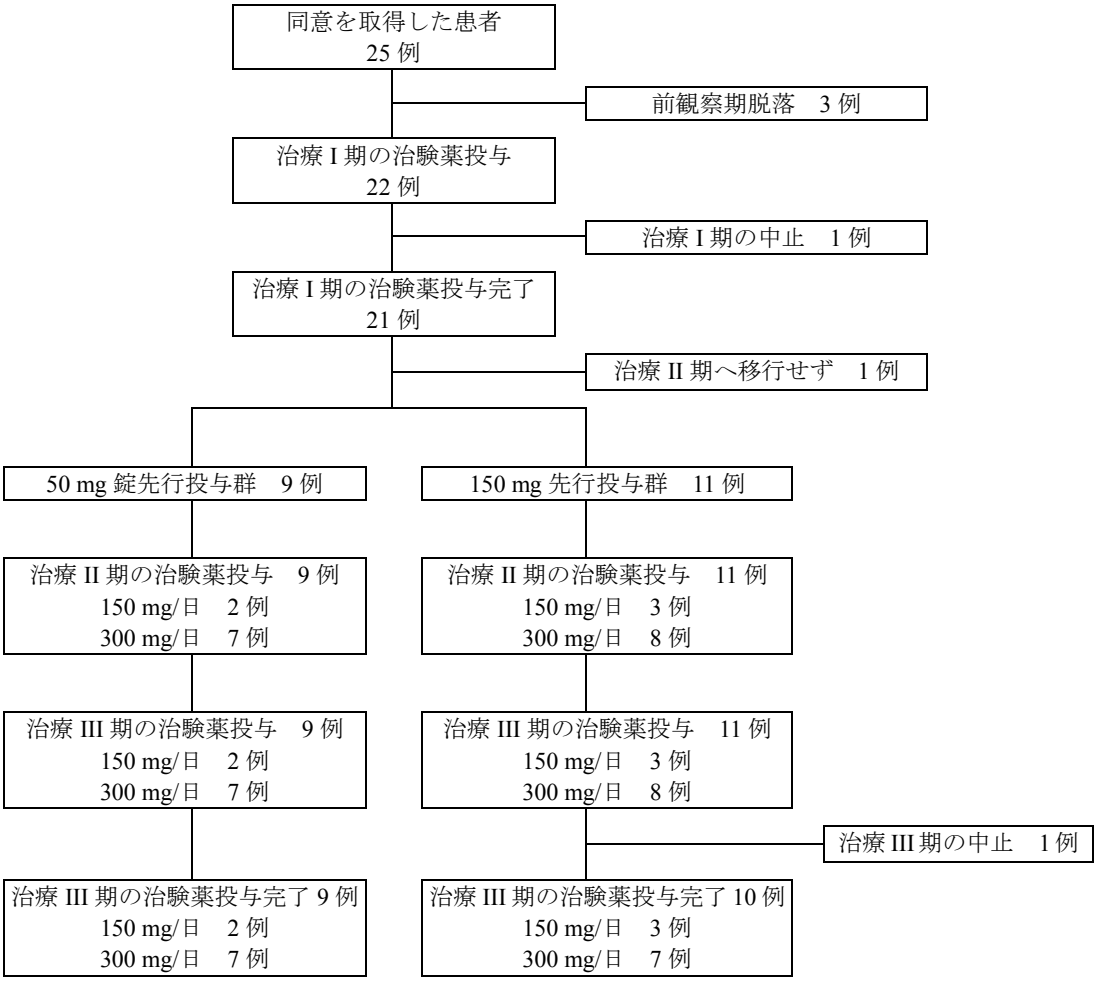
2.7.6.16.2 被験者の内訳及び解析対象集団

患者構成を図 2.7.6.16-1 に示した。25 例から同意が取得された。このうち 3 例が選択基準を満たさなかったあるいは除外基準に抵触したため前観察期脱落となり，22 例に治療 I 期の治験薬が投与された。治療 I 期中に 7 例で治験薬の 150 mg/日への減量が行われ，15 例は 300 mg/日の投与量が維持された。150 mg/日投与の 1 例が有害事象（傾眠）のため中止され，21 例が治療 I 期の治験薬投与を完了した。治療 I 期の治験薬投与完了例のうち，150 mg/日投与の 1 例が同意の撤回のため治療 II 期へ移行しなかった。

20 例が治療 II 期へ移行し，50 mg 錠先行投与群に 9 例，150 mg 錠先行投与群に 11 例が割り当てられた。各群の投与量は，50 mg 錠先行投与群で 150 mg/日が 2 例，300 mg/日が 7 例であり，150 mg 錠先行投与群で 150 mg/日が 3 例，300 mg/日が 8 例であった。全例が治療 II 期を完了し，治療 III 期へ移行した。治療 III 期では，150 mg 錠先行投与群（300 mg/日投与）の 1 例が患者の都合により観察継続不能となったため中止となった。治療 III 期の治験薬投与完了例は 50 mg 錠先行投与群 9 例，150 mg 錠先行投与群 10 例であった。

1 週間の漸減期が設定されたのは 300 mg/日投与の 12 例であり，全例が漸減期の投与を完了した。また，1 週間の後観察期が設定されたのは 19 例であり，全例が後観察期を完了した。

図 2.7.6.16-1　　患者の内訳



Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.1.1.1, Table 12.1.1.3, Table 12.1.1.6, Table 12.1.1.8, Table 12.1.1.10, Table 12.1.1.11, Table 12.1.1.15, Table 12.1.1.16, Appendix 13.2.5.1.2

解析対象集団の患者数を表 2.7.6.16-1 に示した。50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群では，治療 II 期及び治療 III 期の治験薬が投与された全例を有効性解析対象集団（FAS，PPS），安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。治療 II 期前中止例では，全例を有効性解析対象集団（FAS），安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団としたが，治療 II 期及び治療 III 期の服薬率算出不能のため 2 例が有効性解析対象集団（PPS）から除外された。

表 2.7.6.16-1　　解析対象集団

解析対象集団	50 mg 錠先行投与群 (n=9)	150 mg 錠先行投与群 (n=11)	合計 (n=20)	治療 II 期前中止例 (n=2)	治験薬が投与された全例 (n=22)
治療 I 期の治験薬投与	9 (100.0%)	11 (100.0%)	20 (100.0%)	2 (100.0%)	22 (100.0%)
有効性解析対象集団（FAS）	9 (100.0%)	11 (100.0%)	20 (100.0%)	2 (100.0%)	22 (100.0%)
有効性解析対象集団（PPS）	9 (100.0%)	11 (100.0%)	20 (100.0%)	0	20 (90.9%)
安全性解析対象集団（SAF）	9 (100.0%)	11 (100.0%)	20 (100.0%)	2 (100.0%)	22 (100.0%)
薬物動態解析対象集団（PKAS）	9 (100.0%)	11 (100.0%)	20 (100.0%)	2 (100.0%)	22 (100.0%)

例数（割合）

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.1.1.22，Table 12.1.1.27，Table 12.1.1.32

2.7.6.16.3 人口統計学的及び他のベースラインの特性

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群（FAS）の主な患者背景及び有効性評価の基準値を表 2.7.6.16-2 に示した。年齢の平均値は 50 mg 錠先行投与群 34.1 歳，150 mg 錠先行投与群 44.2 歳であり，性別については，男性の割合が 50 mg 錠先行投与群 55.6%，150 mg 錠先行投与群 63.6%であった。診断名については，双極 II 型障害の割合が 50 mg 錠先行投与群 55.6%，150 mg 錠先行投与群 72.7%であり，現在の大うつ病エピソード発症からの期間の平均値は 50 mg 錠先行投与群 4.0 カ月，150 mg 錠先行投与群 5.5 カ月であった。

ベースラインの MADRS 合計スコアの平均値（SD）は 50 mg 錠先行投与群 16.1（9.8），150 mg 錠先行投与群 22.7（6.6）であり，HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）は 50 mg 錠先行投与群 13.0（7.0），150 mg 錠先行投与群 15.6（5.9）であった。50 mg 錠先行投与群に比べ 150 mg 錠先行投与群のスコアが高い傾向がみられた。

表 2.7.6.16-2　主な患者背景及び有効性評価の基準値：FAS

項目		50 mg 錠先行投与群 (n=9)	150 mg 錠先行投与群 (n=11)	合計 (n=20)
年齢（歳）（同意取得時）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	34.1 (7.6) 34.0 21～47	44.2 (10.2) 45.0 23～60	39.7 (10.3) 39.0 21～60
	20≤ <30	2 (22.2%)	1 (9.1%)	3 (15.0%)
	30≤ <40	6 (66.7%)	2 (18.2%)	8 (40.0%)
	40≤ <50	1 (11.1%)	6 (54.5%)	7 (35.0%)
	50≤ <60	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	60≤ <65	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
性別	男性	5 (55.6%)	7 (63.6%)	12 (60.0%)
	女性	4 (44.4%)	4 (36.4%)	8 (40.0%)
双極性障害の家族歴	なし	9 (100.0%)	11 (100.0%)	20 (100.0%)
	あり	0	0	0
診療区分	入院	0	0	0
	外来	9 (100.0%)	11 (100.0%)	20 (100.0%)
診断名	双極 I 型障害	4 (44.4%)	3 (27.3%)	7 (35.0%)
	双極 II 型障害	5 (55.6%)	8 (72.7%)	13 (65.0%)
双極性障害の初発のエピソード発症からの期間（月）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	146.2 (67.5) 168.0 38～219	148.9 (96.2) 134.0 47～336	147.7 (82.4) 139.0 38～336
	<12	0	0	0
	12≤ <24	0	0	0
	24≤ <36	0	0	0
	36≤ <60	1 (11.1%)	3 (27.3%)	4 (20.0%)
	60≤ <120	3 (33.3%)	2 (18.2%)	5 (25.0%)
	120≤	5 (55.6%)	6 (54.5%)	11 (55.0%)
現在の大うつ病エピソード発症からの期間（月）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	4.0 (6.1) 2.0 1～20	5.5 (7.7) 2.0 1～27	4.9 (6.9) 2.0 1～27
	<3	7 (77.8%)	6 (54.5%)	13 (65.0%)
	3≤ <6	1 (11.1%)	2 (18.2%)	3 (15.0%)
	6≤ <9	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	9≤	1 (11.1%)	2 (18.2%)	3 (15.0%)
合併症	なし	1 (11.1%)	2 (18.2%)	3 (15.0%)
	あり	8 (88.9%)	9 (81.8%)	17 (85.0%)
身長（cm）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	165.56 (6.45) 165.50 154.5～176.9	166.98 (9.68) 166.80 152.8～182.0	166.34 (8.21) 165.75 152.8～182.0
体重（kg）（治療期開始時）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	59.19 (10.09) 64.00 46.0～75.2	64.25 (10.13) 64.10 48.0～81.1	61.97 (10.17) 64.05 46.0～81.1
BMI（kg/m^2）（治療期開始時）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	21.53 (3.05) 21.20 17.4～27.5	23.00 (2.78) 22.37 19.1～28.5	22.34 (2.93) 22.05 17.4～28.5
治療期開始時のクエチアピン服用量	50 mg/日以上～300 mg/日以下	5 (55.6%)	3 (27.3%)	8 (40.0%)
	50 mg/日未満	4 (44.4%)	8 (72.7%)	12 (60.0%)
MADRS 合計スコア	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	16.1 (9.8) 15.0 3～35	22.7 (6.6) 25.0 13～31	19.8 (8.6) 19.0 3～35
	<10	2 (22.2%)	0	2 (10.0%)
	10≤ <15	2 (22.2%)	3 (27.3%)	5 (25.0%)
	15≤ <20	3 (33.3%)	1 (9.1%)	4 (20.0%)
	20≤ <25	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)

項目		50 mg 錠先行投与群 (n=9)	150 mg 錠先行投与群 (n=11)	合計 (n=20)
	25≤ <30	1 (11.1%)	4 (36.4%)	5 (25.0%)
	30≤	1 (11.1%)	2 (18.2%)	3 (15.0%)
$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	13.0 (7.0) 13.0 3～26	15.6 (5.9) 17.0 6～23	14.5 (6.4) 15.0 3～26
	<5	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	5≤ <10	1 (11.1%)	3 (27.3%)	4 (20.0%)
	10≤ <15	3 (33.3%)	0	3 (15.0%)
	15≤ <20	3 (33.3%)	5 (45.5%)	8 (40.0%)
	20≤ <25	0	3 (27.3%)	3 (15.0%)
	25≤	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)

例数（割合）

BMI：体格指数

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.1.2.1.1.1，Table 12.1.2.2.1.1

2.7.6.16.4 治験薬の曝露

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群（FAS）の治療期用治験薬の投与状況を，治療 I 期，治療 II 期及び治療 III 期のそれぞれについて表 2.7.6.16-3 に示した。投与期間の平均値は，治療 I 期では各群 28.0 日及び 30.8 日，治療 II 期では各群 54.1 日及び 51.8 日，治療 III 期では各群 57.1 日及び 55.5 日であり，両群で大きな違いはなかった。服薬率の平均値は，治療 I 期，治療 II 期及び治療 III 期のいずれも各群 95.1%～99.5%であり，両群で大きな違いはなかった。

治療期開始時に前治療薬としてクエチアピンを服用していた患者は，50 mg 錠先行投与群で 5 例（50，150，200 mg/日：各 1 例，300 mg/日：2 例），150 mg 錠先行投与群で 3 例（125，150，300 mg/日：各 1 例）であった。なお，治療 II 期前中止例は 2 例とも治療期開始時に前治療薬としてクエチアピン（12.5，150 mg/日：各 1 例）を服用していた。

表 2.7.6.16-3　　治療期用治験薬の投与状況：FAS

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

例数（割合）

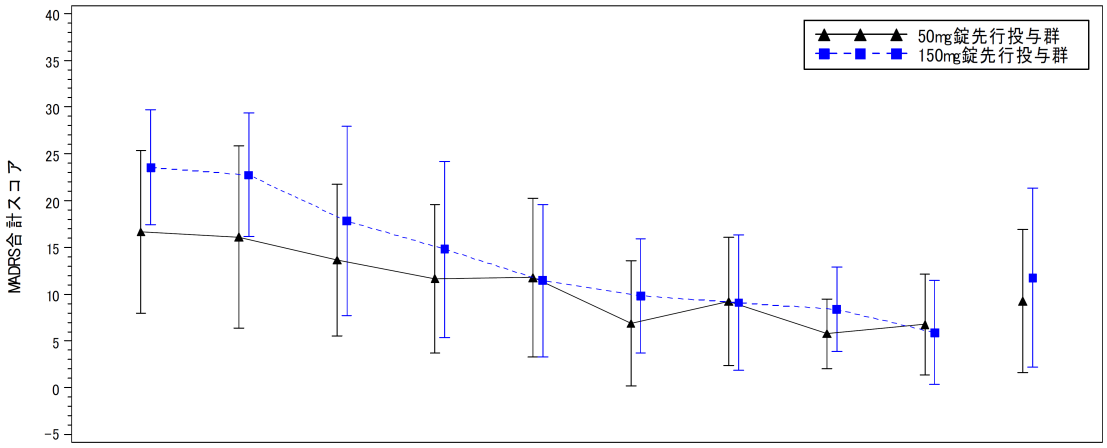
Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.2.1.1.1.1，Table 12.2.1.2.1.1

2.7.6.16.5 有効性

2.7.6.16.5.1 MADRS

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の MADRS 合計スコアの平均値(SD)の推移(FAS)を図 2.7.6.16-2 に示した。MADRS 合計スコアの平均値は，両群とも時期を追うごとに低下する傾向がみられた。50 mg 錠先行投与群の MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースライン 16.1（9.8），4 週時 11.8（8.5），12 週時 9.2（6.9），20 週時 6.8（5.4）であった。150 mg 錠先行投与群の MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースライン 22.7（6.6），4 週時 11.5（8.1），12 週時 9.1（7.2），20 週時 5.9（5.6）であった。

図 2.7.6.16-2　　MADRS 合計スコアの平均値（SD）の推移：FAS



症例数									
50mg錠先行投与群	9	9	9	9	9	9	9	9	9	7
150mg錠先行投与群	11	11	11	10	11	11	11	11	10	8

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Figure 12.3.1.1.1.1

50 mg 錠投与時及び 150 mg 錠投与時の MADRS 合計スコアの製剤間の差を表 2.7.6.16-4 に示した。MADRS 合計スコアについて，治療期 12 週及び 20 週のデータを用いて，先行群，時期及び製剤を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析を行った。MADRS 合計スコアの 50 mg 錠投与時と 150 mg 錠投与時との調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）は−0.5（−3.4, 2.3）であり，製剤間で大きな差はなかった。

表 2.7.6.16-4　　MADRS 合計スコアの製剤間の差：FAS

投与製剤	MADRS 合計スコアの平均値（SD）		投与製剤別の調整済平均値 [c]		調整済み平均値製剤間の差（50 mg 投与－150 mg 投与）[c]	
	12 週時（治療 II 期）	20 週時（治療 III 期）	最小二乗平均	両側 95%信頼区間	最小二乗平均	両側 95%信頼区間
50 mg 錠投与	9.2 (6.9) [a]	5.9 (5.6) [b]	7.4	(4.4, 10.4)	−0.5	(−3.4, 2.3)
150 mg 錠投与	9.1 (7.2) [b]	6.8 (5.4) [a]	7.9	(5.0, 10.9)		

a：50 mg 錠先行投与群（n=9）

b：150 mg 錠先行投与群（12 週時：n=11，20 週時：n=10）

c：治療期 12 週及び 20 週のデータを用いた，先行群，時期及び製剤を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析

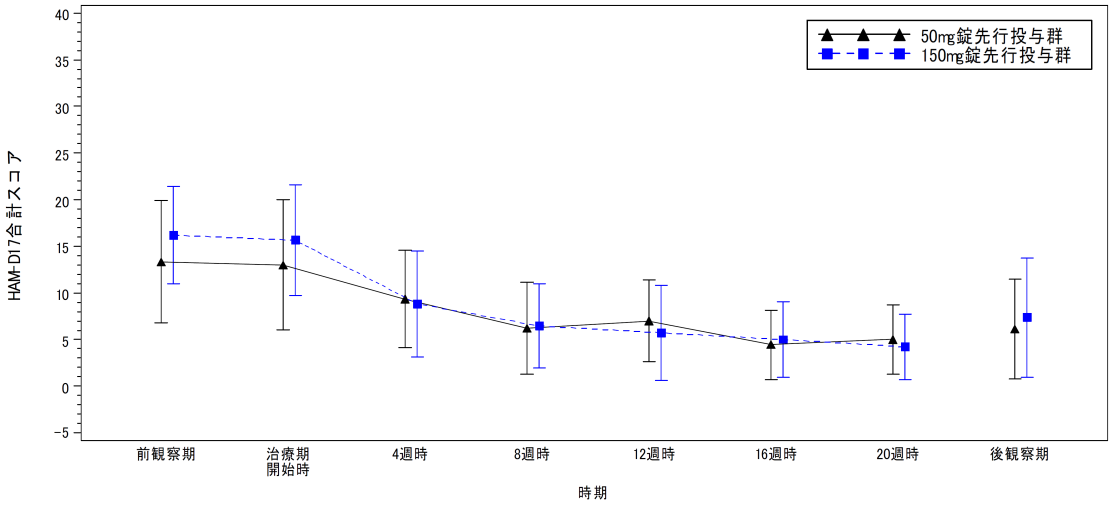
Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.3.1.2.1.1，Table 12.3.1.1.1

2.7.6.16.5.2 HAM-D_{17}

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）の推移（FAS）を図 2.7.6.16-3 に示した。HAM-D_{17} 合計スコアの平均値は，両群とも時期を追うごとに低下する傾向がみられた。50 mg 錠先行投与群の HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）は，ベースライン

13.0（7.0），4 週時 9.3（5.2），12 週時 7.0（4.4），20 週時 5.0（3.7）であった。150 mg 錠先行投与群の HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）は，ベースライン 15.6（5.9），4 週時 8.8（5.7），12 週時 5.7（5.1），20 週時 4.2（3.5）であった。

図 2.7.6.16-3　　HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）の推移：FAS



	症例数							
50mg錠先行投与群	9	9	9	9	9	9	9	7
150mg錠先行投与群	11	11	11	11	11	11	10	8

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Figure 12.3.2.1.1.1

50 mg 錠投与時及び 150 mg 錠投与時の HAM-D_{17} 合計スコアの製剤間の差を表 2.7.6.16-5 に示した。HAM-D_{17} 合計スコアについて，治療期 12 週及び 20 週のデータを用いて，先行群，時期及び製剤を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析を行った。HAM-D_{17} 合計スコアの 50 mg 錠投与時と 150 mg 錠投与時との調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）は 0.1（−1.7, 1.9）であり，製剤間で大きな差はなかった。

表 2.7.6.16-5　　HAM-D_{17} 合計スコアの製剤間の差：FAS

投与製剤	HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）		投与製剤別の調整済平均値 [c]		調整済み平均値の製剤間の差（50 mg 投与－150 mg 投与）[c]	
	12 週時（治療 II 期）	20 週時（治療 III 期）	最小二乗平均	両側 95% 信頼区間	最小二乗平均	両側 95% 信頼区間
50 mg 錠投与	7.0 (4.4) [a]	4.2 (3.5) [b]	5.5	(3.4, 7.5)	0.1	(−1.7, 1.9)
150 mg 錠投与	5.7 (5.1) [b]	5.0 (3.7) [a]	5.4	(3.4, 7.3)		

a：50 mg 錠先行投与群（n=9）

b：150 mg 錠先行投与群（12 週時：n=11，20 週時：n=10）

c：治療期 12 週及び 20 週のデータを用いた，先行群，時期及び製剤を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析

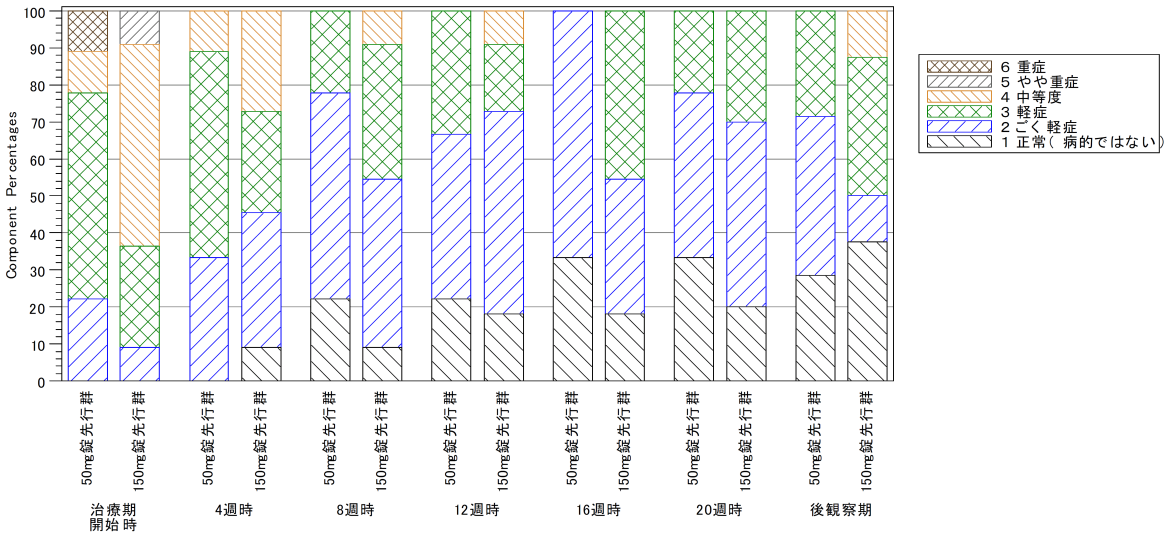
Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.3.2.2.1.1，Table 12.3.2.1.1

2.7.6.16.5.3 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。

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の割合の推移（FAS）を図 2.7.6.16-4 に示した。CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の平均値は，両群とも時期を追うごとに低下する傾向がみられた。50 mg 錠先行投与群の CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の平均値（SD）は，ベースライン 3.2（1.2），4 週時 2.8（0.7），12 週時 2.1（0.8），20 週時 1.9（0.8）であった。150 mg 錠先行投与群の CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の平均値（SD）は，ベースライン 3.6（0.8），4 週時 2.7（1.0），12 週時 2.2（0.9），20 週時 2.1（0.7）であった。

図 2.7.6.16-4　　CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の推移：FAS



Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Figure 12.3.3.1.1

50 mg 錠投与時及び 150 mg 錠投与時の CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の製剤間の差を表 2.7.6.16-6 に示した。CGI-BP-S（Overall bipolar illness）について，治療期 12 週及び 20 週のデータを用いて, 先行群, 時期及び製剤を固定効果, 被験者を変量効果とした分散分析を行った。CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の 50 mg 錠投与時と 150 mg 錠投与時との調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）は 0.1（−0.3, 0.4）であり，製剤間で大きな差はなかった。

表 2.7.6.16-6　CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の製剤間の差：FAS

投与製剤	CGI-BP-S（Overall bipolar illness）の平均値（SD）		投与製剤別の調整済平均値 [c]		調整済み平均値の製剤間の差（50 mg 投与－150 mg 投与）[c]	
	12 週時（治療 II 期）	20 週時（治療 III 期）	最小二乗平均	両側 95%信頼区間	最小二乗平均	両側 95%信頼区間
50 mg 錠投与	2.1 (0.8) [a]	2.1 (0.7) [b]	2.1	(1.7, 2.5)	0.1	(−0.3, 0.4)
150 mg 錠投与	2.2 (0.9) [b]	1.9 (0.8) [a]	2.0	(1.7, 2.4)		

a：50 mg 錠先行投与群（n=9）
b：150 mg 錠先行投与群（12 週時：n=11，20 週時：n=10）
c：治療期 12 週及び 20 週のデータを用いた，先行群，時期及び製剤を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析
Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.3.3.2.1.1，Table 12.3.3.1.1

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の CGI-BP-S（Depression）については，CGI-BP-S（Overall bipolar illness）と全く同じ推移であったため，その記載は省略した。また，CGI-BP-S（Mania）については，治療期のすべての時期ですべての患者が「正常（病的ではない）」と評価されており，製剤間の差はなかった。

2.7.6.16.5.4 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。

CGI-BP-C（Overall bipolar illness）の平均値は，両群とも時期を追うごとに低下する傾向がみられた。50 mg 錠先行投与群の CGI-BP-C（Overall bipolar illness）の平均値（SD）は，4 週時 3.1（1.4），12 週時 2.3（1.2），20 週時 2.0（1.2）であった。150 mg 錠先行投与群の CGI-BP-C（Overall bipolar illness）の平均値（SD）は，4 週時 2.5（1.2），12 週時 2.1（1.0），20 週時 1.8（0.6）であった。

50 mg 錠投与時及び 150 mg 錠投与時の CGI-BP-C（Overall bipolar illness）の平均値の製剤間の差を表 2.7.6.16-7 に示した。CGI-BP-C（Overall bipolar illness）について，治療期 12 週及び 20 週のデータを用いて，先行群，時期及び製剤を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析を行った。CGI-BP-C（Overall bipolar illness）の 50 mg 錠投与時と 150 mg 錠投与時との調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）は−0.0（−0.5, 0.5）であり，製剤間で大きな差はなかった。

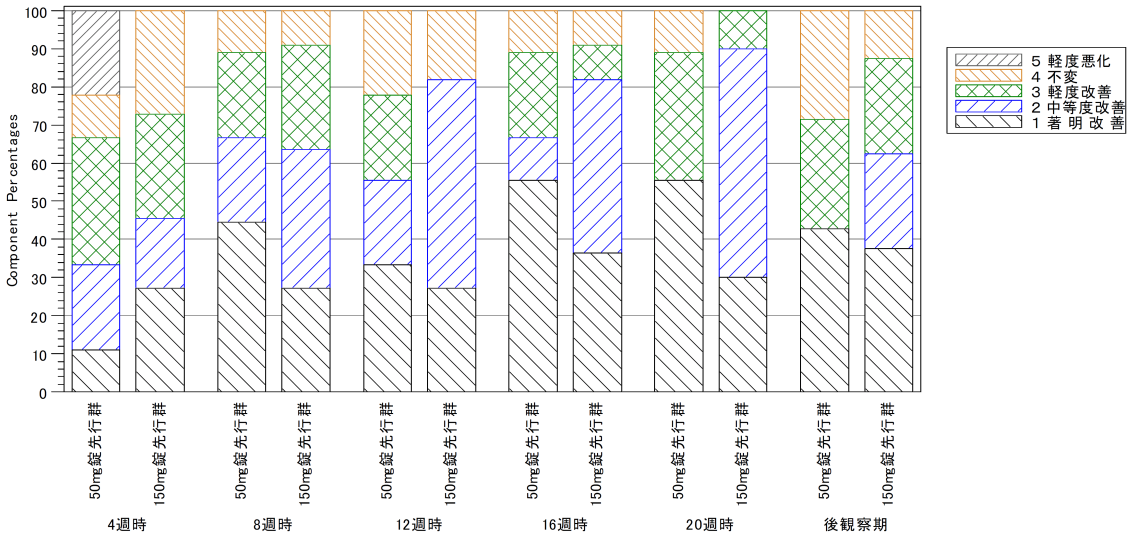
表 2.7.6.16-7　CGI-BP-C（Overall bipolar illness）の製剤間の差：FAS

投与製剤	CGI-BP-C（Overall bipolar illness）の平均値（SD）		投与製剤別の調整済平均値 [c]		調整済み平均値の製剤間の差（50 mg 投与－150 mg 投与）[c]	
	12 週時（治療 II 期）	20 週時（治療 III 期）	最小二乗平均	両側 95%信頼区間	最小二乗平均	両側 95%信頼区間
50 mg 錠投与	2.3 (1.2) [a]	1.8 (0.6) [b]	2.0	(1.6, 2.5)	−0.0	(−0.5, 0.5)
150 mg 錠投与	2.1 (1.0) [b]	2.0 (1.2) [a]	2.0	(1.6, 2.5)		

a：50 mg 錠先行投与群（n=9）
b：150 mg 錠先行投与群（12 週時：n=11，20 週時：n=10）
c：治療期 12 週及び 20 週のデータを用いた，先行群，時期及び製剤を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析
Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.3.4.2.1.1，Table 12.3.4.1.1

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の CGI-BP-C（Overall bipolar illness）の割合の推移（FAS）を図 2.7.6.16-5 に示した。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。50 mg 錠先行投与群の CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例の割合は，4 週時 33.3%（3/9 例），12 週時 55.6%（5/9 例），20 週時 55.6%（5/9 例）であった。150 mg 錠先行投与群の CGI-BP-C (Overall bipolar illness) 反応例の割合は, 4 週時 45.5% (5/11 例), 12 週時 81.8%（9/11 例），20 週時 90.0%（9/10 例）であった。50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群のそれぞれで，12 週時と 20 週時の CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例の割合に大きな違いはなかった。

図 2.7.6.16-5　　CGI-BP-C（Overall bipolar illness）の推移：FAS



Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Figure 12.3.4.1.1

50 mg 錠投与時及び 150 mg 錠投与時の CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例の製剤間の比を表 2.7.6.16-8 に示した。CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例について，治療期 12 週及び 20 週のデータを用いて，先行群，時期及び製剤を固定効果，被験者を変量効果としたロジスティック回帰分析を行った。50 mg 錠投与の 150 mg 錠投与に対する CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例の割合のオッズ比（両側 95%信頼区間）は 1.48（0.27, 8.27）であった。

表 2.7.6.16-8　　CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例の製剤間の比：FAS

投与製剤	CGI-BP-C（Overall bipolar illness）反応例の割合		製剤間のオッズ比（50 mg 投与／150 mg 投与）[c]	
	12 週時（治療 II 期）	20 週時（治療 III 期）	オッズ比推定値	両側 95%信頼区間
50 mg 錠投与	55.6% [a]	90.0% [b]	1.48	(0.27, 8.27)
150 mg 錠投与	81.8% [b]	55.6% [a]		

a：50 mg 錠先行投与群（n=9）

b：150 mg 錠先行投与群（12 週時：n=11，20 週時：n=10）

c：治療期 12 週及び 20 週のデータを用いた，先行群，時期及び製剤を固定効果，被験者を変量効果としたロジスティック回帰分析

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.3.4.4.1.1，Table 12.3.4.5.1

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の CGI-BP-C（Depression）については，CGI-BP-C（Overall bipolar illness）と全く同じ推移であったため，その記載は省略した。また，CGI-BP-C（Mania）については，治療期のすべての時期ですべての患者が「不変」と評価されており，製剤間の差はなかった。

2.7.6.16.5.5 患者ごとの有効性結果のまとめ

患者ごとの有効性評価項目の結果及び担当医見解を表 2.7.6.16-9 に示した。前項までに示したとおり，有効性の各評価項目（MADRS，HAM-D_{17}，CGI-BP-S 及び CGI-BP-C）について製剤間で大きな差はなかった。

個々の患者をみても，50 mg 錠投与時と 150 mg 錠投与時の有効性について，一部の患者で治療 II 期及び治療 III 期の有効性に変化はみられたものの，治療 II 期前中止例の 2 例を除くすべての患者で，担当医は製剤切り替えによる影響はなかったと判断した。

表 2.7.6.16-9　有効性評価結果及び担当医見解：治療 I 期の治験薬投与例

症例番号 投与群 治療期開始前のクエチアピン服薬量（mg/日） 治験薬投与量（mg/日）	評価項目	治療 I 期		治療 II 期		治療 III 期	
		治療期 0 週	治療期 4 週	治療期 8 週	治療期 12 週	治療期 16 週	治療期 20 週 又は 中止時
P30101 治療 II 期前中止例 12.5 300→150	MADRS 合計スコア	21	−	−	−	−	2
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	17	−	−	−	−	4
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	4	−	−	−	−	1
	CGI-BP-S (Depression)	4	−	−	−	−	1
	CGI-BP-S (Mania)	1	−	−	−	−	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	−	−	−	−	1
	CGI-BP-C (Depression)	−	−	−	−	−	1
	CGI-BP-C (Mania)	−	−	−	−	−	4
	担当医見解	治療 II 期へ移行していないため，製剤の同等性について評価できない。					
P30102 50 mg 錠先行投与群 50 300	MADRS 合計スコア	14	3	3	18	1	3
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	13	4	5	7	0	2
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	3	2	2	3	1	1
	CGI-BP-S (Depression)	3	2	2	3	1	1
	CGI-BP-S (Mania)	1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	1	1	4	1	1
	CGI-BP-C (Depression)	−	1	1	4	1	1
	CGI-BP-C (Mania)	−	4	4	4	4	4
	担当医見解	治験期間全体を通じて改善しており，製剤切り替え前後で有効性に変化はなかった。12 週時は，治験開始時と同程度の症状になっているが，仕事が多忙であったことに起因するため製剤切り替えの影響ではない。治験薬投与翌日より，有害事象（口渇，傾眠）が発現しているが，軽度で変化なく 20 週まで継続。また，治療 III 期に発現した有害事象（上腹部痛，鼻咽頭炎）は治験薬との関連性はない。以上より，製剤切り替えによる有効性・安全性への影響はないと評価する。					
P30201 150 mg 錠先行投与群 300 300	MADRS 合計スコア	14	12	10	11	13	2
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	6	6	6	7	6	1
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	3	3	3	3	3	2
	CGI-BP-S (Depression)	3	3	3	3	3	2
	CGI-BP-S (Mania)	1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	4	4	4	4	3
	CGI-BP-C (Depression)	−	4	4	4	4	3
	CGI-BP-C (Mania)	−	4	4	4	4	4
	担当医見解	有効性：12 週と 20 週を比較すると，いずれの有効性評価も 20 週の方が改善した値を示しているが，これは治験薬の治療効果を示しているのではなく，大うつ病エピソード期間が長期間継続したことにより，原疾患自体の症状変化に伴って 16 週以降に症状が緩和に向かったためであると考えられる。安全性：有害事象の発現はなし。以上より，製剤の切り替えによる有効性，安全性への影響はないと判断する。					

症例番号 投与群 治療期開始前のクエチアピン服薬量（mg/日） 治験薬投与量（mg/日）	評価項目		治療 I 期		治療 II 期		治療 III 期	
			治療期 0 週	治療期 4 週	治療期 8 週	治療期 12 週	治療期 16 週	治療期 20 週 又は 中止時
P30301/ 150 mg 錠先行投与群 服薬なし 300	MADRS 合計スコア		27	11	4	3	5	3
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア		18	9	2	1	0	1
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)		4	2	2	2	2	2
	CGI-BP-S (Depression)		4	2	2	2	2	2
	CGI-BP-S (Mania)		1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)		−	2	1	1	2	2
	CGI-BP-C (Depression)		−	2	1	1	2	2
	CGI-BP-C (Mania)		−	4	4	4	4	4
	担当医見解	20 週の許容範囲の 1 日前の中止例であり，12 週と中止時の比較による製剤切り替えの影響の評価は可能と考える。有効性について 12 週と中止時では MADRS，$HAM\text{-}D_{17}$ の変化量に差はなく，CGI-BP-C（depression，overall）の評価は著明改善及び中等度改善と異なるが，それぞれ境界付近の改善度であり，実際には大きな違いはないと判断している。総合的には 12 週と中止時は同程度の改善であった。安全性について，有害事象の発現はなかった。よって製剤の切り替えによる有効性，安全性への影響はないと判断する。					
P30302 150 mg 錠先行投与群 服薬なし 300	MADRS 合計スコア		26	6	15	10	12	0
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア		17	9	11	8	13	2
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)		4	2	3	2	3	2
	CGI-BP-S (Depression)		4	2	3	2	3	2
	CGI-BP-S (Mania)		1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)		−	1	3	2	3	2
	CGI-BP-C (Depression)		−	1	3	2	3	2
	CGI-BP-C (Mania)		−	4	4	4	4	4
	担当医見解	有効性については，12 週と 20 週を比較すると，MADRS，$HAM\text{-}D_{17}$ は 12 週の方が変化量は小さい値を示している。これは 8 週～16 週において，環境の変化や就寝時刻が遅かったことが原因で一時的な症状があったためと考えられる。CGI-BP-C の評価に差はなく，製剤の切り替えによる影響はないと考える。安全性について，有害事象の発現はなし。以上より製剤の切り替えによる有効性，安全性への影響はないと判断する。					
P30303/ 150 mg 錠先行投与群 服薬なし 300	MADRS 合計スコア		30	5	4	2	4	2
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア		18	4	2	2	3	2
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)		4	2	2	1	2	2
	CGI-BP-S (Depression)		4	2	2	1	2	2
	CGI-BP-S (Mania)		1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)		−	2	1	1	2	2
	CGI-BP-C (Depression)		−	2	1	1	2	2
	CGI-BP-C (Mania)		−	4	4	4	4	4
	担当医見解	有効性について 12 週と 20 週では MADRS，$HAM\text{-}D_{17}$ の変化量にほぼ差はなかった。CGI-BP-S，CGI-BP-C の評価は 12 週の方が改善した評価になっているが，それぞれ境界付近の改善度であり実際には大きな違いはないと判断している。総合的には 12 週と 20 週は同程度の改善であった。安全性について有害事象の発現はなかった。よって製剤の切り替えによる有効性，安全性への影響はないと判断する。					

症例番号 投与群 治療期開始前のクエチアピン服薬量（mg/日） 治験薬投与量（mg/日）	評価項目		治療 I 期		治療 II 期		治療 III 期	
			治療期 0 週	治療期 4 週	治療期 8 週	治療期 12 週	治療期 16 週	治療期 20 週 又は 中止時
P30401/ 50 mg 錠先行投与群 服薬なし 300→150	MADRS 合計スコア		16	7	2	2	2	2
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア		15	7	2	2	2	0
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)		3	3	2	1	1	1
	CGI-BP-S (Depression)		3	3	2	1	1	1
	CGI-BP-S (Mania)		1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)		−	3	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Depression)		−	3	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Mania)		−	4	4	4	4	4
	担当医見解	有効性について，12 週と 20 週を比較し，MADRS，$HAM\text{-}D_{17}$，CGI-BP の評価はいずれも同等の改善度と判断しており，変化量についてもほぼ差はなく，同程度の改善であった。安全性について，治験薬との関連性がおそらくありとした有害事象に「浮動性めまい」があったが，治験薬服薬開始初期の発現であり，治験薬減量後に速やかに症状がなくなった。その後は有害事象の発現はなかった。以上のことから，製剤切り替えによる有効性・安全性への影響はないと判断する。						
P30501/ 50 mg 錠先行投与群 300 300	MADRS 合計スコア		7	3	0	6	9	7
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア		5	4	1	6	6	7
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)		2	2	1	2	2	2
	CGI-BP-S (Depression)		2	2	1	2	2	2
	CGI-BP-S (Mania)		1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)		−	2	1	2	2	3
	CGI-BP-C (Depression)		−	2	1	2	2	3
	CGI-BP-C (Mania)		−	4	4	4	4	4
	担当医見解	有効性について 12 週と 20 週を比較し，CGI-BP-C（depression，overall）の評価は異なるが，いずれも中等度と軽度の境界付近の改善と判断しており，MADRS，$HAM\text{-}D_{17}$ の変化量にもほぼ差はなく，総合的に考えると同程度の改善であった。安全性については治験薬との関連性のある有害事象はなかった。よって，製剤の切り替えによる有効性，安全性への影響はないと判断する。						
P30502 50 mg 錠先行投与群 300 300	MADRS 合計スコア		19	19	17	10	10	17
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア		15	14	9	7	10	11
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)		3	3	2	2	2	3
	CGI-BP-S (Depression)		3	3	2	2	2	3
	CGI-BP-S (Mania)		1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)		−	5	3	2	3	3
	CGI-BP-C (Depression)		−	5	3	2	3	3
	CGI-BP-C (Mania)		−	4	4	4	4	4
	担当医見解	有効性について，12 週と 20 週を比較し，いずれの有効性評価も 12 週のほうが若干改善した値を示している。これは 12 週以降被験者が新たな仕事をはじめ，ストレスを感じる日々が続いたことによる症状が影響したものであり，治験薬の影響ではないと考える。安全性について，有害事象の発現はなかった。よって，製剤の切り替えによる有効性，安全性への影響はないと判断する。						

症例番号 投与群 治療期開始前のクエチアピン服薬量（mg/日） 治験薬投与量（mg/日）	評価項目	治療 I 期		治療 II 期		治療 III 期	
		治療期 0 週	治療期 4 週	治療期 8 週	治療期 12 週	治療期 16 週	治療期 20 週 又は 中止時
P30503/ 150 mg 錠先行投与群 150 300→150	MADRS 合計スコア	14	0	0	0	3	0
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	7	0	1	1	1	0
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	2	1	1	1	1	1
	CGI-BP-S (Depression)	2	1	1	1	1	1
	CGI-BP-S (Mania)	1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Depression)	−	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Mania)	−	4	4	4	4	4
	担当医見解	有効性において，12 週と 20 週を比較し，MADRS，$HAM\text{-}D_{17}$，CGI-BP の評価はいずれも同等の改善度と判断しており，変化量についてもほぼ差はなく，同程度の改善であった。安全性は「傾眠」が治療 I 期に，「便秘」「過活動性膀胱」「膣カンジダ」「外陰部湿疹」が治療 II 期に出現しているが，I 期と II 期は同じ製剤であった。治療 III 期での製剤の切り替え後も，「傾眠」，「便秘」の程度には変化なく，20 週まで継続した。そのほかは治療 III 期で回復しているが，薬剤治療による改善と判断した。そのほか，診察時に聴取した内容等に変化はなかった。以上の事から，製剤切り替えによる有効性・安全性への影響はないと判断する。					
P30601 150 mg 錠先行投与群 服薬なし 300	MADRS 合計スコア	27	25	23	27	12	16
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	23	20	16	19	9	11
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	4	4	4	4	3	3
	CGI-BP-S (Depression)	4	4	4	4	3	3
	CGI-BP-S (Mania)	1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	4	3	4	2	2
	CGI-BP-C (Depression)	−	4	3	4	2	2
	CGI-BP-C (Mania)	−	4	4	4	4	4
	担当医見解	有効性について：治療期 4 週頃から徐々に薬剤の効果が出始め 20 週まで改善傾向を示した。12 週の評価は被験者の夫に対する不満や将来への不安といった要因が強く影響し，ベースラインと同程度の評価結果となっている。このため 12 週と 20 週での MADRS，$HAM\text{-}D_{17}$，CGI-BP の評価は違うが，製剤切り替えによる影響はなかったと考える。安全性について：治験薬との関連性が否定できる有害事象の発現はあったが，製剤の切り替えによる症状の変化はなかった。以上より，製剤の切り替えによる有効性，安全性への影響はないと評価する。					
P30602/ 50 mg 錠先行投与群 服薬なし 300	MADRS 合計スコア	26	16	17	9	8	8
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	19	11	15	10	2	7
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	4	3	3	3	2	3
	CGI-BP-S (Depression)	4	3	3	3	2	3
	CGI-BP-S (Mania)	1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	2	2	1	1	1
	CGI-BP-C (Depression)	−	2	2	1	1	1
	CGI-BP-C (Mania)	−	4	4	4	4	4
	担当医見解	治療期 12 週と 20 週の評価結果を比較し，有効性についていずれの評価においても同程度改善しており，製剤を切り替えた際の影響はないと判断する。安全性についても，全体を通して有害事象の発現，検査結果の異常変化は認めていない。以上より，製剤を切り替えた際の有効性，安全性に対する影響はないと判断する。					

症例番号 投与群 治療期開始前のクエチアピン服薬量（mg/日） 治験薬投与量（mg/日）	評価項目	治療 I 期		治療 II 期		治療 III 期	
		治療期 0 週	治療期 4 週	治療期 8 週	治療期 12 週	治療期 16 週	治療期 20 週 又は 中止時
P30603 150 mg 錠先行投与群 服薬なし 300	MADRS 合計スコア	25	24	11	11	10	5
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	20	13	8	5	2	5
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	4	4	2	2	2	2
	CGI-BP-S (Depression)	4	4	2	2	2	2
	CGI-BP-S (Mania)	1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	4	2	2	1	1
	CGI-BP-C (Depression)	−	4	2	2	1	1
	CGI-BP-C (Mania)	−	4	4	4	4	4
	担当医見解	20 週まで改善を示した。4 週から 12 週の治療 II 期は徐々に改善を示し，安定した状態となった。12 週から 20 週の治療 III 期においては治療 II 期と同程度の状態を維持もしくはそれ以上の改善状態を示した。治療 III 期の改善は治療 II 期のよい状態が安定した結果，よりよい方向へ改善したものと判断する。安全性についても治療 II，III 期の期間を比較し，治験薬と関連のある有害事象の発現はなかった。よって製剤切り替えによる有効性，安全性の影響はないと判断する。					
P30604/ 150 mg 錠先行投与群 服薬なし 300→150	MADRS 合計スコア	24	17	11	8	4	8
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	16	11	4	5	5	4
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	4	3	2	2	2	2
	CGI-BP-S (Depression)	4	3	2	2	2	2
	CGI-BP-S (Mania)	1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	3	2	2	1	2
	CGI-BP-C (Depression)	−	3	2	2	1	2
	CGI-BP-C (Mania)	−	4	4	4	4	4
	担当医見解	有効性については治療 I 期から治療 II 期終了まで症状の改善を認めた。治療 III 期では治療 II 期終了時の改善状態は維持されていた。製剤を切り替えたからといって効果に変化はなかった。安全性については製剤を切り替えた際に新たに発現した有害事象はない。以上より，製剤を切り替えた際の有効性，安全性に影響はないと判断する。					
P30901/ 150 mg 錠先行投与群 125 300→150	MADRS 合計スコア	31	15	12	13	12	12
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	23	15	10	8	8	8
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	5	4	3	3	3	3
	CGI-BP-S (Depression)	5	4	3	3	3	3
	CGI-BP-S (Mania)	1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	3	2	2	2	2
	CGI-BP-C (Depression)	−	3	2	2	2	2
	CGI-BP-C (Mania)	−	4	4	4	4	4
	担当医見解	治験期間全体を通して改善しており，製剤切り替え前後で有効性に変化はなかった。有害事象は 2 件発生しており，腹部膨満は用量が 300 mg であった影響と考えられ，減量後は回復している。便秘の悪化は 16 週で回復しているが，治療薬の薬効によるものであり，製剤切り替えの影響ではない。以上により，製剤切り替えによる有効性・安全性への影響はないと評価する。					

症例番号 投与群 治療期開始前のクエチアピン服薬量（mg/日） 治験薬投与量（mg/日）	評価項目	治療 I 期		治療 II 期		治療 III 期	
		治療期 0 週	治療期 4 週	治療期 8 週	治療期 12 週	治療期 16 週	治療期 20 週 又は 中止時
P30902/ 治療 II 期前中止例 150 300→150	MADRS 合計スコア	17	−	−	−	−	21
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	12	−	−	−	−	14
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	4	−	−	−	−	5
	CGI-BP-S (Depression)	4	−	−	−	−	5
	CGI-BP-S (Mania)	1	−	−	−	−	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	−	−	−	−	5
	CGI-BP-C (Depression)	−	−	−	−	−	5
	CGI-BP-C (Mania)	−	−	−	−	−	4
	担当医見解	製剤切り替え前の中止のため製剤切り替えの評価はできない。					
P30903/ 50 mg 錠先行投与群 150 300→150	MADRS 合計スコア	3	6	2	2	2	2
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	3	4	2	2	2	2
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	2	3	2	2	2	2
	CGI-BP-S (Depression)	2	3	2	2	2	2
	CGI-BP-S (Mania)	1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	5	4	4	4	4
	CGI-BP-C (Depression)	−	5	4	4	4	4
	CGI-BP-C (Mania)	−	4	4	4	4	4
	担当医見解	治療期 II 期以後はうつ症状が改善した状態で維持されており，製剤切り替え前後で有効性に変化はなかった。有害事象は眠気の 1 件のみ発生しているが，用量が 300 mg であった影響と考えられ，減量後は回復している。以上により，製剤切り替えによる有効性・安全性への影響はないと評価する。					
P31001/ 150 mg 錠先行投与群 服薬なし 300	MADRS 合計スコア	13	7	9	7	14	11
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	9	6	6	4	7	7
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	3	3	3	2	3	3
	CGI-BP-S (Depression)	3	3	3	2	3	3
	CGI-BP-S (Mania)	1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	3	3	2	2	2
	CGI-BP-C (Depression)	−	3	3	2	2	2
	CGI-BP-C (Mania)	−	4	4	4	4	4
	担当医見解	有効性に関して薬剤治療後，改善を示し製剤を切り替えた際も評価において被験者の改善状態，主訴や経過から多少の差異はあるものの同程度の改善状態を認められていた。安全性に関して製剤切り替え後において新たに出現した症状，治験薬との関連性のある有害事象も出現しておらず，継続していた有害事象の程度にも変化はなかった。以上のことから製剤切り替えによる有効性，安全性への影響はないと判断する。					
P31002/ 50 mg 錠先行投与群 服薬なし 300	MADRS 合計スコア	35	29	11	21	7	9
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	26	19	10	15	6	5
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	6	4	3	3	2	2
	CGI-BP-S (Depression)	6	4	3	3	2	2
	CGI-BP-S (Mania)	1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	3	2	3	1	1
	CGI-BP-C (Depression)	−	3	2	3	1	1
	CGI-BP-C (Mania)	−	4	4	4	4	4
	担当医見解	有効性：治療 I 期～II 期において徐々に薬剤の効果が出始め改善，安定傾向を示した。治療 II 期～III 期終了までにおいても同程度の改善度を示したが，治療期 12 週においてはタブレットの破損による生活要因の影響，夏場の暑さといった環境要因が偶発的に重なりストレスが溜まった結果，MADRS の抑うつ，食欲低下等といった項目を中心に悪くなっているが製剤の影響ではない。安全性：製剤切り替えが原因で発生した有害事象はない。以上より，製剤を切り替えた際の有効性，安全性への影響はないと判断する。					

症例番号 投与群 治療期開始前のクエチアピン服薬量（mg/日） 治験薬投与量（mg/日）	評価項目	治療 I 期		治療 II 期		治療 III 期	
		治療期 0 週	治療期 4 週	治療期 8 週	治療期 12 週	治療期 16 週	治療期 20 週 又は 中止時
P31003/ 50 mg 錠先行投与群 200 300	MADRS 合計スコア	15	11	8	12	10	12
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	11	9	10	11	10	9
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	3	2	2	2	2	2
	CGI-BP-S (Depression)	3	2	2	2	2	2
	CGI-BP-S (Mania)	1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	3	3	3	3	3
	CGI-BP-C (Depression)	−	3	3	3	3	3
	CGI-BP-C (Mania)	−	4	4	4	4	4
	担当医見解	有効性について，6949-CL-0021 試験からの移行例であり，本試験開始前もクエチアピン錠にて治療を継続していたため，治験開始時からうつ症状は安定傾向を示している。仕事の多忙さ等で多少の評価結果にばらつきはあるものの，治療 I 期の状態を治療 II 期，治療 III 期も維持していると判断する。安全性について，有害事象の発現はあるものの，治験薬との関連性は否定でき，また全体を通して治験薬が影響した安全面の変化は認めていない。以上より，製剤を切り替えた際の有効性，安全性に影響はないと判断する。					
P31004 50 mg 錠先行投与群 服薬なし 300	MADRS 合計スコア	10	12	2	3	3	1
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	10	12	2	3	2	2
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	3	3	1	1	1	1
	CGI-BP-S (Depression)	3	3	1	1	1	1
	CGI-BP-S (Mania)	1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	4	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Depression)	−	4	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Mania)	−	4	4	4	4	4
	担当医見解	有効性については治療 II 期終了までに症状の改善，安定を認めた。製剤を切り替えた治療 III 期でも治療 II 期と同程度の改善状態を維持した。安全性については有害事象の発現はなかった。以上より，製剤を切り替えた際の有効性，安全性に影響はないと判断する。					
P31005 150 mg 錠先行投与群 服薬なし 300	MADRS 合計スコア	19	4	9	8	3	3
	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計スコア	15	4	5	3	1	2
	CGI-BP-S (Overall bipolar illness)	3	2	2	2	1	1
	CGI-BP-S (Depression)	3	2	2	2	1	1
	CGI-BP-S (Mania)	1	1	1	1	1	1
	CGI-BP-C (Overall bipolar illness)	−	1	2	2	1	1
	CGI-BP-C (Depression)	−	1	2	2	1	1
	CGI-BP-C (Mania)	−	4	4	4	4	4
	担当医見解	有効性について多少の評価の変動はあるものの，治療 I 期終了時の改善度を治療 II 期, 治療 III 期ともに維持されている。安全性については有害事象の発現はなかった。以上より，製剤を切り替えた際の有効性，安全性に影響はないと判断する。					

CGI-BP-S（Overall bipolar illness，Depression，Mania）の評価尺度：
1：正常（病的ではない），2：ごく軽症，3：軽症，4：中等度，5：やや重症，6：重症，7：最重症

CGI-BP-C（Overall bipolar illness，Depression，Mania）の評価尺度：
1：著明改善，2：中等度改善，3：軽度改善，4：不変，5：軽度悪化，6：中等度悪化，7：著明悪化，8：該当なし

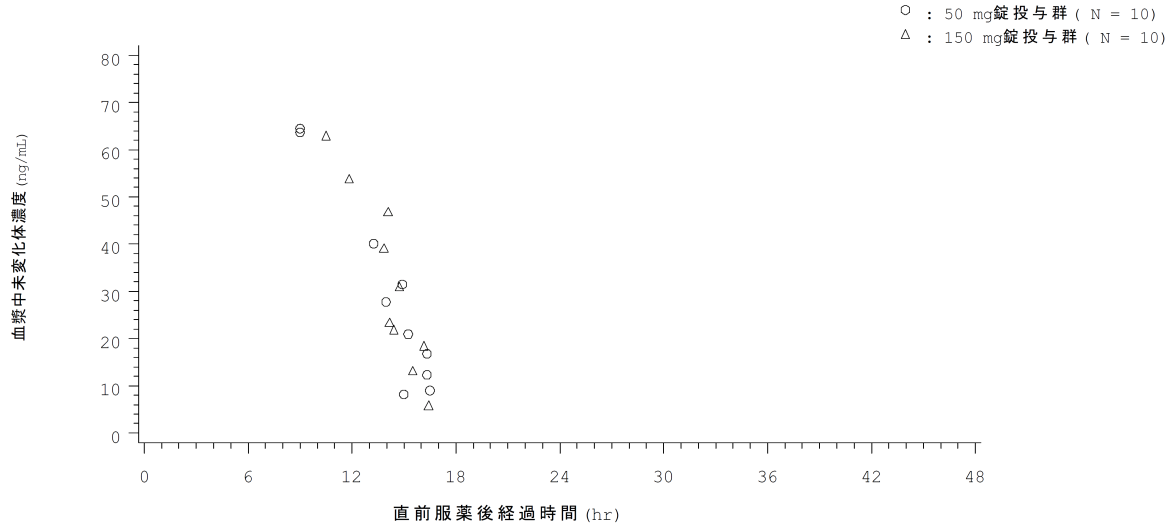
Source : CL-0023（5.3.5.2-2）Appendix 13.2.5.1.2，Appendix 13.2.5.2，Appendix 13.2.5.4，Appendix 13.2.6.1，Appendix 13.2.6.2，Appendix 13.2.6.3，Appendix 13.2.6.4，Appendix 13.2.7.1

2.7.6.16.6 薬物動態

2.7.6.16.6.1 血漿中未変化体及び代謝物の濃度

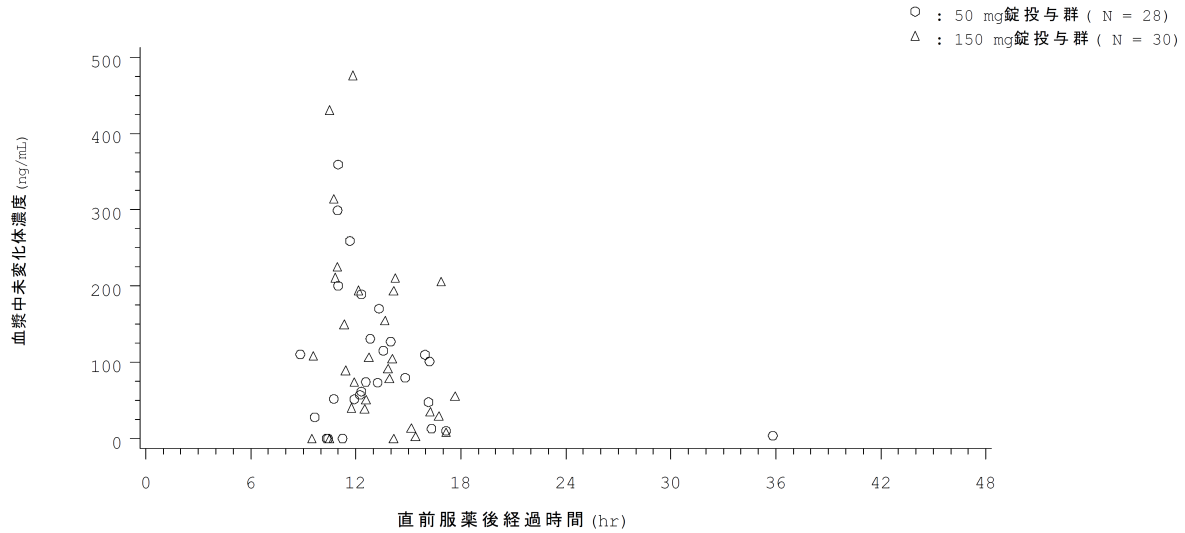
各患者の血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4，M5）の濃度について，直近の投与量別に散布図を作成した。血漿中未変化体濃度の散布図を直近の投与量別に図 2.7.6.16-6 及び図 2.7.6.16-7 に示した。直近の投与量が 150 mg と 300 mg のいずれでも，血漿中未変化体濃度の分布が製剤間（50 mg 錠と 150 mg 錠）で異なる傾向はなかった。代謝物（M1，M2，M4，M5）についても同様の結果であった。

図 2.7.6.16-6　　血漿中未変化体濃度の散布図（直近の投与量：150 mg）：PKAS



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

図 2.7.6.16-7　　血漿中未変化体濃度の散布図（直近の投与量：300 mg）：PKAS



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

2.7.6.16.6.2 血漿中濃度－QTcF 解析

8，12，16 及び 20 週時の血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4，M5）の血漿中濃度データを用い，QTcF 間隔の治験薬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 2.7.6.16-10 に示した。代謝物（M2，M4）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。未変化体及び代謝物（M1，M5）では統計的に有意な効果は検出されなかった。

表 2.7.6.16-10　血漿中濃度－QTc 解析：SAF

応答変数	説明変数	ポイント数（例数）[a]	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)	47 (12)	0.0243	(−0.0304, 0.0790)	0.374
	血漿中 M1 濃度 (ng/mL)	47 (12)	1.83	(−0.00493, 3.66)	0.051
	血漿中 M2 濃度 (ng/mL)	47 (12)	0.680	(0.0664, 1.29)	0.031
	血漿中 M4 濃度 (ng/mL)	47 (12)	0.0577	(0.0166, 0.0988)	0.007
	血漿中 M5 濃度 (ng/mL)	47 (12)	0.113	(−0.000379, 0.227)	0.051

a : 解析対象集団は，SAF のうち 0 週時（ベースライン）にクエチアピンの服用がなく，ベースライン及び 8，12，16 又は 20 週時に QTcF の測定値が得られ，かつ測定前あるいは測定後から 30 分以内に薬物濃度測定用採血が実施された症例とした。

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.4.1.1.3，Table 12.4.1.2.3，Table 12.4.1.3.3，Table 12.4.1.4.3，Table 12.4.1.5.3

2.7.6.16.7 安全性

2.7.6.16.7.1 有害事象

有害事象の要約

投与群別の有害事象の発現状況を表 2.7.6.16-11 に示した。50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群では，有害事象の発現率は 50 mg 錠先行投与群が 77.8%（7/9 例），150 mg 錠先行投与群が 54.5%（6/11 例）であり，150 mg 錠先行投与群に比べて 50 mg 錠先行投与群の発現率が若干高かった。副作用の発現率は 50 mg 錠先行投与群が 44.4%（4/9 例），150 mg 錠先行投与群が 36.4%（4/11 例）であり，両群で大きな違いはなかった。死亡例，重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお，治療 II 期前中止例では，有害事象及び副作用が 2 例全例に認められた。治験薬投与中止に至った有害事象については，1 例で中等度の傾眠が認められたが，治験薬投与中止後に回復した。50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群のいずれも，有害事象はすべて軽度又は中等度であり，重度の有害事象はなかった。中等度の有害事象の発現率は，50 mg 錠先行投与群が 22.2%（2/9 例），150 mg 錠先行投与群が 27.3%（3/11 例）であった。

表 2.7.6.16-11　有害事象の要約（投与群別）：SAF

項目	50 mg 錠先行投与群 (n=9)		150 mg 錠先行投与群 (n=11)		合計 (n=20)		治療 II 期前中止例 (n=2)	
	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数
有害事象	7 (77.8%)	18	6 (54.5%)	14	13 (65.0%)	32	2 (100.0%)	6
副作用	4 (44.4%)	9	4 (36.4%)	10	8 (40.0%)	19	2 (100.0%)	6
死亡	0	－	0	－	0	－	0	－
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	1 (50.0%)	1
治験薬投与中止に至った副作用	0	0	0	0	0	0	1 (50.0%)	1

a：発現例数（発現率）

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.1.1.1，Table 12.6.1.1.1.2

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群について，治療期別の有害事象の発現状況を表 2.7.6.16-12 に示した。有害事象の発現率については，治療 I 期では 50 mg 錠先行投与群が 44.4%（4/9 例），150 mg 錠先行投与群が 45.5%（5/11 例）であり，両群で大きな違いはなかった。治療 II 期では，50 mg 錠先行投与群（50 mg 錠投与時）が 11.1%（1/9 例），150 mg 錠先行投与群（150 mg 錠投与時）が 18.2%（2/11 例）であり，50 mg 錠投与時と 150 mg 錠投与時で大きな違いはなかった。治療 III 期では，50 mg 錠先行投与群（150 mg 錠投与時）が 55.6%（5/9 例），150 mg 錠先行投与群（50 mg 錠投与時）が 18.2%（2/11 例）であり，50 mg 錠投与時に比べて 150 mg 錠投与時の発現率が高かった。副作用の発現率については，治療 I 期では 50 mg 錠先行投与群が 44.4%（4/9 例），150 mg 錠先行投与群が 36.4%（4/11 例）であり，両群で大きな違いはなかった。治療 II 期では 50 mg 錠先行投与群（50 mg 錠投与時）が 0%，150 mg 錠先行投与群（150 mg 錠投与時）が 9.1%（1/11 例）であり，治療 III 期では 50 mg 錠先行投与群（150 mg 錠投与時）が 22.2%（2/9 例），150 mg 錠先行投与群（50 mg 錠投与時）が 0%であり，治療 II 期及び治療 III 期ともに 50 mg 錠投与時と 150 mg 錠投与時で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.16-12　有害事象の要約（治療期別）：SAF

項目	治療 I 期 [a]				治療 II 期 [b]				治療 III 期 [c]			
	50 mg 錠先行投与群 (n=9)		150 mg 錠先行投与群 (n=11)		50 mg 錠先行投与群 (n=9)		150 mg 錠先行投与群 (n=11)		50 mg 錠先行投与群 (n=9)		150 mg 錠先行投与群 (n=11)	
	例数 [d]	件数	例数 [d]	件数	例数 [d]	件数	例数 [d]	件数	例数 [d]	件数	例数 [d]	件数
有害事象	4 (44.4%)	7	5 (45.5%)	7	1 (11.1%)	1	2 (18.2%)	5	5 (55.6%)	10	2 (18.2%)	2
副作用	4 (44.4%)	7	4 (36.4%)	6	0	0	1 (9.1%)	4	2 (22.2%)	2	0	0
死亡	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a：50 mg 錠先行投与群，150 mg 錠先行投与群ともに 150 mg 錠投与
b：50 mg 錠先行投与群では 50 mg 錠投与，150 mg 錠先行投与群では 150 mg 錠投与
c：50 mg 錠先行投与群では 150 mg 錠投与，150 mg 錠先行投与群では 50 mg 錠投与
d：発現例数（発現率）

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

投与群別のすべての有害事象を表 2.7.6.16-13 に示した。50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の合計で最も多く発現した有害事象は傾眠であり，その発現率は 50 mg 錠先行投与群が 33.3%（3/9 例），150 mg 錠先行投与群が 18.2%（2/11 例）であった。次いで口渇が多く，その発現率は 50 mg 錠先行投与群が 22.2%（2/9 例），150 mg 錠先行投与群が 18.2%（2/11 例）であった。傾眠及び口渇の発現率は，50 mg 錠先行投与群と 150 mg 錠先行投与群で大きな違いはなかった。このほかに，50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の合計で 2 例以上に認められた有害事象は，便秘，鼻咽頭炎，上気道感染であった。治療 II 期前中止例では，傾眠が 2 例，口渇，食欲減退，浮動性めまい，頭痛が各 1 例に認められた。

表 2.7.6.16-13　すべての有害事象（投与群別）：SAF

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	50 mg 錠先行 投与群 (n=9)	150 mg 錠先行 投与群 (n=11)	合計 (n=20)	治療 II 期前 中止例 (n=2)
胃腸障害	3 (33.3%)	3 (27.3%)	6 (30.0%)	0
腹部膨満	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)	0
上腹部痛	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)	0
便秘	1 (11.1%)	2 (18.2%)	3 (15.0%)	0
悪心	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)	0
口内炎	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2%)	2 (18.2%)	4 (20.0%)	1 (50.0%)
口渇	2 (22.2%)	2 (18.2%)	4 (20.0%)	1 (50.0%)
感染症および寄生虫症	4 (44.4%)	2 (18.2%)	6 (30.0%)	0
鼻咽頭炎	3 (33.3%)	0	3 (15.0%)	0
上気道感染	1 (11.1%)	1 (9.1%)	2 (10.0%)	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)	0
肉離れ	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)	0
臨床検査	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (50.0%)
食欲減退	0	0	0	1 (50.0%)
神経系障害	4 (44.4%)	2 (18.2%)	6 (30.0%)	2 (100.0%)
アカシジア	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)	0
浮動性めまい	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)	1 (50.0%)
頭痛	0	0	0	1 (50.0%)
知覚過敏	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)	0
傾眠	3 (33.3%)	2 (18.2%)	5 (25.0%)	2 (100.0%)
腎および尿路障害	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)	0
緊張性膀胱	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (11.1%)	1 (9.1%)	2 (10.0%)	0
あくび	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)	0
口腔咽頭痛	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (11.1%)	1 (9.1%)	2 (10.0%)	0
湿疹	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)	0
蕁麻疹	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)	0

発現例数（発現率）

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.2.1.1，Table 12.6.1.2.1.2

投与群別のすべての副作用を表 2.7.6.16-14 に示した。50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の合計で最も多く発現した副作用は傾眠であり，その発現率は 50 mg 錠先行投与群が 33.3%（3/9 例），150 mg 錠先行投与群が 18.2%（2/11 例）であった。次いで口渇が多く，その発現率は 50 mg 錠先行投与群が 22.2%（2/9 例），150 mg 錠先行投与群が 18.2%（2/11 例）であった。これらの副作用の発現率は，50 mg 錠先行投与群と 150 mg 錠先行投与群で大きな違いはなかった。このほかに，50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の合計で 2 例以上に認められた副作用は便秘であった。治療 II 期前中止例では，傾眠が 2 例，口渇，食欲減退，浮動性めまい，頭痛が各 1 例に認められた。

表 2.7.6.16-14　すべての副作用（投与群別）：SAF

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	50 mg 錠先行 投与群 (n=9)	150 mg 錠先行 投与群 (n=11)	合計 (n=20)	治療 II 期前 中止例 (n=2)
胃腸障害	1 (11.1%)	2 (18.2%)	3 (15.0%)	0
腹部膨満	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)	0
便秘	1 (11.1%)	2 (18.2%)	3 (15.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2%)	2 (18.2%)	4 (20.0%)	1 (50.0%)
口渇	2 (22.2%)	2 (18.2%)	4 (20.0%)	1 (50.0%)
感染症および寄生虫症	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (50.0%)
食欲減退	0	0	0	1 (50.0%)
神経系障害	4 (44.4%)	2 (18.2%)	6 (30.0%)	2 (100.0%)
アカシジア	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)	0
浮動性めまい	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)	1 (50.0%)
頭痛	0	0	0	1 (50.0%)
傾眠	3 (33.3%)	2 (18.2%)	5 (25.0%)	2 (100.0%)
腎および尿路障害	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)	0
緊張性膀胱	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)	0
あくび	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)	0
湿疹	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)	0

発現例数（発現率）

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.2.5.1，Table 12.6.1.2.5.2

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群について，治療期別の有害事象を表 2.7.6.16-15 に示した。2 例以上の患者に発現した有害事象は，治療 I 期では傾眠及び口渇であり，傾眠の発現率は 50 mg 錠先行投与群が 33.3%（3/9 例），150 mg 錠先行投与群が 18.2%（2/11 例）であり，口渇の発現率は 50 mg 錠先行投与群が 22.2%（2/9 例），150 mg 錠先行投与群が 18.2%（2/11 例）であった。なお，治療 II 期及び治療 III 期では傾眠及び口渇は認められなかった。このほかに 2 例以上の患者に発現した有害事象は，治療 III 期での鼻咽頭炎であり，その発現率は 50 mg 錠先行投与群（150 mg 錠投与時）が 33.3%（3/9 例），150 mg 錠先行投与群（50 mg 錠投与時）が 0%であった。これら以外の有害事象の発現例数は，いずれの投与群でも各治療期で 1 例であった。

表 2.7.6.16-15　すべての有害事象（治療期別）：SAF

治療期	MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	50 mg 錠先行投与群 (n=9)	150 mg 錠先行投与群 (n=11)	合計 (n=20)
治療 I 期 [a]	**胃腸障害**	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	腹部膨満	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	便秘	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2%)	2 (18.2%)	4 (20.0%)
	口渇	2 (22.2%)	2 (18.2%)	4 (20.0%)
	神経系障害	4 (44.4%)	2 (18.2%)	6 (30.0%)
	アカシジア	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	浮動性めまい	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	傾眠	3 (33.3%)	2 (18.2%)	5 (25.0%)
	呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	口腔咽頭痛	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
治療 II 期 [b]	**胃腸障害**	0	2 (18.2%)	2 (10.0%)
	便秘	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	口内炎	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	感染症および寄生虫症	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	外陰部腟カンジダ症	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	傷害，中毒および処置合併症	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	肉離れ	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	腎および尿路障害	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	緊張性膀胱	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	皮膚および皮下組織障害	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	湿疹	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
治療 III 期 [c]	**胃腸障害**	3 (33.3%)	0	3 (15.0%)
	上腹部痛	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	便秘	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	悪心	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	感染症および寄生虫症	4 (44.4%)	1 (9.1%)	5 (25.0%)
	鼻咽頭炎	3 (33.3%)	0	3 (15.0%)
	上気道感染	1 (11.1%)	1 (9.1%)	2 (10.0%)
	臨床検査	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	神経系障害	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	知覚過敏	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	あくび	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	皮膚および皮下組織障害	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	蕁麻疹	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)

発現例数（発現率）

a：50 mg 錠先行投与群，150 mg 錠先行投与群ともに 150 mg 錠投与

b：50 mg 錠先行投与群では 50 mg 錠投与，150 mg 錠先行投与群では 150 mg 錠投与

c：50 mg 錠先行投与群では 150 mg 錠投与，150 mg 錠先行投与群では 50 mg 錠投与

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

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群について，治療期別の副作用を表 2.7.6.16-16 に示した。2 例以上の患者に発現した副作用は，治療 I 期で認められた傾眠及び口渇であり，傾眠の発現率は 50 mg 錠先行投与群が 33.3%（3/9 例），150 mg 錠先行投与群が 18.2%（2/11 例）であり，

口渇の発現率は 50 mg 錠先行投与群が 22.2%（2/9 例），150 mg 錠先行投与群が 18.2%（2/11 例）であった。なお，治療 II 期及び治療 III 期では傾眠及び口渇は認められなかった。傾眠及び口渇以外の副作用の発現例数は，いずれの投与群でも各治療期で 1 例であった。

表 2.7.6.16-16　すべての副作用（治療期別）：SAF

治療期	MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	50 mg 錠先行 投与群 (n=9)	150 mg 錠先行 投与群 (n=11)	合計 (n=20)
治療 I 期 [a]	**胃腸障害**	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	腹部膨満	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	便秘	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2%)	2 (18.2%)	4 (20.0%)
	口渇	2 (22.2%)	2 (18.2%)	4 (20.0%)
	神経系障害	4 (44.4%)	2 (18.2%)	6 (30.0%)
	アカシジア	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	浮動性めまい	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	傾眠	3 (33.3%)	2 (18.2%)	5 (25.0%)
治療 II 期 [b]	**胃腸障害**	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	便秘	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	感染症および寄生虫症	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	外陰部腟カンジダ症	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	腎および尿路障害	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	緊張性膀胱	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	皮膚および皮下組織障害	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
	湿疹	0	1 (9.1%)	1 (5.0%)
治療 III 期 [c]	**胃腸障害**	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	便秘	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
	あくび	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)

発現例数（発現率）

a：50 mg 錠先行投与群，150 mg 錠先行投与群ともに 150 mg 錠投与

b：50 mg 錠先行投与群では 50 mg 錠投与，150 mg 錠先行投与群では 150 mg 錠投与

c：50 mg 錠先行投与群では 150 mg 錠投与，150 mg 錠先行投与群では 50 mg 錠投与

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.2.6，Table 12.6.1.2.7，Table 12.6.1.2.8

重篤な有害事象

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は，治療 I 期中止例の 1 例に発現した中等度の傾眠であった。治験薬投与 2 日目に発現し，治験薬投与中止後に回復した。治験薬との関連性はたぶん関連ありと判定された。

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の発現はなかった。

錐体外路症状に関連する有害事象を表 2.7.6.16-17 に示した。錐体外路症状に関連する有害事象は，50 mg 錠先行投与群の 1 例で発現した軽度のアカシジアであった。本事象は治療 I 期に発現し，タスモリン錠の投与により回復した。治験担当医師は，治験薬との関連性は関連あるかもしれないと判定した。

表 2.7.6.16-17　錐体外路症状に関連する有害事象

MedDRA/J version 18.0 **器官別大分類** 基本語	50 mg 錠先行投与群 (n=9)	150 mg 錠先行投与群 (n=11)	Total (n=20)
神経系障害	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
アカシジア	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.7.1.1

自殺に関連する有害事象の発現はなかった。

2.7.6.16.7.2 臨床検査値

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の血液学的検査の各項目の平均値について，治療 II 期及び治療 III 期で特に問題となる変動はみられなかった。

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の血液生化学検査の各項目の平均値について，治療 II 期及び治療 III 期で特に問題となる変動はみられなかった。臨床検査に関連する有害事象として，150 mg 錠先行投与群の 1 例で軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められたが，処置なく回復した。治験薬との関連性については，治験薬投与前及び投与後に検査値の高低が繰り返されていることから否定された。

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の尿検査について，治療 II 期及び治療 III 期で異常値が認められたのは，尿蛋白で 2 例（150 mg 錠先行投与群 2 例），尿ウロビリノーゲンで 2 例（50 mg 錠先行投与群 1 例，150 mg 錠先行投与群 1 例）であったが，有害事象と判断されたものはなかった。

なお，治療 II 期前中止例では特に問題となる変動はみられなかった。

肝機能検査（ALT，AST，T-Bil 及び ALP）について，50 mg 錠先行投与群，150 mg 錠先行投与群，治療 II 期前中止例のいずれも，治験薬投与開始後に事前に設定した基準に該当する上昇はみられなかった。

2.7.6.16.7.3 バイタルサイン・体重

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数について，50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の実測値を表 2.7.6.16-18 に示した。収縮期血圧及び拡張期血圧については，50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群のいずれも，治療 II 期及び治療 III 期で大きな変動はなかった。脈拍数に

ついても，50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群のいずれも治療 II 期及び治療 III 期で大きな変動はなかった。

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の体重の実測値を表 2.7.6.16-19 に示した。50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群のいずれも，治療 II 期及び治療 III 期で大きな変動はなかった。

なお，バイタルサイン及び体重のいずれも，治療 II 期前中止例では特に問題となる変動はみられなかった。

表 2.7.6.16-18　バイタルサインの実測値：SAF

項目	評価時期	50 mg 錠先行投与群			150 mg 錠先行投与群			治療 II 期前中止例		
		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	9	117.9	12.2	11	115.3	8.1	2	129.0	0.0
	治療期開始時	9	113.1	11.0	11	112.5	11.5	2	128.0	5.7
	1 週時（治療 I 期）	9	112.8	15.4	11	112.5	7.7	2	132.5	3.5
	2 週時（治療 I 期）	9	111.2	14.5	10	110.2	11.8	2	129.0	4.2
	4 週時（治療 I 期）	9	113.2	15.2	11	110.5	13.2	1	123.0	−
	8 週時（治療 II 期）	9	114.9	10.4	11	116.6	15.4	−	−	−
	12 週時（治療 II 期）	9	115.6	10.1	11	117.0	11.7	−	−	−
	16 週時（治療 III 期）	9	115.1	11.7	11	109.5	11.2	−	−	−
	20 週時（治療 III 期）	9	113.8	6.8	10	110.8	11.5	−	−	−
	21 週時（漸減期）	6	114.0	8.8	6	113.8	7.8	−	−	−
	22 週時（後観察期）	7	117.0	11.3	8	116.5	11.7	2	122.0	1.4
拡張期血圧（mmHg）	前観察期	9	73.6	16.0	11	67.5	9.4	2	79.5	3.5
	治療期開始時	9	67.0	10.1	11	70.0	11.5	2	87.0	1.4
	1 週時（治療 I 期）	9	72.9	11.8	11	69.7	13.2	2	81.5	9.2
	2 週時（治療 I 期）	9	71.1	13.2	10	67.1	12.9	2	77.0	7.1
	4 週時（治療 I 期）	9	74.3	14.2	11	64.5	11.7	1	73.0	−
	8 週時（治療 II 期）	9	73.0	10.4	11	72.3	12.9	−	−	−
	12 週時（治療 II 期）	9	73.7	10.2	11	71.8	10.0	−	−	−
	16 週時（治療 III 期）	9	70.1	9.7	11	67.7	12.5	−	−	−
	20 週時（治療 III 期）	9	69.1	9.8	10	70.0	12.5	−	−	−
	21 週時（漸減期）	6	70.7	11.5	6	67.7	7.8	−	−	−
	22 週時（後観察期）	7	73.1	12.4	8	72.3	9.7	2	76.5	4.9
脈拍数（/分）	前観察期	9	74.6	9.9	11	74.8	16.0	2	67.5	4.9
	治療期開始時	9	80.0	8.8	11	73.2	16.6	2	73.5	0.7
	1 週時（治療 I 期）	9	79.8	5.4	11	79.6	16.5	2	75.5	16.3
	2 週時（治療 I 期）	9	84.8	8.1	10	81.4	14.4	2	79.5	0.7
	4 週時（治療 I 期）	9	81.9	5.8	11	79.7	14.0	1	58.0	−
	8 週時（治療 II 期）	9	80.2	8.3	11	80.5	13.2	−	−	−
	12 週時（治療 II 期）	9	85.2	12.3	11	78.4	16.7	−	−	−
	16 週時（治療 III 期）	9	85.0	11.0	11	80.4	14.0	−	−	−
	20 週時（治療 III 期）	9	87.4	8.3	10	82.3	18.6	−	−	−
	21 週時（漸減期）	6	84.8	10.5	6	84.3	16.3	−	−	−
	22 週時（後観察期）	7	79.0	5.9	8	75.4	13.9	2	68.0	11.3

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.6.3.1，Table 12.6.3.2

表 2.7.6.16-19　体重の実測値：SAF

項目	評価時期	50 mg 錠先行投与群			150 mg 錠先行投与群			治療 II 期前中止例		
		n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD
体重（kg）	前観察期	9	59.71	10.70	11	64.56	10.95	2	77.10	2.97
	治療期開始時	9	59.19	10.09	11	64.25	10.13	2	77.20	4.53
	4 週時（治療 I 期）	9	58.83	9.77	11	64.15	9.74	1	71.00	−
	8 週時（治療 II 期）	9	59.06	9.40	11	63.74	9.59	−	−	−
	12 週時（治療 II 期）	9	58.53	8.72	11	63.64	9.55	−	−	−
	16 週時（治療 III 期）	9	58.84	9.05	11	64.05	9.70	−	−	−
	20 週時（治療 III 期）	9	58.46	8.52	10	65.13	10.31	−	−	−
	22 週時（後観察期）	7	59.06	9.08	8	64.83	11.35	2	75.95	7.71

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.6.4.1，Table 12.6.4.2

2.7.6.16.7.4 心電図

12 誘導心電図

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群のいずれも，治験薬投与開始後に臨床的に重要な異常は認められなかった。

臨床的に重要でない異常は，治験薬投与開始後に 50 mg 錠先行投与群の 1 例及び 150 mg 錠先行投与群の 3 例にみられたが，有害事象と判断された異常はなかった。50 mg 錠先行投与群の 1 例では，治療 II 期（8，12 週時）及び治療 III 期（20 週時）に心室期外収縮（単発）及び治療 III 期（20 週時）に洞不整脈の所見がみられた。150 mg 錠先行投与群の 3 例のうち，1 例では前観察期及び治療期のすべての評価時期で 1 度房室ブロックがみられ，1 例では治療 III 期（16 週時）に洞頻脈がみられ，1 例では，治療 II 期（8 週時）及び治療 III 期（16 週時）に洞不整脈がみられた。

QT/QTc 評価

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の QTc（Fridericia）の実測値を表 2.7.6.16-20 に示した。治療 II 期（12 週時）の QTc（Fridericia）の平均値（SD）は，50 mg 錠先行投与群で 400.4（17.2）msec，150 mg 錠先行投与群で 406.9（19.3）msec であった。治療 III 期（20 週時）の QTc（Fridericia）の平均値（SD）は，50 mg 錠先行投与群で 396.1（14.8）msec，150 mg 錠先行投与群で 404.3（16.4）msec であった。

表 2.7.6.16-20　QTc（Fridericia）の実測値：SAF

評価時期	QTc（Fridericia）の実測値（msec）					
	50 mg 錠先行投与群			150 mg 錠先行投与群		
	n	平均値	SD	n	平均値	SD
前観察期	9	399.1	15.6	11	406.2	15.6
治療期開始時	9	400.0	17.2	11	409.7	21.0
8 週時（治療 II 期）	9	400.1	14.5	11	411.0	23.5
12 週時（治療 II 期）	9	400.4	17.2	11	406.9	19.3
16 週時（治療 III 期）	9	398.6	12.4	11	407.3	18.9
20 週時（治療 III 期）	9	396.1	14.8	10	404.3	16.4

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.6.6.1.1

50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の 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 2.7.6.16-21 に示した。150 mg 錠先行投与群の 1 例で治療期開始時（0 週）及び治療 II 期（8 週時）に 450 msec を超えたが，それ以外の評価時期では 50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群のいずれも 450 msec を超えた患者はなかった。QTc（Framingham）の分布も同様の結果であった。QTc（Bazett）で 450 msec を超えた患者は，50 mg 錠先行投与群では治療期開始時及び治療 III 期（20 週時）に各 1 例，150 mg 錠先行投与群では治療期開始時に 1 例，治療 II 期（8 週時）に 2 例，治療 III 期（16 週）に 3 例，治療 III 期（20 週時）に 1 例であった。

表 2.7.6.16-21　QTc（Fridericia）の実測値の最大値の分布：SAF

評価時期	QTc（Fridericia）の実測値の最大値（msec）	50 mg 錠先行投与群 (n=9)	150 mg 錠先行投与群 (n=11)
前観察期	n	9	11
	≤450	9 (100.0%)	11 (100.0%)
	450<	0	0
	480<	0	0
	500<	0	0
治療期開始時	n	9	11
	≤450	9 (100.0%)	10 (90.9%)
	450<	0	1 (9.1%)
	480<	0	0
	500<	0	0
8 週時（治療 II 期）	n	9	11
	≤450	9 (100.0%)	10 (90.9%)
	450<	0	1 (9.1%)
	480<	0	0
	500<	0	0
12 週時（治療 II 期）	n	9	11
	≤450	9 (100.0%)	11 (100.0%)
	450<	0	0
	480<	0	0
	500<	0	0
16 週時（治療 III 期）	n	9	11
	≤450	9 (100.0%)	11 (100.0%)
	450<	0	0
	480<	0	0
	500<	0	0
20 週時（治療 III 期）	n	9	10
	≤450	9 (100.0%)	10 (100.0%)
	450<	0	0
	480<	0	0
	500<	0	0

例数（割合）

Source：CL-0023（5.3.5.2-2）Table 12.6.6.2.1

2.7.6.16.7.5 安全性に関連する他の観察項目

DIEPSS

薬原性錐体外路症状について DIEPSS を用いて評価した。DIEPSS 合計スコア，パーキンソニズム及び概括重症度について，50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群のいずれも，治療 II 期

及び治療 III 期でほとんど変化がなく，50 mg 錠先行投与群と 150 mg 錠先行投与群で大きな違いはなかった。

YMRS

躁症状について YMRS を用いて評価した。治療 II 期及び治療 III 期において，50 mg 錠先行投与群，150 mg 錠先行投与群ともに YMRS 合計スコアの平均値に悪化はみられなかった。

C-SSRS

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

患者ごとの安全性結果のまとめ

患者ごとの安全性評価に関する担当医見解を検討した。個々の患者をみても，製剤切り替え前後に発現した有害事象と治験薬との関連性が否定できること，製剤切り替えにより有害事象の症状に変化がなかったことなどより，治療 II 期前中止例の 2 例を除くすべての患者について，担当医は製剤切り替えによる安全性への影響はなかったと判断した。

2.7.6.16.8 結論

- MADRS，HAM-D_{17}，CGI-BP-S，CGI-BP-C の各評価項目で 50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群のいずれも同様の推移を示し，50 mg 錠投与と 150 mg 錠投与を比較した結果，各製剤投与時の有効性に違いはみられなかった。
- 血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4，M5）濃度は，直近の投与量が 150 mg と 300 mg のいずれでも，血漿中濃度の分布が製剤間で異なる傾向はなかった。
- 有害事象の発現率は 50 mg 錠先行投与群 77.8%（7/9 例），150 mg 錠先行投与群 54.5%（6/11 例）であり，150 mg 錠先行投与群に比べて 50 mg 錠先行投与群の発現率が若干高かった。副作用の発現率は 50 mg 錠先行投与群 44.4%（4/9 例），150 mg 錠先行投与群 36.4%（4/11 例）であり，両群で大きな違いはなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬投与中止に至った有害事象については，治療 II 期前中止例の 1 例で中等度の傾眠が認められた。50 mg 錠先行投与群及び 150 mg 錠先行投与群の合計で最も多く発現した有害事象は傾眠であり，その発現率は 50 mg 錠先行投与群で 33.3%（3/9 例），150 mg 錠先行投与群で 18.2%（2/11 例）であった。次いで口渇が多く，50 mg 錠先行投与群で 22.2%（2/9 例），150 mg 錠先行投与群で 18.2%（2/11 例）であった。これらの有害事象の発現率は，50 mg 錠先行投与群と 150 mg 錠先行投与群で大きな違いはなかった。

- 治療期別（50 mg 錠投与時又は 150 mg 錠投与時）にみると，治療 III 期で有害事象の発現率が 50 mg 錠投与時に比べて 150 mg 錠投与時で高かったが, 多くの事象は治験薬との関連性が否定されており，副作用の発現率に大きな違いはなかった。なお，傾眠と口渇が発現したのは治療 I 期のみであった。
- 臨床検査値では，治療 II 期及び治療 III 期で特に問題となる変動はみられなかった。バイタルサインでは治療 II 期及び治療 III 期で大きな変動はなく，体重も治療 II 期及び治療 III 期で大きな変動はなかった。12 誘導心電図所見及び QT/QTc 評価では治療 II 期及び治療 III 期で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 では治療 II 期及び治療 III 期で特に問題となる変化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，代謝物（M2，M4）で ΔQTcF 間隔に対する統計的に有意な正の効果が検出されたが，未変化体及び代謝物のいずれも平均的な濃度付近での ΔQTcF はゼロ付近であり，真の QTcF 間隔の延長によるものか，データのばらつきよるものかの判断は困難であった。
- FK949E の 2 つの製剤（50 mg 錠及び 150 mg 錠）を同一用量で投与したとき，有効性，安全性及び薬物動態に明らかな違いはなく，これらの製剤に大きな違いはないことが示唆された。

2.7.6.17 第 II 相試験［CL-0005］（添付資料番号 5.3.5.4-1）

2.7.6.17.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.17-1 に示した。

表 2.7.6.17-1　　試験方法の概略

項目	内容
標題	FK949E 第 II 相試験　-既存の抗うつ薬で効果不十分な大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験-
実施医療機関	31 施設（日本）
実施期間	2011 年 12 月～2013 年 8 月
開発フェーズ	第 II 相
目的	既存の抗うつ薬で効果不十分な大うつ病性障害患者を対象に FK949E 錠 50 mg/日，150 mg/日，300 mg/日又はプラセボを 6 週間経口投与し，MADRS スコアの変化量に基づく FK949E 錠の有効性及び 3 用量群の用量反応性を検討する。また，FK949E 錠の安全性及び薬物動態を検討する。
デザイン	プラセボ対照多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験
対象	既存の抗うつ薬で効果不十分な大うつ病性障害患者（20～64 歳）
主な選択基準	一次登録時 ・同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の患者 ・同意取得時の入院・外来：不問（一次登録以降の変更は原則不可） ・DSM-IV-TR における大うつ病性障害［296.2x（大うつ病性障害，単一エピソード）若しくは 296.3x（大うつ病性障害，反復性)］と M.I.N.I.を用いて診断された患者 ・治験期間中，FK949E 錠と併用される抗うつ薬（以降，併用対象の抗うつ薬，とする）として，パロキセチン，セルトラリン，エスシタロプラム，ミルナシプラン，デュロキセチンのいずれかを，下表に示す維持用量の範囲内で一次登録の 2 週間以上前から服用しており，一次登録以降，治験期間中に下表に示す増量用量の範囲内（用法・用量一定）で服用可能な患者 ・現在の大うつ病エピソードに対して，併用対象の抗うつ薬とは異なる抗うつ薬の適切な前治療歴（添付文書の範囲内の用量で 4 週間以上投与しており，効果不十分であったこと）が，診療録上確認できる患者 ・一次登録時の HAM-D_{17} の合計スコアが 20 点以上かつ HAM-D_{17} 抑うつ気分のスコアが 2 点以上である患者 二次登録時 ・併用対象の抗うつ薬を下表に示す増量用量の範囲内（用法・用量一定）で服用している患者 ・二次登録時の HAM-D_{17} の合計スコアが 20 点以上かつ HAM-D_{17} 抑うつ気分のスコアが 2 点以上である患者 **表　　併用対象の抗うつ薬の維持用量及び増量用量** 維持用量 / 増量用量 パロキセチン：20～40 mg / 30～40 mg セルトラリン：50～100 mg / 75～100 mg エスシタロプラム：10～20 mg / 10～20 mg ミルナシプラン：50～150 mg / 100～150 mg デュロキセチン：40～60 mg / 40～60 mg
目標被験者数	160 例（プラセボ群，FK949E 50 mg 群，FK949E 150 mg 群，FK949E 300 mg 群：各群 40 例） 【設定根拠】3 用量群の用量反応性を探索的に検討することが可能と考えられる症例数として，実施可能性を考慮して設定した。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>スケジュール</td><td>一次登録時の選択・除外基準を満たす症例について単盲検下でプラセボを 2 週間投与の後，更に二次登録時の選択・除外基準を満たす症例については，無作為化後に二重盲検下で 4 日間の漸増期間を含む 6 週間の治療期間用治験薬を投与した。6 週間の投与終了後に，二重盲検下で漸減期間用治験薬を 1 週間投与し，更に 1 週間の後観察期間を設け，経過観察を行った。
なお，併用対象の抗うつ薬のうち 1 剤のみを併用可能とし，一次登録以降，治験期間中の用法・用量の変更は不可とした。</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>FK949E 錠（50 mg，150 mg）及び各々のプラセボ錠</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〔投与量〕
FK949E 50 mg 群：クエチアピンとして 50 mg/日
FK949E 150 mg 群：クエチアピンとして 150 mg/日
FK949E 300 mg 群：クエチアピンとして 300 mg/日
プラセボ群：クエチアピンとして 0 mg/日

〔投与方法及び投与期間〕
以下の治験薬の組み合わせで，1 日 1 回就寝前に経口投与した。
<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th rowspan="2">前観察期間
(−2 週時以降)
−14〜−1 日目</th><th colspan="4">二重盲検期間</th></tr>
<tr><th>治療期間
1〜2 日目</th><th>治療期間
3〜4 日目</th><th>治療期間
5〜42 日目</th><th>漸減期間
43〜49 日目</th></tr>
<tr><td rowspan="2">FK949E 50 mg 群</td><td>○○</td><td>○○</td><td>○○</td><td>○○</td><td>○○</td></tr>
<tr><td>△</td><td>▲</td><td>▲</td><td>▲</td><td>△</td></tr>
<tr><td rowspan="2">FK949E 150 mg 群</td><td>○○</td><td>○○</td><td>○●</td><td>○●</td><td>○○</td></tr>
<tr><td>△</td><td>▲</td><td>△</td><td>△</td><td>▲</td></tr>
<tr><td rowspan="2">FK949E 300 mg 群</td><td>○○</td><td>○○</td><td>○●</td><td>●●</td><td>○●</td></tr>
<tr><td>△</td><td>▲</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td></tr>
<tr><td rowspan="2">プラセボ群</td><td>○○</td><td>○○</td><td>○○</td><td>○○</td><td>○○</td></tr>
<tr><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td></tr>
</table>
●：FK949E 錠 150 mg　○：FK949E 錠 150 mg プラセボ
▲：FK949E 錠 50 mg　△：FK949E 錠 50 mg プラセボ

FK949E 150 mg 及び 300 mg 投与群は，二重盲検期間用治験薬の投与開始日の初期投与量 50 mg から開始し，3 日目より 150 mg に増量した。更に，FK949E 300 mg 投与群は 5 日目より 300 mg に増量した。
また，治療期間終了後，FK949E 150 mg 投与群は 50 mg，FK949E 300 mg 投与群は 150 mg の 1 週間の漸減期間を経て，二重盲検期間用治験薬の投与を終了した。治療期間中の中止後にも，可能な限り同様の漸減期間を設定した。

【用法・用量の設定根拠】
FK949E 錠は，第 I 相試験［CL-0009］において，600 mg までの投与を行い，起立性低血圧，傾眠等の有害事象が発現しているが，本剤の薬理学的特徴から予想される事象であり，安全性に大きな問題がないことが確認されている。また，海外にて実施された大うつ病性障害患者を対象とした試験で，単剤投与試験では 50 mg，150 mg，300 mg で，併用投与試験では 150 mg，300 mg で有効性が認められており，米国，欧州では併用投与で 150〜300 mg にて承認されている。本試験は本邦の大うつ病性患者における有効性を確認する初めての試験であることから，海外臨床試験の結果を参考に，日本人での用量反応性を確認するため海外で承認されている 150 mg 及び 300 mg に加え，50 mg 投与群を設定した。
投与方法は，本剤の薬理作用由来の起立性低血圧，傾眠等の発現による日中活動への影響，催眠作用を考慮し，就寝前投与とした。

【投与期間の設定根拠】
海外で実施された臨床試験（試験番号 D1448C00001, D1448C00002, D1448C00003, D1448C00004, D1448C00006，D1448C00007）では 6〜8 週間の投与期間が設定されており，有効性が認められている。そのうち，本試験と同様に抗うつ薬との併用試験（試験番号 D1448C00006, D1448C00007）では，いずれも 6 週間で有効性が確認されていることから 6 週間と設定した。
海外臨床試験と同様に国内で実施した第 I 相試験で安全性が確認された漸増法を設定した。漸減</td></tr>
</table>

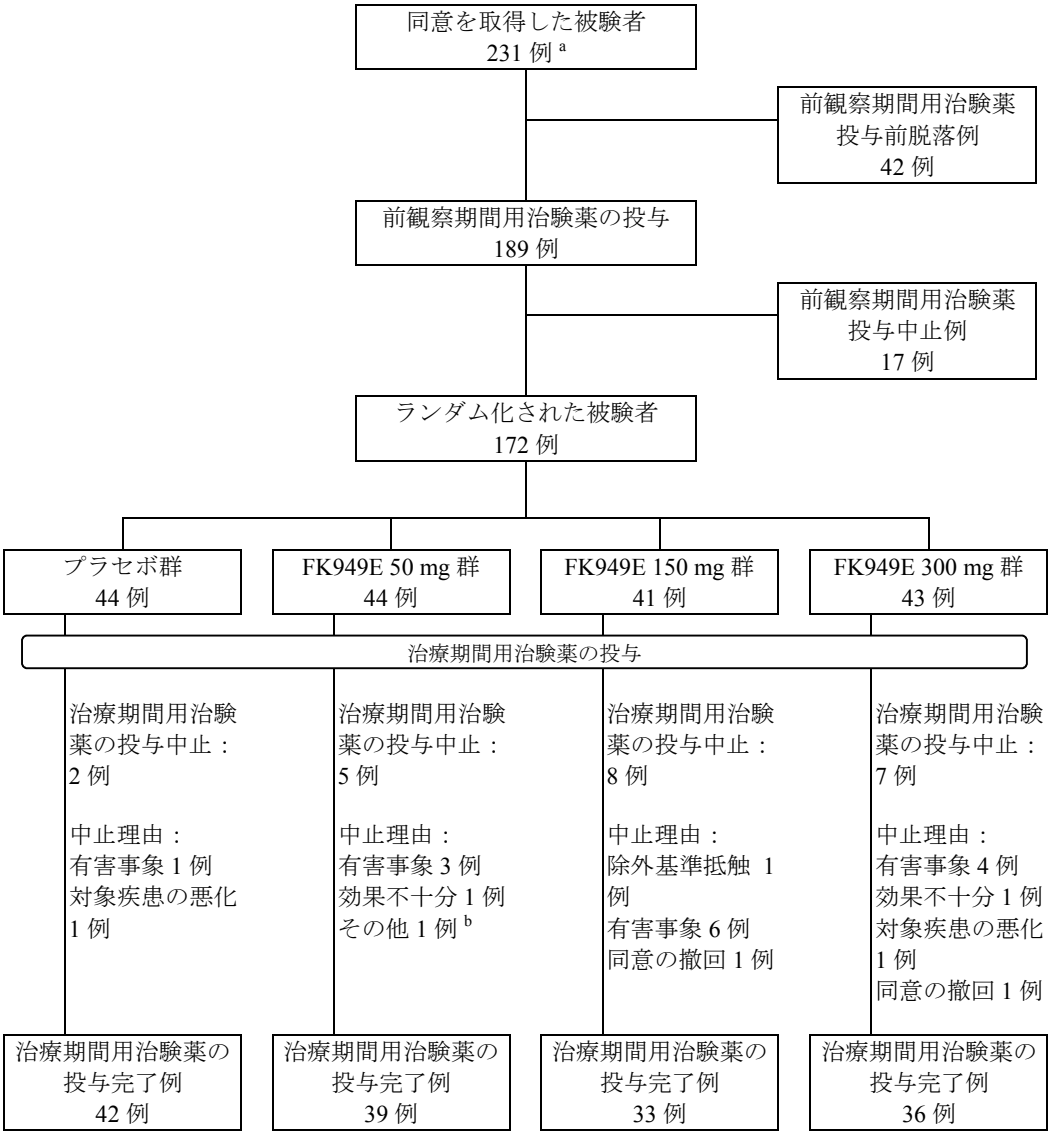
項目	内容
用法・用量	期間を設定した海外臨床試験（試験番号 D1448C00002，D1448C00004）を参照し，本試験でも服薬を終了する際には 7 日間の漸減期間を設定して安全性に配慮した。更に，治験薬投与終了後の離脱症状等を確認するため 1 週間の後観察期間を設定した。
観察・検査の項目と時期	有効性 【主要評価項目】 ・治療期間最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 【副次評価項目】 ・MADRS：−4 週，−2 週，0 週（ベースライン），1 週，2 週，4 週，6 週，治療期間中止時 ・HAM-D_{17}：−4 週，−2 週，0 週（ベースライン），1 週，2 週，4 週，6 週，治療期間中止時 ・CGI-I：1 週，2 週，4 週，6 週，治療期間中止時［−4 週，0 週（ベースライン）に CGI-S を実施］ ・SF-36：0 週（ベースライン），6 週，治療期間中止時 ・PSQI：0 週（ベースライン），6 週，治療期間中止時 薬物動態 ・血漿中未変化体濃度，血漿中代謝物 [a] 濃度：2 週，4 週，6 週，治療期間中止時 a：*N*-脱アルキル-7-水酸化体（M1），7-水酸化体（M2），*S*-酸化体（M4），*N*-脱アルキル体（M5） 安全性 ・有害事象 ・バイタルサイン（血圧，脈拍数）： −4 週，0 週（ベースライン），1 週，2 週，4 週，6 週，7 週，治療期間中止時，漸減期間中止時 ・12 誘導心電図：−4 週，0 週（ベースライン），6 週，治療期間中止時 ・QT/QTc 評価：−4 週，0 週（ベースライン），6 週，治療期間中止時 ・臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）： −4 週，0 週（ベースライン），2 週，6 週，7 週，治療期間中止時，漸減期間中止時 ・DIEPSS：0 週（ベースライン），2 週，6 週，7 週，治療期間中止時，漸減期間中止時 ・C-SSRS：0 週（ベースライン），6 週，治療期間中止時 ・体重：−4 週，0 週（ベースライン），2 週，6 週，7 週，治療期間中止時，漸減期間中止時 【有害事象と治験薬との関連性】 有害事象と治験薬との関連性は「否定できる」，「関連あるかもしれない」，「多分（おそらく）関連あり」の 3 段階で判定し，「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを，副作用と定義した。
統計解析方法	有効性の解析 FAS を主たる解析対象集団とし，PPS を副次解析対象集団とした。 【主要評価項目】 主要な解析として，0 週における MADRS 合計スコアを共変量，投与群を固定効果とする以下のモデルを用いた共分散分析により，以下の解析を行った（FAS）。 ・各 FK949E 群とプラセボ群との調整済み平均値の差及びその両側 95%信頼区間を算出した。 ・投与群ごとに，調整済み平均とその両側 95%信頼区間を算出した。 ＜モデル＞治療期間最終時における MADRS 合計スコアの 0 週からの変化量 = 投与群 + 0 週における MADRS 合計スコア 副次的な解析として，PPS を用いて主要な解析と同じ集計を行った。また，各 FK949E 群とプラセボ群との調整済み平均値の差及びその両側 95%信頼区間を用いて用量反応関係を検討した。各群の対比による用量反応関係の形状を検討した。 【副次評価項目】 副次評価項目について，各評価時期の実測値及び 0 週からの変化量の要約統計量を算出する，スコア別の例数・割合を示す，などの解析を行った。 薬物動態の解析 薬物動態解析対象集団を用いて，各症例の血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4，M5）の濃度データ（プラセボ群を除く）について，測定対象別に散布図を作成し，薬物動態パラメータは算出しなかった。また，血漿中未変化体濃度及び代謝物濃度と QTc 間隔の関係を検討した。 安全性の解析 安全性解析対象集団を用いて，有害事象及び副作用について度数集計を行った。臨床検査値，バイタルサイン等については，変数の尺度や性質に応じ要約統計量の算出又は度数集計を行った。

2.7.6.17.2 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者構成を図 2.7.6.17-1 に示した。231 例から同意が取得された。このうち 1 例の被験者は同意が 2 回取得されており, 集計上は 2 例とカウントしているため, 実際の被験者数は 230 例であった。42 例が前観察期間用治験薬投与前脱落例となり，189 例に前観察期間用治験薬（プラセボ）が投与された。このうち，前観察期間用治験薬投与中止例の 17 例を除く 172 例がランダム化された。プラセボ群（44 例），FK949E 50 mg 群（44 例），FK949E 150 mg 群（41 例），FK949E 300 mg 群（43 例）のいずれかに割り当てられ，全例に治療期間用治験薬が投与された。治療期間（6 週間）の投与中止は，プラセボ群 2 例（4.5%），FK949E 50 mg 群 5 例（11.4%），FK949E 150 mg 群 8 例（19.5%），FK949E 300 mg 群 7 例（16.3%）の計 22 例であった。中止理由は，有害事象が 22 例中 14 例（63.6%）と最も多く，プラセボ群 1 例，FK949E 50 mg 群 3 例，FK949E 150 mg 群 6 例，FK949E 300 mg 群 4 例であった。

漸減期間（1 週間）については，治療期間用治験薬の投与完了例と同様に，投与中止例に対しても可能な限り設定することにしており, 漸減期間用治験薬が投与されたのは, プラセボ群 42 例, FK949E 50 mg 群 40 例，FK949E 150 mg 群 34 例，FK949E 300 mg 群 37 例の計 153 例であった。後観察（1 週間）が行われたのは，プラセボ群 41 例，FK949E 50 mg 群 40 例，FK949E 150 mg 群 34 例, FK949E 300 mg 群 37 例の計 152 例であり, そのうち完了したのは, プラセボ群 40 例, FK949E 50 mg 群 39 例，FK949E 150 mg 群 33 例，FK949E 300 mg 群 36 例の計 148 例であった。

図 2.7.6.17-1　　被験者構成



a：1 例で同意が 2 回取得されており，2 例とカウントした。

b：治験実施施設の実施体制変更のため治験継続が不可能となり中止となった。

Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Table 12.1.1.1.1，Table 12.1.1.2.1，Table 12.1.1.3.1，Table 12.1.1.3.2，Table 12.1.1.3.4，Table 12.1.1.3.5，Appendix 13.2.1.2.1

解析対象集団の被験者数を表 2.7.6.17-2 に示した。治療期間用治験薬が投与された全例を安全性解析対象集団，有効性解析対象集団（FAS）及び薬物動態解析対象集団とした。有効性解析対象集団（PPS）については，治療期間用治験薬投与例から FK949E 50 mg 群 1 例，FK949E 150 mg 群 4 例，FK949E 300 mg 群 3 例の計 8 例を除いた 164 例とした。PPS から除外された 8 例の除外理由（重複あり）は，投与期間不足が 6 例（75.0%）と最も多く，FK949E 50 mg 群 1 例，FK949E 150 mg

群 3 例，FK949E 300 mg 群 2 例であった。その他の除外理由は，服薬率不足，条件付併用可能睡眠薬の使用違反が各 2 例，治験薬処方違反，条件付併用可能抗うつ薬の使用違反，併用禁止薬剤の使用が各 1 例であった。

表 2.7.6.17-2　　解析対象集団

解析対象集団	プラセボ群	FK949E 50 mg 群	FK949E 150 mg 群	FK949E 300 mg 群	合計
ランダム化及び治験薬投与例	44 (100.0%)	44 (100.0%)	41 (100.0%)	43 (100.0%)	172 (100.0%)
有効性解析対象集団（FAS）	44 (100.0%)	44 (100.0%)	41 (100.0%)	43 (100.0%)	172 (100.0%)
有効性解析対象集団（PPS）	44 (100.0%)	43 (97.7%)	37 (90.2%)	40 (93.0%)	164 (95.3%)
安全性解析対象集団	44 (100.0%)	44 (100.0%)	41 (100.0%)	43 (100.0%)	172 (100.0%)
薬物動態解析対象集団	44 (100.0%)	44 (100.0%)	41 (100.0%)	43 (100.0%)	172 (100.0%)

Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Table 12.1.1.3.2

2.7.6.17.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

主な被験者背景を表 2.7.6.17-3 に示した。性別については，各群の男性の割合が 56.8%～65.9%であった。また，各群の年齢の平均値は 35.2 歳～39.8 歳，体重の平均値は 64.37 kg～67.99 kg であり，各群で大きな違いはなかった。全例が外来患者であった。診断名については，大うつ病性障害, 単一エピソードの割合がプラセボ群 52.3%, FK949E 50 mg 群 50.0%, FK949E 150 mg 群 48.8%, FK949E 300 mg 群 41.9%であった。また，現在のエピソード発症からの期間の平均値（SD）は，プラセボ群 7.6（6.2）カ月，FK949E 50 mg 群 8.1（6.0）カ月，FK949E 150 mg 群 7.1（5.5）カ月，FK949E 300 mg 群 9.0（6.3）カ月であった。

表 2.7.6.17-3　主な被験者背景

項目		プラセボ群 (n=44)	FK949E 50 mg 群 (n=44)	FK949E 150 mg 群 (n=41)	FK949E 300 mg 群 (n=43)	合計 (n=172)
性別	男性	25 (56.8%)	29 (65.9%)	24 (58.5%)	26 (60.5%)	104 (60.5%)
	女性	19 (43.2%)	15 (34.1%)	17 (41.5%)	17 (39.5%)	68 (39.5%)
既往症	なし	37 (84.1%)	40 (90.9%)	37 (90.2%)	37 (86.0%)	151 (87.8%)
	あり	7 (15.9%)	4 (9.1%)	4 (9.8%)	6 (14.0%)	21 (12.2%)
合併症	なし	11 (25.0%)	9 (20.5%)	12 (29.3%)	7 (16.3%)	39 (22.7%)
	あり	33 (75.0%)	35 (79.5%)	29 (70.7%)	36 (83.7%)	133 (77.3%)
年齢（歳）（同意取得時）	平均値 (SD) 中央値 最小～最大	39.8 (11.2) 38.5 21～64	39.0 (9.5) 41.0 21～61	35.2 (8.6) 36.0 22～55	37.3 (9.7) 37.0 20～58	37.9 (9.9) 38.0 20～64
	20≤ <30	8 (18.2%)	8 (18.2%)	13 (31.7%)	12 (27.9%)	41 (23.8%)
	30≤ <40	15 (34.1%)	13 (29.5%)	17 (41.5%)	12 (27.9%)	57 (33.1%)
	40≤ <50	12 (27.3%)	17 (38.6%)	9 (22.0%)	14 (32.6%)	52 (30.2%)
	50≤ <60	6 (13.6%)	5 (11.4%)	2 (4.9%)	5 (11.6%)	18 (10.5%)
	60≤ <65	3 (6.8%)	1 (2.3%)	0	0	4 (2.3%)
体重（kg）（0 週）	平均値 (SD) 中央値 最小～最大	64.37 (15.99) 64.30 42.3～125.1	65.44 (13.97) 62.85 38.5～93.4	64.48 (17.26) 60.50 40.7～129.5	67.99 (17.19) 67.90 38.5～108.2	65.57 (16.06) 64.10 38.5～129.5
診療区分	入院	0	0	0	0	0
	外来	44 (100.0%)	44 (100.0%)	41 (100.0%)	43 (100.0%)	172(100.0%)
診断名	大うつ病性障害, 単一エピソード	23 (52.3%)	22 (50.0%)	20 (48.8%)	18 (41.9%)	83 (48.3%)
	大うつ病性障害, 反復性	21 (47.7%)	22 (50.0%)	21 (51.2%)	25 (58.1%)	89 (51.7%)
エピソード回数	初回	23 (52.3%)	22 (50.0%)	20 (48.8%)	18 (41.9%)	83 (48.3%)
	2 回	8 (18.2%)	12 (27.3%)	10 (24.4%)	18 (41.9%)	48 (27.9%)
	3 回以上	11 (25.0%)	9 (20.5%)	7 (17.1%)	6 (14.0%)	33 (19.2%)
	不明	2 (4.5%)	1 (2.3%)	4 (9.8%)	1 (2.3%)	8 (4.7%)
初発のエピソード発症からの期間（月）	例数 平均値 (SD) 中央値 最小～最大	42 36.9 (40.4) 16.0 1～144	44 46.3 (56.0) 21.0 1～216	40 37.3 (39.0) 19.0 1～144	43 44.2 (53.1) 25.0 2～276	169 41.3 (47.7) 20.0 1～276
	<12	18 (40.9%)	16 (36.4%)	14 (34.1%)	11 (25.6%)	59 (34.3%)
	12≤ <24	6 (13.6%)	8 (18.2%)	8 (19.5%)	10 (23.3%)	32 (18.6%)
	24≤ <36	1 (2.3%)	2 (4.5%)	3 (7.3%)	5 (11.6%)	11 (6.4%)
	36≤ <60	7 (15.9%)	7 (15.9%)	4 (9.8%)	5 (11.6%)	23 (13.4%)
	60≤ <120	7 (15.9%)	6 (13.6%)	8 (19.5%)	9 (20.9%)	30 (17.4%)
	120≤	3 (6.8%)	5 (11.4%)	3 (7.3%)	3 (7.0%)	14 (8.1%)
	不明	2 (4.5%)	0	1 (2.4%)	0	3 (1.7%)
現在のエピソード発症からの期間（月）	平均値 (SD) 中央値 最小～最大	7.6 (6.2) 5.0 1～24	8.1 (6.0) 7.0 1～23	7.1 (5.5) 5.0 1～22	9.0 (6.3) 7.0 2～22	8.0 (6.0) 6.0 1～24
	<6	25 (56.8%)	18 (40.9%)	22 (53.7%)	16 (37.2%)	81 (47.1%)
	6≤ <12	9 (20.5%)	17 (38.6%)	10 (24.4%)	13 (30.2%)	49 (28.5%)
	12≤ ≤24	10 (22.7%)	9 (20.5%)	9 (22.0%)	14 (32.6%)	42 (24.4%)

安全性解析対象集団，有効性解析対象集団（FAS）及び薬物動態解析対象集団

例数（割合）

Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Table 12.1.2.1.1，Table 12.1.2.1.3，Table 12.1.2.1.4

有効性評価項目に関する治療期間用治験薬投与開始時の主な基準値を表 2.7.6.17-4 に示した。MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，プラセボ群 28.5（5.1），FK949E 50 mg 群 28.7（5.9），FK949E 150 mg 群 29.0（5.4），FK949E 300 mg 群 29.3（5.4）であり，各群で大きな違いはなかった。HAM-D_{17} 合計スコアについても同様であり，その平均値（SD）は，プラセボ群 22.6（2.3），FK949E 50 mg 群 22.6（2.4），FK949E 150 mg 群 23.3（3.0），FK949E 300 mg 群 22.9（2.5）であった。CGI-S については，すべての投与群で中等度の割合が 63.6%～74.4%と最も大きかった。

表 2.7.6.17-4　　主な基準値（治療期間用治験薬投与開始時）

項目		プラセボ群 (n=44)	FK949E 50 mg 群 (n=44)	FK949E 150 mg 群 (n=41)	FK949E 300 mg 群 (n=43)	合計 (n=172)
MADRS 合計スコア	平均値 (SD) 中央値 最小～最大	28.5 (5.1) 28.0 15～38	28.7 (5.9) 28.0 13～42	29.0 (5.4) 29.0 20～41	29.3 (5.4) 28.0 18～46	28.9 (5.4) 28.0 13～46
	<20	2 (4.5%)	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	4 (2.3%)
	20≤ <25	7 (15.9%)	12 (27.3%)	10 (24.4%)	6 (14.0%)	35 (20.3%)
	25≤ <30	19 (43.2%)	11 (25.0%)	12 (29.3%)	16 (37.2%)	58 (33.7%)
	30≤	16 (36.4%)	20 (45.5%)	19 (46.3%)	20 (46.5%)	75 (43.6%)
HAM-D_{17} 合計スコア	平均値 (SD) 中央値 最小～最大	22.6 (2.3) 22.0 20～28	22.6 (2.4) 22.0 20～29	23.3 (3.0) 22.0 20～31	22.9 (2.5) 22.0 20～29	22.8 (2.6) 22.0 20～31
	20≤ <25	33 (75.0%)	36 (81.8%)	25 (61.0%)	32 (74.4%)	126 (73.3%)
	25≤ <30	11 (25.0%)	8 (18.2%)	15 (36.6%)	11 (25.6%)	45(26.2%)
	30≤	0	0	1 (2.4%)	0	1 (0.6%)
CGI-S	正常	0	0	0	0	0
	境界域	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.6%)
	軽度	0	1 (2.3%)	1 (2.4%)	0	2 (1.2%)
	中等度	32 (72.7%)	28 (63.6%)	30 (73.2%)	32 (74.4%)	122 (70.9%)
	やや高度	9 (20.5%)	10 (22.7%)	5 (12.2%)	7 (16.3%)	31 (18.0%)
	高度	3 (6.8%)	4 (9.1%)	5 (12.2%)	4 (9.3%)	16 (9.3%)
	非常に高度	0	0	0	0	0
	評価不能	0	0	0	0	0

安全性解析対象集団，有効性解析対象集団（FAS）及び薬物動態解析対象集団
例数（割合）
Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Table 12.1.2.2.1，Table 12.1.2.2.3，Table 12.1.2.2.4

併用された抗うつ薬の種類を表 2.7.6.17-5 に示した。併用された症例の割合が最も大きいのはエスシタロプラムシュウ酸塩であり，全体で 32.6%（各群 29.3%～36.4%）であった。次いで，塩酸セルトラリン 20.9%（各群 18.2%～27.3%），デュロキセチン塩酸塩 20.9%（各群 13.6%～26.8%），パロキセチン塩酸塩水和物 18.0%（各群 14.6%～20.5%），ミルナシプラン塩酸塩 7.6%（各群 2.3%～11.4%）であった。

表 2.7.6.17-5　　併用抗うつ薬の種類

項目		プラセボ群 (n=44)	FK949E 50 mg 群 (n=44)	FK949E 150 mg 群 (n=41)	FK949E 300 mg 群 (n=43)	合計 (n=172)
パロキセチン塩酸塩水和物	なし	36 (81.8%)	35 (79.5%)	35 (85.4%)	35 (81.4%)	141 (82.0%)
	あり	8 (18.2%)	9 (20.5%)	6 (14.6%)	8 (18.6%)	31 (18.0%)
塩酸セルトラリン	なし	32 (72.7%)	36 (81.8%)	33 (80.5%)	35 (81.4%)	136 (79.1%)
	あり	12 (27.3%)	8 (18.2%)	8 (19.5%)	8 (18.6%)	36 (20.9%)
エスシタロプラムシュウ酸塩	なし	31 (70.5%)	28 (63.6%)	29 (70.7%)	28 (65.1%)	116 (67.4%)
	あり	13 (29.5%)	16 (36.4%)	12 (29.3%)	15 (34.9%)	56 (32.6%)
ミルナシプラン塩酸塩	なし	41 (93.2%)	39 (88.6%)	37 (90.2%)	42 (97.7%)	159 (92.4%)
	あり	3 (6.8%)	5 (11.4%)	4 (9.8%)	1 (2.3%)	13 (7.6%)
デュロキセチン塩酸塩	なし	36 (81.8%)	38 (86.4%)	30 (73.2%)	32 (74.4%)	136 (79.1%)
	あり	8 (18.2%)	6 (13.6%)	11 (26.8%)	11 (25.6%)	36 (20.9%)

安全性解析対象集団，有効性解析対象集団（FAS）及び薬物動態解析対象集団
例数（割合）
併用抗うつ薬：条件付併用可能薬として 1 次登録以降に併用した薬剤
Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Table 12.2.2.2.2.1，Table 12.2.2.2.2.3，Table 12.2.2.2.2.4

2.7.6.17.4 治験薬の曝露

治療期間用治験薬の投与状況を表 2.7.6.17-6 に示した。治療期間用治験薬の投与期間（平均値）は，プラセボ群 41.1 日，FK949E 50 mg 群 39.7 日，FK949E 150 mg 群 37.2 日，FK949E 300 mg 群 37.7 日であった。治療期間用治験薬の服薬率（平均値）は各群 96.23%～98.85%であり，いずれも 95%以上であった。

表 2.7.6.17-6　　治療期間用治験薬の投与状況

項目		プラセボ群 (n=44)	FK949E 50 mg 群 (n=44)	FK949E 150 mg 群 (n=41)	FK949E 300 mg 群 (n=43)	合計 (n=172)
治療期間用治験薬の投与期間（日）	平均値 (SD) 中央値 最小～最大	41.1 (5.3) 42.0 11～49	39.7 (8.9) 42.0 3～49	37.2 (11.1) 42.0 5～49	37.7 (11.2) 42.0 3～50	39.0 (9.4) 42.0 3～50
	<8	0	2 (4.5%)	2 (4.9%)	1 (2.3%)	5 (2.9%)
	8≤ <15	1 (2.3%)	0	2 (4.9%)	4 (9.3%)	7 (4.1%)
	15≤ <29	1 (2.3%)	1 (2.3%)	4 (9.8%)	2 (4.7%)	8 (4.7%)
	29≤	42 (95.5%)	41 (93.2%)	33 (80.5%)	36 (83.7%)	152 (88.4%)
治療期間用治験薬の服薬率（%）	平均値 (SD) 中央値 最小～最大	98.85 (3.07) 100.00 85.7～100.0	98.78 (2.72) 100.00 88.1～100.0	96.23 (10.58) 100.00 42.9～100.0	96.47 (8.73) 100.00 50.0～100.0	97.61 (7.11) 100.00 42.9～100.0
	<50	0	0	1 (2.4%)	0	1 (0.6%)
	50≤ <70	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.6%)
	70≤ <90	2 (4.5%)	1 (2.3%)	2 (4.9%)	3 (7.0%)	8 (4.7%)
	90≤ ≤100	42 (95.5%)	43 (97.7%)	38 (92.7%)	39 (90.7%)	162 (94.2%)

安全性解析対象集団，有効性解析対象集団（FAS）及び薬物動態解析対象集団
例数（割合）
Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Table 12.2.1.1.1，Table 12.2.1.1.3，Table 12.2.1.1.4，Table 12.2.1.2.1，Table 12.2.1.2.3，Table 12.2.1.2.4

2.7.6.17.5 有効性

2.7.6.17.5.1 主要評価項目

治療期間最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS，LOCF）を表 2.7.6.17-7 に示した。FK949E 各群とプラセボ群との調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）は，FK949E 50 mg 群 0.2（−3.1, 3.6），FK949E 150 mg 群−0.6（−4.0, 2.8），FK949E 300 mg 群 1.3（−2.1, 4.6）であった。FK949E 各群のいずれもプラセボ群と比べて統計的な有意差はなかった。PPS を解析対象集団として解析を行った結果，FK949E 各群とプラセボ群との調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）は，FK949E 50 mg 群 0.2（−3.2, 3.5），FK949E 150 mg 群−0.9（−4.4, 2.6），FK949E 300 mg 群 1.1（−2.3, 4.6）であった。

表 2.7.6.17-7　MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（プラセボ群との調整済み平均値の差及び両側 95%信頼区間）（FAS，LOCF）

投与群	ベースラインからの変化量			プラセボ群との差		
	最小二乗平均値	標準誤差	両側 95%信頼区間	最小二乗平均値	標準誤差	両側 95%信頼区間
プラセボ群	−11.5	1.2	(−13.9, −9.1)			
FK949E 50 mg 群	−11.3	1.2	(−13.7, −8.9)	0.2	1.7	(−3.1, 3.6)
FK949E 150 mg 群	−12.1	1.2	(−14.6, −9.6)	−0.6	1.7	(−4.0, 2.8)
FK949E 300 mg 群	−10.3	1.2	(−12.7, −7.9)	1.3	1.7	(−2.1, 4.6)

投与前値を共変量，投与群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値については，共変量の平均値（28.9）における値を出力した。

Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Table 12.3.1.1

用量反応関係の検討では，治療期間最終時の集計（LOCF）に加えて，欠測値を補完しない観測データ（OC：Observed cases）の 6 週時の評価を用いる場合についても解析した。FK949E 各群とプラセボ群との調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間），投与群ごとの調整済み平均値（両側 95%信頼区間）のグラフを作成したが，用量反応関係はみられなかった。また，投与群を因子，0 週の MADRS 合計スコアの値を共変量とした共分散分析において，対比による用量反応関係を検討したが，用量反応関係はみられなかった。

0 週の MADRS 合計スコア，0 週の HAM-D_{17} 合計スコア及び診断名を因子としたサブグループ解析を行ったが，FK949E 各群のいずれもプラセボ群と比べて差はなかった。

2.7.6.17.5.2 副次評価項目

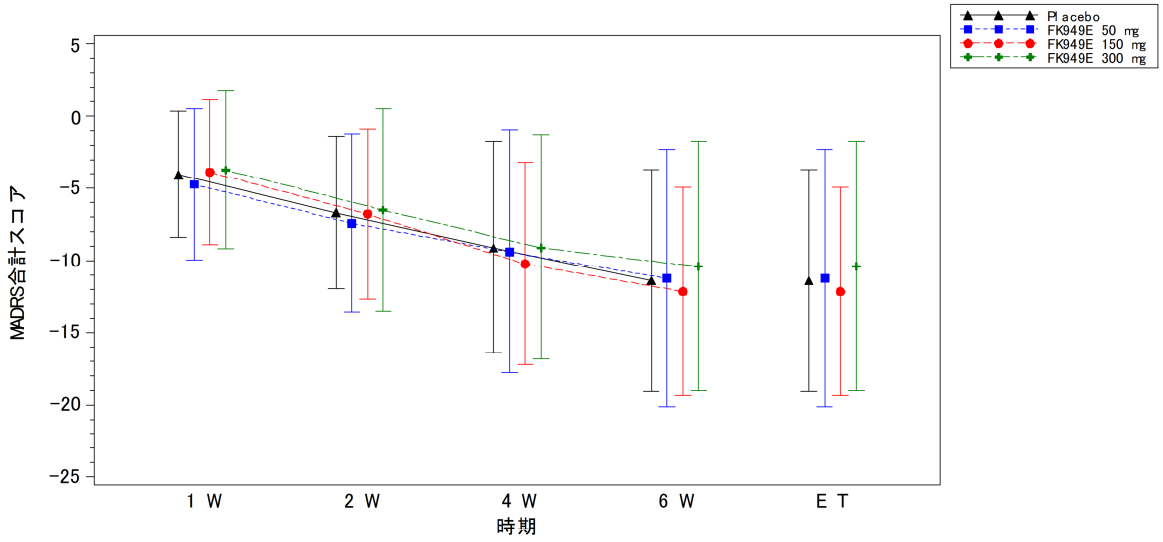
2.7.6.17.5.2.1 MADRS

MADRS 合計スコアの平均値（SD）（FAS, LOCF）は，ベースライン（0 週）でプラセボ群 28.5（5.1），FK949E 50 mg 群 28.7（5.9），FK949E 150 mg 群 29.0（5.4），FK949E 300 mg 群 29.3（5.4）であり，いずれの投与群も時期を追うごとに漸減した。治療期間最終時の MADRS 合計スコアの平均値（SD）

は, プラセボ群 17.1 (8.3), FK949E 50 mg 群 17.5 (9.3), FK949E 150 mg 群 16.9 (7.8), FK949E 300 mg 群 18.9 (9.4) であった。

MADRS 合計スコアのベースライン (0 週) からの変化量 (FAS, LOCF) の推移を図 2.7.6.17-2 に示した。いずれの投与群も時期を追うごとに漸減し, 治療期間最終時の変化量は, プラセボ群 −11.4 (7.7), FK949E 50 mg 群−11.2 (8.9), FK949E 150 mg 群−12.1 (7.2), FK949E 300 mg 群−10.4 (8.6) であった。6 週時の評価 (OC) を用いた解析でも同様の結果であった。

図 2.7.6.17-2　　MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (SD) (FAS, LOCF)



症例数					
Placebo	44	44	44	44	44
FK949E 50 mg	44	44	44	44	44
FK949E 150 mg	41	41	41	41	41
FK949E 300 mg	43	43	43	43	43

ET：治療期間最終時

Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Figure 12.3.2.1.2.1

MADRS 合計スコアがベースライン (0 週) に比べて 50%以上改善した症例を MADRS 反応例と定義した。MADRS 反応例の割合は, いずれの投与群も時期を追うごとに漸増した。治療期間最終時の MADRS 反応例の割合は, 各群とも同程度であり, プラセボ群 36.4% (16/44 例), FK949E 50 mg 群 38.6% (17/44 例), FK949E 150 mg 群 34.1% (14/41 例), FK949E 300 mg 群 34.9% (15/43 例) であった。6 週時の評価 (OC) を用いた解析でも同様の結果であった。

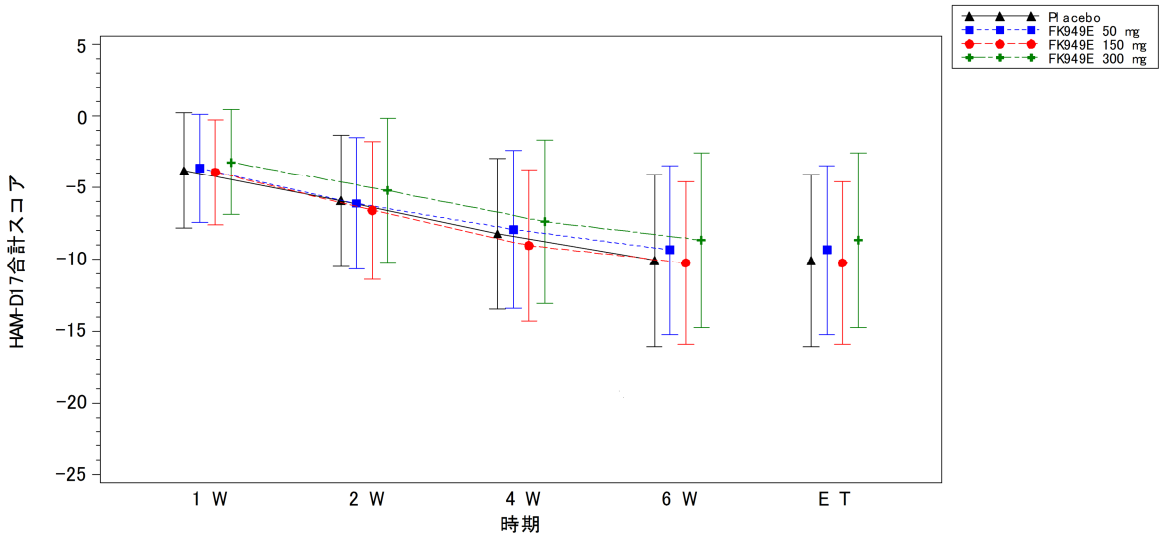
MADRS 合計スコアが 8 以下である症例を MADRS 寛解例と定義した。MADRS 寛解例の割合は, いずれの投与群も時期を追うごとに漸増する傾向がみられ, 治療期間最終時にはプラセボ群 13.6% (6/44 例), FK949E 50 mg 群 22.7% (10/44 例), FK949E 150 mg 群 12.2% (5/41 例), FK949E 300 mg 群 14.0% (6/43 例) であった。6 週時の評価 (OC) を用いた解析でも同様の結果であった。

2.7.6.17.5.2.2 HAM-D_{17}

HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）（FAS, LOCF）は，ベースライン（0 週）でプラセボ群 22.6（2.3），FK949E 50 mg 群 22.6（2.4），FK949E 150 mg 群 23.3（3.0），FK949E 300 mg 群 22.9（2.5）であり，いずれの投与群も時期を追うごとに漸減した。治療期間最終時の HAM-D_{17} 合計スコアの平均値（SD）は，プラセボ群 12.5（6.2），FK949E 50 mg 群 13.3（6.6），FK949E 150 mg 群 13.1（6.0），FK949E 300 mg 群 14.2（6.7）であった。

HAM-D_{17} 合計スコアのベースライン（0 週）からの変化量（FAS, LOCF）の推移を図 2.7.6.17-3 に示した。いずれの投与群も時期を追うごとに漸減し，治療期間最終時の変化量は，プラセボ群 −10.1（6.0），FK949E 50 mg 群−9.3（5.9），FK949E 150 mg 群−10.2（5.7），FK949E 300 mg 群−8.7（6.1）であった。6 週時の評価（OC）を用いた解析でも同様の結果であった。

図 2.7.6.17-3　　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）（FAS, LOCF）



症例数					
Placebo	44	44	44	44	44
FK949E 50 mg	44	44	44	44	44
FK949E 150 mg	41	41	41	41	41
FK949E 300 mg	43	43	43	43	43

ET：治療期間最終時

Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Figure 12.3.2.2.2.1

HAM-D_{17} 合計スコアがベースライン（0 週）に比べて 50%以上改善した症例を HAM-D_{17} 反応例と定義した。HAM-D_{17} 反応例の割合は，いずれの投与群も時期を追うごとに漸増した。治療期間最終時の HAM-D_{17} 反応例の割合は，各群とも同程度であり，プラセボ群 40.9%（18/44 例），FK949E 50 mg 群 38.6%（17/44 例），FK949E 150 mg 群 39.0%（16/41 例），FK949E 300 mg 群 34.9%（15/43 例）であった。6 週時の評価（OC）を用いた解析でも同様の結果であった。

HAM-D_{17} 合計スコアが 7 以下である症例の割合を集計した。その割合はいずれの投与群も時期を追うごとに漸増し，治療期間最終時はプラセボ群 22.7%（10/44 例），FK949E 50 mg 群 27.3%（12/44

例），FK949E 150 mg 群 17.1%（7/41 例），FK949E 300 mg 群 16.3%（7/43 例）であった。6 週時の評価（OC）を用いた解析でも同様の結果であった。

2.7.6.17.5.2.3 CGI-I

CGI-I は 1（著明改善）から 7（著明悪化）の 7 段階で評価され，1（著明改善）又は 2（中等度改善）と判定された症例を改善例と定義した。CGI-I 改善例の割合は，いずれの投与群も時期を追うごとに漸増し，治療期間最終時はプラセボ群 54.5%（24/44 例），FK949E 50 mg 群 50.0%（22/44 例），FK949E 150 mg 群 53.7%（22/41 例），FK949E 300 mg 群 37.2%（16/43 例）であった。他の投与群に比べて FK949E 300 mg 群で低かった。

2.7.6.17.5.2.4 SF-36

一般的な QOL の評価尺度として，36 項目の質問事項を基に 8 つの尺度について，それぞれ 0～100 点でスコア化した。各尺度のベースライン（0 週）からの変化量（治療期間最終時）については，心の健康を除き，FK949E 各群とプラセボ群との間で明らかな差はみられなかった。心の健康ではプラセボ群の平均値（2.5）に比べて FK949E 各群の平均値（7.5～9.7）が大きい傾向がみられた。

2.7.6.17.5.2.5 PSQI

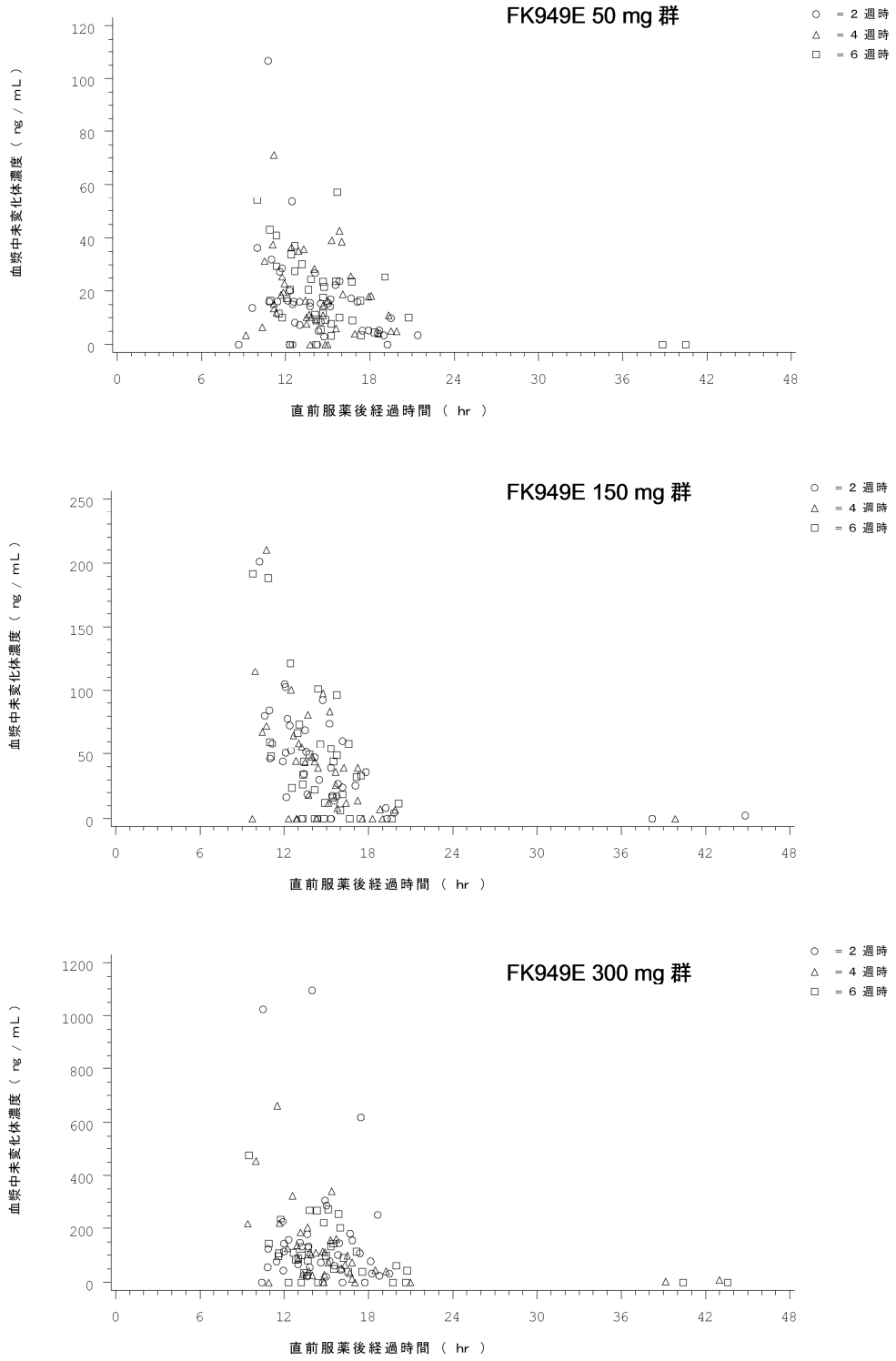
睡眠に関する質問票を基に 7 項目（睡眠の質，入眠時間，睡眠時間，睡眠効率，睡眠困難，眠剤の使用，日中覚醒困難）についてスコア化し，その合計を総合得点とした。ベースライン（0 週）からの変化量の平均値（SD）は，治療期間最終時でプラセボ群−1.1（2.9），FK949E 50 mg 群−1.8（2.7），FK949E 150 mg 群−1.5（2.7），FK949E 300 mg 群−1.8（3.0）であった。いずれの投与群もベースライン（0 週）から総合得点が減少した。また，総合得点の減少量は，プラセボ群に比べて FK949E 各群で大きい傾向がみられた。

2.7.6.17.6 薬物動態

2.7.6.17.6.1 血漿中未変化体及び代謝物の濃度

FK949E 各群の血漿中未変化体濃度の散布図を図 2.7.6.17-4 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，採血時期（2 週，4 週，6 週）で分布が異なる傾向はみられなかった。血漿中未変化体濃度は投与量の増加に伴い上昇した。代謝物（M1，M2，M4，M5）についても同様の結果であった。

図 2.7.6.17-4　　FK949E 投与群の血漿中未変化体濃度の散布図（PKAS）



直前服薬後経過時間が 48 時間までのデータ。定量下限値：2.5 ng/mL

Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Figure 12.4.1.1

2.7.6.17.6.2 血漿中濃度-QTcF 解析

血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4，M5）の 6 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。血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4，M5）のそれぞれの結果を表 2.7.6.17-8 に示した。いずれの測定対象も，ΔQTcF 間隔に対する線形回帰の傾きは負であった。また，血漿中 M1 濃度のみ，ΔQTcF 間隔に対する有意な影響が認められた。血漿中未変化体及びその他の代謝物では有意ではなかった。

表 2.7.6.17-8　　血漿中濃度-QTcF 解析

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)	144 (144)	−0.0126	(−0.0459, 0.0208)	0.458
	血漿中 M1 濃度 (ng/mL)	144 (144)	−0.815	(−1.53, −0.0991)	0.026
	血漿中 M2 濃度 (ng/mL)	144 (144)	−0.377	(−1.10, 0.343)	0.302
	血漿中 M4 濃度 (ng/mL)	144 (144)	−0.0170	(−0.0474, 0.0134)	0.270
	血漿中 M5 濃度 (ng/mL)	144 (144)	−0.0391	(−0.0808, 0.00261)	0.066

Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Table 12.4.1.1，Table 12.4.1.2，Table 12.4.1.3，Table 12.4.1.4，Table 12.4.1.5

2.7.6.17.7 安全性

2.7.6.17.7.1 有害事象

有害事象の要約

各群の有害事象の発現状況を表 2.7.6.17-9 に示した。有害事象の発現率はプラセボ群 56.8%（25/44 例），FK949E 50 mg 群 75.0%（33/44 例），FK949E 150 mg 群 85.4%（35/41 例），FK949E 300 mg 群 81.4%（35/43 例）であり，プラセボ群に比べて FK949E 各群の発現率が高かった。副作用の発現率も同様であり，プラセボ群 47.7%（21/44 例），FK949E 50 mg 群 54.5%（24/44 例），FK949E 150 mg 群 70.7%（29/41 例），FK949E 300 mg 群 72.1%（31/43 例）であった。重篤な有害事象は FK949E 50 mg 群及び FK949E 300 mg 群に各 1 例（2.3%）発現した。死亡例はなかった。中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群 4.5%（2/44 例），FK949E 50 mg 群 4.5%（2/44 例），FK949E 150 mg 群 14.6%（6/41 例），FK949E 300 mg 群 9.3%（4/43 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 FK949E 300 mg 群に発現した急性肝炎の 1 件であった。

表 2.7.6.17-9　　有害事象の要約

	プラセボ群 (n=44)		FK949E 50 mg 群 (n=44)		FK949E 150 mg 群 (n=41)		FK949E 300 mg 群 (n=43)		合計 (n=172)	
	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数	例数 [a]	件数
有害事象	25 (56.8%)	48	33 (75.0%)	67	35 (85.4%)	87	35 (81.4%)	109	128 (74.4%)	311
副作用	21 (47.7%)	33	24 (54.5%)	52	29 (70.7%)	68	31 (72.1%)	90	105 (61.0%)	243
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (2.3%)	1	0	0	1 (2.3%)	1	2 (1.2%)	2
重篤な副作用	0	0	1 (2.3%)	1	0	0	1 (2.3%)	1	2 (1.2%)	2
中止に至った有害事象	2 (4.5%)	4	2 (4.5%)	3	6 (14.6%)	11	4 (9.3%)	4	14 (8.1%)	22
中止に至った副作用	1 (2.3%)	3	2 (4.5%)	3	6 (14.6%)	11	2 (4.7%)	2	11 (6.4%)	19

a：発現例数（発現率）

Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Table 12.6.1.1

いずれかの投与群で 5%以上の症例に発現した有害事象を表 2.7.6.17-10 に示した。各群の合計で最も多く発現した有害事象は傾眠であり，次いで口渇であった。これらの有害事象の発現率は，傾眠がプラセボ群 13.6%，FK949E 50 mg 群 20.5%，FK949E 150 mg 群 31.7%，FK949E 300 mg 群 39.5%，口渇がプラセボ群 4.5%，FK949E 50 mg 群 11.4%，FK949E 150 mg 群 12.2%，FK949E 300 mg 群 20.9%であり，いずれも用量増加に伴って発現率が増加した。このほかに，いずれかの群で 10%以上の症例に発現した有害事象は，鼻咽頭炎，血中トリグリセリド増加，浮動性めまい，頭痛であった。いずれかの投与群で 5%以上の症例に発現した有害事象は，全体的にプラセボ群に比べ FK949E 各群で発現率が高い傾向がみられたが，咽頭炎はプラセボ群の発現率が高かった。倦怠感，鼻咽頭炎，浮動性めまい，体位性めまいについては，いずれも用量増加に伴って発現率が増加する傾向がみられた。

表 2.7.6.17-10　いずれかの投与群で 5%以上の症例に発現した有害事象

MedDRA/J version 14.1 **器官別大分類** 基本語	プラセボ群 (n=44)	FK949E 50 mg 群 (n=44)	FK949E 150 mg 群 (n=41)	FK949E 300 mg 群 (n=43)	合計 (n=172)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (9.1%)	6 (13.6%)	5 (12.2%)	10 (23.3%)	25 (14.5%)
倦怠感	0	1 (2.3%)	1 (2.4%)	3 (7.0%)	5 (2.9%)
口渇	2 (4.5%)	5 (11.4%)	5 (12.2%)	9 (20.9%)	21 (12.2%)
感染症および寄生虫症	7 (15.9%)	5 (11.4%)	6 (14.6%)	7 (16.3%)	25 (14.5%)
鼻咽頭炎	3 (6.8%)	3 (6.8%)	6 (14.6%)	6 (14.0%)	18 (10.5%)
咽頭炎	3 (6.8%)	1 (2.3%)	0	0	4 (2.3%)
臨床検査	7 (15.9%)	14 (31.8%)	18 (43.9%)	17 (39.5%)	56 (32.6%)
血中コレステロール増加	0	0	3 (7.3%)	2 (4.7%)	5 (2.9%)
血中プロラクチン増加	3 (6.8%)	1 (2.3%)	4 (9.8%)	2 (4.7%)	10 (5.8%)
血中トリグリセリド増加	2 (4.5%)	6 (13.6%)	4 (9.8%)	5 (11.6%)	17 (9.9%)
体重増加	0	2 (4.5%)	3 (7.3%)	2 (4.7%)	7 (4.1%)
代謝および栄養障害	0	1 (2.3%)	5 (12.2%)	1 (2.3%)	7 (4.1%)
食欲亢進	0	1 (2.3%)	3 (7.3%)	0	4 (2.3%)
神経系障害	12 (27.3%)	16 (36.4%)	19 (46.3%)	18 (41.9%)	65 (37.8%)
浮動性めまい	0	0	3 (7.3%)	6 (14.0%)	9 (5.2%)
体位性めまい	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.9%)	4 (9.3%)	8 (4.7%)
頭痛	3 (6.8%)	5 (11.4%)	1 (2.4%)	1 (2.3%)	10 (5.8%)
傾眠	6 (13.6%)	9 (20.5%)	13 (31.7%)	17 (39.5%)	45 (26.2%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Table 12.6.1.12

いずれかの投与群で 5%以上の症例に発現した副作用を表 2.7.6.17-11 に示した。各群の合計で最も多く発現した有害事象は傾眠，次いで口渇であり，有害事象とほぼ同様の発現状況であった。

表 2.7.6.17-11　いずれかの投与群で 5%以上の症例に発現した副作用

MedDRA/J version 14.1 **器官別大分類** 基本語	プラセボ群 (n=44)	FK949E 50 mg 群 (n=44)	FK949E 150 mg 群 (n=41)	FK949E 300 mg 群 (n=43)	合計 (n=172)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (9.1%)	6 (13.6%)	5 (12.2%)	10 (23.3%)	25 (14.5%)
倦怠感	0	1 (2.3%)	1 (2.4%)	3 (7.0%)	5 (2.9%)
口渇	2 (4.5%)	5 (11.4%)	5 (12.2%)	9 (20.9%)	21 (12.2%)
臨床検査	6 (13.6%)	9 (20.5%)	14 (34.1%)	14 (32.6%)	43 (25.0%)
血中コレステロール増加	0	0	3 (7.3%)	2 (4.7%)	5 (2.9%)
血中プロラクチン増加	3 (6.8%)	1 (2.3%)	4 (9.8%)	2 (4.7%)	10 (5.8%)
血中トリグリセリド増加	0	3 (6.8%)	2 (4.9%)	3 (7.0%)	8 (4.7%)
体重増加	0	2 (4.5%)	3 (7.3%)	2 (4.7%)	7 (4.1%)
代謝および栄養障害	0	1 (2.3%)	5 (12.2%)	1 (2.3%)	7 (4.1%)
食欲亢進	0	1 (2.3%)	3 (7.3%)	0	4 (2.3%)
神経系障害	11 (25.0%)	14 (31.8%)	19 (46.3%)	18 (41.9%)	62 (36.0%)
浮動性めまい	0	0	3 (7.3%)	6 (14.0%)	9 (5.2%)
体位性めまい	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.9%)	4 (9.3%)	8 (4.7%)
頭痛	2 (4.5%)	5 (11.4%)	1 (2.4%)	1 (2.3%)	9 (5.2%)
傾眠	6 (13.6%)	9 (20.5%)	13 (31.7%)	17 (39.5%)	45 (26.2%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Table 12.6.1.13

有害事象の初回発現時期を表 2.7.6.17-12 に示した。いずれの投与群でも 28 日目までに多くの有害事象が発現しており，43 日以降にも有害事象の発現がみられた（各群 7.1%～22.5%）。1～7 日目の発現率については，プラセボ群 11.4%，FK949E 50 mg 群 20.5%，FK949E 150 mg 群 29.3%，FK949E 300 mg 群 44.2%であり，用量増加に伴って発現率が増加した。なお，発現率の高い傾眠及び口渇については，その多くが投与初期に発現した。

表 2.7.6.17-12　有害事象の初回発現時期

投与群		初回発現日（日）					
		全期間	1～7	8～14	15～28	29～42	43≤
プラセボ群	評価例数	44	44	44	43	43	42
	発現例数	25 (56.8%)	5 (11.4%)	8 (18.2%)	6 (14.0%)	3 (7.0%)	3 (7.1%)
FK949E 50 mg 群	評価例数	44	44	42	42	42	40
	発現例数	33 (75.0%)	9 (20.5%)	9 (21.4%)	6 (14.3%)	0	9 (22.5%)
FK949E 150 mg 群	評価例数	41	41	41	40	36	34
	発現例数	35 (85.4%)	12 (29.3%)	6 (14.6%)	10 (25.0%)	4 (11.1%)	3 (8.8%)
FK949E 300 mg 群	評価例数	43	43	42	41	38	36
	発現例数	35 (81.4%)	19 (44.2%)	7 (16.7%)	4 (9.8%)	0	5 (13.9%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Table 12.6.1.14

重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.17-13 に示した。治療期間から後観察期間までの間に FK949E 50 mg 群及び FK949E 300 mg 群の各 1 例にそれぞれ部分発作及び急性肝炎が発現した。急性肝炎は回復し，部分発作は未回復であるが追跡不要と判断された。

急性肝炎（医師記載用語 : 急性肝炎）の発現例（FK949E 300 mg 群）では，2012 年 8 月 11 日（26 日目）に 38.8℃ の発熱，悪寒があり，2012 年 8 月 16 日（31 日目）の検査結果で AST 699 U/L，ALT 1705 U/L，総ビリルビン 3.1 mg/dL と，著明（重度）な肝機能異常が認められ，2012 年 8 月 17 日（32 日目）に「肝炎」と診断された。2012 年 8 月 17 日（32 日目）に入院し中止となった。入院加療の結果，検査値が改善し退院となった。2012 年 10 月 5 日（最終観察 42 日後）に追跡調査のため来院し，肝機能検査値の回復が確認された。治験薬との関連性については，薬剤性肝炎を疑うのが妥当であり，被疑薬は治験薬と併用抗うつ薬であるエスシタロプラムシュウ酸塩と考えられ，多分（おそらく）関連ありと判定された。

部分発作［医師記載用語 : 部分発作（疑い）］の発現例（FK949E 50 mg 群）では，2013 年 8 月 24 日（58 日目，最終観察日）に後観察期間の診察が行われ，診察中に急に両腕を震わせ，5 分程度発作が持続したが無処置で症状消失した。診察終了後にも再度同様の発作があったが無処置で消失し，後観察期間終了時点では回復と判断された。その後も同様の発作が何回かあり，いずれも無処置で回復した。脳 MRI 及び MRA 検査や脳波検査を実施したが，異常所見を認めなかった。治験担当医師により，2013 年 8 月 24 日（最終観察日）に発現した症状及びそれ以降の症状は一連の事象と判断された。当該実施医療機関の初診前（大うつ病性障害の治療開始前）に症状があったこと，治験薬投与終了後 9 日経過した後に発現していることから，治験薬との関連性は否定で

きると判断された。転帰は未回復であるが，治験薬との関連性は否定できるものであり，今後の通院でフォロー可能であるため治験としてこれ以上の追跡は不要と判断された。

表 2.7.6.17-13　重篤な有害事象

症例番号	性別 年齢	投与群	治験薬の投与期間	有害事象名 [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
P50303	女性 28 歳	FK949E 300 mg 群	治療期間：2012-07-17～2012-08-12	急性肝炎	2012-08-11 (26)	-- [c]	重度	入院・入院期間の延長が必要	多分（おそらく）関連あり	中止	薬剤治療	軽快 [c]
P50607	女性 34 歳	FK949E 50 mg 群	治療期間：2013-06-28～2013-08-09 漸減期間：2013-08-09～2013-08-15	部分発作	2013-08-24 (58)	2013-08-24 (58) [d]	中等度	その他の医学的に重要な状態	関連あるかもしれない [d]	該当せず	なし	回復 [d]

a：MedDRA/J version 14.1
b：治療期間用治験薬の初回服薬日からの日数
c：回復日：2012 年 10 月 5 日
d : 2013 年 8 月 24 日に発現した 1 日の症状及びそれ以降の症状も含めて一連の事象と変更された。2013 年 10 月 3 日時点の転帰は「未回復」，治験薬との関連性は「否定できる」とされた。
Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Appendix 13.2.4.1.1，Appendix 13.2.5.1，Appendix 13.2.7.1

治験終了後に発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.17-14 に示した。FK949E 300 mg 群の 1 例で胃腸障害（医師記載用語：胃腸症状）が発現した。前観察期間に生じた有害事象（肝機能障害）のため 2012 年 8 月 3 日（4 日目，最終観察日）に治験薬投与が中止された。併用抗うつ薬の塩酸セルトラリンも中止され，エスシタロプラムシュウ酸塩（10 mg/日）が処方された。2012 年 8 月 4 日（最終観察 1 日後）に嘔気，嘔吐等の胃腸症状が発現し，食事摂取が困難な状況のため 2012 年 8 月 6 日（最終観察 3 日後）に任意入院となった。エスシタロプラムシュウ酸塩（10 mg/日）の服用は中止され，入院加療の結果，嘔気・嘔吐が消失し経口摂取良好であることから，2012 年 10 月 12 日（最終観察 70 日後）をもって回復と判断された。治験薬との関連性については，2012 年 8 月 3 日（最終観察日）に被験者が来院した際，特に治験参加当初から目立った変化等はなく，同日より投与開始となったエスシタロプラムシュウ酸塩による発現の可能性があると考えられ，否定された。

これらの重篤な有害事象の叙述を CL-0005 総括報告書（5.3.5.4-1）別添 1 に示した。

表 2.7.6.17-14　治験終了後に発現した重篤な有害事象

症例番号	性別 年齢	投与群	治験薬の投与期間	有害事象名 [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
P53001	男性 58 歳	FK949E 300 mg 群	治療期間：2012-07-31～2012-08-02	胃腸障害	2012-08-04 (5)	2012-10-12 (74)	判定なし	入院・入院期間の延長が必要	否定できる	該当せず	薬剤治療 [c]	回復

a：MedDRA/J version 14.1
b：治療期間用治験薬の初回服薬日からの日数
c：プリンペラン，ガスター，オメプラゾール，ビーフリード，デパスが投与された。
Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Appendix 13.2.4.1.1，Appendix 13.2.5.1，重篤な有害事象報告書

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 2.7.6.17-15 に示した。試験全体で 14 例（8.1%）に発現し，プラセボ群 2 例（4.5%），FK949E 50 mg 群 2 例（4.5%），FK949E 150 mg 群 6 例（14.6%），FK949E 300 mg 群 4 例（9.3%）であった。最も多かったのは傾眠（5 例）であり，すべて FK949E 150 mg 群であった。大うつ病（4 例）については，プラセボ群 2 例，FK949E 50 mg 群及び FK949E 300 mg 群の各 1 例に発現した。その他の有害事象の発現例は各 1 例であった。

表 2.7.6.17-15　投与中止に至った有害事象

MedDRA/J version 14.1 **器官別大分類** 基本語	プラセボ群 (n=44)	FK949E 50 mg 群 (n=44)	FK949E 150 mg 群 (n=41)	FK949E 300 mg 群 (n=43)	合計 (n=172)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3%)	0	1 (2.4%)	0	2 (1.2%)
熱感	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.6%)
倦怠感	0	0	1 (2.4%)	0	1 (0.6%)
口渇	0	0	1 (2.4%)	0	1 (0.6%)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.6%)
急性肝炎	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.6%)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.6%)
熱中症	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.6%)
臨床検査	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.6%)
肝機能検査異常	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.4%)	0	1 (0.6%)
食欲亢進	0	0	1 (2.4%)	0	1 (0.6%)
神経系障害	1 (2.3%)	1 (2.3%)	6 (14.6%)	0	8 (4.7%)
浮動性めまい	0	0	1 (2.4%)	0	1 (0.6%)
体位性めまい	0	0	1 (2.4%)	0	1 (0.6%)
頭痛	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.6%)
感覚鈍麻	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.6%)
鎮静	0	0	1 (2.4%)	0	1 (0.6%)
傾眠	0	0	5 (12.2%)	0	5 (2.9%)
精神障害	2 (4.5%)	2 (4.5%)	0	1 (2.3%)	5 (2.9%)
躁病	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.6%)
大うつ病	2 (4.5%)	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	4 (2.3%)

発現例数（発現率）

Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Table 12.6.1.9

2.7.6.17.7.2 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, いずれかの投与群で 5%以上の症例に発現した有害事象として血中コレステロール増加, 血中プロラクチン増加，血中トリグリセリド増加があり，これらの検査項目の平均値の推移をみると，総コレステロール及びトリグリセリドでは，プラセボ群に比べて FK949E 各群では増加方向の変動がみられた。治療期最終時のベースライン（0 週）からの変化量は，トリグリセリドではプラセボ群の 5.5 mg/dL に対し, 50 mg 群 26.6 mg/dL, 150 mg 群 54.3 mg/dL, 300 mg 群 49.9 mg/dL

であり，総コレステロールではプラセボ群の −1.4 mg/dL に対し，50 mg 群 8.0 mg/dL，150 mg 群 11.6 mg/dL，300mg 群 9.3 mg/dL 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。尿検査では, 尿蛋白でベースライン（0 週）から 2 段階以上悪化した症例がみられ, FK949E 50 mg 群 2 例及び FK949E 300 mg 群 2 例であった。尿糖及び尿ウロビリノーゲンでは 2 段階以上悪化した症例はなかった。

2.7.6.17.7.3 バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数について，各評価時期のベースライン（0 週）からの変化量を表 2.7.6.17-16 に示した。収縮期血圧及び拡張期血圧については，治療期間中の明らかな変動はなかった。脈拍数については，FK949E 150 mg 群及び FK949E 300 mg 群で増加する傾向がみられた。

表 2.7.6.17-16　バイタルサインのベースライン（0 週）からの変化量

項目	評価時期	プラセボ群			FK949E 50 mg 群			FK949E 150 mg 群			FK949E 300 mg 群		
		n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD
収縮期血圧（mmHg）	1 週	44	−0.7	8.7	44	−0.4	8.2	41	−1.0	9.7	43	−1.9	8.9
	2 週	44	−0.8	9.8	42	−0.7	9.1	39	−2.2	10.4	41	−1.0	7.6
	4 週	43	−2.2	10.4	42	−0.3	6.4	36	−4.1	8.6	38	−0.8	9.2
	6 週	42	−3.8	9.6	39	−1.8	8.7	33	−0.8	8.4	36	−2.5	9.7
	治療期間最終時	44	−3.7	9.5	44	−1.2	8.6	41	−1.1	8.1	43	−1.9	9.9
	漸減期間	41	−2.9	8.8	39	−0.6	9.1	33	−1.4	7.2	36	−1.0	8.4
拡張期血圧（mmHg）	1 週	44	0.6	7.6	44	−2.5	9.5	41	0.4	9.5	43	−1.2	6.7
	2 週	44	−0.7	6.7	42	−0.7	7.7	39	0.5	6.9	41	−1.9	6.5
	4 週	43	−2.3	7.4	42	−0.3	7.7	36	−0.3	8.7	38	−1.7	6.6
	6 週	42	−0.9	6.8	39	−3.3	9.5	33	0.5	7.0	36	−2.2	9.5
	治療期間最終時	44	−1.0	6.6	44	−2.8	9.2	41	0.1	6.7	43	−2.0	9.1
	漸減期間	41	−2.0	7.6	39	−1.1	8.5	33	−0.8	7.5	36	−0.7	7.2
脈拍数（/分）	1 週	44	0.8	9.1	44	4.0	9.3	41	7.2	8.9	43	6.6	12.6
	2 週	44	1.5	10.5	42	1.6	9.2	39	4.9	9.7	41	6.6	10.5
	4 週	43	−0.5	9.5	42	1.7	9.3	36	2.3	9.2	38	6.0	9.9
	6 週	42	1.1	9.0	39	−0.7	8.5	33	5.2	12.4	36	9.6	8.9
	治療期間最終時	44	0.5	9.1	44	0.1	8.4	41	5.0	11.7	43	7.7	11.1
	漸減期間	41	0.6	9.8	39	−0.3	10.5	33	5.2	13.6	36	5.9	8.8

Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Table 12.6.3.1

2.7.6.17.7.4 心電図所見

12 誘導心電図

臨床的に重要な異常は，FK949E 50 mg 群及び FK949E 150 mg 群で各 1 例にみられた。いずれの症例も治療期間最終時（6 週）に洞頻脈の所見がみられたが, 1 週間後の再検査では正常となった。ベースラインにおいて「正常」であった症例のうち，治験薬投与後（治療期間最終時）に新たに

「臨床的に重要でない異常」となったのは, プラセボ群 0 例, FK949E 50 mg 群 4 例, FK949E 150 mg 群 3 例，FK949E 300 mg 群 3 例であった。

QT/QTc 評価

QT/QTc 間隔について，ベースラインからの変化量を表 2.7.6.17-17 に示した。治療期間最終時の QTc（Fridericia）の変化量の平均値（SD）は，プラセボ群 3.1（11.3）msec，FK949E 50 mg 群 1.5（12.4）msec，FK949E 150 mg 群 0.6（13.5）msec，FK949E 300 mg 群 0.7（13.7）msec であった。プラセボ群に比べて FK949E 各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て FK949E 各群の変化量が大きかった。

表 2.7.6.17-17　QT/QTc のベースライン（0 週）からの変化量

項目	評価時期	プラセボ群			FK949E 50 mg 群			FK949E 150 mg 群			FK949E 300 mg 群		
		n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD
QT（msec）	6 週	42	2.8	18.9	39	−0.5	15.6	33	−4.1	17.6	36	−11.8	21.6
	治療期間最終時	44	3.2	18.5	44	−1.7	15.7	39	−4.5	20.2	42	−10.9	22.2
QTc (Bazett) (msec)	6 週	42	3.3	14.7	39	3.8	12.6	33	4.2	16.0	36	7.9	15.9
	治療期間最終時	44	3.1	14.5	44	3.1	14.5	39	3.4	16.0	42	7.0	15.3
QTc (Fridericia) (msec)	6 週	42	3.1	11.5	39	2.3	10.9	33	1.2	11.7	36	1.0	14.4
	治療期間最終時	44	3.1	11.3	44	1.5	12.4	39	0.6	13.5	42	0.7	13.7
QTc (Framingham) (msec)	6 週	42	2.7	10.7	39	2.6	10.1	33	1.1	11.1	36	1.3	13.6
	治療期間最終時	44	2.7	10.5	44	1.8	11.7	39	0.6	12.9	42	0.9	13.0

Source：CL-0005（5.3.5.4-1）Table 12.6.5.1

QTc（Fridericia）の実測値について，各測定時点で 3 回測定したうちの最大値は，治験薬投与前（−4 週及び 0 週）を含むすべての評価時期で 450 msec 以下の症例がほとんどであり，480 msec を超える症例はなかった。なお，各測定時点で 3 回測定した平均値では 450 msec を超える症例はなかった。QTc（Framingham）の分布も同様の結果であった。QTc（Bazett）では，450<〜≤480 msec の症例の割合が 0 週でプラセボ群 20.5%, FK949E 50 mg 群 15.9%, FK949E 150 mg 群 12.2%, FK949E 300 mg 群 9.3%であり，治療期間最終時ではプラセボ群 15.9%，FK949E 50 mg 群 13.6%，FK949E 150 mg 群 12.8%，FK949E 300 mg 群 21.4%であった。

QTc（Fridericia）のベースライン（3 回測定の平均値）からの各時点（3 回測定の最大値）の変化量の分布は，いずれの投与群でも変化量が 30 msec 以下の症例がほとんどであり，60 msec を超える症例はみられなかった。30<〜≤60 msec の症例の割合は, 治療期間最終時でプラセボ群 4.5%, FK949E 50 mg 群 4.5%，FK949E 150 mg 群 5.1%，FK949E 300 mg 群 9.5%であった。QTc（Bazett）及び QTc（Framingham）の分布も同様の結果であった。

2.7.6.17.7.5 安全性に関連する他の観察項目

DIEPSS

薬原性錐体外路症状について DIEPSS を用いて評価した。8 つの個別症状項目と概括重症度について調査した。合計スコア（概括重症度以外の 8 項目の合計），パーキンソニズム（歩行，動作緩慢，流涎，筋強剛，振戦の 5 項目の合計），アカシジア，ジストニア，ジスキネジア，概括重症度について，いずれの投与群もベースライン（0 週）でスコア 0 の症例がほとんどであり，治療期間最終時でほとんど変化がなく，ベースライン（0 週）からの変化量（治療期間最終時）はプラセボ群と FK949E 各群を比べても大きな違いはなかった。

体重

治療期間最終時のベースライン（0 週）からの変化量の平均値（SD）は，プラセボ群では −0.32 (1.45) kg であった。一方, FK949E 各群では, FK949E 50 mg 群 0.94 (1.66) kg, FK949E 150 mg 群 1.31（1.98）kg，FK949E 300 mg 群 1.72（1.97）kg と若干増加する傾向がみられた。

C-SSRS

自殺のリスクについて C-SSRS を用いて評価した。ベースラインにおいて自殺念慮「なし」であった症例のうち，治験薬投与後に自殺念慮「あり」となった症例は，自殺念慮（1.死んでしまいたいという願望）でプラセボ群 3 例（10.3%），FK949E 50 mg 群 1 例（3.1%），FK949E 150 mg 群 0 例，FK949E 300 mg 群 2 例（5.6%）であった。自殺念慮（2.積極的な自殺念慮-具体性なし）では，すべての投与群で 0 例であった。なお，自殺念慮（3.積極的な自殺念慮-自殺方法の考えあり（計画はなし），実行する意思なし）で，ベースライン及び治療期間最終時ともに「あり」の症例がプラセボ群に 1 例みられた。

試験期間中にいずれの投与群でも自殺行動は認めなかった。自傷行動については，ベースラインにおいて「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」の症例は FK949E 150 mg 群の 1 例であったが，6 週及び治療期間最終時は「なし」であった。

2.7.6.17.8 結論

- 治療期間最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目とした。FK949E 各群とプラセボ群との調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）は，FK949E 50 mg 群 0.2（−3.1, 3.6），FK949E 150 mg 群−0.6（−4.0, 2.8），FK949E 300 mg 群 1.3（−2.1, 4.6）であり，FK949E 各群のいずれもプラセボ群と比べて統計的な有意差はなかった。副次評価項目である MADRS 合計スコア，HAM-D_{17} 合計スコア及び CGI-I についても同様の結果であった。
- 各症例の血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4，M5）の濃度については，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，採血時期（2 週，4 週，6 週）で分布が異なる傾向はみられなかった。

- 有害事象の発現率はプラセボ群 56.8%（25/44 例），FK949E 50 mg 群 75.0%（33/44 例），FK949E 150 mg 群 85.4%（35/41 例），FK949E 300 mg 群 81.4%（35/43 例）であり，プラセボ群に比べて FK949E 各群の発現率が高かった。副作用の発現率も同様であった。死亡例はなく，重篤な有害事象は FK949E 50 mg 群及び FK949E 300 mg 群に各 1 例（それぞれ部分発作及び急性肝炎）発現した。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 FK949E 300 mg 群に発現した急性肝炎の 1 件であった。各群全体で最も多く発現した有害事象は傾眠であり，次いで口渇であった。これらの有害事象の発現率は，いずれも用量増加に伴って発現率が増加した。
- 臨床検査値については，総コレステロール及びトリグリセリドで，プラセボ群に比べて FK949E 各群では増加方向の変動がみられ，尿蛋白でベースライン（0 週）から 2 段階以上悪化した症例がみられた。脈拍数において FK949E 150 mg 群及び FK949E 300 mg 群で増加する傾向がみられた。12 誘導心電図で臨床的に重要な異常がみられたが，再検査では正常となった。QT/QTc 評価においては，特に大きな問題となる傾向は認められなかった。体重について FK949E 各群で若干増加する傾向がみられた。
- 傾眠や口渇をはじめとする有害事象や各種検査の異常がみられたが，これらの安全性プロフィールは，国内で実施された第 I 相試験や海外の臨床試験又はクエチアピン即放錠でこれまでに認められているものであり，忍容可能な内容であると考えられた。