

## 再審査報告書

令和4年9月6日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	① ビプレッソ徐放錠 50 mg ② ビプレッソ徐放錠 150 mg
有効成分名	クエチアピンフマル酸塩
申請者名	アステラス製薬株式会社
承認の 効能・効果	双極性障害におけるうつ症状の改善
承認の 用法・用量	通常、成人にはクエチアピンとして1回50mgより投与を開始し、2日以上 の間隔をあけて1回150mgへ増量する。その後、さらに2日以上の間隔をあ けて、推奨用量である1回300mgに増量する。 なお、いずれも1日1回就寝前とし、食後2時間以上あけて経口投与するこ と。
承認年月日	平成29年7月3日
再審査期間	4年
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ビプレッソ徐放錠 50 mg 及び同徐放錠 150 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群及び多形紅斑が重要な特定されたリスクとして新たに設定されている (令和元年 5 月)。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡</li> <li>・低血糖</li> <li>・悪性症候群</li> <li>・横紋筋融解症</li> <li>・痙攣</li> <li>・無顆粒球症・白血球減少</li> <li>・肝機能障害・黄疸</li> <li>・麻痺性イレウス</li> <li>・遅発性ジスキネジア</li> <li>・肺塞栓症・深部静脈血栓症</li> <li>・離脱症候</li> <li>・脂質代謝異常</li> <li>・中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自殺念慮・自殺行動</li> <li>・敵意・攻撃性</li> <li>・尿閉</li> <li>・QT 延長</li> <li>・膵炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における有効性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材 (ビプレッソ徐放錠の安全性情報) の作成と提供</li> <li>・患者向け資材 (説明用下敷き「ビプレッソ徐放錠を服用される患者さんとそのご家族へ」、薬袋箋「ビプレッソ徐放錠を服用される患者さんとそのご家族へ」) の作成と提供</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性について確認するため、本調査を実施した。

安全性検討事項	高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡、低血糖、悪性症候群、横紋筋融解症、痙攣、無顆粒球症・白血球減少、肝機能障害・黄疸、麻痺性イレウス、遅発性ジスキネジア、肺塞栓症・深部静脈血栓症、離脱症候、脂質代謝異常、自殺念慮・自殺行動、敵意・攻撃性、尿閉、QT延長、膵炎
有効性に関する検討事項	MADRS*の推移、CGI-BP-S**の推移、CGI-BP-C***の推移、気分安定薬併用有無別の有効性
調査方法	中央登録方式、EDC（電子的情報収集システム）
対象患者	双極性障害におけるうつ症状を有し、過去にクエチアピンフマル酸塩（クエチアピンフマル酸塩即放性製剤及びビプレッソ徐放錠）の投与歴がない患者
実施期間	平成30年1月～令和2年9月
目標症例数	300症例
観察期間	12週間
実施施設数	60施設
収集症例数	353例
安全性解析対象症例数	345例
有効性解析対象症例数	265例
備考	*：Montgomery-Asberg うつ病評価尺度 **：臨床全般印象尺度－双極性障害重症度 ***：臨床全般印象尺度－双極性障害改善度

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4及び表5に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 医療従事者向け資材の作成・提供の概要

医療従事者向け資材（ビプレッソ徐放錠の安全性情報）の作成と提供	
目的	医療従事者に対し、本剤による副作用発現の可能性、投与中の患者観察の必要性、家族への説明の必要性及び観察された場合の本剤の取り扱いについて、適切な理解を促すため。
安全性検討事項	自殺念慮・自殺行動、敵意・攻撃性
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者等が提供、説明し、資材の活用の依頼を行った。
実施期間	承認日～実施中
備考	

表5 患者向け資材の作成・提供の概要

患者向け資材（説明用下敷き「ビプレッソ徐放錠を服用される患者さんとそのご家族へ」、薬袋箋「ビプレッソ徐放錠を服用される患者さんとそのご家族へ」）の作成と提供	
目的	患者及びその家族に対し、本剤による副作用の可能性及び早期発見につながる症状について、確実な理解を促すため。
安全性検討事項	自殺念慮・自殺行動、敵意・攻撃性
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者等が提供、説明し、資材の活用の依頼を行った。
実施期間	承認日～実施中
備考	

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は、表6のとおりであった（定義は表7参照）。なお、再審査期間中に重要な特定されたリスクとして新たに設定された、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群及び多形紅斑に該当する副作用は認められなかった。

承認時の治験副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 6 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	345 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク	-	-
高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡	0	1 (0.3%)
低血糖	0	0
悪性症候群	0	0
横紋筋融解症	0	0
痙攣	0	0
無顆粒球症・白血球減少	0	0
肝機能障害・黄疸	0	3 (0.9%)
麻痺性イレウス	0	0
遅発性ジスキネジア	0	0
肺塞栓症・深部静脈血栓症	0	0
離脱症候	0	0
脂質代謝異常	0	1 (0.3%)
重要な潜在的リスク	-	-
自殺念慮・自殺行動	1 (0.3%)	0
敵意・攻撃性	0	0
尿閉	0	0
QT 延長	0	0
膵炎	0	0

MedDRA/J version (23.1)

表 7 各安全性検討事項の定義

安全性検討事項	定義 (MedDRA/J 検索方法)
重要な特定されたリスク	
高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡	高血糖 (PT) / 新たに発症した糖尿病 (SMQ) [狭義]
低血糖	低血糖 (SMQ) [狭義]
悪性症候群	悪性症候群 (SMQ) [狭義]
横紋筋融解症	横紋筋融解症 / ミオパチー (SMQ) [狭義]
痙攣	痙攣 (SMQ) [狭義]
無顆粒球症・白血球減少	無顆粒球症 (SMQ) [狭義] / 造血性白血球減少症 (SMQ) [狭義]
肝機能障害・黄疸	薬物性肝機能障害 - 包括的な検索 (SMQ) [狭義]
麻痺性イレウス	非機械的イレウス / 消化管狭窄および閉塞 NEC (HLT)
遅発性ジスキネジア	遅発性ジスキネジア (PT)
肺塞栓症・深部静脈血栓症	塞栓性および血栓性イベント, 静脈 (SMQ) [狭義]

離脱症候	薬物離脱 (SMQ) [広義]
脂質代謝異常	脂質異常症 (SMQ) [狭義]
重要な潜在的リスク	
自殺念慮・自殺行動	自殺／自傷行為 (SMQ)
敵意・攻撃性	敵意／攻撃性 (SMQ) [狭義]
尿閉	尿閉／排尿困難 (PT)
QT 延長	トルサード ド ポアント／QT 延長 (SMQ) [狭義]
膵炎	急性膵炎 (SMQ) [狭義]／慢性膵炎 (PT)

SMQ：標準検索式、HLT：高位語、PT：基本語

#### 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない未知・重篤な副作用は 24 例 30 件、未知・非重篤な副作用は 47 例 54 件、「使用上の注意」から予測できる既知・重篤な副作用は 23 例 26 件であった。感染症症例報告はなかった。なお、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑については、製造販売後に因果関係が否定できない症例が収集されたこと等を踏まえ、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った（平成 31 年 3 月）。

再審査期間中に収集した未知の副作用のうち、基本語で複数件報告された副作用を表 8 に示す。これら未知の副作用については、本剤との関連性が明確ではない、もしくは収集件数が少ないことから、現時点では「使用上の注意」の改訂等の対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努め、副作用等の報告状況に留意する。

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	70	84	24	30	47	54
精神障害	14	14	7	7	7	7
自殺企図	2	2	2	2	0	0
易刺激性	3	3	1	1	2	2
神経系障害	7	9	6	8	1	1
てんかん重積状態	2	2	2	2	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	9	2	2	7	7
呼吸困難	2	2	1	1	1	1
しゃっくり	2	2	0	0	2	2
腎および尿路障害	5	5	2	2	3	3
多尿	2	2	0	0	2	2
尿閉	2	2	2	2	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15	15	1	1	14	14
異常感	11	11	0	0	11	11
体調不良	2	2	0	0	2	2

MedDRA/J version (24.0)

#### 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

本剤の有効性は、使用成績調査の有効性解析対象症例 265 例における、MADRS の推移、CGI-BP-S (Mania、Depression、Overall Bipolar Illness) の推移、CGI-BP-C (Mania、Depression、Overall Bipolar Illness) の推移について検討した。

### MADRS の推移

MADRS 合計スコアの推移及び変化量を表 9 に示す。本剤の第 II/III 相試験では、300 mg/日投与群の投与開始時が  $30.9 \pm 6.9$  (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様) に対し、治療 I 期 (8 週) 最終評価時が  $18.2 \pm 11.2$ 、投与開始からの変化量は  $-12.6 \pm 11.4$  であった。患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、本調査においても、臨床試験と同様に改善傾向が認められた。

表 9 MADRS 合計スコアの推移及び変化量

評価時期	実測値		変化量	
	症例数	平均値 $\pm$ 標準偏差	症例数	平均値 $\pm$ 標準偏差
投与開始時	242	$28.8 \pm 11.1$	—	—
投与開始 4 週後	213	$21.5 \pm 10.1$	209	$-7.3 \pm 8.8$
投与開始 8 週後	172	$17.1 \pm 9.1$	167	$-12.2 \pm 10.7$
投与開始 12 週後	150	$13.0 \pm 8.6$	146	$-16.8 \pm 12.7$
最終評価時	216	$15.3 \pm 9.8$	211	$-13.2 \pm 12.7$

また、気分安定薬<sup>1)</sup> の併用有無別の MADRS 合計スコアの推移及び変化量を表 10 に示すが、気分安定薬の併用の有無を問わず、投与開始時に比べ改善傾向が認められた。

表 10 気分安定薬併用有無別の MADRS 合計スコアの推移及び変化量

併用有無	評価時期	実測値		変化量	
		症例数	平均値 $\pm$ 標準偏差	症例数	平均値 $\pm$ 標準偏差
有	投与開始時	132	$27.3 \pm 9.5$	—	—
	投与開始 4 週後	115	$19.9 \pm 9.3$	112	$-7.1 \pm 9.1$
	投与開始 8 週後	94	$15.8 \pm 8.2$	91	$-11.2 \pm 9.9$
	投与開始 12 週後	83	$11.9 \pm 7.7$	81	$-15.6 \pm 11.3$
	最終評価時	118	$14.6 \pm 9.6$	115	$-12.4 \pm 11.5$
無	投与開始時	110	$30.5 \pm 12.4$	—	—
	投与開始 4 週後	98	$23.4 \pm 10.6$	97	$-7.5 \pm 8.5$
	投与開始 8 週後	78	$18.7 \pm 9.9$	76	$-13.5 \pm 11.5$
	投与開始 12 週後	67	$14.4 \pm 9.6$	65	$-18.3 \pm 14.3$
	最終評価時	98	$16.1 \pm 10.0$	96	$-14.3 \pm 14.1$

### CGI-BP-S の推移

CGI-BP-S [1 (正常) から 7 (最重症) の 7 段階で評価] の推移及び変化量を表 11 に示す。本剤の第 II/III 相試験では、300 mg/日投与群の CGI-BP-S (Mania) は、投与開始時が  $1.0 \pm 0.2$  (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様) に対し、治療 I 期最終評価時が  $1.0 \pm 0.2$  であり、投与開始からの変化量は、治療 I 期最終評価時で  $0.0 \pm 0.2$  であった。CGI-BP-S (Depression) は、投与開始時が  $4.5 \pm 0.7$  に対し、治療 I 期最終評価時が  $3.2 \pm 1.2$  であり、投与開始からの変化量は、治療 I 期最終

<sup>1)</sup> 気分安定薬の定義：炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン及びラモトリギン

評価時で $-1.2 \pm 1.3$ であった。CGI-BP-S (Overall Bipolar Illness) は、投与開始時が $4.4 \pm 0.8$ に対し、治療 I 期最終評価時が $3.2 \pm 1.2$ であり、投与開始からの変化量は、治療 I 期最終評価時で $-1.2 \pm 1.3$ であった。患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、本調査においても、臨床試験と同様に改善傾向が認められた。

表 11 CGI-BP-S の推移及び変化量

	評価時期	実測値		変化量	
		症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
CGI-BP-S (Mania)	投与開始時	246	$1.7 \pm 1.3$	—	—
	投与開始 4 週後	214	$1.7 \pm 1.1$	211	$-0.1 \pm 0.5$
	投与開始 8 週後	182	$1.5 \pm 1.0$	178	$-0.3 \pm 0.8$
	投与開始 12 週後	155	$1.5 \pm 0.8$	152	$-0.4 \pm 1.1$
	最終評価時	224	$1.5 \pm 0.8$	219	$-0.3 \pm 1.0$
CGI-BP-S (Depression)	投与開始時	247	$4.2 \pm 1.1$	—	—
	投与開始 4 週後	215	$3.5 \pm 1.2$	212	$-0.7 \pm 0.9$
	投与開始 8 週後	182	$3.0 \pm 1.1$	178	$-1.3 \pm 1.1$
	投与開始 12 週後	156	$2.6 \pm 1.1$	153	$-1.7 \pm 1.2$
	最終評価時	225	$2.8 \pm 1.1$	220	$-1.4 \pm 1.2$
CGI-BP-S (Overall Bipolar Illness)	投与開始時	247	$4.1 \pm 1.2$	—	—
	投与開始 4 週後	215	$3.4 \pm 1.2$	212	$-0.7 \pm 0.9$
	投与開始 8 週後	182	$3.0 \pm 1.1$	178	$-1.1 \pm 1.1$
	投与開始 12 週後	156	$2.6 \pm 1.1$	153	$-1.6 \pm 1.3$
	最終評価時	225	$2.8 \pm 1.1$	220	$-1.3 \pm 1.2$

### CGI-BP-C の推移

CGI-BP-C [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] の推移を表 12 に示す。本剤の第 II/III 相試験では、300 mg/日投与群の CGI-BP-C (Mania) の治療 I 期最終評価時の値 (平均値±標準偏差、以下同様) は $4.0 \pm 0.2$ 、CGI-BP-C (Depression) の治療 I 期最終評価時の値は $2.8 \pm 1.2$ 、CGI-BP-C (Overall Bipolar Illness) の治療 I 期最終評価時の値は $2.8 \pm 1.2$ であった。患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、本調査においても、臨床試験と同様に改善傾向が認められた。

表 12 CGI-BP-C の推移

	評価時期	実測値	
		症例数	平均値±標準偏差
CGI-BP-C (Mania)	投与開始 4 週後	213	$3.9 \pm 0.6$
	投与開始 8 週後	178	$3.7 \pm 0.8$
	投与開始 12 週後	154	$3.6 \pm 0.9$
	最終評価時	226	$3.7 \pm 0.8$
CGI-BP-C (Depression)	投与開始 4 週後	217	$3.2 \pm 1.0$
	投与開始 8 週後	182	$2.8 \pm 1.0$
	投与開始 12 週後	159	$2.4 \pm 1.0$
	最終評価時	231	$2.7 \pm 1.1$
CGI-BP-C (Overall Bipolar Illness)	投与開始 4 週後	217	$3.3 \pm 1.0$
	投与開始 8 週後	181	$2.9 \pm 1.1$
	投与開始 12 週後	158	$2.5 \pm 1.1$
	最終評価時	230	$2.8 \pm 1.1$

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国措置報告は6件、研究報告は1件であった。それらの概要を表13に示すが、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表13 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① カナダにおいて、クエチアピンを含む非定型抗精神病薬は、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）の発現に関連する可能性があることから、製品安全性情報への当該リスクの追記を勧告したとの情報（平成30年4月）</li> <li>② クエチアピン製剤の欧州製品概要（SmPC）が改訂され、「Special warnings and precautions for use」の項に、25歳から64歳の患者での自傷と自殺のリスク増加及び高齢パーキンソン病患者での死亡リスクの増加、「Undesirable effects」の項に脳卒中が追記されたとの情報（平成30年8月）</li> <li>③ 定期的ベネフィットリスク評価報告（PBRER）に、デンマークにおける Dear Health Care Professional letter の内容が記載されたとの情報（平成30年10月）</li> <li>④ SmPC が改訂され、「Undesirable effects」の項に DRESS が追記されたとの情報（平成30年10月）</li> <li>⑤ 米国において、クエチアピン製剤の添付文書が改訂され、「WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に、抗コリン（抗ムスカリン）作用を有する薬剤を投与中の患者には本剤を慎重に投与することが追記されたとの情報（平成30年12月）</li> <li>⑥ SmPC が改訂され、「Special warnings and precautions for use」の項に皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、DRESS を含む重度の皮膚障害が追記されたとの情報（令和2年6月）</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① スウェーデンの市販後安全性試験において、クエチアピン併用療法群は抗うつ薬併用療法群と比較して、死亡及び自傷・自殺リスクが高く、年齢別では、65歳以上の患者で死亡率、脳卒中リスクが高かったとの研究報告（令和2年1月）</li> </ul>
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上