

令和3年12月24日再審査時

ビプレッソ徐放錠 50mg,
ビプレッソ徐放錠 150mg に係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

ビプレッソ徐放錠 50mg, ビプレッソ徐放錠 150mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ビプレッソ徐放錠50mg ビプレッソ徐放錠150mg	有効成分	クエチアピンプマル酸塩
製造販売業者	アステラス製薬株式会社	薬効分類	871179
提出年月	令和3年12月		

1. 1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡	3	自殺念慮・自殺行動	12	該当なし	16
低血糖	4	敵意・攻撃性	12		
悪性症候群	4	尿閉	13		
横紋筋融解症	5	QT延長	14		
痙攣	5	膝炎	15		
無顆粒球症・白血球減少	6				
肝機能障害・黄疸	7				
麻痺性イレウス	7				
遅発性ジスキネジア	8				
肺塞栓症・深部静脈血栓症	8				
離脱症候	9				
脂質代謝異常	10				
中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑	10				
1. 2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性		17			

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	18
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	18
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
使用成績調査	19

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	20
追加のリスク最小化活動	
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	20
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	20

各項目の内容はRMPの本文でご確認ください。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年12月24日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号

氏 名 : アステラス製薬株式会社

代表取締役社長 安川 健司

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2017年7月3日	薬効分類	871179
再審査期間	4年間	承認番号	徐放錠 50mg : 22900AMX00579000 徐放錠150mg : 22900AMX00580000
国際誕生日	1997年7月31日		
販売名	ビプレッソ徐放錠 50mg ビプレッソ徐放錠 150mg		
有効成分	クエチアピンプマル酸塩		
含量及び剤形	ビプレッソ徐放錠 50mg/1錠中クエチアピンとして 50mg を含有するフィルムコーティング錠 (徐放錠) ビプレッソ徐放錠 150mg/1錠中クエチアピンとして 150mg を含有するフィルムコーティング錠 (徐放錠)		
用法及び用量	【双極性障害におけるうつ症状の改善】 通常、成人にはクエチアピンとして 1回50 mg より投与を開始し、2 日以上の間隔をあけて1回150 mg 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300 mg 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。		
効能又は効果	双極性障害におけるうつ症状の改善		
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			

変更の履歴

前回提出日

令和 3 年 7 月 13 日

変更内容の概要：

- ① 患者向け資材（患者説明用下敷き、患者指導箋）の軽微変更。
- ② 「添付文書」を「電子化された添付文書」に変更（軽微な変更）

変更理由：

- ① クエチアピン錠「アメル」の添付文書が新記載要領に沿って改訂されたことに伴い、RMPの資材の改訂を行ったため。
- ② 記載整備

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ビプレッソ又はビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国内外の臨床試験や製造販売後において、クエチアピンとの関連性が否定できない高血糖、糖尿病に関連した事象が報告されている。本事象は、高血糖から糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡により死亡に至るなど致命的な経過をたどるおそれがあることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>ビプレッソ国内臨床試験*では、因果関係が否定できない有害事象として 341 例中「血中ブドウ糖増加」1 例 (0.3%)、「グリコヘモグロビン増加」1 例 (0.3%) が認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の医薬品安全性監視活動・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡の発現状況及び重篤度を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、<u>電子化された添付文書</u>、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡に関連する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>

低血糖	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ビプレッソ又はビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国内外の製造販売後において、クエチアピンの関連性が否定できない低血糖が報告されている。本事象は、緊急の処置を要するおそれがある重大な事象であることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>ビプレッソ国内臨床試験*では、因果関係が否定できない有害事象として低血糖は認められていない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の低血糖の発現状況及び重篤度を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、<u>電子化された添付文書</u>、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>低血糖に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
悪性症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>悪性症候群は抗精神病薬により発現することが知られた副作用であり、ビプレッソ又はビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国内外の臨床試験や製造販売後において、関連性が否定できない悪性症候群が報告されている。本事象は、発症早期の治療が重要となり、死亡に至るなど致命的な経過をたどるおそれがあることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>ビプレッソ国内臨床試験*において、因果関係が否定できない有害事象として悪性症候群は認められていない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の悪性症候群の発現状況及び重篤度を詳細に把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動として、<u>電子化された添付文書</u>，患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 悪性症候群に関する情報を，医療従事者及び患者に対して確実に提供し，適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
横紋筋融解症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>横紋筋融解症は抗精神病薬により発現することが知られた副作用であり，ビプレッソ又はビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国内外の臨床試験や製造販売後において，関連性が否定できない横紋筋融解症が報告されている。本事象は，患者の日常生活に重大な影響を及ぼす事象であることから，重要な特定されたリスクに設定した。ビプレッソ国内臨床試験*では，因果関係が否定できない有害事象として横紋筋融解症は認められていない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】 製造販売後の横紋筋融解症の発現状況及び重篤度を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常リスク最小化活動として，<u>電子化された添付文書</u>，患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 横紋筋融解症に関する情報を，医療従事者及び患者に対して確実に提供し，適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
痙攣	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>抗精神病薬は痙攣閾値を低下させることが知られており，ビプレッソ又はビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国内外の臨床試験や製造販売後において，関連性が否定できない痙攣が報告されている。本事象は，患者の日常生活に重大な影響を及ぼす事象であることから，重要な特定されたリスクに設定した。ビプレッソ国内臨床試験*では，因果関係が否定できない有害事象として痙攣は認められていない。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の痙攣の発現状況及び重篤度を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>
	<p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>痙攣に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
	<p>無顆粒球症・白血球減少</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ビプレッソ又はビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国内外の臨床試験や製造販売後において、クエチアピンとの関連性が否定できない白血球減少、無顆粒球症が報告されている。本事象は、重度の場合、感染症の続発等により患者の日常生活に重大な影響を及ぼすおそれがあることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>ビプレッソ国内臨床試験*では、因果関係が否定できない有害事象として341例中「白血球数減少」3例（0.9%）が認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の無顆粒球症・白血球減少の発現状況及び重篤度を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>無顆粒球症・白血球減少に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>

肝機能障害・黄疸	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ビプレッソ又はビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国内外の臨床試験や製造販売後において、クエチアピンとの関連性が否定できない肝機能障害が報告されている（黄疸，肝炎等を含む）。本事象は，患者の日常生活に重大な影響を及ぼすおそれのある事象であることから，重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>ビプレッソ国内臨床試験*では，因果関係が否定できない有害事象として 341 例中「肝機能異常」1 例（0.3%）が認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として，使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の肝機能障害・黄疸の発現状況及び重篤度を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として，電子化された添付文書，患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害・黄疸に関する情報を，医療従事者及び患者に対して確実に提供し，適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
麻痺性イレウス	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ビプレッソ又はビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国内外の臨床試験や製造販売後において，クエチアピンとの関連性が否定できない麻痺性イレウスが報告されている。本事象は，患者の日常生活に重大な影響を及ぼすおそれのある事象であることから，重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>ビプレッソ国内臨床試験*では，因果関係が否定できない有害事象として麻痺性イレウスは認められていない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として，使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の麻痺性イレウスの発現状況及び重篤度を詳細に把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動として、<u>電子化された</u>添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 麻痺性イレウスに関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
遅発性ジスキネジア	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ビプレッソ又はビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国内外の臨床試験や製造販売後において、クエチアピンとの関連性が否定できない遅発性ジスキネジアが報告されている。本事象は、投与中止後も持続することがあり、患者の日常生活に重大な影響を及ぼすおそれのある事象であることから、重要な特定されたリスクに設定した。ビプレッソ国内臨床試験*では、因果関係が否定できない有害事象として遅発性ジスキネジアは認められていない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】 製造販売後の遅発性ジスキネジアの発現状況及び重篤度を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動として、<u>電子化された</u>添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 遅発性ジスキネジアに関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
肺塞栓症・深部静脈血栓症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ビプレッソ又はビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国内外の製造販売後において、クエチアピンとの関連性が否定できない肺塞栓症や深部静脈血栓症が報告されている。本事象は、患者の日常生活に重大な影響を及ぼすおそれのある事象であることから、重要な特定されたリスクに設定した。ビプレッソ国内臨床試験*では、因果関係が否定できない有害事象として肺塞栓症・深部静脈血栓症は認められていない。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の肺塞栓症・深部静脈血栓症の発現状況及び重篤度を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>
	<p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>肺塞栓症・深部静脈血栓症に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
	<p>離脱症候</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ビプレッソ又はビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国内外の臨床試験や製造販売後において、クエチアピンとの関連性が否定できない離脱症候が報告されている。本剤の投与中止後に不眠、悪心、頭痛、下痢、嘔吐などの離脱症状があらわれることがあり、投与を中止する場合には徐々に減量するなどの注意が必要な事象であることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>ビプレッソ国内臨床試験*では、因果関係が否定できない有害事象として 341 例中「離脱症候群」4 例（1.2%）、「薬剤離脱症候群」3 例（0.9%）が認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の離脱症候の発現状況及び重篤度を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>離脱症候に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>

脂質代謝異常	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ビプレッソ又はビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国内外の臨床試験や製造販売後において、クエチアピンとの関連性が否定できない脂質代謝異常が報告されている。本剤を長期投与した場合には体重増加を伴う脂質代謝異常が発現する可能性があること、また高トリグリセリド血症は膵炎の発症の原因となる可能性がある事象であることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>ビプレッソ国内臨床試験*では、因果関係が否定できない有害事象として341例中「血中トリグリセリド増加」10例（2.9%）、「高脂血症」2例（0.6%）、「低比重リポ蛋白増加」1例（0.3%）が認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の脂質代謝異常の発現状況及び重篤度を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、<u>電子化された添付文書</u>に記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>脂質代謝異常に関する情報を、医療従事者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ビプレッソ又はビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国内外の製造販売後において、関連性が否定できない中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群等の副作用報告が集積していること、本事象は患者の日常生活に重大な影響を及ぼすおそれのある事象であることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて、収集された本事象に関する情報を評価するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動として、<u>電子化された</u>添付文書に記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑に関する情報を，医療従事者に対して確実に提供し，適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
--	--

※双極性障害を対象とした国内臨床試験 3 試験での集計。ただし，第 II/III 相試験で 150 mg 群に割り当てられた患者のデータは含まない。

重要な潜在的リスク	
自殺念慮・自殺行動	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ビプレッソ又はビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国内外の臨床試験や製造販売後において、クエチアピン投与中に自殺企図・自殺念慮・自殺既遂等が報告されている。本事象は、患者の日常生活に重大な影響を及ぼす、死亡のおそれのある事象であるが、患者素因（精神疾患）の影響が考えられ、本剤との関連性は明確になっていないことから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>ビプレッソ国内臨床試験*では、因果関係が否定できない有害事象として341例中「自殺念慮」2例（0.6%）、「自殺企図」1例（0.3%）が認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の自殺念慮・自殺行動の発現状況及び重篤度を詳細に把握し、本剤との関連性を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書、患者向医薬品ガイドに当該事象に関する注意を記載し注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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 2. 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 <p>【選択理由】</p> <p>自殺念慮、自殺行動に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。また、注意喚起を徹底するために医療従事者向け資材・患者向け資材を使用して活動を行う。</p>
敵意・攻撃性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ビプレッソ又はビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国内外の臨床試験や製造販売後において、クエチアピン投与中に敵意、攻撃性、激越、易刺激性、躁病等が報告されている。うつ病患者において、これらの症状や行動を来した症例において、基礎疾患の悪化や自殺念慮・自殺行動が現れる可能性があるが、本剤との関連性は明確になっていないことから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>ビプレッソ国内臨床試験*では、因果関係が否定できない有害事象として341例中「軽躁」4例（1.2%）、「躁病」1例（0.3%）、「易刺激性」1例（0.3%）が認められている。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の敵意・攻撃性の発現状況及び重篤度を詳細に把握し、本剤との関連性を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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 2. 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 <p>【選択理由】</p> <p>敵意・攻撃性に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。また、注意喚起を徹底するために医療従事者向け資材・患者向け資材を使用して活動を行う。</p>
尿閉	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ビプレッソ又はビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国内外の臨床試験や製造販売後において、クエチアピン投与中に排尿困難、尿閉等が報告されている。本事象は、患者の日常生活に重大な影響を及ぼす事象であり、本剤の代謝物 M5（ノルエチアピン）の薬理作用（ノルエピネフリントランスポーター（NET）に対する親和性等）に起因して発現する可能性があることから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>ビプレッソ国内臨床試験*では、因果関係が否定できない有害事象として 341 例中「排尿困難」1 例（0.3%）が認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の尿閉の発現状況及び重篤度を詳細に把握し、本剤との関連性を検討するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動として、<u>電子化された</u>添付文書に記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 尿閉に関する情報を，医療従事者に対して確実に提供し，適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
<p>QT 延長</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>臨床試験において本剤による持続的な QT 延長作用は認められていないが，ビプレッソ又はビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国内外の臨床試験や製造販売後において，クエチアピン投与中に心電図 QT 延長等が報告されている。①本薬即放性製剤の最高用量（375 mg/回の 1 日 2 回投与）を 10 日間反復経口投与したところ，$\Delta QTcF$ 間隔は 7.88 ms，片側 95%信頼区間の上限は 11.2 ms であり，本薬において QT/QTc 間隔延長作用が認められたこと，②血漿中未変化体濃度の増加に伴い，$\Delta QTcF$ 間隔が増加したこと，③本剤を強い CYP3A4 阻害剤と併用した場合には，C_{max} が約 4 倍に上昇することが予測されていることから，重篤な QT 延長関連有害事象を，重要な潜在的リスクに設定した。ビプレッソ国内臨床試験*では，因果関係が否定できない有害事象として 341 例中「心電図 QT 延長」2 例（0.6%）が認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】 製造販売後の QT 延長の発現状況及び重篤度を詳細に把握し，本剤との関連性を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動として，<u>電子化された</u>添付文書に記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 QT 延長に関する情報を，医療従事者に対して確実に提供し，適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>

<p>腭炎</p>	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ビプレッソと同一有効成分を含有するセロクエルの国外の臨床試験やビプレッソ又はセロクエルの国内外の製造販売後において、腭炎及び急性腭炎が報告されている。本事象は、患者の日常生活に重大な影響を及ぼす事象である。本剤と重篤な腭炎、急性腭炎との関連性は明確になっていないことから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>ビプレッソ国内臨床試験*において、因果関係が否定できない有害事象として腭炎は認められていない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の腭炎の発現状況及び重篤度を詳細に把握し、本剤との関連性を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、<u>電子化された添付文書</u>に記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>腭炎に関する情報を、医療従事者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>

※双極性障害を対象とした国内臨床試験 3 試験での集計。ただし、第 II/III 相試験で 150 mg 群に割り当てられた患者のデータは含まない。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤の使用実態下における有効性の情報を収集するため設定した。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査において，本剤の使用実態下における安全性とともに，有効性についても検討を行う。

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要：	
副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p>【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</p> <p>【目的】 本剤の使用実態下での安全性及び有効性を確認する。</p> <p>【実施計画】 対象：双極性障害におけるうつ症状を有する患者 登録期間：2018年1月～2019年12月（2年） 調査期間：2018年1月～2020年9月（2年9カ月） ＊登録期間2年，観察期間12週および調査票回収期限6カ月を含む 目標症例数：300例[※] 観察期間：12週間 評価時期：投与開始時，4週後，8週後，12週後（中止時又は最終来院時） ※300例のうち，気分安定薬非併用例が100例以上組み入れられることが想定される。</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の国内臨床試験〔CL-0021，CL-0022，CL-0023〕において，比較的高頻度で発現した，「高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡」，「無顆粒球症・白血球減少」，「肝機能障害・黄疸」等の重要な特定されたリスクに関連する因果関係が否定できない有害事象の発現率は約1.0%であった。1.0%の頻度で発現する副作用を95%以上の信頼度で検出でき，再審査期間4年で収集可能な症例数とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調査終了時。終了時に包括的な検討を行うため。 ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に，以下の内容を含めた，医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の追加の有無を検討する。 ・新たな安全性検討事項が生じた場合には，本調査の計画内容の変更要否及びリスク最小化計画の策定要否について検討を行う。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	2.医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子化された添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
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	
	<p>【安全性検討事項】 自殺念慮・自殺行動，敵意・攻撃性</p> <p>【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。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者等が提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現状況等を確認し，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には，資材の改訂や提供方法等を検討する。</p> <p>【報告の予定時期】 安全性定期報告書提出時</p>
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	
	<p>【安全性検討事項】 自殺念慮・自殺行動，敵意・攻撃性</p> <p>【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。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者等が提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現状況等を確認し，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には，資材の改訂や提供方法等を検討する。</p> <p>【報告の予定時期】 安全性定期報告書提出時</p>

5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6カ月後	終了	作成済（2018年6月提出）
使用成績調査	300例	左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む 安全性定期報告	実施中	調査終了後の安全性定期報告時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査	300 例	左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む 安全性定期報告	実施中	調査終了後の安全性定期報告時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子化された添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始後 6 カ月間 評価の予定時期：2018 年 6 月 報告の予定時期：2018 年 6 月	終了
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	安全性定期報告時	実施中
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	安全性定期報告時	実施中