

審議結果報告書

平成 21 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 サインバルタカプセル 20mg 及び同カプセル 30mg

〔一 般 名〕 デュロキシセチン塩酸塩

〔申 請 者〕 塩野義製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成 20 年 1 月 28 日

〔審 議 結 果〕

平成 21 年 11 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

また、用法・用量については、より適切な表現とするため、「通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキシセチンとして 40mg を経口投与する。投与は 1 日 20mg より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20mg ずつ増量する。なお、効果不十分な場合には、1 日 60mg まで増量することができる。」に変更することとされた。

審査報告書

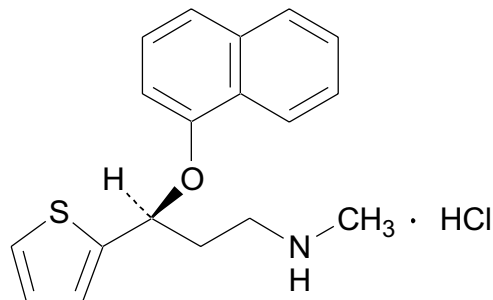
平成 21 年 11 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg
[一 般 名] デュロキシセチン塩酸塩
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 1 月 28 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にデュロキシセチン塩酸塩 22.4 又は 33.7 mg（デュロキシセチンとして 20 又は 30 mg）を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{18}H_{19}NOS \cdot HCl$

分子量： 333.88

化学名：

（日 本 名） (+)-(S)-N-メチル-3-(1-ナフチルオキシ)-3-(2-チエニル)プロピルアミン一塩酸塩

（英 名） (+)-(S)-N-Methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)-propylamine monohydrochloride

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 21 年 11 月 10 日

[販 売 名] サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg
[一 般 名] デュロキシセチン塩酸塩
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 1 月 28 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のうつ病・うつ状態に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、肝機能に関連する有害事象、心血管系の有害事象、消化器系の有害事象及び精神神経系の有害事象（自殺行為、他害行為を含む）の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] うつ病・うつ状態
[用法・用量] 通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキシセチンとして 40 mg を経口投与する。
 なお、投与は 1 日 20 mg より開始し、効果不十分な場合には、1 日 60 mg に増量することができるが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg ずつ行うこと。

審査報告 (1)

平成 21 年 9 月 28 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	シンバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg（申請時）
〔一 般 名〕	デュロキセチン塩酸塩
〔申 請 者 名〕	塩野義製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 1 月 28 日
〔剤型・含量〕	1 カプセル中にデュロキセチン塩酸塩 22.4 又は 33.7 mg（デュロキセチンとして 20 又は 30 mg）を含有するカプセル剤
〔申請時効能・効果〕	うつ病・うつ状態
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはデュロキセチンとして 1 日 20 mg を初期用量とし、1 日 40 mg まで増量し、1 日 1 回経口投与する。 なお、症状により 1 日 60 mg に増量することができる。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるデュロキセチン塩酸塩（本薬）は、米国 Eli Lilly 社で合成されたセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor: SNRI）である。海外では、19■年■月より第 I 相試験、19■年■月より大うつ病性障害を対象とした臨床試験が開始され、2004 年 4 月にメキシコで承認されて以来、2009 年 5 月現在、大うつ病性障害を適応として 94 ヶ国で承認されている。その他、糖尿病性神経因性疼痛に対して 83 ヶ国、腹圧性尿失禁に対して 48 ヶ国、全般性不安障害に対して 63 ヶ国、線維筋痛症に対して 13 ヶ国及び慢性疼痛に対して 1 ヶ国で承認されている。

本邦においては、19■年■月より健康成人を対象とした臨床試験、19■年■月よりうつ病・うつ状態の患者を対象とした臨床開発が開始され、20■年■月に製造承認申請が行われたが、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターにおける審査の過程で、国内外臨床試験成績からは本剤 30 mg 以下の用量での十分な有効性が示されていないと判断されたことから、当該申請については 20■年■月に取下げられた。

その後、海外では 40 mg 以上の用量で臨床試験が実施され、本剤の有効性が示されたことから、国内においても本剤 40～60 mg における有効性及び安全性を検討するため、20■年■月より新たに第 I 相試験 3 試験、第 II 相試験 1 試験、第 III 相試験 3 試験（長期投与試験 1 試験を含む）が追加で実施され、今般申請者は、追加実施した臨床試験成績を踏まえてうつ病・うつ状態に対する有効性及び安全性が示されたと考え、製造販売承認申請を行った。

うつ病・うつ状態を効能・効果とする SNRI の類薬としては、ミルナシプラン塩酸塩（トレドミン[®]錠等）が本邦で既に承認されている。

なお、販売名「シンバルタ」については、既承認の医薬品である「シンバメルク」等と名称が類似しており、リスクマネージメントの観点から変更するよう指示したところ、申請者より「サインバル

タ」に変更する旨の説明がなされ、機構は了承した。

2. 品質に関する資料

原薬であるデュロキシセチン塩酸塩は、Eli Lilly 社（米国）により MF 登録番号 219MF10380 及び 220MF10054 として登録されている。原薬に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

<提出された資料の概略>

（1）製剤

製剤は、核顆粒（ ）、原薬コート層（ ）、サブコート層（ ）、腸溶コート層（ ）及びオーバーコート層（ ）から構成される腸溶コート顆粒を日局カプセルに充填したカプセル剤であり、申請製剤は原薬であるデュロキシセチン塩酸塩を 22.4 又は 33.7 mg（デュロキシセチンとして 20 又は 30 mg）含有する。添加物はいずれも日局及び薬添規収載品であり、新規添加物は使用されていない。包装形態は、PTP（ポリプロピレン及び高密度ポリエチレン/アルミニウム箔）包装又は瓶（ポリエチレン瓶/ポリプロピレン製キャップ）包装とされている。

本剤は、原薬が酸に対して不安定であることから、腸溶性製剤として開発された。臨床試験では、腸溶コート顆粒の原薬濃度及び添加物の処方、1 カプセル中の含量等が申請製剤と異なる製剤が用いられているが、溶出試験及び臨床試験結果から、生物学的に同等であると考えられている（「4. 臨床に関する資料、（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照）。また、海外臨床試験の全試験及び国内臨床試験の一部試験では、ウシ由来ゼラチンカプセル製剤が用いられたが、BSE に対する懸念より国内第Ⅲ相試験に用いた製剤及び申請製剤は植物由来のヒプロメロース（HPMC）カプセルへの変更が行われ、生物学的同等性試験結果から、両製剤の同等性は確認されている。なお、申請製剤の含量違い製剤間の生物学的同等性については、溶出試験により確認されている。

製剤の製造工程は、第一工程（ ）、第二工程（ ）、第三工程（ ）、第四工程（ ）、第五工程（カプセル充てん工程）、第六工程（充てん、包装、表示工程）及び第七工程（試験・保管工程）からなり、第一～第四工程が重要工程と設定され、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（薄層クロマトグラフィー<TLC>）、純度試験（類縁物質<液体クロマトグラフィー（HPLC）>）、製剤均一性（含量均一性）、溶出性及び含量（HPLC）が設定され、審査の過程において が規格として追加設定された。光学異性体については検討されたが、規格及び試験方法として設定されていない。類縁物質の規格値については、類縁物質A*（ ）、その他の類縁物質（個々）及び類縁物質総量について設定されている。また、審査の過程において、実測値を踏まえ、 の規格値が ～ %に変更された。

製剤の安定性については、パイロットスケールで製造された 20 及び 30 mg カプセルの PTP/紙箱包装品及びポリエチレン瓶/紙箱包装品において、長期保存試験（25℃/60 %RH/遮光、36 ヶ月）、加速試験（40℃/75 %RH/遮光、6 ヶ月）、中間的試験（30℃/65 %RH/遮光、12 ヶ月）及び苛酷試験（光<25℃、無包装又は遮光、総照度 120 万 lx・h + 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m²>）が実施された。これらの試験では、性状、確認試験（TLC）、純度試験（類縁物質<HPLC>）、製剤均一性（含量均一性）、

以上の結果から、製剤の有効期間は、PTP/紙箱包装及びポリエチレン瓶/紙箱包装で、室温 3 年間と設定された。

(1) 製劑

申請者は、米国の Eli Lilly 社で製造された腸溶コート顆粒は、Eli Lilly 社にて出荷試験（XXXXXXXXXX: XXXXXX
XXXXXX、XXXXXX (XXXXXX XXXXXX)、XXXXXX (XXXXXX < XXXXXX >)、XXXXXX、XXXXXX 及び XXXXXX <
>) が行われ、XXXXXXXXXX に入れた後に XXXXXX に入れ、さらに XXXXXXXXXX
XXXXXX に入れた状態で本邦（塩野義製薬）に XXXXXX で輸送され、カプセル充てんが行わ
れることを説明し、塩野義製薬においても Eli Lilly 社での出荷試験と同等の規格及び試験方法による
受け入れ試験を実施することを説明した。また申請者は、腸溶コート顆粒の安定性試験を実施した結
果、XXXXXX°C/XXXXXX% RH の XXXXXX ヶ月保存では類縁物質 A* XXXXXX 及び水分の XXXXXX が認められたが、XXXXXX°C
/XXXXXX% RH の XXXXXX ヶ月保存では水分の XXXXXX を除いて安定であり、これまでの実績において受け
入れ試験はすべて適合していること、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX
XXXXXX おり、輸送により腸溶コート顆粒の損傷又は破損は認められていないこと、XXXXXXXXXX
XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX
XXXXXX ことから、腸溶コート顆粒の輸送時の品質及び安定
性は確保されると考えることを説明した。

申請者は、加速試験の結果から、PTP/紙箱包装品において類縁物質A*及び水分の[]が認められ、[]しているが、別途実施した苛酷試験（湿度＜[]℃/[]% RH/[]、[]、[]ヶ月＞）の結果、[]する水分の[]が認められたものの、類縁物質A*の[]は認められず、その他の測定項目についても変化は認められなかったこと、また、苛酷試験（温度＜[]℃/[]/[]、[]、[]ヶ月＞）において、水分及び類縁物質A*ともに[]は認められなかったが、苛酷試験（温度及び湿度＜[]℃/[]% RH/[]、[]、[]ヶ月＞）において、水分及び類縁物質A*の[]が認められたことから、水分又は温度の影響のみでは類縁物質A*は[]せず、両方の影響を受けることで、類縁物質A*[]が[]すると考えられることを説明した。その上で申請者は、本剤の安定性試験結果では、水分の[]が認められていることから、本剤の規格及び試験方法に水分を設定することを説明した。なお申請者は、ポリエチレン瓶/紙箱包装品と比較して PTP/紙箱包装品で [] が認められた要因として、[]（[]、[]、[]

ロキシ 5-メトキシデュロキセチン²⁾ でそれぞれ 3.66、235.5 及び 353 nM であった。

5) 5-HT 取り込み部位に対する結合阻害作用 (4.2.1.1-07)

ラット大脳皮質から調製したシナプトソームを用いて、^{[3]H}-パロキセチンの 5-HT 取り込み部位への結合に対する本薬の阻害作用について検討した結果、(+)-体、ラセミ体及び(-)-体 (いずれも本薬シュウ酸塩) の IC₅₀ は、それぞれ 1.63 ± 0.25、1.55 ± 1.45 及び 2.40 ± 0.40 nM であった。

6) *ex vivo* における 5-HT 及び NE 取り込み阻害作用 (4.2.1.1-08)

ラットに本薬 (2.7~18 mg/kg) を単回経口投与 (p.o.) し、摘出したラット視床下部ホモジネートを用いて、^{[3]H}-5-HT 及び ^{[3]H}-NE の取り込み量を検討した結果、本薬は ^{[3]H}-5-HT 及び ^{[3]H}-NE の取り込みを用量依存的に阻害し、ED₅₀ はそれぞれ 9.8 及び 18 mg/kg であった。

7) 脳内各種神経伝達物質受容体に対する特異性試験 (4.2.1.1-09)

ラット大脳皮質及び線条体並びにウシ線条体及び脈絡叢膜画分を用いた *in vitro* 受容体結合試験において、本薬の各種神経伝達物質受容体に対する結合阻害作用の IC₅₀ は、セロトニン 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1C}、5-HT_{1D} 及び 5-HT₂ 受容体で、それぞれ 11.6 ± 0.3、10.9 ± 0.7、1.26 ± 0.06、5.45 ± 0.47 及び 3.08 ± 0.08 µM、ドパミン D₁ 及び D₂ 受容体でそれぞれ 40.1 ± 2.5 及び 36.2 ± 0.3 µM であり、ムスカリン性アセチルコリン受容体、ヒスタミン H₁ 受容体、アドレナリン α₁ 及び α₂ 受容体並びにオピオイド受容体で、それぞれ 20.9 ± 0.1、11.0 ± 1.0、21.5 ± 0.8 及び 39.6 ± 2.4 並びに 18.4 ± 2.6 µM であった。

8) モノアミンオキシダーゼ (MAO) 活性に対する阻害作用 (参考 4.2.1.1-14: Fuller RW et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 269: 132-136, 1994)

ラット脳ミトコンドリア分画を用いて、本薬の MAO 活性に対する阻害作用を検討した結果、MAO type A 及び type B に対する本薬の IC₅₀ は、それぞれ 87 及び 18 µM であった。

9) *in vivo* における 5-HT、NE 及び DA 取り込み阻害作用

ラットに(±)-*p*-クロロアンフェタミン塩酸塩 (PCA、10 mg/kg) を腹腔内投与 (i.p.) することにより誘発される脳内 5-HT 含量の低下に対する本薬の拮抗作用を検討した結果、本薬 (0.9~8.9 mg/kg、i.p.) は PCA による脳内 5-HT 含量の低下を抑制し、ED₅₀ は 3.22 mg/kg であった (4.2.1.1-10)。

ラットに 6-ヒドロキシドパミン (6-OHDA、50 µg) を脳室内投与することにより誘発される視床下部の NE 及びエピネフリン (Epi) 含量の低下に対する本薬の拮抗作用を検討した結果、本薬 (0.9~29 mg/kg、i.p.) は、6-OHDA による NE 及び Epi の含量の低下を抑制し、ED₅₀ はそれぞれ 10.6 及び 11.1 mg/kg であった (参考 4.2.1.1-14: Fuller RW et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 269: 132-136, 1994)。

マウスに 1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (MPTP、20 mg/kg/日) を 1 日 1 回 4 日間反復皮下投与 (s.c.) することにより誘発される前頭葉皮質の NE 含量及び線条体の DA 含量の低下に対する本薬の拮抗作用を検討した結果、本薬 (8.9 mg/kg/日、i.p.) は前頭葉皮質における NE 含量の低下を抑制したが、線条体での DA 含量低下は抑制されなかった (参考 4.2.1.1-14: Fuller RW et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 269: 132-136, 1994)。

10) 脳内の細胞外モノアミン濃度増加作用 (参考 4.2.1.1-15)

ラット前頭葉皮質における細胞外 5-HT 及び NE 濃度に対する本薬、アミトリプチリン及びマロプチリンの作用をマイクロダイアリシス法により検討した結果、本薬 (2.784~11.1 mg/kg、p.o.) は、細胞外 5-HT 及び NE 濃度を増加させ、5-HT 濃度については 5.57 mg/kg 以上、NE 濃度については 2.784 mg/kg 以上で本薬投与 4 時間後まで持続した。一方、アミトリプチリン (5-HT 濃度に対する検討は 50 mg/kg、p.o.、NE 濃度に関する検討は 6.25~25 mg/kg、p.o.) は、細胞外 NE 濃度を 6.25~12.5 mg/kg で一過性に、25 mg/kg で持続的に増加させたが、細胞外 5-HT 濃度に対しては一過性に軽度の増加が認められた。

のみであった。また、マプロチリン（5-HT 濃度に対する検討は 50 mg/kg、p.o.、NE 濃度に関する検討は 6.25～25 mg/kg、p.o.）は、12.5 mg/kg 以上で細胞外 NE 濃度を持続的に増加させたが、5-HT 濃度に対する作用は認められなかった。

1 1) 脳内の細胞外モノアミン濃度増加作用の既存薬剤との比較 (4.2.1.1-11)

ラット前頭葉皮質における細胞外モノアミン濃度に対する本薬（2.7～27 mg/kg、p.o.）、イミプラミン、ミアンセリン及びトラゾドン（いずれも 3～30 mg/kg、p.o.）の作用をマイクロダイアリシス法により検討した結果、本薬は 8.9 mg/kg 以上で 5-HT、NE 及び DA 濃度を増加させた。また、イミプラミンは 5-HT（30 mg/kg）、NE（3 mg/kg 以上）及び DA（10 mg/kg 以上）の濃度を増加させたが、5-HT 濃度の増加作用は軽度であった。ミアンセリンは 10 mg/kg 以上で NE 及び DA 濃度を増加させたが、5-HT 濃度の増加作用はほとんど認められず、トラゾドンでは 30 mg/kg で 5-HT 濃度をわずかに増加させたが、NE 及び DA 濃度の増加作用は認められなかった。

1 2) 強制水泳時の無動時間短縮作用 (4.2.1.1-12)

ラットに本薬（10～30 mg/kg、p.o.）及びベンラファキシン（100 及び 200 mg/kg、p.o.）を 5 日間反復投与し、強制水泳試験における無動、水泳及びよじ登り回数を検討した結果、本薬（30 mg/kg）群では溶媒投与群と比較して無動行動回数を有意に減少させ、よじ登り行動回数を有意に増加させた。一方、ベンラファキシン（200 mg/kg）群では溶媒投与群と比較して無動行動回数を有意に減少させたが、よじ登り行動回数への影響は認められなかった。なお、水泳行動回数については、いずれの薬剤群でも溶媒投与群と比較して影響は認められなかった。

1 3) 学習性無力状態に対する改善作用 (4.2.1.1-13)

ラットに本薬（8.9～36 mg/kg/回、p.o.）、イミプラミン、フルオキセチン、ミアンセリン及びトラゾドン（いずれも 10～40 mg/kg/回、p.o.）を 5 日間（1 日目及び 5 日目は 1 日 1 回、2～4 日目は 1 日 2 回）反復投与し、電気刺激からの逃避行動におけるエラー数に対する影響を検討した結果、本薬は 36 mg/kg/回、イミプラミン及びフルオキセチンは 40 mg/kg/回で逃避行動のエラー数を減少させ、本薬及びイミプラミンの作用は用量依存的であった。なお、ミアンセリン及びトラゾドンでは、逃避行動のエラー数に変化は認められなかった。

1 4) 薬物により誘発される諸症状に対する作用 (参考 4.2.1.1-16)

① テトラベナジン誘発眼瞼下垂に対する抑制作用

マウスにテトラベナジン（50 mg/kg、s.c.）を投与することにより誘発される眼瞼下垂に対する本薬（0.35～22 mg/kg、p.o.）、アミトリプチリン及びマプロチリン（いずれも 0.39～25 mg/kg、p.o.）の前処置による影響を検討した結果、本薬、アミトリプチリン及びマプロチリンは、テトラベナジンによる眼瞼下垂を用量の増加に伴って抑制し、ED₅₀ はそれぞれ 2.9、2.5 及び 5.3 mg/kg であった。

② レセルピン誘発体温低下に対する作用

マウスにレセルピン（1 mg/kg、s.c.）を投与することにより誘発される体温低下作用に対する本薬（1.39～45 mg/kg、p.o.）、アミトリプチリン及びマプロチリン（いずれも 1.56～50 mg/kg、p.o.）の前処置による影響を検討した結果、本薬、アミトリプチリン及びマプロチリンはいずれもレセルピンによる体温低下を抑制し、投与 5 時間後における ED₅₀ は、それぞれ 10.9、9.2 及び 22.4 mg/kg であった。

③ 5-ヒドロキシ-L-トリプトファン（5-HTP）誘発首振り及び振戦に対する増強作用

マウスに 5-HTP（100 mg/kg、i.p.）を投与することにより誘発される首振り及び振戦に対する本薬（5.57～89 mg/kg、p.o.）、アミトリプチリン（12.5～200 mg/kg、p.o.）及びマプロチリン（25～200 mg/kg、p.o.）の前処置による影響を検討した結果、5-HTP の単独投与では首振り及び振戦は認められなかった。

が、本薬（11.1 mg/kg 以上）により首振り回数の増加が用量の増加に伴って認められ、22 mg/kg 以上では振戦スコアの有意な増加が認められた（首振り及び振戦を惹起する本薬の ED_{50} はそれぞれ 16.8 及び 16.7 mg/kg）。なお、アミトリプチリンでは 100 mg/kg 以上で軽度の首振りが誘発されたが、振戦は認められず、マプロチリンでは首振り及び振戦は認められなかった。

1 5) その他の行動薬理学的作用（参考 4.2.1.1-16）

① マウス自発運動量に対する作用

マウスの自発運動量に対する本薬（5.57～89 mg/kg、p.o.）、アミトリプチリン及びマプロチリン（いずれも 6.25～100 mg/kg、p.o.）の影響を投与 1 時間後から検討した結果、本薬群ではいずれの用量においても溶媒投与群と比較し影響は認められなかった。一方、アミトリプチリン及びマプロチリンはそれぞれ 100 mg/kg 及び 50 mg/kg 以上で溶媒投与群と比較して投与 1 時間後から 30 分間の自発運動量を有意に抑制し、その ED_{50} はそれぞれ 80.7 及び 51.5 mg/kg であった。

② マウスにおけるオキシトレモリン誘発諸症状に対する抑制作用

マウスにオキシトレモリン（1 mg/kg、s.c.）を投与することにより誘発される振戦、流涎及び流涙に対する本薬（2.79～178 mg/kg、p.o.）、アミトリプチリン（0.63～100 mg/kg、p.o.）及びマプロチリン（3.13～200 mg/kg、p.o.）の前処置による影響を検討した結果、本薬では 22 及び 45 mg/kg において振戦の抑制が認められたが、89 及び 178 mg/kg では振戦の抑制は認められず、流涎及び流涙に対してはいずれの用量でも抑制は認められなかった。一方、アミトリプチリンでは、振戦、流涎及び流涙に対する抑制作用が用量の増加に伴って認められ、 ED_{50} はそれぞれ 6.0、90.3 及び 34.4 mg/kg であった。マプロチリンでは 25、50 及び 100 mg/kg で振戦の抑制が認められたが、200 mg/kg では振戦の抑制は認められず、流涎に対しては 200 mg/kg で抑制が認められたが、流涙についてはいずれの用量でも抑制は認められなかった。

（2）副次的薬理試験

1) 各種疼痛動物モデルにおける効果

ラットでの各種疼痛モデル（ホルマリン疼痛モデル、カプサイシン誘発機械的アロディニアモデル、Seltzer モデル、Chung モデル）やラットを用いたカラゲニン試験並びにマウスを用いた酢酸ライジン試験において、本薬の鎮痛作用を検討した結果、本薬（1～30 mg/kg）の用量の増加に伴った鎮痛作用が認められた。また、マウスを用いたホットプレート試験では 30 mg/kg のみで鎮痛作用が認められ、テイル・フリック試験ではいずれの用量でも鎮痛作用を示さなかった（4.2.1.2-01～4.2.1.2-04）。

2) 摂食行動抑制作用

ラットに本薬（2.7～18 mg/kg、i.p.）を給餌 30 分前に投与し、給餌後 1 時間及び夜間摂餌量を検討した結果、いずれの時間においても本薬は用量の増加に伴って摂餌量を抑制し、 ED_{50} はそれぞれ 4.4 ± 0.4 及び 16.2 ± 1.2 mg/kg であった。また、ラットに本薬（13 mg/kg/日、p.o.）を給餌 30 分前に 1 日 1 回 12 日間反復投与し、給餌後 1 時間及び夜間摂餌量を検討した結果、本薬は投与期間を通じて給餌後 1 時間の摂餌量を溶媒投与群と比較して有意に抑制し、投与 5 日目以降は夜間摂餌量を有意に抑制した。投与 7 日目以降では溶媒投与群と比較し、体重増加の有意な抑制が認められた（4.2.1.2-05）。

その他、アルコール高摂取ラットに本薬シュウ酸塩（1.0～7.7 mg/kg、i.p.）を投与したとき、本薬 1.9 mg/kg 以上及び 3.9 mg/kg 以上で、それぞれ投与 1 及び 4 時間後のエタノール摂取量の有意な抑制作用が認められた（参考 4.2.1.2-06）。

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験に相当する試験のうち、ヒト心筋イオンチャネルに及ぼす影響を検討した試験(4.2.1.3-09)については、安全性薬理試験ガイドライン(平成13年6月21日付医薬審発第902号 審査管理課長通知)が発出される以前にGLP非準拠で実施された試験であり、参考資料として提出された。

1) 中枢神経系への影響(4.2.1.3-01、4.2.1.3-02)

マウスに本薬(3、10及び30 mg/kg、p.o.)を投与し、一般症状及び行動に対する影響について検討した結果、全ての群で被刺激性の増大が認められ、10及び30 mg/kg群では啼鳴の増加、散瞳及び反応性の亢進が認められた。また、マウスに本薬(10 mg/kg/日、p.o.)を1日1回5日間反復投与した結果、最終投与30～360分後まで散瞳が認められた。

マウスに本薬(3、10及び30 mg/kg、p.o.)を投与し、自発運動量及び自発活動性に対する影響について検討した結果、自発運動量は用量の増加に伴って減少し、その減少は10及び30 mg/kg群の投与45分後で溶媒投与群に比較して有意であった。自発活動性は30 mg/kg群で投与45分後に溶媒投与群と比較して有意に減少した。また、マウスに本薬(10 mg/kg/日、p.o.)を1日1回5日間反復投与したときにも、最終投与45～90分後まで自発運動量及び自発活動性が有意に減少した。

マウスに本薬(3、10及び30 mg/kg、p.o.)を投与し、電撃痙攣に対する影響について検討したとき、30 mg/kg群で有意な痙攣閾値の上昇が認められ、50%のマウスに強直性伸展痙攣を誘発する電流は溶媒投与群及び30 mg/kg群でそれぞれ7.4及び9.2 mAであった。また、マウスに本薬(30 mg/kg/日、p.o.)を1日1回5日間反復投与したとき、単回投与時と比較して痙攣閾値の上昇作用が示唆された。

マウスに本薬(3、10及び30 mg/kg、p.o.)を投与し、ペンチレンテトラゾール(PTZ: 80、90、100及び110 mg/kg、i.p.)誘発痙攣に対する影響を検討したとき、50%のマウスに痙攣を誘発するPTZの用量に対して、本薬はいずれの用量でも影響を及ぼさなかった。

マウスに本薬(3、10及び30 mg/kg、p.o.)を投与し、ヘキソバルビタール(100 mg/kg、i.p.)誘発睡眠に対する影響を検討したとき、30 mg/kg群で睡眠時間が有意に延長した(溶媒投与群及び30 mg/kg群でそれぞれ 57.9 ± 2.3 及び 133.1 ± 11.0 分、約130%の延長作用)。また、マウスに本薬(30 mg/kg/日、p.o.)を1日1回5日間反復投与し、ヘキソバルビタール(100 mg/kg、i.p.)誘発睡眠に対する影響を検討したときにも、睡眠時間が有意に延長したが(本薬群及び溶媒投与群でそれぞれ 61.6 ± 2.7 及び 44.2 ± 2.9 分)、延長作用は約39%であり、単回投与時よりも小さかった。

マウスに本薬(3、10及び30 mg/kg、p.o.)を投与し、体温に対する影響を検討したとき、いずれの用量においてもマウスの体温への影響は認められなかった。

マウスに本薬(3、10及び30 mg/kg、p.o.)を投与し、協調運動(rotarod試験)に対する影響を検討したとき、いずれの用量においてもマウスの協調運動に対し影響を及ぼさなかった。

マウスに本薬(3、10及び30 mg/kg、i.p.)を投与し、聴覚性驚愕反応に対する影響を検討したとき、10 mg/kg群で聴覚性驚愕反応を有意に増大したが、3及び30 mg/kg群では影響は認められなかった。また、本薬(10 mg/kg/日、p.o.)を1日1回5日間反復投与したときにも、単回投与時と同程度の聴覚性驚愕反応の有意な増大が認められた。

マウスを用いた受動的回避学習試験において、本薬(3、10及び30 mg/kg)はいずれの用量においても、第1日目では電流刺激を受ける区画に最初に移動するまでの潜時に影響を及ぼさなかったが、第2日目では30 mg/kg投与群において、潜時が減少傾向を示した。

2) 体性神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-01)

マウスに本薬 (3、10 及び 30 mg/kg、p.o.) を投与し、前肢及び後肢の握力に対する影響を検討した結果、いずれの用量においてもマウスの握力に対する影響は認められなかった。

3) 呼吸器系及び心血管系に及ぼす影響

無麻酔イヌに本薬 10 mg/kg を経口投与又は 2 mg/kg を 50 分間持続静脈内投与 (i.v.) したとき、肺動脈圧及び心拍数への影響は認められなかった。大動脈圧への影響は、経口投与で認められず、静脈内投与では上昇させる傾向が認められたが、溶媒の影響と考えられている。また、経口投与した群において、投与 30～51 分後に嘔吐が認められた (参考 4.2.1.3-03)。

麻酔イヌに本薬マレイン酸塩 (0.4、2 及び 10 mg/kg、i.v.) を 50 分間持続投与したとき、10 mg/kg 群において投与開始 20～50 分後に心拍数の増加が認められた。平均血圧は 2 mg/kg 群で投与開始 10 分後に上昇が認められたが、10 mg/kg 群では影響は認められなかった。末梢血管抵抗は 10 mg/kg 群の 1/3 例で投与開始 10 分後に増加が認められた。1 回拍出量は 10 mg/kg 群で投与 30 分後に軽度の減少が認められた。平均肺動脈圧は 2 mg/kg 以上の群で増加が認められ、肺毛細血管楔入圧及び肺血管抵抗は 2 mg/kg 以上の群で増加が認められた。心電図では、いずれの用量においても QRS 時間及び QTc 間隔への影響は認められなかったが、10 mg/kg 群において投与開始 20～30 分後に PR 間隔の短縮が認められた。呼吸数は、0.4 及び 2 mg/kg 群で投与開始 50 分後に増加が認められ、10 mg/kg 群では投与開始 10～50 分後まで増加が認められた。なお、他のパラメータ (心拍出量、1 回拍出仕事量、大腿動脈血流量及び呼吸量) に対して本薬の影響は認められなかった (参考 4.2.1.3-06)。

無麻酔ラットに本薬マレイン酸塩 (7、20、60 及び 170 mg/kg、p.o.) を投与したとき、60 mg/kg 以上の群で軽度の心拍数の減少が投与約 1 時間後から 1～2 時間持続した (参考 4.2.1.3-07)。

本薬マレイン酸塩 (1 nM～100 μ M) は、モルモット摘出心房標本に対して、100 μ M で自発性収縮力及び拍動数を減少させ、イソプロテレノールによる収縮に対しても抑制作用を示した (参考 4.2.1.3-08)。

本薬マレイン酸塩 (0.18～36 μ M) は、hERG 電流に対して 1.8 μ M 以上で抑制作用を示し、IC₅₀ は 5.5 μ M であった。また本薬マレイン酸塩 (0.18～18 μ M) は、ヒト心筋 Na チャネル電流及び一過性外向き K チャネル電流に対して 18 μ M で抑制作用を示したが、保持 K チャネル電流及び内向き整流性 K チャネル電流に対してはいずれの濃度でも影響は認められなかった (参考 4.2.1.3-09)。

4) 平滑筋に及ぼす影響 (参考 4.2.1.3-08)

本薬マレイン酸塩 (1 nM～100 μ M) は、モルモット摘出回腸のアセチルコリン (1 nM～300 μ M) による収縮並びに電気刺激標本におけるアンジオテンシン I (0.01 nM～10 μ M) による収縮及び電気刺激による単収縮に対して、10 μ M 以上で抑制した。

本薬マレイン酸塩 (1 nM～100 μ M) は、ラット摘出子宮の自発性収縮運動に影響を及ぼさなかったが、10 及び 100 μ M でオキシトシン (0.0001～0.1 I.U.) による収縮反応を抑制した。

本薬マレイン酸塩 (1 nM～100 μ M) は、ラット摘出輸精管において、1 及び 10 μ M で NE (0.1～100 μ M) 誘発収縮反応をわずかに増強し、100 μ M では完全に抑制した。また、100 μ M で電気刺激による単収縮反応を抑制した。

5) 胃腸管系に及ぼす影響

本薬マレイン酸塩 (1 nM～100 μ M) は、モルモット摘出回腸の自発運動を 100 μ M で抑制した (参考 4.2.1.3-08)。

マウスに本薬 (3、10 及び 30 mg/kg、p.o.) を投与し、炭末の小腸内輸送能を検討した結果、いずれ

の用量においても小腸内輸送能に影響を及ぼさなかった（4.2.1.3-04）。

6) 腎・泌尿器系に及ぼす影響（4.2.1.3-05）

ラットに本薬（3、10 及び 20 mg/kg、p.o.）を投与したとき、全ての用量で尿中 Na⁺排泄量の増加が認められ、20 mg/kg 群では尿浸透圧、Na⁺排泄分画及び浸透圧クリアランスの増加が認められた。また、10 及び 20 mg/kg では、血清中 K⁺及び血清中浸透圧の増加が認められた。尿量、pH、尿中電解質（K⁺及び Cl⁻）及びクレアチニン・クリアランスへの影響は認められなかった。

7) 免疫に及ぼす影響（参考 4.2.1.3-10）

マウスに本薬（5、15、45 及び 130 mg/kg/日、p.o.）を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、抗体産生能に対する影響を検討した結果、いずれの用量においてもヒツジ赤血球に対するマウスの抗体産生能に影響を及ぼさなかった。

<審査の概略>

（1）類薬との比較について

機構は、本薬の薬理学的プロファイルについて、類薬（ベンラファキシン塩酸塩（ベンラファキシン）、ミルナシプラン塩酸塩（ミルナシプラン））と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、*in vitro* におけるヒト SERT 及び NET に対する結合阻害作用、*in vivo* における 5-HT 及び NE 取り込み阻害作用並びに *in vivo* における前頭葉皮質での細胞外 5-HT 及び NE 濃度の増加作用（マイクロダイアリシス法により測定）について、本薬、ベンラファキシン及びミルナシプランの非臨床試験及び公表文献における成績は下表のとおりであり、本薬の方がベンラファキシン及びミルナシプランよりも 5-HT 及び NE の取り込みを強力に阻害し、細胞外 5-HT 及び NE 濃度をより増加させると考えられることを説明した。なお申請者は、5-HT 及び NE への選択性について、本薬、ベンラファキシン及びミルナシプランの NE/5-HT 比はそれぞれ 1.5～23、7～30 及び 1.6～1.8 であり、5-HT 及び NE 間の阻害活性差は、本薬においてベンラファキシンよりも小さく、ミルナシプランよりも大きいことが示されているが、この差が臨床的にどのような意義を有するのか、現時点で明確になっていないことを併せて説明した。

表 本薬、ベンラファキシン及びミルナシプランの薬理作用の比較

	<i>in vitro</i> トランスポーター 結合阻害作用 (Ki (nM))		<i>in vivo</i> 取り込み阻害作用 (ED ₅₀ (mg/kg, i.p.))		細胞外濃度増加作用 ^{a), e)} (ベースラインからの比 (%))	
	5-HT	NE	5-HT	NE	5-HT	NE
本薬	0.8 ± 0.04 ^{a)} 1.45 ± 0.2 ^{b)}	7.5 ± 0.3 ^{a)} 18.2 ± 0.8 ^{b)}	2.3 ^{a)} 3.22 ^{c)}	14.9 ^{a)} 10.6 ^{d)}	5 mg/kg: 216 ± 35 15 mg/kg: 217 ± 23	5 mg/kg: 196 ± 10 15 mg/kg: 296 ± 13
ベンラファキシン	82 ± 3 ^{a)}	2483 ± 43 ^{a)}	5.9 ^{a)}	>100 ^{a)}	5 mg/kg: 176 ± 19 15 mg/kg: 278 ± 35	5 mg/kg: 181 ± 18 15 mg/kg: 196 ± 23
ミルナシプラン	123 ± 11 ^{a)}	200 ± 2 ^{a)}	24.6 ^{a)}	43.5 ^{a)}	5 mg/kg: 120 ± 10 40 mg/kg: 165 ± 21	5 mg/kg: 142 ± 14 40 mg/kg: 168 ± 8

a) Koch S et al, *Neuropharmacology*, 45: 935-944, 2003

b) 4.2.1.1-04、c) 4.2.1.1-10、d) 参考 4.2.1.1-14、e) 腹腔内投与

機構は、本剤の薬理学的プロファイルについて、現段階で得られる知見に基づき適切な説明がなされていると考えるが、5-HT 及び NE 取り込み阻害作用並びに 5-HT 及び NE への選択性における他の SNRI との差異の臨床的意義については、両薬剤の臨床用量も踏まえて検討する必要がある、現時点では明確になっていないと考える。

（2）本薬の安全性について

機構は、副次的薬理試験において食欲抑制作用が認められていること、安全性薬理試験では心血管系への影響が認められていることについて、ヒトにおける血中濃度を考慮した上で、これらの事象が

臨床上問題となる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラットにおける摂食抑制を検討した試験（4.2.1.2-05）において、本剤を腹腔内投与したときの給餌後1時間及び終夜の夜間摂餌量の抑制作用に関するED₅₀は、それぞれ4.4及び16.2 mg/kgであり、このときの血漿中薬物濃度は測定していないことから、臨床用量投与時のヒトでの血漿中薬物濃度と比較することは困難であるが、*in vivo*における5-HT及びNE取り込み阻害作用のED₅₀（それぞれ3.22及び10.6 mg/kg）と同程度であることから、ヒトに臨床用量の本薬を投与した場合にも食欲抑制が認められる可能性があること、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験及び5.3.5.1-02: 比較試験）において、食欲不振の有害事象が本剤群5.5%（26/470例）及びプラセボ群0%（0/156例）、食欲減退の有害事象が本剤群6.0%（28/470例）及びプラセボ群0.6%（1/156例）に認められ、体重減少についても本剤群2.6%（12/470例）及びプラセボ群1.3%（2/156例）と本剤群で多く認められたことを説明した。また申請者は、心血管系への影響について、麻酔イヌに本薬を静脈内投与したとき、2 mg/kg以上で心拍数の増加や平均血圧の上昇等が認められているが、イヌに本薬1又は2.5 mg/kgを静脈内投与した際の平均最大血漿中未変化体濃度は、それぞれ454又は1097 ng/mLであり（4.2.3.2-07）、ヒトに臨床最大用量（60 mg）を1日1回7日間反復投与した際の平均最大血漿中未変化体濃度（68.1 ng/mL、5.3.3.1-04）よりも十分に高い暴露量で発現したと考えられることから、安全域は確保されていると考えられることを説明した。その上で申請者は、臨床試験での心血管系有害事象について、本剤群でプラセボ群よりも発現率が有意に高い事象は、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験及び5.3.5.1-02: 比較試験）では認められておらず、海外プラセボ対照試験³⁾では、動悸（本剤群1.5%（119/7836例）及びプラセボ群0.9%（51/5628例））、頻脈（本剤群0.6%（46/7836例）及びプラセボ群0.2%（14/5628例））、血圧上昇（本剤群0.5%（42/7836例）及びプラセボ群0.2%（11/5628例））、ほてり（本剤群1.8%（138/7836例）及びプラセボ群0.8%（44/5628例））、潮紅（本剤群0.4%（31/7836例）及びプラセボ群0.2%（9/5628例））、末梢冷感（本剤群0.2%（15/7836例）及びプラセボ群0.1%（3/5628例））、起立性低血圧（本剤群0.2%（14/7836例）及びプラセボ群0.0%（1/5628例））であり、それ以外の事象において有意差は認められなかったこと、海外市販後データ（2004年8月3日（国際誕生日）～2008年8月2日）において、血圧上昇、動悸、高血圧、ほてり、心拍数増加、頻脈及び低血圧等が認められていることを踏まえ、添付文書のその他の副作用の項で、これらの事象について注意喚起を行っていることを説明した。

機構は、本薬による食欲抑制について、うつ病患者では食欲が低下している場合があり、本剤投与により症状が悪化する可能性は否定できず、臨床試験においても食欲低下や体重減少が認められていること、心血管系への影響についても、本薬の作用機序及び認められている有害事象を踏まえると、本剤の投与は患者の状態を注意深く観察しながら慎重に行う必要があると考える。なお、食欲低下関連及び心血管系の有害事象の発現状況については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

³⁾ 以下の適応疾患に対する臨床試験成績。

大うつ病性障害: HMAG試験、HMAH試験、HMAI試験、HMAQa試験、HMAQb試験、HMATa試験、HMATb試験、HMAYa試験、HMAyb試験、HMBHa試験、HMBHb試験、HMBV試験、HMCB試験、HMCr試験、HQAC試験

糖尿病性神経因性疼痛: HMAVa試験、HMAVb試験、HMAW試験

下部尿路障害（腹圧性尿失禁含む）: SAAA試験、SAAB試験、SAAH試験、SAAI試験、SAAL試験、SBBL試験、SBBO試験、SAAW試験、SBAB試験、SBAF試験、SBAM試験、SBAT試験、SBAV試験、SBAX試験、SBBA試験、SBCC試験、SBBR試験、SBBT試験、SBBU試験

線維筋痛症: HMCA試験、HMBO試験

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄並びに胎児移行性及び乳汁移行性に関する試験成績が提出された。主にデュロキセチン塩酸塩（本薬）が用いられ、その他としてデュロキセチンマレイン酸塩が使用されている。血漿中未変化体濃度は、高速液体クロマトグラフィー-蛍光検出法によりバリデートされた方法で測定された（定量下限はマウス及びイヌ: 5 ng/mL、ラット: 2 又は 5 ng/mL）。 ^{14}C -デュロキセチン塩酸塩（ ^{14}C 標識体（本薬））又は ^{14}C -デュロキセチンマレイン酸塩（ ^{14}C 標識体（本薬マレイン酸塩））を用いた試験における生体試料中放射能濃度は、液体シンチレーションカウンターにより測定された（定量下限は血液及び血漿中濃度試験: 0.007~0.018 $\mu\text{g eq./mL}$ （又は $\mu\text{g eq./g}$ ）、組織: 0.01~3.475 $\mu\text{g eq./g}$ ）。なお、特に記載のない限り投与量は遊離塩基としての量で示されており、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 $\pm$ 標準誤差で示されている。

(1) 吸収

雄性マウスに ^{14}C 標識体（本薬マレイン酸塩）5 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能は投与 1.5 時間後に最高血漿中濃度（ $C_{\max}$ ）1.59 $\mu\text{g eq./mL}$ に達し、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は 27 時間であり、放射能の血漿中濃度-時間曲線下面積（ $\text{AUC}_{0-120\text{h}}$ ）は 10.38 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、血漿中未変化体濃度は投与 1.5 時間後に $C_{\max}$ （0.07 $\mu\text{g/mL}$ ）に達し、2.1 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中未変化体の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は 0.25 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった（4.2.2.2-05）。

雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能は投与 4 時間後に、 $C_{\max}$ （ 0.549 ± 0.024 $\mu\text{g eq./mL}$ ）を示し、25 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中放射能の $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ は 9.868 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、血漿中未変化体濃度は投与 2 時間後に $C_{\max}$ （ 0.012 ± 0.004 $\mu\text{g/mL}$ ）に達し、7.6 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中未変化体の $\text{AUC}_{0.5-8\text{h}}$ は 0.071 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、 ^{14}C 標識体（本薬マレイン酸塩）5 mg/kg を静脈内投与した際（4.2.2.2-01）の血漿中未変化体の $\text{AUC}_{0.017-24\text{h}}$ （2.06 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）から、経口投与時のバイオアベイラビリティ（BA）は、3.4 %と算出されている（4.2.2.2-03）。

雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬マレイン酸塩）5 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能は投与 4 時間後に $C_{\max}$ （ 0.469 ± 0.024 $\mu\text{g eq./mL}$ ）を示し、28 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中放射能の $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ は 9.875 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、血漿中未変化体濃度は投与 2 時間後に $C_{\max}$ （ 0.011 ± 0.001 $\mu\text{g/mL}$ ）に達し、5.6 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中未変化体の $\text{AUC}_{0.5-8\text{h}}$ は 0.061 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、マレイン酸塩投与時の薬物動態パラメータは、塩酸塩投与時と大きな差は認められなかった（4.2.2.2-03）。

雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能は投与 4 時間後に $C_{\max}$ （ 0.444 ± 0.017 $\mu\text{g eq./mL}$ ）を示し、34.5 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中放射能の $\text{AUC}_{0.5-72\text{h}}$ は 9.31 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、血漿中未変化体濃度は投与 1.5 時間後に $C_{\max}$ （ 0.033 ± 0.025 $\mu\text{g/mL}$ ）に達し、 $\text{AUC}_{0.5-8\text{h}}$ は 0.070 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、薬物動態パラメータは非絶食時（4.2.2.2-03）と類似していたことから、食餌による影響は認められなかった（4.2.2.2-06）。

雌性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能は投与 1.5 時間後に $C_{\max}$ （ 0.606 ± 0.096 $\mu\text{g eq./mL}$ ）を示し、48.9 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中放射能の $\text{AUC}_{0.5-72\text{h}}$ は 9.53 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、血漿中未変化体濃度は投与 2 時間後に $C_{\max}$ （ 0.010 ± 0.001 $\mu\text{g/mL}$ ）に達し、 $\text{AUC}_{0.5-4\text{h}}$ は 0.02 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。雌性ラットの血漿中未変化体の AUC は雄性ラット（0.071 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、4.2.2.2-03）と比較して低値を示したが、3/4 例における投与 4 時間後の血漿中未変化体濃度

が定量限界未満であったためと考えられており、その他の薬物動態パラメータについては、雌雄で類似していたことから、本薬の薬物動態に性差はないと考えられている（4.2.2.2-07）

雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）5、10 及び 20 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、全血中放射能の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、全血中放射能の $C_{\max}$ 及び AUC は用量に比例して増加した（4.2.2.2-08）。

表 雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）を単回経口投与したときの全血中放射能の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g eq./mL}$)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC _{0-48h} ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$)
5	0.375 ± 0.019	2 [1-4]	30.0 ± 1.5	11.7 ± 0.3
10	0.725 ± 0.026	2 [1-4]	35.2 ± 3.0	21.8 ± 0.4
20	1.657 ± 0.141	3 [2-8]	39.9 ± 9.9	48.0 ± 0.6

a) 中央値 [最小値-最大値]

雄性ラットに本薬 5、10 及び 20 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-∞} は投与量比以上に増加した。なお、血漿中未変化体の薬物動態が非線形性を示した要因としては、初回通過効果の飽和が考えられている。また、ラット毒性試験で使用した 10 % (w/v) アラビアゴム懸濁液を溶媒として本薬を投与したときの薬物動態パラメータは、下表のとおりであり、多くの薬物動態試験で用いた 20 % (v/v) エタノール溶液を溶媒としたときの薬物動態パラメータと有意な差は認められなかった（4.2.2.2-09）。

表 雄性ラットに本薬を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

溶媒	投与量 (mg/kg)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
エタノール	5	21.3 ± 6.2	1.75 ± 0.50	2.47 ± 0.40	98.0 ± 17.1
	10	60.8 ± 5.2	1.38 ± 0.75	3.76 ± 1.15	324.0 ± 45.6
	20	411.9 ± 227.3	2.00 ± 0.00	3.95 ± 2.58	2452.4 ± 1025.9
アラビアゴム	5	23.1 ± 7.3	2.00 ± 0.00	3.27 ± 1.62	123.1 ± 14.8

平均値 ± 標準偏差

雌性イヌに ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能は投与 2 時間後に、 $C_{\max}$ ($1.522 \pm 0.285 \mu\text{g eq./mL}$) を示し、39 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中放射能の AUC_{0.25-120h} は $39.87 \pm 5.46 \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、血漿中未変化体は投与 1 時間後に $C_{\max}$ ($0.067 \pm 0.040 \mu\text{g/mL}$) に達し、2.3 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中未変化体の AUC_{0.25-24h} は $0.44 \pm 0.10 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、 ^{14}C 標識体（本薬マレイン酸塩）5 mg/kg を静脈内投与した際（4.2.2.2-02）の AUC_{0.017-24h} ($4.202 \pm 0.410 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) から、経口投与時の BA は、10.5 % と算出されている（4.2.2.2-04）。

雌性イヌに ^{14}C 標識体（本薬マレイン酸塩）5 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能は投与 3 時間後に $C_{\max}$ ($1.639 \pm 0.183 \mu\text{g eq./mL}$) を示し、52 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中放射能の AUC_{0.25-120h} は $50.42 \pm 5.69 \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、血漿中未変化体は投与 1.5 時間後に $C_{\max}$ ($0.020 \pm 0.010 \mu\text{g/mL}$) に達し、4 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中未変化体の AUC_{0.25-24h} は $0.19 \pm 0.04 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、マレイン酸塩と比較して塩酸塩では $C_{\max}$ で約 3 倍、AUC_{0.25-24h} で約 2 倍高値を示したが、バラツキが大きく、有意差は認められなかった（参考 4.2.2.2-13）。

雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬マレイン酸塩）5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ は、 α 相及び β 相でそれぞれ 7 及び 23 時間であり、血漿中未変化体濃度の $t_{1/2}$ は、2.5 時間であった（4.2.2.2-01）。

雌性イヌに ^{14}C 標識体（本薬マレイン酸塩）5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ は、 α 相及び β 相でそれぞれ 6.4 及び 32 時間であり、血漿中未変化体濃度の $t_{1/2}$ は 3.3 時間であった（4.2.2.2-02）。

雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg/日を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与したとき、最終投与後

の血漿及び全血中放射能は投与 4～5 時間後に $C_{\max}$ （それぞれ 0.778 及び 3.066 $\mu\text{g eq./mL}$ ）に達し、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ はそれぞれ 11.702 及び 62.153 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。血漿及び全血中放射能の $t_{1/2}$ （終末相）はそれぞれ 67 及び 333 時間であったことから、血球中放射能の消失が遅いことが示唆された。なお、反復投与後の血漿及び全血中濃度放射能の $C_{\max}$ は、単回投与時（血漿: 0.549 $\mu\text{g eq./mL}$ （4.2.2.2-03）全血: 0.375 $\mu\text{g eq./mL}$ （4.2.2.2-08））よりも高かったが、単回投与時の薬物動態から予測した範囲内であった（4.2.2.2-10）。

雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg を消化管ループ内に単回投与したとき、投与 1.5 時間後の血漿中放射能は、十二指腸ループ内に投与した場合に 1.9 $\mu\text{g eq./mL}$ と最も高値を示し、空腸、回腸及び結腸ループ内に投与した場合は 0.48～0.61 $\mu\text{g eq./mL}$ 、胃ループ内に投与した場合は 0.16 $\mu\text{g eq./mL}$ であり、本薬は主に十二指腸から吸収されることが示唆された（4.2.2.2-11）。

（2）分布

雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）4.5 mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能は投与 1～4 時間後に $C_{\max}$ を示し、肝臓、腎臓、精嚢、肺の順に高濃度で分布した。投与 168 時間後における組織中放射能は、肝臓及び腎臓を除き全血中放射能濃度以下であり、大脳及び小脳における放射能濃度は、すべての測定時点で血漿中濃度より低かった。各組織における $t_{1/2}$ は、腎周囲脂肪（約 24 日）、脾臓（約 17 日）、全血（約 10 日）の順であり、大脳及び小脳における終末相の $t_{1/2}$ はそれぞれ約 10 及び 8 日、肝臓、腎臓、副腎、筋肉及び胸腺における $t_{1/2}$ は 2～8 日であった（4.2.2.3-01）。

雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）4.5 mg/kg を単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより測定したとき、投与 2 時間後では胃内容物及び腸管上部内容物に最も高い放射能が、次いで肝臓が高く、腎臓、肺、脾臓及び食道で中程度、包皮腺、唾液腺、ハーダー腺、血液及び脳は低い放射能を示した。投与 4 時間後では腸管内容物の放射能が増強し、投与 24 時間後では肝臓及び腎臓の放射能は低値を示したが、投与 72 時間後においても低値を示し、腸管内容物と糞の放射能は消失した（4.2.2.3-02）。

雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg/日を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより測定したとき、最終投与時までに副腎、全血、腎臓、肝臓及び脾臓等の多くの組織中放射能濃度は定常状態に達し、最終投与後の組織中放射能濃度は肝臓、腎臓の順に高く、大脳及び小脳では低値で推移し、投与 12 時間後までに大部分の組織中放射能は減少した。最終投与 336 時間後には、大部分の組織中放射能濃度は検出限界以下となったが、腎臓、脾臓、包皮腺、肝臓、全血、甲状腺、肺及び骨髄では放射能が検出された（4.2.2.3-03）。

妊娠 12 日目のラットに ^{14}C 標識体（本薬）45 mg/kg を単回経口投与したとき、母体のほとんどの組織、胎児及び羊水中の放射能濃度は、投与 4 時間後に最高値を示した後、時間経過とともに減少した。母体の羊水及び胎児中放射能濃度は、ほとんどの時点で母体血漿中放射能濃度より低値を示し、胎盤を通過し胎児へ移行した放射能量は、投与量の 0.02 %以下であった（4.2.2.3-04）。

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C 標識体（本薬）45 mg/kg を単回経口投与したとき、母体の多くの組織、胎児及び羊水中の放射能濃度は、投与 4 時間後に最高値を示し、胎児への放射能の移行が認められた。投与 8 時間後には母体のハーダー腺、肺、包皮腺及び皮膚以外の組織中放射能濃度は減少し、これらの組織中放射能濃度についても、その後時間経過とともに減少した。また、胎児中放射能濃度は投与後 24 時間以降では検出限界以下となった（4.2.2.3-05）。

in vitro において、マウス、ラット及びイヌ血漿に ^{14}C 標識体（本薬）を 150.2 ng/mL となるように添加したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ 93.6、95.5 及び 97.3 %であった（5.3.2.1-02）。

雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬マレイン酸塩）20 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中における放射能及び未変化体並びに大脳皮質中における放射能及び未変化体はいずれも投与 2 時間後に $C_{\max}$ に達し、それぞれ 1.79 $\mu\text{g eq./mL}$ 及び 0.22 $\mu\text{g/mL}$ 並びに 6.64 $\mu\text{g eq./g}$ 及び 3.84 $\mu\text{g/g}$ であった。大脳皮質ホモジネートにおける 5-HT 取り込み阻害は投与 2 時間後に最大に達し、その阻害率は 86 % であった。投与 8 時間後においては、血漿中及び大脳皮質中未変化体濃度はそれぞれ、0.04 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.83 $\mu\text{g/g}$ に減少したが、5-HT 取り込みは 81 % 阻害された。投与 24 時間後には、5-HT 取り込み阻害は投与前と同程度まで回復した（4.2.2.3-06）。

（3）代謝

雄性マウスに ^{14}C 標識体（本薬）8.9 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中の主代謝物として 4-ヒドロキシグルクロナイド（M6）、6-ヒドロキシグルクロナイド（M8）及び脱アミノメチルカルボン酸体（M24）が認められた。尿中の主代謝物は、M6、M8 及び 6-ヒドロキシ体（M13）であり、糞中には、未変化体の他に主代謝物として M13 及び 4-ヒドロキシ体（M14）が認められた（4.2.2.4-01）。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）8.9 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体の他に主代謝物として M24 が認められた。尿中には雌雄ともにチオフェン 2-カルボン酸グリシン抱合体（M17）、5-ヒドロキシグルクロナイド（M4）、M6 及び M8 等が検出された。胆汁中の主代謝物は雌雄ともに主に M8 であり、その他ジヒドロジオール体（M2）、M4 及び M6 等が認められた。糞中には、雌雄ともに未変化体、M13、5-ヒドロキシ体（M12）、M14 及びチエニルアルコール（M26）が認められ、雄ではチエニルケトン（M27）も認められた（4.2.2.4-02、4.2.2.4-03、4.2.2.4-06）。

雌雄ラットに本薬 0.01、0.02、0.05 又は 0.08 % を 13 週間混餌投与したとき、血漿中には雌雄ともに未変化体及び M24 の他に M4、M6 及び M8 が認められた（参考 4.2.2.4-08）。

雌雄イヌに ^{14}C 標識体（本薬）4.5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体の他に主代謝物として雌では M24、雄ではシステイン抱合体（M18）が認められ、尿中には主として雌雄で M2 及び M18 が、雄では M17 が認められ、胆汁中の主代謝物はシステイニルグリシン抱合体（M34）であり、糞中では雌雄ともに主に未変化体が検出された（4.2.2.4-04、4.2.2.4-07）。

雌性サルに ^{14}C 標識体（本薬）4.5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中の主代謝物は M6 であり、その他に M4 及びカテコール デュロキセチン グルクロナイド（M5）等が認められた。尿中の主代謝物は M6、M4 及び M5 であり、その他 5-ヒドロキシ 6-メトキシサルフェート（M7）及び 4-ヒドロキシサルフェート（M11）も認められ、糞中では主に未変化体が検出された（4.2.2.4-05）。

以上の試験成績より、下図のような代謝経路が推定されており、マウス、ラット、イヌ及びサルにおける主な代謝経路は、ナフチル環の酸化及び酸化後の抱合反応であり、その他イヌではシステイニルヒドロキシ誘導体の生成も認められた。

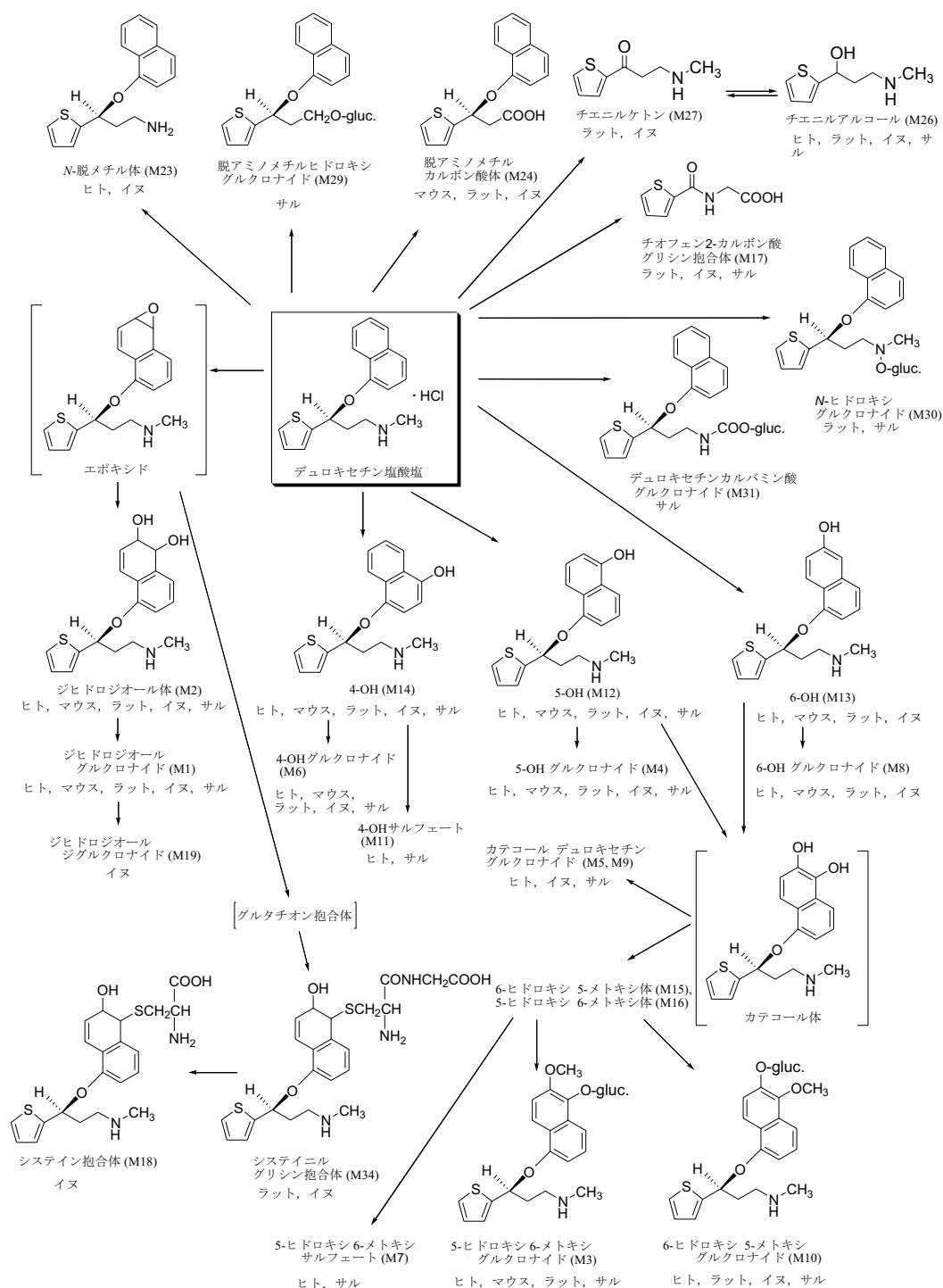


図 本薬の推定代謝経路

雌雄ラットに本薬 0.005、0.02 又は 0.08 %を 6 ヶ月間混餌投与したとき、0.08 %群（雄は 43 mg/kg/日、雌は 51 mg/kg/日に相当）において、雌雄ともに CYP 含量、ベンツフェタミン *N*-脱メチル化活性及び 7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性が上昇し、雄で *p*-ニトロアニソール *O*-脱メチル化活性の上昇も認められたことから、CYP1A 及び CYP2B の誘導が示唆されている（4.2.3.2-02）。

雌雄イヌに本薬 3、10 又は 30 mg/kg/日を 12 ヶ月間反復経口投与したとき、雄の 10 mg/kg/日群で *p*-ニトロアニソール *O*-脱メチル化活性の上昇が認められ、雄の 10 mg/kg/日及び雌の 10 mg/kg/日以上群でベンツフェタミン *N*-脱メチル化活性の上昇が認められたことから、CYP2B の誘導が示唆されてい

る（4.2.3.2-05）。

（４）排泄

雄性ラットに ^{14}C 標識体 5 mg/kg を塩酸塩又はマレイン酸塩で単回経口投与したとき、投与 72 時間後までに投与放射能の 19.5 又は 18.3 %が尿中に、74.3 又は 68.6 %が糞中に排泄され、塩による差異は認められなかった（4.2.2.5-01）。

雌性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 144 時間後までに投与放射能の 25.9 %が尿中に、64.5 %が糞中に排泄された（4.2.2.5-02）。

雄性ラットに ^{14}C 標識体（マレイン酸塩）5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 336 時間後までに投与放射能の 23.3 %が尿中に、72.6 %が糞中に排泄され、経口投与時と同様に糞中への排泄が主排泄経路であった（4.2.2.5-03）。

雌性イヌに ^{14}C 標識体 5 mg/kg を塩酸塩又はマレイン酸塩で単回経口投与したとき、投与 120 時間後までに投与放射能の 24.6 又は 30.7 %が尿中に、58.0 又は 58.6 %が糞中に排泄され、塩による差異は認められなかった（4.2.2.5-04、参考 4.2.2.5-10）。

雌性イヌに ^{14}C 標識体（マレイン酸塩）5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までに投与放射能の 32.1 %が尿中に、61.5 %が糞中に排泄され、経口投与時と同様に糞中への排泄が主排泄経路であった（4.2.2.5-05）。

雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg/日を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、最終投与 192 時間後までに総投与放射能の 15.2 %が尿中に、76.6 %が糞中に排泄され、大部分は最終投与 24 時間後までに排泄された（4.2.2.5-06）。

胆管カニュレーション処置をした雌雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までに投与放射能の 52.9～55.9 %が胆汁中に排泄された（4.2.2.4-02、4.2.2.4-06）。

胆管カニュレーション処置をした雄性イヌに ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに投与放射能の 53.8 %が胆汁中に排泄された（4.2.2.4-07）。

胆管カニュレーション処置した雄性ラット（ドナー・ラット）に ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg を単回経口投与し、投与 18 時間後までの胆汁を別のラット（レシピエント・ラット）の十二指腸内に投与したとき、レシピエント・ラットに投与された放射能の 65.8 %が再吸収された（4.2.2.5-07）。

分娩後 10～13 日の授乳ラットに ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は、投与 1 及び 48 時間後では約 0.5 であり、投与 6 時間後では約 0.8 であった（4.2.2.5-08）。

<審査の概略>

（１）本薬の分布特性と安全性について

機構は、ラットを用いた分布試験において、腎臓、肝臓、肺、脾臓、甲状腺及び精囊等で高い放射能を示していることから、これらの組織におけるヒトでの安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ラット単回及び反復経口投与後の分布試験（4.2.2.3-01 及び 4.2.2.3-03）において、単回投与時では肝臓、腎臓、精囊及び肺における放射能濃度が他の組織よりも高く、反復投与後の最終測定時点（最終投与 336 時間後）では、大部分の組織中放射能濃度が検出限界以下であったのに対し、腎臓、肝臓、肺、脾臓及び甲状腺等に放射能が認められたことを説明した。また申請者は、ラットを用いた 6 ヶ月間経口投与毒性試験（4.2.3.2-02）において、肝臓重量の増加及び中程度の肝小葉中間体の

脂肪化が認められたものの、腎臓、肺、脾臓及び甲状腺において毒性所見は認められなかったこと、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験及び 5.3.5.1-02: 比較試験）及び海外プラセボ対照試験³⁾では、これらの組織に関連する有害事象として、肝機能障害（ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加及び γ -GTP 増加等）、あくび、排尿困難及び性機能障害等がプラセボ群と比較して本剤群で多く認められたものの、その多くが軽度で投与中に回復が認められていることから、これらの組織における安全性については大きな問題はないと考えることを説明した上で、排尿困難及び性機能障害については本剤の作用機序に起因するものであり、分布との関連は低いと考えることを説明した。さらに申請者は、国内外長期試験及び海外市販後データにおいて、肝機能検査値異常等の肝臓関連の有害事象が認められているものの、多くは軽度又は非重篤の事象であったことを説明した。

機構は、本薬の分布とヒトでの安全性との関連は明らかでないものの、海外では本剤投与により重篤な肝障害等も発現しており、その他の組織に関する安全性について、現段階では特に重篤な事象は認められていないが、本剤は長期に使用することが想定されるため、これらの組織における安全性については製造販売後調査において検討する必要があると考える（肝障害の既往のある患者に対する本剤の投与については、「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理の概要、審査の概略（2）特殊集団（肝機能低下患者、腎機能低下患者等）における安全性について」の項、本剤投与による肝機能障害については「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、審査の概略（3）本剤の安全性について、1）本剤による肝機能障害について」の項参照）。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（抗原性試験、依存性試験）が実施されている。各試験における本薬（デュロキセチン塩酸塩）の投与量及び処置濃度は、デュロキセチン遊離塩基として表示されている。

（1）単回投与毒性試験（4.2.3.1-01、4.2.3.1-02）

単回投与毒性として、ラット及びイヌにおける経口投与試験が実施された。概略の致死量は、ラットで 365～500 mg/kg（雄）及び 250 mg/kg 以下（雌）、イヌで 100 mg/kg（雌雄）超と判断されている。投与後の症状として、ラットでは活動性低下、振戦、流涎、紅涙、触診に対する反応性亢進及び間代性痙攣が認められ、イヌでは嘔吐、活動性低下、頸部の硬直、間欠性振戦及び瞳孔対光反応遅延が認められた。なお、イヌでは血液学的及び血液化学的検査が実施されたが、異常は認められなかった。

（2）反復投与毒性試験

反復投与毒性として、ラット（1 及び 6 ヶ月：混餌投与）及びイヌ（1、6 及び 12 ヶ月：強制経口投与）における経口投与試験が実施された。ラットでは体重増加抑制、摂餌量減少、肝薬物代謝酵素活性の上昇、肝重量増加、肝の小葉中心性又は中間帯の脂肪化が認められ、イヌでは本薬の薬理作用に関連すると考えられる散瞳、瞳孔対光反応の遅延、嘔吐、流涎、異常便（下痢、軟便、粘液便）、頸部の硬直、振戦及び肝薬物代謝酵素活性の上昇が認められた。ラット（6 ヶ月反復投与毒性試験）及びイヌ（12 ヶ月反復投与毒性試験）における無毒性量（ラット：約 3 mg/kg/日、イヌ：3 mg/kg/日近傍）における血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} と日本人健康成人男性に本剤の予定最高臨床用量である

60 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} (5.3.3.1-04) との比較により、 $C_{\max}$ はラット及びイヌでそれぞれヒトの 0.12 及び 1.02 倍、 AUC_{0-24h} はラット及びイヌでそれぞれヒトの 0.19 及び 0.36 倍であった。なお、臨床薬理試験における静脈内投与時の安全性を担保するために、ラット及びイヌにおける 2 週間反復静脈内投与試験が実施され、投与部位での局所傷害性が認められている。

1) ラット 1 ヶ月間混餌投与試験 (4.2.3.2-01)

ラット (雌雄各 10 例/群) に本薬 0.005、0.02 及び 0.08 % を飼料に混合して 1 ヶ月間混餌経口投与 (平均投与量は雄でそれぞれ 3.92、15.06 及び 55.98 mg/kg/日、雌でそれぞれ 4.33、16.31 及び 61.35 mg/kg/日) したとき、死亡例は認められず、0.02 % (約 16 mg/kg/日 (雌雄平均、以下同様)) 以上の群で摂餌量減少、肝薬物代謝酵素活性の上昇及び肝重量増加が認められ、0.08 % (約 59 mg/kg/日) 群では体重増加抑制、飼料効率低下、肝のチトクローム P450 (CYP) 含量の増加及び肝の小葉中心性脂肪化が認められた。以上より、無毒性量は 0.005 % (約 4 mg/kg/日) と判断されている。

2) ラット 6 ヶ月間混餌投与試験 (4.2.3.2-02)

ラット (雌雄各 10 例/群) に本薬 0.005、0.02 及び 0.08 % を飼料に混合して 6 ヶ月間混餌経口投与 (平均投与量は雄でそれぞれ 2.77、10.66 及び 42.84 mg/kg/日、雌でそれぞれ 3.25、12.52 及び 50.62 mg/kg/日) したとき、死亡例は認められず、0.02 % (約 12 mg/kg/日 (雌雄平均、以下同様)) 以上の群で摂餌量減少及び肝の小葉中間帯脂肪化が認められ、0.08 % (約 47 mg/kg/日) 群では体重増加抑制、飼料効率低下、肝薬物代謝酵素活性の上昇、肝の CYP 含量の増加及び肝重量増加が認められた。以上より、無毒性量は 0.005 % (約 3 mg/kg/日) と判断されている。

3) イヌ 1 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2-03)

イヌ (雌雄各 3 例/群) に本薬 3、10 及び 30 mg/kg/日を 1 ヶ月間強制経口投与したとき、死亡例は認められず、全ての本薬群で嘔吐、散瞳及び瞳孔対光反射の遅延・不完全、30 mg/kg/日群で振戦、肝薬物代謝酵素活性の上昇及び肝重量増加が認められた。3 mg/kg/日群で認められた所見は、本薬の薬理作用に起因すると考えられ、その発生頻度、程度及び持続時間を考慮して、無毒性量は 3 mg/kg/日近傍と判断されている。

4) イヌ 6 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2-04)

イヌ (雌雄各 4 例/群) に本薬 3、10 及び 30 mg/kg/日を 6 ヶ月間強制経口投与したとき、死亡例は認められず、全ての本薬群で嘔吐、散瞳、流涎及び瞳孔対光反射の遅延、10 mg/kg/日以上群で肝薬物代謝酵素活性の上昇が認められ、30 mg/kg/日群で異常便 (下痢、軟便、粘液便)、肝組織中のリン脂質濃度の増加及び肝重量増加が認められた。3 mg/kg/日群で認められた所見は本薬の薬理作用に起因すると考えられ、その発生頻度、程度及び持続時間を考慮して、無毒性量は 3 mg/kg/日近傍と判断されている。

5) イヌ 12 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2-05)

イヌ (雌雄各 4 例/群) に本薬 3、10 及び 30 mg/kg/日を 12 ヶ月間強制経口投与したとき、死亡例は認められず、全ての本薬群で摂餌量減少、散瞳及び瞳孔対光反射の遅延、10 mg/kg/日以上群で嘔吐、異常便 (下痢、軟便、粘液便) 及び肝薬物代謝酵素活性の上昇、30 mg/kg/日群で流涎、頸部硬直、肝組織中のリン脂質濃度の増加が認められた。3 mg/kg/日群で認められた所見は本薬の薬理作用に起因すると考えられ、その発生頻度、程度及び持続時間を考慮して、無毒性量は 3 mg/kg/日近傍と判断されている。

6) ラット 2 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-06)

ラット (雌雄各 10 例/群) に本薬 1、5 及び 10 mg/kg/日を 2 週間静脈内投与したとき、5 mg/kg/日以

上の群で投与部位に炎症を生じ、その後の投与が困難となったため、投与 3 日目に全例が屠殺された。全身性の毒性は認められなかったが、全ての本薬群で投与部位に血管の変性又は壊死、浮腫及びフィブリンの析出、5 mg/kg/日以上で急性炎症及び皮膚の壊死が認められた。

7) イヌ 2 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-07)

イヌ（雌雄各 3 例/群）に本薬 1、2.5 及び 5 mg/kg/日を 2 週間静脈内投与したとき、5 mg/kg/日群で投与部位に炎症を生じ、その後の投与が困難となったため、投与 10 日目に全例が屠殺された。全身性の毒性は認められなかったが、全ての本薬群で投与部位に血管の変性、2.5 mg/kg/日以上で血栓形成が認められた。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3-01、4.2.3.3-02、4.2.3.3-03)

遺伝毒性として、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞（チャイニーズハムスター卵巣由来 CHO-WB_L 細胞）を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる骨髓小核試験が実施された。復帰突然変異試験及び小核試験では陰性の結果が得られたが、染色体異常試験では染色体構造異常の誘発は認められなかったものの、代謝活性化の有無によらず細胞毒性の強い高用量域で数的異常細胞（核内倍加細胞）の出現頻度の増加が認められた。なお、染色体異常試験で核内倍加細胞の増加が認められなかった濃度は 8 µg/mL であり、日本人健康成人男性に本薬 60 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の C_{max} (68.1 ng/mL、5.3.3.1-04) と比較して、約 117 倍乖離していることから、ヒトにおいて核内倍加が誘発される可能性はないと考えられている。

(4) がん原性試験

がん原性として、マウス及びラットにおける 2 年間のがん原性試験が実施された。マウスでは肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生率の増加が認められたが、本薬の薬物代謝酵素の誘導に起因した二次的な作用によるものと考えられ、ヒト肝において発がんの可能性はないと判断されている。また、ラットでは精巣の良性間細胞腫の発生率にわずかな増加が認められたが、当該腫瘍は試験に供した系統のラットでの自然発生率が高く、試験実施施設の背景値内の変動であることから、生物学的意義に乏しいと判断されている。

1) マウスがん原性試験 (4.2.3.4-01)

マウス（雌雄各 60 例/群）に本薬 0.005、0.01、0.03 及び 0.08 %を飼料に混合して 24 ヶ月間混餌経口投与（平均投与量は雄でそれぞれ 6.22、11.86、35.03 及び 101.44 mg/kg/日、雌でそれぞれ 8.08、15.45、47.61 及び 143.56 mg/kg/日）したとき、0.08 %群の雌で肝細胞腺腫（陰性対照群 2 例、各用量群でそれぞれ 1、4、4 及び 13 例）及び肝細胞がん（陰性対照群 0 例、各用量群でそれぞれ 0、2、2 及び 6 例）の発生頻度の増加が認められた。0.01 %以上の群の雌では肝の CYP 含量の増加及び肝薬物代謝酵素活性の上昇が認められ、肝重量増加を伴う肝細胞の肥大も認められていることから、これらの肝細胞腫瘍の増加は薬物代謝酵素の誘導に起因する二次的な作用によるものと考えられており、当該機序によるマウスの肝細胞腫瘍はヒトへの外挿性が低いと考えられていること（Gopinath C, *J Toxicol Pathol*, 8: 89-100, 1995）、ヒト肝ミクロソームを用いた試験 (5.3.2.2-06) より、臨床用量を投与した際に問題となる酵素誘導を生じる可能性は低いと考えられることから、ヒト肝における発がんの可能性はないと判断されている。

2) ラットがん原性試験 (4.2.3.4-02)

ラット（雌雄各 60 例/群）に本薬 0.01、0.02 及び 0.08 %（雄）又は 0.01、0.02 及び 0.05 %（雌）を

飼料に混合して 24 ヶ月間混餌経口投与（平均投与量は雄でそれぞれ 4.37、8.50 及び 35.75 mg/kg/日、雌でそれぞれ 5.43、10.58 及び 26.71 mg/kg/日）したとき、0.08 %群で精巣の良性間細胞腫の発生頻度がわずかに増加したが（陰性対照群 35 例、各用量群でそれぞれ 35、40 及び 42 例）、当該試験で用いた系統（Fischer344 系）のラットでの間細胞腫の発生率は高く、試験実施施設の背景値（43.3～91.7 %）内の変動であることから、生物学的意義は乏しいと判断されている。

（５）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性として、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。母動物においては性周期の消失が認められ、胎児の低体重や出生率の低下、出生児における生存率低下や低体重、行動機能検査での反応性の増加や馴化の低下も認められたが、催奇形性は認められなかった。なお、ラットにおいては本薬の胎児移行性及び乳汁移行性が認められている（「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照）。

１）受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① 雄ラット授胎能試験（4.2.3.5-01）

雄性ラット（20 例/群）に本薬 2、10 及び 45 mg/kg/日を交配 10 週間前から交配開始 4 週間後まで強制経口投与したとき、親動物に死亡例は認められず、45 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、生殖能及び胚発生への影響は認められなかった。以上より無毒性量は、親動物の一般毒性について 10 mg/kg/日、生殖毒性及び胚の発生毒性について 45 mg/kg/日と判断されている。

② 雌ラット受胎能試験（4.2.3.5-02）

雌性ラット（20 例/群）に本薬 2、10 及び 45 mg/kg/日を交配 2 週間前から交配期間、妊娠期間及び哺育期間を通じて強制経口投与したとき、45 mg/kg/日群で親動物に死亡例が認められたが、投与過誤によると考えられている。また、45 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少、性周期消失（2 例）が認められ、死亡出生児数の増加、出生率の低下、出生児の生存率の低下及び低体重も認められた。以上より無毒性量は、親動物の一般毒性及び生殖毒性並びに出生児の発生毒性について、いずれも 10 mg/kg/日と判断されている。

２）胚・胎児発生に関する試験

① ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5-03）

妊娠ラット（20～22 例/群）に本薬 2、10 及び 45 mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで強制経口投与したとき、親動物に死亡例は認められず、45 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児体重の低下が認められた。なお、45 mg/kg/日群では着床後死亡率の増加（陰性対照群: 3.70 %、各用量群でそれぞれ 4.92、6.39 及び 8.69 %）も認められたが、試験実施施設の背景値（1.0～13.4 %）内の変化であり、着床数、吸収胚数及び生存胎児数に差は認められなかったことから、本薬投与に起因するものでないと考えられている。以上より無毒性量は、母動物の一般毒性について 10 mg/kg/日、生殖毒性について 45 mg/kg/日、胚・胎児の発生毒性について 10 mg/kg/日と判断されている。

② ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5-04）

妊娠ウサギ（17～20 例/群）に本薬 2、10 及び 45 mg/kg/日を妊娠 6 日から 18 日まで強制経口投与したとき、2 mg/kg/日群で死亡例が認められたが、投与過誤によるものと考えられている。また、45 mg/kg/日群で摂餌量減少が認められたが、胚・胎児の発生に影響は認められなかった。なお、45 mg/kg/日群の母動物 1 例で流産が認められたが、剖検所見から投与過誤に起因する状態の悪化によるものと考え

られている。以上より無毒性量は、母動物の一般毒性について 10 mg/kg/日、生殖毒性及び胚・胎児の発生について 45 mg/kg/日と判断されている。

3) ラット出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5-05)

雌性ラット (20 例/群) に本薬 2、10 及び 30 mg/kg/日を交配 2 週間前から交配期間、妊娠期間を経て哺育 20 日まで強制経口投与したとき、母動物に死亡例は認められず、10 mg/kg/日以上で妊娠時の摂餌量減少、30 mg/kg/日群で交配前から妊娠期間を通じて体重増加抑制、交配前及び哺育期間中の摂餌量減少が認められ、F₁ 出生児においては 30 mg/kg/日群で出生率の低下、出生後早期の生存率の低下及び低体重が認められた。行動・機能検査では 10 mg/kg/日以上で聴覚性驚愕馴化試験での驚愕反応強度の増加及び反応潜時の短縮、30 mg/kg/日群で傾斜板試験での背地走性反応の成功率の低下、8 字型迷路試験での自発運動量の増加が認められた。離乳以降の F₁ 動物の発育及び生殖機能に影響は認められなかった。以上より無毒性量は、母動物の一般毒性について 2 mg/kg/日、生殖毒性について 10 mg/kg/日、F₁ 出生児の発生毒性について 2 mg/kg/日と判断されている。

なお、離乳前の新生児における同様の行動変化は、三環系抗うつ薬であるイミプラミン (Ali SF et al, *Neurotoxicology*, 7: 365-380, 1986) 及びアミン枯渴薬であるレセルピン (Buelke-Sam J et al, *Neurotoxicol Teratol*, 11: 515-522, 1989) で報告されているが、SSRI であるフルオキセチン (Hoyt JA et al, *Teratology*, 39: 459, 1989、Vorhees CV et al, *Fundam Appl Toxicol*, 23: 194-205, 1994) 及びセロトニン受容体アンタゴニストであるザトセトロン (Tizzano JP et al, *Neurobehav Teratol Soc*, 47: 464-465, 1993) では認められていないことから、F₁ 出生児の行動変化はセロトニン神経系に対する作用ではなく、ノルアドレナリン神経系に対する作用に関連すると考えられている。

(6) その他の毒性試験

その他の毒性試験として、抗原性試験及び依存性試験が実施された。抗原性試験ではアレルギー誘発原性が示唆されたが、免疫原性は認められず、本薬のみの投与やアジュバントとの投与ではアレルギーは認められなかった。また、依存性試験では、身体依存形成能やバルビタール型交差身体依存能は示されず、強化効果が認められないことから精神依存能はないと判断されている。

1) 抗原性試験

① モルモットにおける抗原性試験 (4.2.3.7-01)

雌性モルモット (4~20 例/群) に本薬 8.9 mg/日を 5 回 (5 日/週、1 週間) 経口投与、15 回 (5 日/週、3 週間) 皮下投与、本薬 0.9 mg/日をフロイント完全アジュバント (FCA) とともに 6 回 (2 日/週、3 週間) 皮下投与、又はウシ γ -グロブリン (BGG) を結合させた本薬 1 mg/日を FCA とともに 3 回 (1 日/週、3 週間) 皮下投与した後に、本薬の経口及び静脈内投与 (それぞれ 8.9 及び 0.9 mg) による能動全身アナフィラキシー (ASA) 及び受身皮膚アナフィラキシー (PCA) を検討したとき、本薬単独で経口投与又は皮下投与した群並びに FCA とともに皮下投与した群では ASA 及び同種 PCA は認められず、ELISA による免疫血清中の抗体価の測定においても本薬の抗体は検出されなかった。BGG を結合させた本薬を FCA とともに皮下投与した群では、本薬の経口投与により軽微~中等度の ASA (2/5 例) が認められ、アレルギー誘発原性が示唆されたが、本薬の静脈内投与では ASA は惹起されず、同種 PCA も認められなかった。

② マウスにおける抗原性試験 (4.2.3.7-02)

雌性マウス (3~10 例/群) に本薬 0.9 mg/日を 15 回 (5 日/週、3 週間) 経口投与、0.09 及び 0.9 mg/日を 15 回 (5 日/週、3 週間) 腹腔内投与、本薬 0.9 mg/日を FCA とともに 6 回 (2 回/週、3 週間) 腹

腔内投与、BGG と結合させた本薬 1 mg/日を FCA とともに単回又は 3 回（1 回/週、3 週間）腹腔内投与、又は BGG と結合させた本薬 2 µg/日を水酸化アルミニウムゲルとともに 3 回（1 回/週、3 週間）腹腔内投与し、それぞれの動物から得られた免疫血清を用いて、雌性ラットにおける本薬の静脈内投与（0.9 mg）による PCA 反応を検討したとき、異種 PCA は認められず、ELISA による免疫血清中の抗体価の測定においても本薬の抗体は検出されなかった。

2) 依存性試験 (4.2.3.7-03)

① サルにおける急性中枢神経系効果検討試験

サル（雌雄各 2 例/群）に本薬 3.6、14 及び 57 mg/kg を単回経口投与、又は 0.009、0.09、0.36、0.71 及び 1.4 mg/kg を単回静脈内投与したとき、経口投与では、14 mg/kg 以上の群で嘔吐が認められたが、静脈内投与では変化は認められず、経口及び静脈内投与により明らかな中枢神経系への作用は認められなかった。なお対照として、サル（雌雄各 2～3 例/群）にジアゼパム 0.25、1 及び 4 mg/kg を単回静脈内投与したとき、観察者への攻撃行動の減弱及び運動失調等の中枢神経系抑制作用が用量依存的に認められた。

② サルにおけるバルビタール退薬症候抑制試験

バルビタールによる身体依存を形成し、休薬により退薬症候を発現しているサル（雌雄各 3 例/群）に本薬 0.36、0.71 及び 1.4 mg/kg を単回静脈内投与したとき、退薬症候の抑制は観察されず、バルビタールとの間に交差身体依存能は認められなかった。なお対照として、サル（雌雄各 2 例/群）にジアゼパム 1 及び 4 mg/kg を単回静脈内投与したとき、バルビタールによる退薬症候が抑制された。

③ サルにおける静脈内連続自己投与試験

薬物自己投与試験の経験があるサル（雌雄 5 例）に、レバーを押すごとに静脈内に薬剤が注入される方法を用いて、本薬 0.36、0.71 及び 1.4 mg/kg/回又は陽性対照としてペントバルビタールナトリウム（1 mg/kg/回）を自己投与させ、強化効果を比較したとき、ペントバルビタールナトリウム投与時には高頻度の自発摂食が観察されたが、本薬ではいずれの用量においても自発摂食の増加は観察されず、強化効果は認められなかった。

④ ラットにおける急性中枢神経系効果検討試験

雄性ラット（4 例/群）に本薬 0.9、3.6、14、57 及び 114 mg/kg を単回経口投与したとき、0.9 mg/kg 群で運動持続の減弱、眼瞼下垂、閉眼及び啼鳴、3.6 mg/kg 群で刺激に対する反応性亢進、14 mg/kg 群で眼瞼下垂及び閉眼、57 mg/kg 群で眼瞼下垂、啼鳴、流涎、頭部・四肢の振戦及び動作緩慢、114 mg/kg 群で啼鳴、刺激に対する反応性亢進又は低下、動作緩慢、横臥、筋弛緩、軟便、尾部の振戦、陰茎勃起、排尿及びもがき反応が認められ、急性中枢神経系作用が認められた。

⑤ ラットにおける薬物混餌投与による身体依存形成試験

雄性ラット（10 例/群）に本薬 0.009 及び 0.036 %を飼料に混合して 3 週間混餌経口投与（平均投与量はそれぞれ約 7 及び 29 mg/kg/日）した後に、それぞれ 0.018 及び 0.071 %へと濃度を上げてさらに 1 週間投与し（平均投与量はそれぞれ約 12 及び 43 mg/kg/日）、その後、本薬を含まない普通飼料に切り替えて 1 週間の休薬期間を設定したとき、休薬期間中に摂餌量、体重の変化及び退薬症候は認められず、身体依存形成能は認められなかった。なお対照として、雄性ラット（10 例）にジアゼパム 0.2、0.4、0.6 又は 0.8 %を飼料に混合して混餌経口投与（1 週間ごとに増量、平均投与量はそれぞれ約 205、359、487 及び 600 mg/kg/日）し、その後本薬を含まない普通飼料に切り替えて 1 週間の休薬期間を設定したとき、休薬期間中に摂餌量と体重は著しく減少し、刺激に対する反応性亢進が高頻度に認められ、退薬症状が認められた。

<審査の概略>

(1) 臨床での有害事象と関連する毒性所見について

機構は、反復投与毒性試験の無毒性量での暴露量が予定最高臨床用量における暴露量よりも低値を示したことについて、臨床における有害事象と関連性が示唆される毒性所見について、当該所見の非発現用量と予定最高臨床用量での暴露量を比較し、本剤の投与によるヒトでのリスクを考察するように申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.2-01: オープンラベル試験及び5.3.5.2-02: 長期投与試験）での本薬 40～60 mg の投与例で認められた有害事象のうち、非臨床試験で認められた所見と共通するものとして、下痢、嘔吐、振戦及び眼調節障害があり、それぞれイヌの反復投与毒性試験で認められた異常便（下痢、軟便、粘液便）、嘔吐、振戦及び散瞳・瞳孔対光反応遅延と関連すると考えることを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験で認められたこれらの有害事象の発現率及び非臨床試験での非発現用量、非発現用量における暴露量（安全域）は下表のとおりであり、これらの症状の発現は C_{max} との関連性が高いと考えられ、 C_{max} での比較において、安全域は非常に狭いものの、イヌにおける反復投与試験では体重及び摂餌量への影響や消化管及び眼球での病理組織学的な変化は認められておらず、重篤な毒性を示すものではないと考えること、国内臨床試験で認められた下痢、嘔吐、振戦及び眼調節障害についても全てが軽度又は中等度であり、ほとんどが投与中に回復したことから、臨床においては患者の症状を注意深く観察することによって、これらの症状が起きた場合でも対応が可能と考えられ、安全性上特に大きな問題はないと考えることを説明した。なお申請者は、本薬は散瞳を引き起こす可能性があることから、眼内圧の高い患者への処方時には十分な注意が必要と考えており、添付文書の「慎重投与」の項において、注意喚起を記載していることを説明した。

表 非臨床試験と共通する国内臨床試験で発現した有害事象並びにその発生頻度

	国内臨床試験での発現率		非臨床試験での 非発現用量	非発現用量における 暴露量 ^{e)} [安全域 ^{f)}	
	短期試験 ^{a)} (470 例)	長期試験 ^{b)} (265 例)		C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)
下痢	10.9 % (51 例)	17.7 % (47 例)	3 mg/kg/日 ^{c)}	49.3 [0.72 倍]	147 [0.16 倍]
嘔吐	6.2 % (29 例)	7.5 % (20 例)	3 mg/kg/日 ^{c)}	49.3 [0.72 倍]	147 [0.16 倍]
振戦	1.7 % (8 例)	3.4 % (9 例)	10 mg/kg/日 ^{d)}	152 [2.2 倍]	572 [0.64 倍]
眼調節障害	0.6 % (3 例)	0.0 % (0 例)	3 mg/kg/日未満 ^{e)}	49.3 未満[0.72 倍未満]	147 未満 [0.16 倍未満]

a) 優越性試験（5.3.5.1-17）及び比較試験（5.3.5.1-02）における本剤 40～60 mg 群の併合データ

b) オープンラベル試験（5.3.5.2-01）及び長期投与試験（5.3.5.2-02）における本剤群の併合データ

c) イヌ 12 ヶ月経口投与試験

d) イヌ 1 ヶ月経口投与試験

e) 最終検査日の値のうち雌雄どちらか低値を記載。振戦についてはイヌ 12 ヶ月試験のパラメータ値を使用。

f) 日本人健康成人に予定最高臨床用量（60 mg）を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の平均暴露量（5.3.3.1-04、 C_{max} : 68.1 ng/mL、AUC: 895.8 ng·h/mL）と非臨床試験での非発現用量投与時の C_{max} 及び AUC の比から算出。

(2) 反復投与試験での毒性の回復性について

機構は、反復投与毒性試験において回復試験が設定されていないことから、本薬投与により認められる毒性所見の回復性について申請者に説明を求めた。

申請者は、ラット及びイヌの反復投与毒性試験で認められた重要な毒性所見は、体重増加抑制、摂餌量減少、散瞳、嘔吐及び異常便であり、これらは一般的に休薬により回復すると考えられ、臨床的にも観察可能であること、その他に肝臓の変化（CYP 誘導、脂肪化及びリン脂質増加）も認められているが、肝機能異常を示す血液化学的検査値の変化や壊死等の形態学的変化が認められず、生理的適応内の変化と判断されることから、回復性があると考えられることを説明した。

(3) 本薬の遺伝毒性について

機構は、染色体異常試験で認められた数的異常細胞（核内倍加細胞）の出現頻度の増加について、*in vivo* において核内倍加が生じると仮定した場合に、その発現が C_{max} 又は AUC のいずれに依存するのかを説明した上で、予定最高臨床用量と非発現用量との安全域について申請者に説明を求めた。

申請者は、化学物質の暴露による核内倍加の機序を検討した報告（Gui Y et al, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 292: 1313-1320, 2007）において、核内倍加の発現は暴露濃度だけでなく、暴露時間にも依存することが示されていることから、本薬投与により *in vivo* での核内倍加が生じるとすれば、AUC に依存する可能性が示唆されることを説明した。その上で申請者は、染色体異常試験における無影響量（8 $\mu\text{g/mL}$ ）に暴露時間（4 時間）を乗じた値（32 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）と、日本人健康成人男性における反復投与試験（5.3.3.1-04）において、予定臨床最高用量である 60 mg を投与した際の AUC（895.8 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ ）を比較すると、安全域は約 36 倍となり、ヒトにおける核内倍加細胞の出現のリスクは低いと考えることを説明した。

(4) 本薬のアレルギー誘発原性について

機構は、抗原性試験においてアレルギー誘発原性が示唆されていることから、臨床試験で認められた関連有害事象について説明した上で、ヒトにおける安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.2-01: オープンラベル試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験）において認められたアレルギーに関連すると考えられる有害事象及びその発現率は下表のとおりであり、認められた有害事象の発現頻度は低く、比較試験ではプラセボ群と比較して大きな差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、抗原性試験で示唆されたアレルギー誘発原性について、モルモットの ASA 試験において BGG と結合させて完全抗原とした本薬を免疫抗原とし、さらに免疫助剤として FCA を用いて強制的に感作を成立させた場合でのみ認められた反応であるが、この感作血清を用いて実施した同種 PCA 試験において、本薬単独を誘発抗原として用いた場合では陰性であったことから、本薬のアレルギー誘発原性は低いと考えることを説明し、本薬の免疫原性は認められなかったことを踏まえると、ヒトにおいて本薬投与に起因する過敏症が誘発される可能性は低いと考えることを説明した。

表 国内臨床試験において認められたアレルギーに関連すると考えられる有害事象の発現率

	プラセボ群		本剤群（40～60 mg）			
			短期試験		長期試験	合計
	比較試験（5.3.5.1-02）		優越性試験（5.3.5.1-17）	合計	非対照試験 ^{a)}	
評価症例数	プラセボ群	本剤群				
評価症例数	156	175	295	470	265	735
眼そう痒症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.2 (1)	0.0 (0)	0.1 (1)
季節性アレルギー	0.0 (0)	0.6 (1)	0.7 (2)	0.6 (3)	0.8 (2)	0.7 (5)
喘息	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (2)	0.3 (2)
咳嗽	0.0 (0)	1.1 (2)	0.3 (1)	0.6 (3)	2.3 (6)	1.2 (9)
鼻閉	0.6 (1)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.2 (1)	0.0 (0)	0.1 (1)
鼻漏	0.6 (1)	0.0 (0)	0.7 (2)	0.4 (2)	0.8 (2)	0.5 (4)
アレルギー性気管支炎	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.2 (1)	0.0 (0)	0.1 (1)
アトピー性皮膚炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.2 (1)	0.4 (1)	0.3 (2)
湿疹	1.3 (2)	1.1 (2)	0.3 (1)	0.6 (3)	3.0 (8)	1.5 (11)
そう痒症	1.9 (3)	0.6 (1)	1.0 (3)	0.9 (4)	1.9 (5)	1.2 (9)
発疹	0.6 (1)	1.1 (2)	1.0 (3)	1.1 (5)	2.3 (6)	1.5 (11)
蕁麻疹	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.3 (6)	0.8 (6)
全身性そう痒症	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.2 (1)	0.4 (1)	0.3 (2)

発現率 (%)（例数）

a) 非対照試験: オープンラベル試験（5.3.5.2-01）、長期投与試験（5.3.5.2-02）

機構は、以上について了承し、毒性に関して特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

生物学的同等性に関する評価資料として、国内 4 試験 (5.3.1.2-01、5.3.1.2-03、5.3.1.2-04 (追加試験として 5.3.1.2-05)、5.3.1.2-06 (追加試験として 5.3.1.2-07)) 及び海外 1 試験 (5.3.1.2-08)、バイオアベイラビリティに関する評価資料として海外 2 試験 (5.3.1.1-03、5.3.1.1-04) が提出された。また、食事の影響に関する評価資料として、国内 1 試験 (5.3.1.1-01) 及び海外 1 試験 (5.3.1.1-02) の結果が提出された。血漿中未変化体及び及び代謝物濃度は、HPLC-蛍光検出法 (定量下限: 未変化体及び N-脱メチル体 (M23) とともに 1 ng/mL) 又は HPLC-タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法 (定量下限: 未変化体 0.5 ng/mL、4-ヒドロキシグルクロナイド (M6) 及び 5-ヒドロキシ 6-メトキシサルフェート (M7) 1 ng/mL) により、ヒト尿中未変化体及び代謝物濃度は HPLC-蛍光検出法 (定量下限: 未変化体 2 ng/mL 及び N-脱メチル体 (M23) 2.5 ng/mL)、ヒト乳汁中未変化体濃度は LC/MS/MS (定量下限 0.5 mg/mL) 法により、バリデートされた方法で測定された。

なお、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験) において、市販予定製剤である HPMC カプセル製剤 (Eli Lilly 社 (以下、リリー社) 製剤 20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填カプセル) が用いられ、オープンラベル試験 (5.3.5.2-01) ではゼラチンカプセル製剤 (リリー社製剤 20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填カプセル) が用いられており、両製剤は生物学的同等性試験により同等性が示されている。その他、国内外で実施された臨床試験において、腸溶性顆粒の原薬濃度及び含有量が異なるゼラチンカプセル製剤 (リリー社製剤 5 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填カプセル、リリー社製剤 10 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填カプセル、リリー社製剤 20 mg 含有 10 %腸溶性顆粒充填カプセル、リリー社製剤 60 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填カプセル) 並びにカプセル内容物の処方異なる塩野義製剤 10 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填カプセルが用いられており、これらの製剤間での生物学的同等性は以下の試験で確認されている。

(1) 生物学的同等性

<日本人における成績>

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例 19 例) を対象に、塩野義製剤 10 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル 1 カプセル又はリリー社製剤 10 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル 1 カプセルを単回経口投与し、両製剤間の生物学的同等性が交叉比較法により検討された。両製剤の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の差⁴⁾ 及び検出力⁵⁾ は、 C_{max} でそれぞれ 15.8 %及び 94.5 %、 AUC_{0-24h} でそれぞれ 13.4 %及び 98.7 %であり、試験実施当時の同等性判断基準 (両製剤の差が± 20 %以内、検出力 80 %以上) を満たしたことから、両製剤は生物学的に同等と判断された。なお、現行ガイドラインの同等性基準においても、塩野義製剤 10 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセルに対するリリー社製剤 10 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセルの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の平均値の比とその 90 %信頼区間は、

⁴⁾ 有意水準 5 %、検出力 80 %と設定した場合の最小検出差。

⁵⁾ 有意水準 5 %、最小検出差 20 %と設定した場合の検出力 (分散分析)。

それぞれ 0.90 [0.81, 0.99] 及び 0.90 [0.83, 0.98] であり、いずれも 90 %信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であることから、両製剤は生物学的に同等と判断されている（5.3.1.2-03）。

日本人健康成人男性（薬物動態評価例 37 例⁶⁾）を対象に、リリー社製剤 20 mg 含有 10 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル 1 カプセル又はリリー社製剤 10 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル 2 カプセルを単回経口投与し、両製剤間の生物学的同等性が交叉比較法により検討された。両製剤の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} の差⁴⁾ 及び検出力⁵⁾ は、 $C_{\max}$ でそれぞれ 16.6 %及び 92.1 %、 AUC_{0-24h} でそれぞれ 14.5 %及び 97.1 %であり、試験実施当時の同等性判断基準（両製剤の差が± 20 %以内、検出力 80 %以上）を満たしたことから、両製剤は生物学的に同等と判断された。なお、現行ガイドラインの同等性基準においても、リリー社製剤 20 mg 含有 10 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル 1 カプセルに対するリリー社製剤 10 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル 2 カプセルの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} の平均値の比とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.97 [0.90, 1.05] 及び 1.00 [0.93, 1.07] であり、いずれも 90 %信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であることから、両製剤は生物学的に同等と判断されている（5.3.1.2-04 及び 5.3.1.2-05）。

日本人健康成人男性（薬物動態評価例 60 例⁷⁾）を対象に、リリー社製剤 5 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル 2 カプセル又はリリー社製剤 10 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル 1 カプセルを単回経口投与し、両製剤間の生物学的同等性が交叉比較法により検討された。両製剤の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} の差⁴⁾ 及び検出力⁵⁾ は、 $C_{\max}$ でそれぞれ 17.2 %及び 90.3 %、 AUC_{0-24h} でそれぞれ 15.3 %及び 95.6 %であり、試験実施当時の同等性判断基準（両製剤の差が± 20 %以内、検出力 80 %以上）を満たしたことから、両製剤は生物学的に同等と判断された。なお、現行ガイドラインの同等性基準においても、リリー社製剤 10 mg 含有 5 %含有腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル 1 カプセルに対するリリー社製剤 5 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル 2 カプセルの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} の平均値の比とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.01 [0.91, 1.11] 及び 1.07 [0.98, 1.16] であり、いずれも 90 %信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であることから、両製剤は生物学的に同等と判断されている（5.3.1.2-06、5.3.1.2-07）

日本人健康成人男性（薬物動態評価例 16 例）を対象に、リリー社製剤 20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填 HPMC カプセル 1 カプセル又はリリー社製剤 20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル 1 カプセルを単回経口投与し、両製剤間の生物学的同等性が交叉比較法により検討された。リリー社製剤 20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル製剤に対するリリー社製剤 20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填 HPMC カプセル製剤の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-48h} の平均値の比とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.06 [0.95, 1.17] 及び 1.03 [0.93, 1.14] であり、いずれも 90 %信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であることから、両製剤は生物学的に同等と判断されている（5.3.1.2-01）。

<外国人における成績>

外国人健康成人（薬物動態評価例 25 例）を対象に、リリー社製剤 60 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填

⁶⁾ 日本人健康成人男性を対象に生物学的同等性試験（5.3.1.2-04）を実施したが、生物学的同等性の判定基準を満たさなかったことから、日本人健康成人男性を対象に同試験デザインによる追加試験（5.3.1.2-05）を実施している。試験成績は 2 試験の併合結果で提示している。

⁷⁾ 日本人健康成人男性を対象に生物学的同等性試験（5.3.1.2-06）を実施したが、生物学的同等性の判定基準を満たさなかったことから、日本人健康成人を対象に同試験デザインによる 2 度の追加試験（5.3.1.2-07）を実施している。試験成績は 3 試験の併合結果で提示している。

ゼラチンカプセル 1 カプセル又はリリー社製剤 20 mg 含有 10 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル 3 カプセルを単回経口投与し、両製剤間の生物学的同等性が交叉比較法により検討された。リリー社製剤 20 mg 含有 10 %腸溶性顆粒充填カプセル 3 カプセルに対するリリー社製剤 60 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填カプセル 1 カプセルの C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値の比とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.02 [0.96, 1.09] 及び 1.02 [0.96, 1.09] であり、いずれも 90 %信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、両製剤は生物学的に同等と判断されている (5.3.1.2-08)。

(2) バイオアベイラビリティ (BA)

<外国人における成績>

外国人健康成人 8 例を対象に、本薬 (10 mg) 溶液を空腹時に点滴静脈内投与又は本剤 (リリー社製剤 60 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル) 1 カプセル (60 mg) を空腹時に単回経口投与し、経口投与時の BA を交叉比較法により検討したとき、AUC から算出した経口投与時の BA は 50.2 % (範囲: 31.8~80.2 %) であった (5.3.1.1-03)。

外国人健康成人 4 例を対象に、 ^{14}C 標識体 (本薬) 20.2 mg (腸溶性錠剤) を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の $AUC_{0-\infty}$ は放射能濃度の $AUC_{0-\infty}$ の約 3 % であったことから、ヒトにおいて本薬の大部分は代謝を受けることが考えられている。また、ヒトにおける代謝物の主排泄経路は尿中排泄であり、投与 312 時間までに投与された放射能の 72.0 % が尿中に排泄されたことから、本薬の消化管からの吸収は良好であると考えられている (5.3.1.1-04)。

(3) 食事の影響

<日本人における成績>

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例 7 例) を対象に、塩野義製剤 10 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル 2 カプセルを朝空腹時又は朝食 (総エネルギー 504.1 kcal) 後に単回経口投与し、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響が交叉比較法により検討された。空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の平均値の比とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.28 [1.07, 1.52] 及び 1.18 [0.88, 1.59] であり、 C_{max} 及び AUC_{0-48h} ともに食後投与により高値を示した (5.3.1.1-01)。

<外国人における成績>

外国人健康成人女性 (薬物動態評価例 12 例) を対象に、リリー社製剤 20 mg 含有 10 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル 2 カプセルを朝空腹時、朝食 (総エネルギー 819 kcal、総脂肪量 51 g) 後又は夜就寝前 (空腹時) に単回経口投与し、本薬の薬物動態に及ぼす食事並びに投与時間の影響が交叉比較法により検討された。朝空腹時に対する朝食後投与の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.88 [0.78, 1.00] 及び 0.87 [0.78, 0.97] であり、食事によりわずかに低値を示し、 t_{max} は朝空腹時及び朝食後投与でそれぞれ 6 及び 10 時間、 $t_{1/2}$ は 11.9 及び 9.8 時間であり、食事により吸収が遅延し、血漿中からの消失が速くなった。また、朝空腹時に対する夜就寝前 (空腹時) 投与の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.72 [0.64, 0.82] 及び 0.81 [0.72, 0.90] であり、朝空腹時投与に比べ夜就寝前 (空腹時) 投与で低値を示し、 t_{max} は夜就寝前 (空腹時) 投与で 10 時間であり、朝空腹時投与 (6 時間) と比較して遅延したことから、本剤の投与時間による薬物動態への影響が示唆されている (5.3.1.1-02)。

<審査の概略>

(1) 食事及び投与時間による薬物動態への影響について

機構は、国内外の臨床試験（国内: 5.3.1.1-01、海外: 5.3.1.1-02）で、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響に差が認められた要因について説明するとともに、申請時用法・用量においては食事のタイミングを規定していないことから、本剤の有効性及び安全性に対する食事の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、食事の影響を検討した国内臨床試験（5.3.1.1-01）及び海外臨床試験（5.3.1.1-02）における空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC の平均値の比とその 90 %信頼区間は下表のとおりであり、国内外で異なる傾向が認められたことを説明し、国内外の試験デザインを比較した結果、投与量、食事の総カロリー、食後の投与時間、被験者の性別等が異なっていたが、本剤投与後の血漿中未変化体濃度と食事との関係に、これらの差異が及ぼした影響は明確にならなかったことを説明した。また申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.2-01: オープンラベル試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験）では、本剤の投与時期は朝食後と規定されていたこと、海外臨床試験の多くは投与時期を規定しておらず、食事のタイミングを記録していなかったこと、投与時期を規定していた HMDR 試験（Virgil G et al, *J Clin Psychiatry*, 68: 1921-1930, 2007）においても、投与 1 週目のみ空腹時と食後に投与群を設定していたが、2 週目以降は投与時期が規定されていなかったことから、国内外臨床試験成績から、本剤の有効性及び安全性に及ぼす食事の影響について考察することは困難であることを説明した。

表 国内外臨床試験における本剤の薬物動態に対する食事の影響（食後/空腹時の平均値の比とその 90 %信頼区間）

	対象	投与量	総カロリー	食後の投与時間	C_{max}	AUC ^{a)}
国内	男性	20 mg	504.1 kcal	朝食後 30 分	1.28 [1.07, 1.52]	1.18 [0.88, 1.59]
海外	女性	40 mg	819 kcal	朝食後 15 分	0.88 [0.78, 1.00]	0.87 [0.78, 0.97]

a) 国内: AUC_{0-48h}、海外: AUC_{0-∞}

機構は、海外臨床試験（5.3.1.1-02）において、本剤の投与時間（朝又は就寝前）により薬物動態への影響が認められているが、この要因について説明するとともに、申請時用法・用量では、本剤の投与時間が規定されていないことから、本剤の有効性及び安全性に対する投与時期の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は朝投与時において、夜（就寝前）投与時よりも吸収が速かったが、種々の薬物の薬物動態に及ぼす投与時期の影響について、朝投与時では他の投与時間よりも吸収が早く、その要因として胆汁分泌の日内変動、夜間の消化管の運動性低下が考えられていること（Belanger P et al, *Physiology and pharmacology of biological rhythms*, Springer-Verlag, 177-204, 1997、Lemmer B et al, *J Pharm Pharmacol*, 51: 887-890, 1999）を説明し、本剤についても夜就寝前投与により、主要吸収部位である小腸への到達が遅くなり、結果として t_{max} の遅延、 C_{max} の低下が認められたと考えることを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.2-01: オープンラベル試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験）はすべて朝投与であること、海外臨床試験では、投与時間を規定しておらず、服用された時期についても記録していなかったことから、国内外臨床試験成績から、有効性及び安全性に及ぼす投与時期の影響について検討することは困難であることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.2-01: オープンラベル試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験）では、本剤の用法として朝食後を規定しており、その他の用法における有効性及び安全性を検討していないことから、本剤の用法として「朝食後」を規定すると説明した。

機構は、以上について了承し、本剤投与後の薬物動態に食事及び投与時間の影響が認められていることから、本邦における本剤の投与時期としては朝食後投与と規定することは適切と考える。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で健康成人を対象に実施された第Ⅰ相試験(5.3.3.1-01、5.3.3.1-02、5.3.3.1-03、5.3.3.1-04)、海外で健康成人を対象に実施された第Ⅰ相試験(5.3.3.1-05、5.3.3.1-06、5.3.3.1-07)、特別な集団に関する試験(5.3.3.3-01、5.3.3.3-02、5.3.3.3-03、5.3.3.3-04、5.3.3.3-05)、健康成人を対象とした薬物相互作用試験(5.3.3.4-01、5.3.3.4-02、5.3.3.4-03、5.3.3.4-04、5.3.3.4-05、5.3.3.4-06、5.3.3.4-07、5.3.3.4-08)及び薬力学試験(5.3.4.1-01、5.3.4.1-03)の成績等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験成績も提出された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血清における本薬(24~216 ng/mL)の *in vitro* タンパク結合率(平衡透析法)は、約99%であった。また、ヒト血漿タンパク(α_1 -酸性糖タンパク、アルブミン及び γ -グロブリン)における本薬(それぞれ91~268 ng/mL、17 ng/mL~186 μ g/mL及び9~42 ng/mL)のタンパク結合率を平衡透析法(*in vitro*)により測定したとき、*in vitro* タンパク結合率は、それぞれ96~97、62~88、26~32%であった。アルブミンに対するタンパク結合率は、本薬20 ng/mL~8 μ g/mLの範囲でほぼ一定の値(80~84%)を示し、その結合部位は、ジアゼパムサイトであることが示唆されている(5.3.2.1-01)。

日本人及び外国人健康成人の血漿における¹⁴C標識体(本薬、153 ng/mL)の *in vitro* タンパク結合率(超遠心法)は、日本人及び外国人でそれぞれ95.7 $\pm$ 1.3%(範囲:86.1~98.3%)及び95.9 $\pm$ 1.8%(範囲:87.6~97.9%)、男性及び女性でそれぞれ95.4 $\pm$ 1.7%(範囲:86.1~98.0%)及び96.4 $\pm$ 0.7%(範囲:94.8~98.3%)であり、人種差及び性差は認められなかった(5.3.2.1-03)。

日本人健康高齢者及び非高齢者の血清における *in vitro* タンパク結合率(平衡透析法)は、高齢者及び非高齢者でそれぞれ98.4 $\pm$ 0.3%(範囲:98.0~98.8%)及び98.7 $\pm$ 0.2%(範囲:98.5~99.1%)であり、差は認められなかった(5.3.3.3-01)。

外国人中等度肝硬変患者及び健康成人の血漿における¹⁴C標識体(本薬)の *in vitro* タンパク結合率(超遠心法)は、中等度肝硬変患者及び健康成人でそれぞれ93.1%(範囲:88.3~96.2%)及び90.7%(範囲:62.6~98.7%)であり、差は認められなかった(5.3.3.3-03)。

外国人末期腎臓病患者及び健康成人の血漿における¹⁴C標識体(本薬)の *in vitro* タンパク結合率(超遠心法)は、末期腎臓病患者及び健康成人でそれぞれ95.7%(範囲:92.3~96.9%)及び96.5%(範囲:94.0~97.9%)であり、差は認められなかった(5.3.3.3-04)。

日本人健康成人男性に本剤40 mgを単回経口投与又は20及び40 mgを1日1回7日間反復経口投与したときの血清における本薬の *ex vivo* タンパク結合率は、96.9~99.0%であった(5.3.3.1-01、5.3.3.1-02、5.3.3.1-03)。

6種のCYP分子種(CYP1A2、CYP2C9/10、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)の抗血清を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝に関与する分子種について検討したとき、5-ヒドロキシ体及び6-ヒドロキシ体の生成に対してCYP2D6及びCYP1A2抗血清でそれぞれ53及び20%、1-ナフトールの生成に対してCYP2D6及びCYP1A2抗血清でそれぞれ81及び28%、N-脱メチル体の

生成に対して CYP2C19 抗血清で 45 %の阻害が認められた (5.3.2.2-02)。

9 種の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) を発現させたヒトリンパ芽球細胞を用いて、本薬の代謝に関与する分子種について検討したとき、4-ヒドロキシ体及び 5-ヒドロキシ体生成には、主に CYP2D6 が関与することが示された。CYP2D6、CYP1A2 及び CYP2C9 の特異的阻害剤を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種について検討したとき、CYP2D6 阻害剤及び CYP1A2 阻害剤は 4-ヒドロキシ体及び 5-ヒドロキシ体の生成を阻害したことから、本薬の 4 位及び 5 位の水酸化には主に CYP2D6 及び CYP1A2 が関与していると考えられている (5.3.2.2-01)。

CYP2D6 の活性欠損者 (PM: poor metabolizer) 及び活性正常者 (EM: extensive metabolizer) のヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の代謝速度について検討したとき、4-ヒドロキシ体及び 5-ヒドロキシ体への代謝の肝固有クリアランス (CL_{int}) は、EM でそれぞれ 3.1~10.9 及び 3.0~9.4 µL/min/mg、PM でそれぞれ 8.4 及び 16.9 µL/min/mg であり、PM と EM に大きな差は認められなかったが、6-ヒドロキシ体への代謝の CL_{int} は、EM 及び PM でそれぞれ 0.03~0.55 及び 2.6 µL/min/mg と大きな差が認められ、6-ヒドロキシ体の生成には CYP2D6 が関与しないことが示されている (5.3.2.2-01)。

5 種の CYP 分子種 (CYP3A、CYP2D6、CYP2C9、CYP1A2 及び CYP2C19) の特異的基質を用い、ヒト肝ミクロソームにおいて本薬による CYP 分子種の活性阻害について検討したとき、本薬の各 CYP 分子種に対する阻害定数 (K_i) は、それぞれ 133、2.4、306、17.7、7.1 µmol/L であり、本薬 60 mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態での C_{max} (144 ng/mL; 0.48 µmol/L、5.3.3.1-06) よりも 5 倍以上高値であることから、本薬のこれらの CYP 分子種に対する阻害作用は弱いことが示唆されている (5.3.2.2-03、5.3.2.2-04、5.3.2.2-05)。

ヒト初代培養肝細胞に本薬 (0.01~100 µmol/L) を添加し、CYP1A2 及び CYP3A の酵素活性に及ぼす影響を検討したとき、ほとんどのサンプルにおいて酵素誘導は認められず、一部 CYP1A2 の活性が上昇したものの、陽性対照と比較してその程度は小さく、濃度依存性も認められなかったことから、本薬によりこれら酵素の誘導が生じる可能性は低いと考えられている (5.3.2.2-06)。

(2) 健康成人における検討

<日本人における成績>

日本人健康成人男性 8 例を対象に、本剤 (10 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤) 10、20 及び 40 mg を朝食後に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-48h} は検討された範囲で投与量の増加に伴い増大した (5.3.3.1-01)。

表 日本人健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-48h} (ng·h/mL)
10	12.1 ± 10.1	7.8 ± 2.3	12.8 ± 5.9 ^{a)}	155.5 ± 94.6
20	18.3 ± 10.9	7.5 ± 1.4	15.3 ± 5.9	259.3 ± 141.8
40	38.7 ± 19.5	6.9 ± 2.0	10.6 ± 2.9	551.8 ± 239.6

a) 6 例

日本人健康成人男性 6 例を対象に、本剤 (10 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤) 20 mg を 1 日 1 回 7 日間朝食後に反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は初回投与時及び最終投与時でそれぞれ投与 6.2 及び 6.0 時間後に C_{max} (それぞれ 13.6 ± 4.4 及び 16.2 ± 5.0 ng/mL) に達し、それぞれ 12.3 及び 12.1 時間の t_{1/2β} で消失した。AUC_{0-24h} はそれぞれ 139.6 ± 27.4 及び 205.3 ± 45.3 ng·h/mL であり、最終投与時の血漿中未変化体濃度は、初回投与時よりも高値を示したが、初回投与時の結果か

ら予測された範囲内であった。また、6 及び 7 日目の投与前並びに 7 日目の投与 24 時間後における血漿中未変化体のトラフ濃度はほぼ同様であったことから、7 日目には定常状態に達していると考えられている（5.3.3.1-02）。

日本人健康成人男性 6 例を対象に、本剤（20 mg 含有 10 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤）40 mg を 1 日 1 回 7 日間朝食後に反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は初回投与時及び最終投与時でそれぞれ投与 6.7 及び 5.8 時間後に $C_{\max}$ （それぞれ 22.2 ± 12.7 及び 31.5 ± 16.8 ng/mL）に達し、それぞれ 13.8 及び 17.3 時間の $t_{1/2\beta}$ で消失した。 AUC_{0-24h} はそれぞれ 254.2 ± 151.7 及び 426.8 ± 263.6 ng·h/mL であり、最終投与時の血漿中未変化体濃度は、初回投与時よりも高値を示したが、初回投与時の結果から予測された範囲内であった。また、7 日目の投与前及び投与 24 時間後における血漿中トラフ濃度はほぼ同様であったことから、7 日目には定常状態に達していると考えられている（5.3.3.1-03）。

日本人健康成人男性 6 例を対象に、本剤（20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤）60 mg を 1 日 1 回 7 日間朝食後に反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は初回投与時及び最終投与後時でそれぞれ投与 5.8 及び 5.7 時間後に $C_{\max}$ （それぞれ 46.2 ± 25.7 及び 68.1 ± 20.8 ng/mL）に達し、それぞれ 13.5 及び 13.2 時間の $t_{1/2\beta}$ で消失した。 AUC_{0-24h} はそれぞれ 519.1 ± 267.4 及び 895.8 ± 344.3 ng·h/mL であり、最終投与時の血漿中未変化体濃度は、初回投与時よりも高値を示したが、初回投与時の結果から予測された範囲内であった。また、7 日目の投与前及び投与 24 時間後における血漿中トラフ濃度はほぼ同様であったことから、7 日目には定常状態に達していると考えられている（5.3.3.1-04）。

以上の試験成績より、日本人健康成人男性に本剤 20～60 mg を朝食後に反復経口投与したとき、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は投与量に比例して増加し、線形性が示されたと判断されている。

日本人及び外国人（白人）健康成人を対象に、本剤（20 mg 含有 10 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル）20、40 及び 60 mg を空腹時に単回経口投与又は本剤 20 及び 40 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与（1～4 日目：食後投与、5 日目：空腹時投与）したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、検討された用量の範囲で線形性が認められた。また、単回及び反復投与ともに $C_{\max}$ 及び AUC は日本人で高い傾向が認められたが、両人種間での体重差が要因と考えられている（5.3.3.1-05）。

表 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回又は反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	例数		$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^{a)}$ (h)	$t_{1/2}^{a)}$ (h)	$AUC^{b)}$ (ng·h/mL)
単回	20	23	日本人	16.6 ± 6.5	6.0 [2.0-8.0]	9.9 [7.1-16.5]	239 ± 134
		23	外国人	13.7 ± 5.9	6.0 [2.0-8.0]	9.6 [6.7-19.9]	202 ± 140
	40	23	日本人	32.2 ± 15.0	6.0 [4.0-8.0]	10.2 [8.0-17.4]	509 ± 341
		23	外国人	26.6 ± 10.6	6.0 [2.0-6.0]	9.7 [7.2-17.6]	426 ± 275
	60	24	日本人	51.3 ± 25.4	6.0 [4.0-8.0]	10.6 [7.4-18.9]	888 ± 637
		24	外国人	43.3 ± 18.7	6.0 [2.0-6.0]	9.5 [7.0-14.9]	647 ± 327
反復	20	8	日本人	28.6 ± 11.9	6.0 [4.0-6.0]	12.2 [9.6-13.7]	237 ± 105
		8	外国人	23.1 ± 13.0	6.0 [2.0-8.0]	11.1 [8.0-12.6]	201 ± 126
	40	8	日本人	83.2 ± 81.0	6.0 [4.0-8.0]	12.5 [9.9-14.9]	766 ± 795
		8	外国人	52.2 ± 35.1	6.0 [2.0-6.0]	11.3 [9.2-13.9]	441 ± 294

a) 中央値 [最小値-最大値]

b) 単回投与時: $AUC_{0-\infty}$ 、反復投与時: AUC_{τ}

<外国人における成績>

外国人健康成人を対象に、本剤（60 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル）60 mg を朝食後に単回投与、朝食後に 1 日 1 回 8 日間反復経口投与又は食後に 1 日 2 回 8 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体及び代謝物（4-ヒドロキシグルクロナイド（M6）及び 5-ヒドロキシ 6-メトキシサルフェート（M7））の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、女性における未変化体及び M6 の

血漿中濃度は男性よりも高く、性差が認められた。また、1 日 2 回反復投与したときの投与 7 日目の夜及び 8 日目の朝における血漿中未変化体及び代謝物（M6 及び M7）濃度の $C_{\max}$ 並びに AUC_{τ} は、朝投与と比較して夜投与において低値を示した（5.3.3.1-06）。

表 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回又は反復経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

	性別	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^{a)}$ (h)	$t_{1/2}^{a)}$ (h)	$AUC^{b)}$ (ng·h/mL)
未変化体						
単回（朝）	男性	6	42.7 ± 15.5	6.0 [2.0, 6.0]	9.0 [8.6, 13.3]	612 ± 386
	女性	6	69.5 ± 30.0	6.0 [4.0, 6.0]	11.6 [9.7, 13.2]	1079 ± 463
1 日 1 回反復 8 日目朝	男性	5	61.9 ± 20.0	6.0 [4.0, 6.0]	N.D.	706 ± 219
	女性	6	112.5 ± 28.8	6.0 [4.0, 8.0]	N.D.	1567 ± 471
1 日 2 回反復 8 日目朝	男性	5	76.1 ± 27.0	6.0 [4.0, 8.0]	10.3 [10.1, 12.8]	709 ± 218
	女性	6	200.6 ± 74.6	6.0 [6.0, 8.0]	12.8 [10.8, 14.3]	1931 ± 811
1 日 2 回反復 7 日目夜	男性	5	60.0 ± 15.1	8.0 [4.0, 8.0]	N.D.	591 ± 162
	女性	6	170.1 ± 70.2	6.0 [4.0, 8.0]	N.D.	1783 ± 738
M6						
単回（朝）	男性	6	352.7 ± 139.6	6.0 [4.0, 8.0]	10.7 [10.2, 12.7]	5203 ± 1681
	女性	6	503.3 ± 167.6	6.0 [4.0, 8.0]	13.3 [9.8, 17.1]	9847 ± 4534
1 日 1 回反復 8 日目朝	男性	5	452.2 ± 56.8	6.0 [6.0, 6.0]	N.D.	5772 ± 674
	女性	6	507.8 ± 211.1	6.0 [6.0, 6.0]	N.D.	7965 ± 3813
1 日 2 回反復 8 日目朝	男性	5	585.1 ± 65.2	6.0 [4.0, 6.0]	12.4 [10.7, 14.9]	5502 ± 875
	女性	6	715.6 ± 322.8	6.0 [6.0, 6.0]	15.5 [12.0, 19.9]	7269 ± 3705
1 日 2 回反復 7 日目夜	男性	5	485.8 ± 63.6	8.0 [4.0, 8.0]	N.D.	4758 ± 473
	女性	6	640.7 ± 319.7	6.0 [6.0, 8.0]	N.D.	6697 ± 3574
M7						
単回（朝）	男性	6	251.6 ± 174.2	6.0 [4.0, 8.0]	9.5 [8.3, 13.1]	2890 ± 1878
	女性	6	276.6 ± 58.2	6.0 [4.0, 6.0]	11.0 [9.6, 11.8]	3468 ± 904
1 日 1 回反復 8 日目朝	男性	5	278.4 ± 93.6	6.0 [4.0, 6.0]	N.D.	3010 ± 1106
	女性	6	277.7 ± 58.4	6.0 [4.0, 6.0]	N.D.	3302 ± 701
1 日 2 回反復 8 日目朝	男性	5	378.9 ± 111.5	6.0 [4.0, 6.0]	9.9 [9.6, 15.1]	3330 ± 879
	女性	6	392.3 ± 117.4	6.0 [4.0, 6.0]	14.4 [11.4, 18.7]	3451 ± 926
1 日 2 回反復 7 日目夜	男性	5	297.4 ± 73.8	6.0 [4.0, 8.0]	N.D.	2832 ± 914
	女性	6	325.2 ± 82.3	6.0 [4.0, 8.0]	N.D.	3186 ± 808

N.D.: 算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 単回投与時: $AUC_{0-\infty}$ 、反復投与時: AUC_{τ}

外国人健康成人 12 例（男性 6 例、女性 6 例）を対象に、本剤（20 mg 含有 10 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤）20 mg を 1 日 2 回 2 日間反復経口投与した後に、40、60 及び 80 mg を 1 日 2 回 6 日間朝夕食後に反復経口投与したとき、40、60 及び 80 mg の各投与 6 日目の朝食後投与における血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、男性と比較して女性で血漿中未変化体濃度は高値を示した。また、80 mg 投与時において、投与量比以上に血漿中未変化体濃度が増大した（5.3.3.1-07）。

表 外国人健康成人に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)		$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)
40	男性	41.5 ± 12.4	5.8 ± 0.4	N.D.	335 ± 103
	女性	66.5 ± 32.2	7.7 ± 2.6	N.D.	628 ± 308
60	男性	66.8 ± 20.7	6.7 ± 1.0	N.D.	544 ± 122
	女性	105.8 ± 51.1	6.8 ± 3.4	N.D.	974 ± 460
80	男性	97.2 ± 34.6	6.2 ± 1.5	11.1 ± 1.3	846 ± 289
	女性	184.5 ± 93.3	7.5 ± 2.5	12.0 ± 1.7	1798 ± 921

男性: 6 例、女性: 6 例

N.D.: 算出せず

（3）内因性要因の検討

1）年齢の影響

日本人健康高齢男性及び非高齢男性各 6 例を対象に、本剤（10 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填ゼラチン

カプセル剤) 10 mg を朝食後に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、高齢者群では非高齢者群と比較して $C_{\max}$ で約 1.3 倍、 AUC_{0-48h} で約 1.6 倍高値を示し、 $t_{1/2\beta}$ は約 1.6 倍延長した (5.3.3.3-01)。

表 日本人高齢男性及び非高齢男性に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	AUC_{0-48h} (ng·h/mL)
高齢男性	7.65 ± 2.92	7.5 ± 1.2	16.0 ± 5.1	136 ± 70
非高齢男性	6.05 ± 3.30	7.2 ± 2.0	$10.1 \pm 1.1^a)$	85 ± 52

a) 4 例

外国人健康高齢女性及び非高齢女性各 12 例を対象に、本剤 (20 mg 含有 10 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤) 40 mg を朝空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、高齢者群及び非高齢者群で $C_{\max}$ に大きな差異は認められなかったが、高齢者群では非高齢者群に比べ、 $AUC_{0-\infty}$ で約 1.2 倍高値を示し、 $t_{1/2\beta}$ は約 1.4 倍延長した (5.3.3.3-02)。

表 外国人高齢女性及び非高齢女性に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h) ^{b)}	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
高齢女性	49.4 ± 15.9	5.0 [1.0, 6.0]	14.0 [9.8, 26.7]	867 ± 335
非高齢女性	49.8 ± 18.9	4.0 [2.0, 4.0]	9.7 [6.9, 14.7]	699 ± 342

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 調和平均 [最小値, 最大値]

2) 肝機能の影響

中等度の肝硬変 (Child-Pugh B に分類) を有する外国人患者及び健康成人各 6 例 (男性 5 例、女性 1 例) を対象に、本剤 (20 mg 含有 10 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤) 20 mg を朝空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 $C_{\max}$ に大きな差異は認められなかったが、健康成人と比較して中等度肝硬変患者では、 $AUC_{0-\infty}$ で約 5 倍高値⁸⁾を示し、 $t_{1/2}$ は約 3 倍延長⁸⁾した (5.3.3.3-03)。

表 外国人肝硬変患者及び健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h) ^{b)}	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
肝硬変患者	14.6 ± 4.0	6.0 [3.0, 18.0]	47.8 [24.9, 98.0] ^{c)}	$1027 \pm 429^c)$
健康成人	13.8 ± 10.9	3.5 [3.0, 6.0]	13.5 [8.7, 49.0]	370 ± 605

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 調和平均 [最小値, 最大値]

c) 5 例

3) 腎機能の影響

血液透析を必要とする外国人末期腎機能障害患者及び健康成人 (クレアチニン・クリアランスが 75 mL/min 以上) 各 12 例 (男性 10 例、女性 2 例) を対象に、本剤 (20 mg 含有 10 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤) 60 mg を朝空腹時に単回投与したときの血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 $t_{1/2}$ に大きな差異は認められなかったが、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ はいずれも約 2 倍高値⁸⁾を示した (5.3.3.3-04)。

表 外国人末期腎機能障害患者及び健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h) ^{b)}	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
腎臓病患者	73.4 ± 37.8	5.0 [4.0, 8.0]	11.2 [7.5, 34.9]	1483 ± 1203
健康成人	34.4 ± 18.3	4.1 [4.0, 8.0]	12.8 [9.0, 26.3]	672 ± 616

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 調和平均 [最小値, 最大値]

⁸⁾ 幾何平均値の比。

4) 乳汁移行

出産後 12 週以上経過した外国人健康授乳中女性 6 例を対象に、本剤 (20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤) 40 mg を 1 日 2 回 3 日間朝夕食後に反復経口投与し、4 日目の朝経口投与したときの乳汁中未変化体濃度は投与 3.1 時間後に $C_{\max}$ (19.2 ± 10.4 ng/mL) に達し、 AUC_{0-t} は 138 ± 82.5 ng·h/mL であった。血漿中未変化体濃度の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 57.9 ± 23.6 ng/mL 及び 510 ± 216 ng·h/mL であり、乳汁中未変化体濃度は血漿中と比較して $C_{\max}$ で 1/3、 AUC_{0-t} で 1/4 であった (5.3.3.3-05)。

(4) 薬物相互作用

1) デシプラミン

外国人健康成人 16 例 (薬物動態評価例: デシプラミン 13 例、デュロキセチン 14 例) を対象に、デシプラミン 50 mg を空腹時に単回経口投与又は本剤 (20 mg 含有 10 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤) 40 mg を 1 日 2 回 6 日間、60 mg を 1 日 2 回 15 日間反復経口投与し、本剤 60 mg を 7 日間投与後にデシプラミン 50 mg を空腹時に単回経口投与 (本剤との併用投与) したとき、デシプラミンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の平均値の比 (デシプラミン及び本剤併用投与時/デシプラミン単独投与時) とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.69 [1.58, 1.81] 及び 2.94 [2.56, 3.37] であり、本剤の併用投与により $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} が高値を示したことから、本剤は CYP2D6 の阻害作用を有することが示唆された。また、本剤の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の平均値の比 (デシプラミン及び本剤併用投与時/本剤単独投与時) とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.00 [0.91, 1.09] 及び 1.02 [0.94, 1.11] であり、デシプラミンの併用投与により影響を受けなかった (5.3.3.4-01)。

2) ロラゼパム

外国人健康成人 16 例を対象に、本剤 (20 mg 含有 10 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤) 60 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 8 日間 (1~7 日目までは食後投与、ただし 4 日目及び 8 日目の朝は空腹時投与) 反復経口投与し、5 日目からロラゼパム 2 mg を 1 日 2 回 (5~7 日目までは食後投与、8 日目は空腹時投与) 反復経口投与 (併用投与) したとき、最終投与時のロラゼパムの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値の比 (ロラゼパム及び本剤併用投与時/ロラゼパム単独 (プラセボ併用) 投与時) とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.15 [1.04, 1.27] 及び 1.08 [1.00, 1.16] であり、 $C_{\max}$ の 90 % 信頼区間が 0.80~1.25 の範囲外であったが、逸脱はわずかであり、臨床的に重要な問題となる可能性は低いと考えられている。なお、本剤の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値の比 (ロラゼパム及び本剤併用投与時/本剤単独投与時) とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.03 [0.90, 1.17] 及び 1.05 [0.96, 1.14] であり、ロラゼパム併用による影響を受けなかった。また、薬力学的検査について、鎮静作用の増強が認められたが、記憶力検査では影響は認められなかった (5.3.3.4-02)。

3) テオフィリン

外国人健康成人 10 例を対象に、本剤 (20 mg 含有 10 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤) 60 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 5 日間 (3~5 日目の朝のみ空腹時投与、それ以外は食後投与) 反復経口投与し、5 日目の朝に本剤投与 4 時間後、テオフィリン (アミノフィリンとして 250 mg) を点滴静脈内投与したとき、テオフィリンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の平均値の比 (テオフィリン及び本剤併用投与時/テオフィリン単独 (プラセボ併用) 投与時) とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.07 [0.92, 1.25] 及び 1.07 [1.00, 1.15] であり、本剤併用による影響を受けなかった。また、テオフィリン及びその代謝物の尿中排泄に対しても本剤併用による影響は認められなかった (5.3.3.4-03)。

4) フルボキサミン (FLV)

外国人健康成人男性喫煙者 16 例（薬物動態評価例: 14 例）を対象に、本剤（20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤）60 mg を朝空腹時に単回経口投与又は本薬 10 mg を単回静脈内投与し、その後 FLV 100 mg（初日のみ 50 mg）を 1 日 1 回朝に 6 日間反復経口投与し、FLV 投与 7 日目又は 13 日目に本剤 60 mg を朝空腹時に単回経口投与又は本薬 10 mg を単回静脈内投与（併用投与）したとき、本剤経口投与時の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の平均値の比（FLV 及び本剤併用投与時/本剤単独投与時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 2.41 [1.93, 3.00] 及び 5.25 [4.43, 6.23] であり、FLV の併用により高値を示し、併用時の $t_{1/2}$ （26.8 時間）は単独投与時（10.5 時間）と比較して 2 倍以上延長した。また本薬静脈内投与時の AUC_{0-t} の平均値の比（FLV 及び本剤併用投与時/本剤単独投与時）とその 90 %信頼区間は、2.63 [2.22, 3.12] であり、FLV の併用により高値を示し、併用時の $t_{1/2}$ （23.4 時間）は単独投与時（9.26 時間）と比較して 2 倍以上延長した。また、本剤単独投与時と比較して、FLV 併用により BA が増加した。以上より、FLV により本剤の初回通過効果及び代謝が阻害されることが示唆された（5.3.3.4-04）。

CYP2D6 活性が欠損している外国人健康成人（CYP2D6 PM）15 例を対象に、本剤（20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤）40 mg を 1～19 日目まで 1 日 2 回朝夕食後に反復経口投与し、FLV 100 mg を 5～23 日目まで（5 及び 6 日目並びに 22 及び 23 日目は 50 mg）1 日 1 回夕に反復経口投与（併用）したとき、本剤の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値の比（FLV 及び本剤併用投与時/本剤単独投与時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 5.71 [4.63, 7.04] 及び 6.40 [5.13, 7.97] であり、FLV の併用により高値を示した。また、本剤の代謝物 M6 の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 0.47 及び 0.49 倍、代謝物 M16 の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 0.38 及び 0.39 倍に減少した（5.3.3.4-05）。

5) パロキセチン

外国人健康成人男性 12 例を対象に、本剤（20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤）40 mg を 1 日 1 回 5 日間朝に反復経口投与（第 1 期）又はパロキセチン 20 mg を 1 日 1 回 20 日間反復経口投与し、パロキセチン投与 12～16 日目まで本剤 40 mg を 1 日 1 回朝に反復経口投与（第 2 期）したとき、定常状態における本剤の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値の比（パロキセチン及び本剤併用投与時（第 2 期 16 日目）/本剤単独投与時（第 1 期 5 日目））とその 90 %信頼区間はそれぞれ 1.60 [1.36, 1.88] 及び 1.59 [1.27, 1.99] であり、パロキセチン併用により高値を示し、併用時の $t_{1/2}$ （12.5 時間）は単独投与時（9.9 時間）と比較して 1.26 倍延長した（5.3.3.4-06）。

6) 胃内 pH 及び活性炭

外国人健康成人男性 14 例を対象に、本剤（20 mg 含有 10 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤）40 mg を朝空腹時に単回経口投与又は本剤 40 mg とファモチジン 40 mg、制酸剤（Mylanta^{®9)}）並びに活性炭（Charcodte[®]）を併用投与したときの血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、制酸剤併用時の本剤の薬物動態パラメータは、本剤単独投与時と大きな差異は認められなかった。ファモチジン併用時では本剤単独投与時と比較して $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ がやや低下したが、有意差は認められなかった。活性炭併用時では、本剤単独投与時と比較して血漿中未変化体濃度は有意に低下した（5.3.3.4-07）。

⁹⁾ 5 mL 中に水酸化アルミニウム 400 mg、水酸化マグネシウム 400 mg 混和物。

表 本剤単独又は本剤とファモチジン、制酸剤並びに活性炭併用投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
本剤単独	14	22.0 ± 12.6	8.0 [4.0, 10.0]	10.3 ± 3.2	447 ± 408
ファモチジン併用	12	15.9 ± 6.6	8.0 [4.0, 10.0]	9.5 ± 1.7	306 ± 127
制酸剤併用	14	22.9 ± 10.3	8.0 [6.0, 10.0]	10.1 ± 2.6	459 ± 367
活性炭併用	14	15.0 ± 12.9	6.0 [4.0, 8.0]	9.4 ± 2.1	290 ± 336

a) 中央値 [最小値, 最大値]

7) エタノール

外国人健康成人 16 例（薬物動態評価例: 14 例）を対象に、本剤（20 mg 含有 10 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤）60 mg 又はプラセボを食後に単回経口投与並びにアルコール飲料又はノンアルコール飲料を 4 時間後に併用投与したとき、血中エタノール濃度は本剤との併用により約 10 %低下したが、本剤の血漿中未変化体濃度は、エタノールの併用により影響を受けなかった（5.3.3.4-08）。

（5）薬力学的試験

1) PET を用いた薬力学的検討

日本人健康成人男性 12 例（各用量 3 例）を対象に、本剤（5 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤及び 20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤）5、20、40 及び 60 mg を朝食後に単回経口投与し、視床における本剤の 5-HT トランスポーター占有率を PET により測定したとき、占有率はそれぞれ 43.6 ± 8.8、71.3 ± 5.3、80.6 ± 4.8 及び 81.8 ± 4.3 %であり、本剤の投与量及び血漿中濃度に依存して増加した。また、日本人健康成人男性 3 例を対象に、本剤 60 mg を 1 日 1 回 7 日間朝食後に反復経口投与したとき、最終投与 24 時間後においても 5-HT トランスポーターの占有率は 77.9 %と高値を示した（5.3.4.1-01）。

2) 血小板セロトニン取り込み阻害作用の検討

日本人健康成人男性 6 例を対象に、本剤（10 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤）20 mg を 1 日 1 回 7 日間朝食後に反復経口投与し、*ex vivo* での血小板における 5-HT 取り込み阻害率を検討した結果、本剤の血漿中未変化体濃度の増加に伴って血小板への [³H]-5-HT 取り込みは阻害され、反復投与 24 時間後においても 82.3～86.9 %の取り込み阻害が認められた。また、最終投与 7 日後において、血漿中未変化体濃度はほぼ消失していたと考えられたが、血小板における 5-HT 取り込み阻害率は 28.4 %であり、本剤は 5-HT 取り込み部位に対する親和性が高いものと考えられている（5.3.4.1-02）。

3) QT 間隔に及ぼす影響

外国人健康成人女性 117 例を対象に、本剤（20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤及び 30 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤）200 mg を 1 日 2 回 4 日間反復経口投与（60、120 及び 160 mg をそれぞれ 1 日 2 回 4 日間反復投与により漸増）、モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与及びプラセボを 1 日 2 回 20 日間反復経口投与し、QTcF に対する影響について検討した結果、本剤投与時で QTcF は短縮し、プラセボとの有意な差が認められたが、ベースラインからの平均変化量の 90 %信頼区間の上限は 10 msec 未満であり、臨床上問題となるものではないと考えられている。なお、陽性対照であるモキシフロキサシンでは、プラセボと比較して有意な QTcF の延長が認められた（5.3.4.1-03）。

<審査の概略>

（1）本剤の薬物動態の性差について

機構は、本剤の血漿中未変化体濃度が女性で高値を示していることから、本剤の薬物動態に性差が

認められる理由並びに本剤の有効性及び安全性における性差の影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、*in vitro* 試験及びフルボキサミンとの相互作用試験の成績等から、本剤は主に CYP1A2 により代謝されると考えられているが、女性では CYP1A2 活性が男性と比較して低いことが報告されていることから（Rasmussen BB et al, *Pharmacogenetics*, 12: 473-478, 2002、Härtter S et al, *Ther Drug Monit*, 20: 446-449, 1998）、男性と比較して女性で本剤の血漿中未変化体濃度が高値を示したと考えられることを説明した。また申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-02: 比較試験）における本剤の男女別の HAM-D17 合計評点及びその変化量は下表のとおりであり、女性で変化量が大きい傾向が認められたが、開始前 HAM-D17 合計評点が若干高かったことが要因と考えられることを説明し、本剤の有効性に及ぼす性差の影響は小さいと考えることを説明した。

表 比較試験（5.3.5.1-02）における HAM-D17 合計評点及びその変化量（FAS、LOCF）

		プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 60 mg 群	本剤併合群
ベース ライン	男性	20.3 ± 4.1 (79)	20.4 ± 4.7 (38)	19.4 ± 3.9 (42)	19.9 ± 4.3 (80)
	女性	20.6 ± 4.4 (66)	20.8 ± 4.0 (35)	21.8 ± 3.9 (32)	21.3 ± 3.9 (67)
変化量	男性	-8.7 ± 5.4 (79)	-10.2 ± 5.2 (38)	-9.5 ± 5.9 (42)	-9.9 ± 5.5 (80)
	女性	-7.7 ± 6.3 (66)	-10.7 ± 6.3 (35)	-10.5 ± 7.1 (32)	-10.6 ± 6.7 (67)

平均値 ± 標準偏差 （例数）

さらに申請者は、本剤の男女別の安全性について、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.2-01: オープンラベル試験、5.3.5.2-02: 長期投与試験）における本剤群での有害事象発現率は、男性 94.1 %（369/392 例）、女性 96.2 %（330/343 例）であり男性よりも女性でわずかに高値を示したこと、男性よりも女性で発現率が 5 %以上高かった事象は、悪心（男性 30.9 %（121/392 例）、女性 46.9 %（161/343 例））、鼻咽頭炎（男性 27.0 %（106/392 例）、女性 34.7 %（119/343 例）、頭痛（男性 21.4 %（84/392 例）、女性 29.7 %（102/343 例））、便秘（男性 11.2 %（44/392 例）、女性 19.5 %（67/343 例））、倦怠感（男性 4.3 %（17/392 例）、女性 11.1 %（38/343 例））、嘔吐（男性 3.8 %（15/392 例）、女性 9.9 %（34/343 例））であったが、これらの事象は、比較試験（5.3.5.1-02）のプラセボ群においても同様に女性において発現率が高かったこと（悪心（男性 5.8 %（5/86 例）、女性 14.3 %（10/70 例））、鼻咽頭炎（男性 18.6 %（16/86 例）、女性 27.1 %（19/70 例）、頭痛（男性 16.3 %（14/86 例）、女性 17.1 %（12/70 例））、便秘（男性 3.5 %（3/86 例）、女性 5.7 %（4/70 例））、倦怠感（男性 3.5 %（3/86 例）、女性 4.3 %（3/70 例））、嘔吐（男性 0.0 %（0/86 例）、女性 2.9 %（2/70 例）））を説明し、本剤の安全性に及ぼす性差の影響に大きな差異はないと考えることを説明した。

機構は、本剤の薬物動態に性差が認められているものの、国内臨床試験では、性別により本剤の有効性及び安全性に特に大きな差異は認められておらず、現時点で臨床で大きな問題はないと考える。なお、本剤の有効性及び安全性に及ぼす性差の影響については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

（２）特殊集団（肝機能低下患者、腎機能低下患者等）における安全性について

機構は、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本剤投与時の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、中等度の肝硬変を有する外国人患者を対象とした臨床試験（5.3.3.3-03）において、健康成人と比較して血漿中未変化体濃度の C_{max} に大きな差異は認められなかったものの、AUC は約 5 倍高値を示し、 $t_{1/2}$ は約 3 倍延長したこと、当該試験では、中等度肝硬変患者において悪心、嘔吐及び浮動性めまい等の有害事象が多く認められたが、死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった

ことを説明した。また申請者は、外国人末期腎機能障害患者を対象とした臨床試験（5.3.3.3-04）において、健康成人と比較して $t_{1/2}$ に大きな差異は認められなかったものの、血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は約 2 倍高値を示し、当該試験において、末期腎機能障害患者では、下痢、悪心及び嘔吐等の有害事象が多く認められたが、死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかったこと、うつ病、尿失禁症及び糖尿病性神経因性疼痛を対象とした 4 つの海外臨床試験で得られた血漿中未変化体濃度をもとに行った母集団薬物動態（PPK）解析（5.3.3.5-01）の結果から、正常～中等度障害の腎機能の範囲では、本剤の血漿中未変化体濃度に対する腎機能の影響は大きくないと考えられたことから、海外添付文書では中等度までの腎機能障害患者における用量調節の必要はないと設定されていることを説明した。その上で申請者は、日本人健康成人と外国人健康成人における本剤の薬物動態を比較した臨床試験成績（5.3.3.1-05）より、本剤の薬物動態における民族差は大きくないと考えられることから、日本人肝機能障害患者及び腎機能障害患者においても外国人と同様の薬物動態が想定されること、外国人健康成人に本剤 400 mg を反復投与（200 mg を 1 日 2 回）した試験（5.3.4.1-03）における C_{max} 及び AUC_{0-t} は、それぞれ 543 ± 239 ng/mL 及び 5670 ± 2550 ng·h/mL であり、中等度肝硬変患者及び末期腎機能障害患者に本剤 60 mg を投与した際に推定される暴露量（ C_{max} でそれぞれ 81.0 及び 146.4 ng/mL、 AUC_{0-24h} でそれぞれ 4237.1 及び 1934.9 ng·h/mL）を上回っていたが、本剤 400 mg 投与時に発現した有害事象はほとんどが軽度又は中等度であったことから、中等度肝硬変患者及び末期腎機能障害患者に臨床最大用量である本剤 60 mg を投与しても安全性上特に大きな問題が生じる可能性は低いと考えるものの、国内外の臨床試験において肝不全患者及び高度の腎機能低下患者における安全性は十分に検討されていないこと、海外添付文書において、肝不全患者及び高度の腎機能障害患者に対しては投与すべきでないとされていることを踏まえ、本邦における添付文書においても、肝不全患者及び高度の腎機能障害のある患者は「禁忌」と設定し、軽度～中等度の肝機能障害患者は「慎重投与」と設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、本剤の肝不全患者及び高度の腎機能障害患者における薬物動態、有効性及び安全性について十分な検討が実施されておらず、本剤の投与により C_{max} 及び AUC の上昇が認められること、海外の添付文書等における記載を踏まえると、これらの患者を禁忌とすることが適切と考える。なお、肝機能障害患者及び腎機能障害患者等の特殊集団における有効性及び安全性については製造販売後調査等においてさらに検討する必要があると考える。

（３）本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤と相互作用を生じる可能性のある薬剤並びに合併症の治療に用いられる薬剤と本剤との薬物相互作用が生じる可能性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、うつ病に対する薬物治療で本剤と併用される可能性の高い薬剤として、三環系抗うつ薬又は選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、リチウム、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、抗精神病薬、睡眠導入剤及び鎮痛剤等が考えられること（本橋伸高、臨床精神薬理、9: 770-779, 2006、精神科薬物療法研究会編集、気分障害の薬物治療アルゴリズム、じほう、19-46, 2003）、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.2-01: オープンラベル試験、5.3.5.2-02: 長期投与試験）において、多く認められた合併症に対する治療薬として、高脂血症薬、降圧薬、高尿酸血症治療薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、抗トロンボキサン薬、胃腸薬、消化管運動改善剤及び緩下剤等が併用されていたことを説明し、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験及びヒトでの薬物相互作用試験の結果から、本薬の代謝に CYP1A2 及び CYP2D6 が関与していることが示されており、代謝

経路が同一の薬剤又は代謝酵素を阻害する薬剤を併用する場合、本剤又は併用薬剤の血中濃度が上昇する可能性があること、本薬はタンパク結合率が90%以上であり、治療の濃度範囲が狭い薬剤と併用した際に作用を増強する可能性があることから、このような薬剤と併用する際には本剤投与後に認められる有害事象の発現に注意することが必要であり、臨床上問題がある場合は代替薬を考慮することが必要と考えることを説明した。

機構は、喫煙により CYP1A2 の誘導が報告されていることから、喫煙が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の臨床試験において、喫煙者と非喫煙者に分けた本剤の有効性及び安全性の検討を実施していないことから、喫煙による有効性及び安全性の差異を説明することは困難であるが、CYP2D6 PM の外国人健康成人を対象としたフルボキサミンとの薬物相互作用試験(5.3.3.4-05)に組入れられた喫煙女性2例(喫煙歴43及び24年)における本剤の薬物動態パラメータは、非喫煙女性8例における薬物動態パラメータのばらつきの範囲内であったことから、喫煙が本剤の薬物動態に及ぼす影響は大きくはないと考えることを説明した。

機構は、CYP2D6 の遺伝多型と本剤の薬物動態、有効性及び安全性との関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は、CYP2D6 遺伝多型¹⁰⁾を検討した臨床薬理試験は、これまでに海外で9試験¹¹⁾実施しており、これらの試験における総症例数380例のうち Extensive Metabolizer (EM) は343例 (Intermediate Metabolizer (IM) 2例及び Ultra-rapid Metabolizer (UM) 1例を含む)、PM は37例であり、本剤20～60 mg 単回投与時の EM 及び PM における本剤の CL/F (L/h) の中央値 [最小値, 最大値] はそれぞれ 99.3 [12.5, 372] 及び 36.2 [18.5, 117] であり、中央値では EM と比較して PM は低値を示したがばらつきが大きく、PM における CL/F の範囲は EM の範囲に含まれていることを説明した。また申請者は、CYP2D6 PM 健康成人を対象としたフルボキサミンとの併用試験において、本剤単独及びフルボキサミン併用時ともに、安全性に特に問題は認められなかったことから、CYP2D6 PM においても本剤投与時の安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。その上で申請者は、日本人においては、CYP2D6 の不活性化型アレルの割合は低く、PM の表現型を示す割合は1%未満と考えられること、また活性低下型アレルである CYP2D6*10 の頻度が高く、IM の表現型の割合が38.1～40.8%存在すると考えられること (Nishida Y et al, *Pharmacogenetics*, 10: 567-570, 2000、Kubota T et al, *Br J Pharmacol*, 50: 31-34, 2000、Tateishi T et al, *Clin Pharmacol Ther*, 65: 570-575, 1999) を説明し、日本人及び外国人を対象とした単回及び反復投与試験(5.3.3.1-05)において、日本人被験者では IM が14/44例に認められたが、その CL/F は EM のばらつきの範囲内であり、同試験における有害事象の発現状況についても大きな差異は認められないことから、安全性上の懸念は低く、本剤投与時に CYP2D6 の遺伝子検査を実施する必要性は低いと考えることを説明した。

機構は、併用薬、喫煙及び遺伝多型等が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は否定できないが、本剤の用法・用量では、低用量から投与を開始し、患者の状態を慎重に観察しながら、徐々に増量す

¹⁰⁾ CYP2D6 の遺伝子検査における遺伝子型と表現型

EM: *1/*1, *1/*4, *1/*9, *1/*10, *2/*1, *2/*2, *2/*4, *2/*10, *3/*1, *3/*2, *4/*1, *4/*9, *5/*1 及び *6/*1

IM: *10/*3, *10/*4, *10/*5, *10/*6, *10/*7, *10/*8, *10/*10, *17/*3, *17/*4, *17/*5, *17/*6, *17/*7, *17/*8, *17/*10 及び *17/*17

UM: *1/*2×N, *9/*1×N, *9/*2×N, *10/*1×N, *10/*2×N, *17/*1×N 及び *17/*2×N

PM: *3/*3, *3/*4, *3/*5, *4/*4, *4/*5, *5/*5, *6/*6, *7/*7 及び *8/*8

¹¹⁾ 5.3.3.3-03: HMAX 試験, 5.3.1.2-08: HMBG 試験, 5.3.3.1-06: HMBN 試験, 5.3.3.4-02: HMBD 試験, 5.3.1.1-03: HMBI 試験, 5.3.3.4-04: HMCC 試験, 5.3.3.4-05: HMDS 試験, 5.3.3.1-05: SBAZ 試験及び HMCE 試験の9試験

ることと設定されており、現時点で、本剤投与時において、これらの因子が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。なお、併用薬及び喫煙の影響については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、うつ病患者を対象とした国内臨床試験 4 試験 (5.3.5.1-17、5.3.5.1-02、5.3.5.2-01 及び 5.3.5.2-02) の成績が、安全性に関する評価資料として日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.1.1-01、5.3.1.2-01、5.3.3.1-01、5.3.3.1-02、5.3.3.1-03 及び 5.3.3.1-04) 及び高齢者における薬物動態試験 (5.3.3.3-01) の成績等が提出された。また、参考資料として、初回申請時に提出された国内臨床試験 (低用量試験)、海外で実施された臨床試験成績等が提出された。

(1) 第 I 相試験

1) 単回投与試験 (5.3.3.1-01: ■07A2014 試験<19■年■月~19■年■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 10 例: 各ステップ本剤群 8 例、プラセボ群 2 例) を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化単盲検プラセボ対照比較試験¹²⁾ が実施された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 (塩野義製剤 10 mg 含有 5 % 腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤) 10、20 及び 40 mg 又はプラセボを朝食後に単回経口投与すると設定され、休薬期間は Step 1 から Step 2 では 2 週間、その他の Step 間は 1 週間と設定された。

総投与症例 10 例 (各ステップ本剤群 8 例、プラセボ群 2 例) 全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、10 mg 群 87.5 % (7/8 例)、20 mg 群 87.5 % (7/8 例)、40 mg 群 87.5 % (7/8 例) 及びプラセボ群¹³⁾ 83.3 % (5/6 例) で認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。主な事象は、睡眠 (10 mg 群 7 例、20 mg 群 6 例、40 mg 群 6 例及びプラセボ群 3 例)、眠気 (10 mg 群 6 例、20 mg 群 6 例、40 mg 群 4 例及びプラセボ群 5 例) 等であった。なお、本試験において因果関係については検討されていない。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数及び体温) 及び心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性に本剤 40 mg を朝食後に単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 食事の影響試験 (5.3.1.1-01: ■08A2015 試験<19■年■月~19■年■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 8 例、各群 4 例) を対象に、本剤の安全性及び薬物動態に対する食事の影響を検討するため、無作為化非盲検交叉比較試験が実施された (薬物動態は「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 (塩野義製剤 10 mg 含有 5 % 腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤) 20 mg を朝食腹時又は朝食後に単回経口投与すると設定され、休薬期間は 1 週間と設定された。

¹²⁾ 本試験では、20 mg 含有腸溶性錠剤とカプセル 20 mg との無作為化単盲検交叉比較試験が実施されているが、試験の概略においては、カプセル 20 mg における成績のみを記載している。

¹³⁾ 10 mg、20 mg 及び 40 mg 投与時にプラセボが投与された症例の延べ人数。

総投与症例 8 例全例が食後投与における安全性解析対象であり、空腹時投与を受けなかった 1 例を除外した 7 例が空腹時投与における安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、空腹時投与 100 %（7/7 例）、食後投与 100 %（8/8 例）で認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。主な事象は、眠気（空腹時投与 7 例、食後投与 7 例）、睡眠（空腹時投与 3 例、食後投与 4 例）等であった。なお、本試験において因果関係については検討されていない。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）及び心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性に本剤 20 mg を朝空腹時及び朝食後に単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

3) 比較 BA 試験 (5.3.1.2-01: 10A201G 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人男性（目標症例数 16 例、各群 8 例）を対象に、本剤のゼラチンカプセルと HPMC カプセルの安全性及び BA を検討するため、無作為化非盲検交叉比較試験が実施された（薬物動態は「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤（リリー社製剤 20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤（GC）又はリリー社製剤 20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填 HPMC カプセル剤（HC））20 mg を朝食後に単回経口投与すると設定され、休薬期間は 1 週間と設定された。

総投与症例 16 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、GC 群 37.5 %（6/16 例）、HC 群 31.3 %（5/16 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は GC 群 37.5 %（6/16 例）、HC 群 18.8 %（3/16 例）に認められ、主な事象は鎮静（GC 群 4 例、HC 群 2 例）、体温上昇（GC 群 2 例、HC 群 1 例）、熱感（GC 群 2 例、HC 群 0 例）、倦怠感（GC 群 1 例、HC 群 1 例）及び浮動性めまい（GC 群 1 例、HC 群 1 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）及び心電図については、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 20 mg（ゼラチンカプセル及び HPMC カプセル）の安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

4) 20 mg 反復投与試験 (5.3.3.1-02: 09A2016 試験<19 年 月~19 年 月>)

日本人健康成人男性（目標症例数 8 例: 本剤群 6 例、プラセボ群 2 例）を対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化単盲検プラセボ対照比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤（塩野義製剤 10 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤）20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間朝食後に反復経口投与すると設定された。

総投与症例 8 例（本剤群 6 例、プラセボ群 2 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群及びプラセボ群ともに全例で認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。主な事象は、眠気（本剤群 6 例及びプラセボ群 2 例）、頭痛（本剤群 3 例及びプラセボ群 1 例）、頭重感（本剤群 3 例及びプラセボ群 1 例）等であった。なお、本試験において因果関係については検討されていない。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び体重）、心電図検査及び脳波については、臨床

的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性に本剤 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

5) 40 mg 反復投与試験 (5.3.3.1-03: ■03A2019 試験<19■年■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 8 例: 本剤群 6 例、プラセボ群 2 例) を対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化単盲検プラセボ対照比較試験が実施された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 (リリー社製剤 20 mg 含有 10 % 腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤) 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間朝食後に反復経口投与すると設定された。

総投与症例 8 例 (本剤群 6 例、プラセボ群 2 例) 全例が安全性解析対象であった。

有害事象は、本剤群及びプラセボ群ともに全例で認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象は本剤群及びプラセボ群ともに全例に認められ、主な事象は、軟便 (本剤群 4 例及びプラセボ群 2 例)、眠気 (本剤群 4 例及びプラセボ群 1 例)、頭痛、ぼんやり感及び腹部不快感 (それぞれ本剤群 3 例及びプラセボ群 1 例)、嘔気 (本剤群 3 例及びプラセボ群 0 例) 等であった。

臨床検査値異常は、臨床的に問題となるものは認められなかった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び体重)、心電図検査及び脳波については、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性に本剤 40 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

6) 60 mg 反復投与試験 (5.3.3.1-04: ■10A201E 試験<20■年■月~20■年■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 8 例: 本剤群 6 例、プラセボ群 2 例) を対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化単盲検プラセボ対照比較試験が実施された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 (リリー社製剤 20 mg 含有 20 % 腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤) 60 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間朝食後に反復経口投与すると設定された。

総投与症例 8 例 (本剤群 6 例、プラセボ群 2 例) 全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 100 % (6/6 例) 及びプラセボ群 50.0 % (1/2 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 100 % (6/6 例) 及びプラセボ群 50.0 % (1/2 例) に認められ、主な事象は、悪心 (本剤群 3 例及びプラセボ群 0 例)、眠気 (本剤群 3 例及びプラセボ群 1 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び体重)、心電図及び脳波については、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性に本剤 60 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、投与初期に有害事象が多く認められたことから、開始用量については検討が必要であると考えられたことを説明した。

(2) 第Ⅱ相試験

1) オープンラベル試験 (5.3.5.2-01: ■06A203B 試験<20■年■月~20■年■月>)

DSM-IV により大うつ病性障害と診断された患者 (目標症例数 50 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 60 mg (リリー社製剤 20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤) を 1 日 1 回朝食後に経口投与し (開始用量は 40 mg とし、投与開始 1 又は 2 週後に 60 mg に増量し、以後は同量を継続)、投与期間は 4 週間 (第 I 期) 及び第 I 期において安全性に問題がなく、症状の改善傾向が認められ、継続投与期 (第 II 期) に移行する同意が得られた場合は 48 週間の継続投与が可能と設定された。

総投与症例 50 例全例が、FAS (Full Analysis Set) であり、安全性及び有効性解析対象であった。また、第 II 期移行症例は 35 例であった。

主要評価項目である FAS での最終評価時 (第 I 期最終評価時: 投与開始後 4 週時点又は中止時、第 II 期最終評価時: 投与開始後 52 週時点又は中止時) におけるベースラインからの HAM-D17 合計評点の変化量は、下表のとおりであり、投与前と比較していずれも HAM-D17 合計評点は統計学的に有意に減少した ($p < 0.0001$ 、対応のある t 検定)。

表 各評価時期における HAM-D17 合計評点及びベースラインからの変化量の推移 (FAS、LOCF)

評価時期	HAM-D17 合計評点	ベースラインからの HAM-D17 合計評点の変化量		p 値 ^{a)}
		変化量	95 %信頼区間	
投与前 (ベースライン)	19.5 ± 4.1	-	-	-
第 I 期最終評価時 (50 例)	10.7 ± 6.8	-8.8 ± 6.9	[-10.7, -6.9]	<0.0001
第 II 期最終評価時 (50 例)	8.5 ± 7.7	-11.0 ± 7.8	[-13.2, -8.9]	<0.0001

50 例、平均値 ± 標準偏差、a) 対応のある t 検定

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 96.0 % (48/50 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、最終投与の 5 日後にアルコール症 1 例が認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常含む) は、94.0 % (47/50 例) で認められ、主な事象は悪心 28 例、傾眠 24 例、口渇 17 例、頭痛 9 例、便秘 8 例、下痢 6 例、嘔吐、ALT (GPT) 増加、トリグリセライド増加及び浮動性めまい各 5 例等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体重) 及び心電図については、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 60 mg の短期及び長期投与時の有効性が示唆され、安全性についても特に問題はないと考えられることを説明した。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 優越性試験 (5.3.5.1-17: ■12A2027 試験<20■年■月~20■年■月>)

DSM-IV により大うつ病性障害と診断された患者 (目標症例数 450 例、各群 150 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、本剤 5 mg 群 (有効性が期待できない用量として設定) を対照として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 (リリー社製剤 5 mg 含有 5 %腸溶性顆粒充填 HPMC カプセル剤又は 20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填 HPMC カプセル剤) 5、40 又は 60 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与し (60 mg 群では、開始用量を 40 mg とし、投与開始 1 週後に 60 mg へ増量し、以後は同量を継続)、投与期間は 8 週間と設定された。

総投与症例 446 例（5 mg 群 147 例、40 mg 群 151 例及び 60 mg 群 148 例）のうち GCP 不適合と判定された 8 例（原資料を確認できない 6 例及び同一症例の重複登録 2 例）を除外した 438 例（5 mg 群 143 例、40 mg 群 148 例及び 60 mg 群 147 例）が安全性解析対象¹⁴⁾であり、主要評価項目の未観測 2 例を除外した 436 例（5 mg 群 144 例、40 mg 群 147 例及び 60 mg 群 145 例）が FAS であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である FAS での最終評価時におけるベースラインからの HAM-D17 合計評点の変化量は下表のとおりであり、40 mg 群及び 60 mg 群のいずれにおいても 5 mg 群に対する統計学的な有意差は認められなかった（ $p > 0.05$ 、Hochberg の多重比較）。なお、本試験の計画立案時において、60 mg 群と 5 mg 群の対比較が主要解析、40 mg 群と 5 mg 群の対比較が副次解析と設定されていたが、用量反応関係を推定する目的を考慮し、開鍵前にこれら両対比較を主要解析と設定する試験計画の変更が行われた。また、本試験では目標症例数の 60 %（270 例）が集積された時点において、60 mg 群と 5 mg 群の対比較による無効中止の判断を目的とした効果安全性評価委員会による中間解析が計画されており、中間解析が実施された。中間解析の結果、ベースラインからの HAM-D17 合計評点の変化量について 60 mg 群の 5 mg 群に対する優越性は示されず（片側 $p = 0.9689$ ）、中止勧告の目安とした基準（ $p \geq 0.5$ ）に該当したが、効果安全性評価委員会が実施した有効性及び安全性の追加解析結果の検討¹⁵⁾が行われ、治験依頼者に試験継続が勧告され、本試験は継続された。

表 最終評価時における HAM-D17 合計評点の変化量（FAS、LOCF）

	5 mg 群	40 mg 群	60 mg 群
評価例数	144	147	145
HAM-D17 合計評点			
ベースライン	23.3 ± 3.9	23.6 ± 4.1	23.5 ± 3.7
最終評価時	9.1 ± 7.2	8.5 ± 7.5	10.3 ± 8.8
ベースラインからの変化量			
平均値 ± 標準偏差	-14.2 ± 7.8	-15.0 ± 8.2	-13.2 ± 9.3
5 mg 群との差	調整平均値 ^{a)} [95 %信頼区間]		
	-	-0.69 [-2.41, 1.04]	1.06 [-0.67, 2.80]
p 値 ^{a)}	-	0.4338	0.2294

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を固定効果、性、病型分類、投与前 HAM-D17 合計評点、前治療薬の有無を共変量、治験実施医療機関を変量効果とした混合効果モデル¹⁶⁾

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、5 mg 群 88.1 %（126/143 例）、40 mg 群 95.3 %（141/148 例）及び 60 mg 群 96.6 %（142/147 例）に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、5 mg 群 1 例（自殺念慮）、40 mg 群 1 例（脳腫瘍）、60 mg 群 4 例（故意の自傷行為、十二指腸潰瘍、腹痛及び食欲減退・体重減少各 1 例）が認められ、腹痛については因果関係が否定されていない。なお、最終投与後に重篤な有害事象が 40 mg 群 1 例（自殺企図）及び 60 mg 群 1 例（アルコール性肝疾患）に認められ、いずれも因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常含む）は、5 mg 群 75.5 %（108/143 例）、

¹⁴⁾ 5 mg 群に割付けられた症例のうち 1 例に誤って 60 mg が投与されており、当該症例は、有効性評価は 5 mg 群として、安全性評価は 60 mg 群として集計されている。

¹⁵⁾ 有効性に関する解析では、60 mg 群と 5 mg 群の比較において、混合効果モデルによる経時推移の比較（ $p = 0.3620$ ）及び中止・脱落例を除いた HAM-D17 合計評点の変化量に関する解析（ $p = 0.3756$ ）という結果が得られ、安全性に関しては、自殺念慮、自殺企図に関係する有害事象が 60 mg 群と 5 mg 群に 1 例ずつ認められたのみであり、他の治験と比較して特異的な発現状況ではなかった。これらの結果から、効果安全性評価委員会は治験を中止するよりは、継続することにより情報を集める方が適切であると結論付けた。

¹⁶⁾ 盲検下レビューにより、HAM-D17 合計評点の変化量に対する影響因子として前治療薬の有無と治験実施医療機関が同定され、解析計画の変更が行われた。

40 mg 群 89.9 % (133/148 例) 及び 60 mg 群 91.8 % (135/147 例) に認められ、主な事象は悪心 (5 mg 群 26 例、40 mg 群 65 例及び 60 mg 群 56 例)、傾眠 (5 mg 群 31 例、40 mg 群 57 例及び 60 mg 群 47 例)、口渇 (5 mg 群 36 例、40 mg 群 37 例及び 60 mg 群 49 例)、頭痛 (5 mg 群 23 例、40 mg 群 29 例及び 60 mg 群 29 例)、便秘 (5 mg 群 4 例、40 mg 群 23 例及び 60 mg 群 24 例)、下痢 (5 mg 群 9 例、40 mg 群 18 例及び 60 mg 群 16 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体重) 及び心電図について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本試験ではうつ病患者において、本剤 40 mg 及び 60 mg の 5 mg に対する優越性は示されなかったものの、安全性については特に問題はないと考えられることを説明した。

2) 比較試験 (5.3.5.1-02: ■16A203C 試験<20■年■月~20■年■月>)

DSM-IV により大うつ病性障害と診断された患者 (目標症例数 400 例、本剤 40 mg 群及び 60mg 群各 67 例、プラセボ群及びパロキセチン (PAR) 群各 133 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及び PAR を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、1 週間の休薬期間の後、治療期として 1 週目は単盲検下でプラセボを投与し (プラセボリードイン期)、2 週目以降にダブルダミー法により、本剤 (リリー社製剤 20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填 HPMC カプセル剤) 40 及び 60 mg、PAR 20~40 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与 (朝: 本剤又はプラセボを投与、夕: PAR 又はプラセボを投与) することと設定された。本剤群では、開始用量を 20 mg とし、1 週ごとに 20 mg ずつ増量することと設定され、PAR 群では、開始用量を 10 mg とし、投与開始 1 週間後に 20 mg へ増量し、その後は患者の状態に応じて 20~40 mg の範囲内で調節¹⁷⁾ することとされ、投与期間は 7 週間と設定された。なお、投与終了時又は中止時には 1~2 週間の漸減期が設定され、本剤群では 1 週間ごとに 20 mg ずつ、PAR 群では 1 週間ごとに 10 mg ずつ 20 mg まで漸減することと設定された。

総投与症例 495 例 (プラセボ群 156 例、本剤 40 mg 群 91 例、本剤 60 mg 群 84 例及び PAR 群 164 例) 全例が安全性解析対象であったが、試験初期に割付けられた 50 例については、割付プログラムに誤りがあることが判明したため、試験初期に割付けられた 50 例 (プラセボ群 10 例、本剤 40 mg 群 16 例、本剤 60 mg 群 8 例、PAR 群 16 例) については FAS から除外された (割付ミスの詳細及び本試験の解釈については、「<審査の概略> (2) 本剤の有効性について、2) 比較試験 (5.3.5.1-02) で発生した割付ミス及び当該試験の解釈について」の項参照)。その他、HAM-D17 合計評点が未観測の 4 例及びプラセボリードイン期終了時 (割付時) の HAM-D17 評点が基準に満たない¹⁸⁾ 1 例を除いた 440 例 (プラセボ群 145 例、本剤 40 mg 群 73 例、本剤 60 mg 群 74 例及び PAR 群 148 例) が FAS であり、有効性解析対象であった。

¹⁷⁾ 安全性に特に問題がないと医師が判断した場合、以下の規定により用量調節を行った。

- ・ CGI (Clinical Global Impression) -改善度が軽度改善以下 (軽度改善、不変、やや悪化、悪化又は重篤に悪化) : 1 段階ずつ増量
 - ・ CGI-改善度が中等度改善以上 (著明改善又は中等度改善) : 同用量を継続するが、1 段階増量は可能
- ただし、増量する際には、増量前の用量を 7 日間以上服薬していなければならないこととした。
- また、安全性に問題があると医師が判断した場合、以下の規定により用量調節を行った。

- ・ 増量困難と判断: 同用量を継続
- ・ 同用量の継続が困難と判断: 1 段階ずつ減量

¹⁸⁾ 治験実施計画書において、割付時における HAM-D17 合計評点が 7 点未満の症例は、割付時寛解例として FAS から除外することが規定されている。

主要評価項目¹⁹⁾である FAS で最終評価時における割付時からの HAM-D17 合計評点の変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤併合群を比較して統計学的な有意差が認められ、本剤併合群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($p = 0.0051$ 、投与群を固定効果、性、病型分類、割付時 HAM-D17 合計評点を共変量、治験実施医療機関を変量効果とした混合効果モデル)。また、本剤併合群の PAR 群に対する HAM-D17 合計評点の変化量の差とその 95 %信頼区間は $-0.65 [-1.99, 0.70]$ であり、95 %信頼区間の上限値が、事前に設定した非劣性マージン ($\Delta = 2.5$) を下回った。ただし、PAR 群の HAM-D17 合計評点の変化量は、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められなかった ($p = 0.0623$ 、投与群を固定効果、性、病型分類、割付時 HAM-D17 合計評点を共変量、治験実施医療機関を変量効果とした混合効果モデル)。

表 最終評価時における HAM-D17 合計評点の変化量 (FAS、LOCF)

投与群		例数	HAM-D17 合計評点		変化量				
			ベースライン ^{a)}	最終評価時	ベースライン からの変化量	プラセボ群との対比較 ^{b)}		PAR 群との対比較 ^{b)}	
						群間差 [95 %信頼区間]	p 値	群間差 [95 %信頼区間]	p 値
プラセボ群		145	20.4 ± 4.2	12.2 ± 7.0	-8.3 ± 5.8	-	-	-1.29 [-2.64, 0.07]	0.0623
本 剤	40 mg 群	73	20.6 ± 4.4	10.1 ± 5.6	-10.5 ± 5.7	-2.17 [-3.83, -0.52]	0.0103	-	-
	60 mg 群	74	20.4 ± 4.1	10.5 ± 6.2	-10.0 ± 6.4	-1.70 [-3.35, -0.05]	0.0440	-	-
	併合群	147	20.5 ± 4.2	10.3 ± 5.9	-10.2 ± 6.1	-1.93 [-3.28, -0.58]	0.0051	-0.65 [-1.99, 0.70]	-
PAR 群		148	20.4 ± 4.8	11.0 ± 7.4	-9.4 ± 6.9	-1.29 [-2.64, 0.07]	0.0623	-	-

平均値 ± 標準偏差

a) 割付時 (プラセボリードイン期終了時)

b) 投与群を固定効果、性、病型分類、割付時 HAM-D17 合計評点を共変量、治験実施医療機関を変量効果とした混合効果モデル

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤 40 mg 群 87.9 % (80/91 例)、本剤 60 mg 群 86.9 % (73/84 例)、PAR 群 87.2 % (143/164 例) 及びプラセボ群 78.2 % (122/156 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、本剤 60 mg 群で 1 例 (自殺企図)、PAR 群で 2 例 (頸腕症候群、自殺企図各 1 例) に認められ、本剤群及び PAR 群の自殺企図各 1 例については因果関係が否定されていない。なお、割付前中止例 1 例 (自殺企図) 及び投与終了後の PAR 群 2 例 (肝機能異常・AST (GOT) 増加・ALT (GPT) 増加・LDH 増加・ γ -GTP 増加 1 例及び肺炎各 1 例) に重篤な有害事象が認められ、肝機能異常・AST (GOT) 増加・ALT (GPT) 増加・LDH 増加・ γ -GTP 増加については因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤 40 mg 群 82.4 % (75/91 例)、本剤 60 mg 群 81.0 % (68/84 例)、PAR 群 79.3 % (130/164 例) 及びプラセボ群 69.2 % (108/156 例) に認められ、主な事象は悪心 (40 mg 群 17 例、60 mg 群 29 例、PAR 群 37 例及びプラセボ群 15 例)、傾眠 (40 mg 群 20 例、60 mg 群 17 例、PAR 群 36 例及びプラセボ群 18 例)、頭痛 (40 mg 群 14 例、60 mg 群 17 例、PAR 群 26 例及びプラセボ群 23 例)、口渇 (40 mg 群 11 例、60 mg 群 6 例、PAR 群 17 例及びプラセボ群 6 例)、便秘 (40 mg 群 5 例、60 mg 群 11 例、PAR 群 26 例及びプラセボ群 7 例)、浮動性めまい (40 mg 群 10 例、60 mg 群 4 例、PAR 群 9 例及びプラセボ群 6 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体重) 及び心電図については、臨床上問題となる変動は認めら

¹⁹⁾ 本試験の主要解析計画として、プラセボ群と本剤群 (40 mg 群と 60 mg 群の併合) の群間比較を実施し、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された場合、閉検定手順により、パロキセチン群に対する本剤群の非劣性を検証することと計画された。

れなかった。

以上より申請者は、本剤併合群のプラセボ群に対する優越性が検証され、PAR 群に劣らない程度の有効性が示されたと考えられ、安全性については特に問題はないと考えられることを説明した（なお、本剤併合群の PAR 群との非劣性については、「＜審査の概略＞（2）本剤の有効性について、4）比較試験における PAR 群の有効性及び本剤との比較について」の項参照）。

3）長期投与試験（5.3.5.2-02: ■15A203D 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

DSM-IV により大うつ病性障害と診断された患者（目標症例数 150 例）を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、6 週目までは本剤（リリー社製剤 20 mg 含有 20 %腸溶性顆粒充填 HPMC カプセル剤）40 又は 60 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与（開始用量を 20 mg とし、投与開始 1 週後に 40 mg に増量し、40 mg 群は 6 週目まで同量を継続、60 mg 群は投与開始 2 週後に 60 mg に増量し 6 週目まで同量を継続）すると設定され、7 週目以降は患者の状態に応じて、40～60 mg の範囲で適宜増減が可能²⁰⁾とし（ただし、1 回の増減量幅は 20 mg）、投与期間は 52 週間と設定された。なお、投与終了時又は中止時は 1～2 週間の漸減期があり、1 週間ごとに 20 mg ずつ漸減することと設定された。

総投与症例 215 例（40 mg 群 108 例及び 60 mg 群 107 例）全例が FAS であり、安全性及び有効性解析対象であった。

FAS における最終評価時の本剤の 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、52.0 ± 12.6 mg であり、最終評価時の投与量分布は、20 mg 7.9 %（17/215 例）、40 mg 24.2 %（52/215 例）、60 mg 67.9 %（146/215 例）であった。

有効性評価項目である HAM-D17 合計評点の推移は下図表のとおりであった。

表 HAM-D17 合計評点及びベースラインからの変化量（FAS）

	評価時期	評価例数	HAM-D17 合計評点	変化量
40 mg 群	ベースライン	108	21.1 ± 4.8	-
	6 週時 (LOCF)	108	14.1 ± 6.4	-7.0 ± 6.0
60 mg 群	ベースライン	107	20.7 ± 5.3	-
	6 週時 (LOCF)	107	12.9 ± 6.3	-7.9 ± 5.7
併合群	ベースライン	215	20.9 ± 5.1	-
	6 週時	187	12.5 ± 5.3	-8.3 ± 5.2
	12 週時	182	10.1 ± 5.2	-10.6 ± 5.6
	24 週時	172	8.4 ± 5.3	-12.6 ± 6.5
	52 週時	146	5.5 ± 4.8	-15.6 ± 6.1
	6 週時 (LOCF)	215	13.5 ± 6.3	-7.4 ± 5.9
	最終評価時 (LOCF)	215	8.2 ± 7.8	-12.6 ± 8.4

平均値 ± 標準偏差

²⁰⁾ 40 mg 投与時: 安全性上特に問題がなく、CGI-改善率が軽度改善以下と医師が判断した場合は 60 mg に増量することとし、CGI-改善率が中等度改善以上と医師が判断した場合でも 60 mg に増量可能とした。

60 mg 投与時: 60 mg の継続投与が安全性上困難であると医師が判断した場合は、40 mg に減量することとした。

いずれも 40 mg 未満への減量は不可とし、40 mg の継続投与が安全性上困難であると判断した場合は、投与を中止することとした。

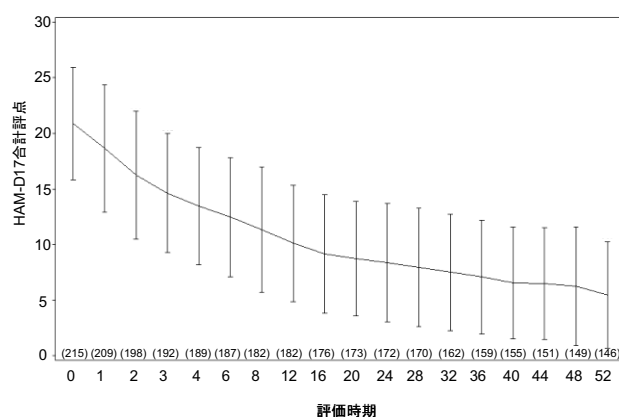


図 HAM-D17 合計点の推移 (平均値 ± 標準偏差、FAS、OC)

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 97.7 %（210/215 例）に認められた。死亡例は認められなかった²¹⁾。その他の重篤な有害事象は、4 例（虫垂炎・腹膜炎、腎結石除去・腎盂腎炎、アトピー性皮膚炎及び尿管結石各 1 例）に認められた²²⁾ が、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 93.0 %（200/215 例）で認められた。主な事象は、悪心 69 例、傾眠 63 例、口渇 48 例、頭痛 47 例、下痢 34 例、便秘 29 例及びトリグリセライド増加 28 例等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体重）及び心電図については、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 40～60 mg の長期投与における有効性及び安全性に特に問題はないと考えることを説明した。

＜審査の概略＞

（１）本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤のうつ病治療における臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor: SNRI) に分類されること、本邦における抗うつ薬による治療アルゴリズム (精神科薬物療法研究会編集, 気分障害の薬物治療アルゴリズム, 19-46, 2003) において、軽症・中等症のうつ病患者では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI) 及び SNRI が第 1 選択薬、重症のうつ病患者では三環系抗うつ薬 (Tricyclic antidepressant: TCA)、SSRI、SNRI のいずれかが第 1 選択薬と考えられており、いずれの場合でも SSRI 及び SNRI は第一選択薬であることを説明した。また申請者は、国内では SSRI (パロキセチン塩酸塩水和物 (パキシル[®]錠)、フルボキサミンマレイン酸塩 (ルボックス[®]錠、デプロメール[®]錠)、塩酸セルトラリン (ジェイゾロフト[®]錠)) 及び SNRI (ミルナシプラン塩酸塩 (トレドミン[®]錠等)) が既にうつ病・うつ状態の効能・効果で承認されているが、同じ作用機序の薬剤であっても個々の患者で薬剤に対する反応性が異なることから、

²¹⁾ 本治験の調査期間終了後（漸減期投与終了 3 日後）に、死亡例 1 例（自殺既遂）が認められたが、集計対象から除外されている。なお、因果関係は否定されている。

²²⁾ 本治験の調査期間終了後（投与中止約 8 ヶ月後）に、重篤な有害事象 1 例（術後創合併症）が認められたが、集計対象から除外されている。なお、因果関係は否定されている。

薬物治療の選択肢を増やすことが必要と考えることを説明した。その上で申請者は、本剤は国内比較試験（5.3.5.1-02）において、有効性ではプラセボに対する優越性が示され、安全性ではパロキセチンと同程度の有害事象発現率であり、認められた事象の種類、重症度も大きな差異はなかったことを踏まえると、本剤はうつ病の薬物治療における選択肢の一つとなり得ると考えることを説明した。

機構は、比較試験（5.3.5.1-02）において、本剤のプラセボに対する優越性が検証されていることから、本剤は SNRI の一つとしてうつ病治療の選択肢になり得ると考える。

（２）本剤の有効性について

１）優越性試験（5.3.5.1-17）における本剤の有効性評価について

機構は、本剤の 5 mg 群（有効性が期待できない用量）を対照として実施した優越性試験（5.3.5.1-17）において、本剤 40 及び 60 mg 群の有効性が示されなかった要因を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、優越性試験（5.3.5.1-17）の計画時点では、本邦において、うつ病患者の急性期治療期を対象として、プラセボ対照臨床試験は実施されておらず、自殺を引き起こす可能性が高いうつ病患者に対し、プラセボを投与することは倫理的に好ましくないと考えた医師が多かったことから、試験の実施可能性を考慮し、国内外で実施された臨床試験の結果²³⁾ から、本剤の有効性がほとんど認められないと判断した用量である本剤 5 mg を対照に選択したことを説明した。

その上で申請者は、当該試験において本剤 40 及び 60 mg 群の有効性を示すことができなかった要因として、以下の点について検討したことを説明した。

- ① 投与開始後 1 週間は本剤 40 mg を投与することと設定されており、投与開始後 1 週間以内に、開始用量（40 mg）が高かったことに起因すると考えられる有害事象（主に悪心、嘔吐等の消化器症状）による投与中止例が、本剤 40 及び 60 mg 群において 5 mg 群よりも多く認められたことにより（5 mg 群 2.0 %（3/149 例）、40 mg 群 5.9 %（9/152 例）及び 60 mg 群 9.3 %（14/150 例））、本剤の有効性が十分に発揮される前に投与中止に至った症例の割合が大きくなり、適切な薬効評価ができなかった可能性が考えられたこと。
- ② HAM-D17 合計評点の経時推移は下表のとおりであり、いずれの投与群においても、特に投与開始後 1 週間の HAM-D17 合計評点の変化量が大きかったが、この要因として治験に参加することによる環境変化が薬効評価に大きく影響したと考えられたこと。

表 優越性試験（5.3.5.1-17）における HAM-D17 合計評点及びベースラインからの変化量の経時推移（FAS）

	HAM-D17 合計評点			ベースラインからの変化量		
	5 mg 群	40 mg 群	60 mg 群	5 mg 群	40 mg 群	60 mg 群
ベースライン	23.3 ± 3.9 (144)	23.6 ± 4.1 (147)	23.5 ± 3.7 (145)	—	—	—
1 週	17.3 ± 5.5 (144)	17.9 ± 5.2 (146)	18.1 ± 5.3 (143)	-6.1 ± 5.5 (144)	-5.7 ± 5.5 (146)	-5.4 ± 5.1 (143)
2 週	14.1 ± 5.8 (138)	13.9 ± 5.9 (135)	14.5 ± 5.9 (126)	-9.2 ± 6.3 (138)	-9.7 ± 6.2 (135)	-9.1 ± 5.9 (126)
3 週	12.5 ± 6.0 (136)	11.7 ± 6.0 (133)	12.0 ± 6.4 (120)	-10.9 ± 6.9 (136)	-11.9 ± 6.6 (133)	-11.6 ± 6.8 (120)
4 週	11.0 ± 6.1 (136)	9.9 ± 6.0 (131)	10.1 ± 6.1 (117)	-12.4 ± 7.1 (136)	-13.7 ± 6.3 (131)	-13.3 ± 6.7 (117)
6 週	9.5 ± 6.4 (130)	8.2 ± 5.8 (126)	8.5 ± 6.1 (110)	-13.9 ± 7.1 (130)	-15.2 ± 6.0 (126)	-14.8 ± 7.1 (110)
8 週	7.5 ± 5.9 (124)	6.8 ± 5.8 (125)	6.7 ± 6.0 (106)	-15.7 ± 6.5 (124)	-16.6 ± 6.4 (125)	-16.7 ± 7.0 (106)
最終評価時 (LOCF)	9.1 ± 7.2 (144)	8.5 ± 7.5 (147)	10.3 ± 8.8 (145)	-14.2 ± 7.8 (144)	-15.0 ± 8.2 (147)	-13.2 ± 9.3 (145)

平均値 ± 標準偏差（例数）

²³⁾ 国内で開発当初に低用量で実施された臨床試験（5.3.5.4-03、5.3.5.4-05、5.3.5.4-09、5.3.5.4-12）のうち、本剤 1 日量 5 mg を初期用量とした症例の最終全般改善率改善率が 23.4 %（48/205 例）と低く、海外で実施された臨床試験（5.3.5.4-14）においても、5 mg 群の HAM-D17 合計評点の変化量は-10.15 であり、プラセボ群の-10.18 と比較して有意な差は認められていない（ $p = 0.928$ ）。

- ③ 上記の要因を除外するために、投与開始 1 週間後における HAM-D17 合計評点をベースラインとして、最終評価時における HAM-D17 合計評点の変化量を検討した結果は下表のとおりであり、本剤 40 及び 60 mg 群で 5 mg 群よりも変化量が大きくなる傾向が認められたこと。

表 投与開始 1 週間後をベースラインとしたときの HAM-D17 合計評点の変化量

	評価 例数	HAM-D17 合計評点		投与開始 1 週間後 からの変化量	5 mg 群との差 [95 %信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{a)}
		投与開始 1 週間後	最終評価時			
5 mg 群	140	17.1 ± 5.3	8.7 ± 6.8	-8.3 ± 6.3		
40 mg 群	136	17.5 ± 5.2	7.3 ± 6.4	-10.2 ± 6.1	-1.68 [-3.16, -0.21]	0.0250
60 mg 群	126	17.6 ± 5.2	8.5 ± 7.9	-9.1 ± 7.5	-0.60 [-2.10, 0.91]	0.4360

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を固定効果、性、病型分類、投与前 HAM-D17 合計評点、前治療薬の有無を共変量、治験実施医療機関を変量効果とした混合効果モデル

以上の検討を踏まえ申請者は、優越性試験（5.3.5.1-17）の実施後に立案した比較試験（5.3.5.1-02）では、① 投与初期の中止例の割合を小さくするために開始用量を 20 mg と設定したこと、② プラセボリードイン期（1 週間）を設定した上で、ベースラインをプラセボリードイン期終了時における HAM-D17 合計評点としたことを説明した。

なお申請者は、本剤の有効性が示された比較試験（5.3.5.1-02）と優越性試験（5.3.5.1-17）を比較した結果、対照薬をプラセボ及びパロキセチンとしたこと、上述のとおり、本剤各群の開始用量を 20 mg とし、プラセボリードイン期を設定したこと以外に試験デザインに大きな差異はなく、組入れられた患者の背景因子についても同様であり、その他に優越性試験において本剤の有効性が示されなかった要因は見出せなかったことを説明した。

機構は、優越性試験（5.3.5.1-17）を実施した当時の治験環境を考慮すると、対照薬としてプラセボではなく有効性が期待できない用量である本剤 5 mg を設定したことは理解するものの、本剤の適切な薬効評価を行うためには、プラセボを対照として設定すべきであったと考える。また機構は、試験の計画立案時には、60 mg 群と 5 mg 群の比較を主要解析、40 mg 群と 5 mg 群の比較を副次解析と設定していたが、開鍵前に両解析を主要解析として設定するよう試験計画が変更されていることについて、検証的試験における仮説の検証という側面からは、本来であれば試験計画時までに各用量の位置付けについて十分な検討を行った上で仮説を設定し、主要解析という試験の主要な特徴の変更については慎重であるべきと考えることから、今後の開発においては十分に留意する必要があると考える。その上で機構は、優越性試験（5.3.5.1-17）の成績に対する検討を踏まえて実施された比較試験（5.3.5.1-02）は、プラセボが対照として設定され、当該試験の計画立案時に定められた仮説に基づき検証が実施されており、比較試験（5.3.5.1-02）の成績から、本剤の有効性を評価することは可能と考える（なお、比較試験（5.3.5.1-02）の解釈については、次項以降を参照）。

2）比較試験（5.3.5.1-02）で発生した割付ミス及び当該試験の解釈について

機構は、比較試験（5.3.5.1-02）において生じた割付ミスについて申請者に説明を求めた。

申請者は、本試験において、プラセボ群：本剤 40 mg 群：本剤 60 mg 群：PAR 群を 2：1：1：2 の比率で割付けると設定されていたが、事前に計画された治験薬割付状況の点検を目的とする効果安全性評価委員会において、治験薬割付責任者の割付プログラムミスにより、試験開始初期に割付けられた 50 例はプラセボ群 10 例、本剤 40 mg 群 16 例、本剤 60 mg 群 8 例及び PAR 群 16 例と 1：2：1：2 の比率で割付けられていたことが報告され、効果安全性評価委員会は修正された割付プログラムによって、新規に薬剤の割付を実施することを了承したこと、新規に登録された 51 例目以降については正しく割付が行われたことを説明した。また申請者は、割付は臨床試験の科学性の根幹を支える重要な

要素の一つであることから、計画通り割付けられなかった試験開始初期に割付けられた 50 例については、有効性解析対象から除外することとしたことを説明した。なお申請者は、効果安全性評価委員会の審議は非盲検下で実施されたが、治験依頼者である申請者は、本審議には参加せず、効果安全性評価委員会からの勧告のみを受けたことを併せて説明した。

機構は、比較試験（5.3.5.1-02）で認められた割付ミスについて、臨床試験の質に関わる重大な問題であり、本来であれば割付ミスが発見された時点で試験を中止し、新たに試験を実施すべきであったと考えるため、今後の開発においては十分に留意する必要があると考える。しかしながら機構は、当該試験では、誤って割付けられた症例は有効性解析対象から除外されており、修正後のプログラムにより、新規に正しい割付が実施された患者集団が有効性解析対象であることが確認できたことから、提出された試験成績に基づき本剤の有効性及び安全性について評価することは可能と判断した。

3) 比較試験における試験デザインについて

機構は、比較試験（5.3.5.1-02）における主要解析は、本剤 40 及び 60 mg 群を併合した本剤併合群とプラセボ群との比較と設定されており、各用量群のプラセボ群に対する優越性を示す計画となっていたことに関し、計画時点での検討内容を整理した上で、本解析方法の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、比較試験（5.3.5.1-02）を実施するにあたり、国内外で実施されていた臨床試験成績を精査した結果、本剤 40 及び 60 mg の間に用量反応関係は認められず、同程度の有効性を示し、海外臨床試験では本剤 40 及び 60 mg の有効性が確認されていたことから、本剤併合群として扱うことに大きな問題はないと考えたことを説明した。また申請者は、比較試験（5.3.5.1-02）はプラセボ対照試験として実施することを計画しており、本剤各群でプラセボ群に対する優越性を検証するためには、1 群あたり 150 例（合計 600 例）が必要であったが、試験実施当時は国内でうつ病領域のプラセボ対照試験が実施され始めた頃であり、患者の組入れが容易ではないと考えたことから、本剤併合群がプラセボに対して優越性を示すことを主要目的とし、そのための目標症例数を設定したことを説明した。その上で申請者は、本試験の解析計画を作成するにあたり、主要解析として本剤併合群とプラセボ群の比較を行うことに加え、副次解析として本剤 40 及び 60 mg の各用量群とプラセボ群との比較を計画していたことを説明した。

機構は、本試験については、試験実施当時の状況等を踏まえると、本剤併合群とプラセボ群との比較を主要解析と設定したことについては理解できるものであり、本剤併合群のプラセボ群に対する優越性が検証されたことから、本試験結果から、本剤の有効性は示されたと判断して差し支えないと考えるが、比較試験（5.3.5.1-02）の前に実施された優越性試験（5.3.5.1-17）では、本剤の用量反応関係が明確になっておらず、比較試験（5.3.5.1-02）では開始用量が 20 mg に変更され、プラセボリードイン期も新たに設定される等、試験デザインが変更されていることを踏まえると、各用量の位置付けを明確にするためには、対照に対する各用量の優越性を検証するような試験デザインにすることが最も望ましかったと考えており、今後の開発にあたっては留意すべきと考える「（5）本剤の用法・用量について」の項参照）。

4) 比較試験における PAR 群の有効性及び本剤との比較について

機構は、比較試験（5.3.5.1-02）において、本剤併合群と PAR 群との比較が主要解析として計画されていたが、本試験では PAR 群とプラセボ群の比較において、統計学的な有意差が示されなかったことから、試験の分析感度を含め、本剤と PAR との比較について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、比較試験（5.3.5.1-02）において PAR 群とプラセボ群の比較において、統計学的な有意差

が示されなかった要因として、PAR 群における初期中止・脱落例が多く（投与開始 2 週間以内でプラセボ群 3 例、本剤併合群 5 例、PAR 群 12 例）、これらの症例は PAR の薬効が十分に発現する前に試験を中止したと考えられ、このことが LOCF により補完した最終評価時の HAM-D17 合計評点に影響を及ぼしたと考えられることを説明した。その上で申請者は、各評価時期における HAM-D17 合計評点の割付時からの変化量は下表のとおりであり、投与後 3 週以降ではすべての時点でプラセボ群と比較して、本剤併合群、PAR 群ともに統計学的な有意差が認められたことを説明した。

表 各評価時期における HAM-D17 合計評点の割付時からの変化量 (FAS)

	プラセボ群	本剤併合群			PAR 群		
	変化量	変化量	プラセボ群との差 [95 %信頼区間]	p 値 ^{b)}	変化量	プラセボ群との差 [95 %信頼区間]	p 値 ^{b)}
割付時 ^{a)}	20.4 ± 4.2 (145)	20.5 ± 4.2 (147)	-	-	20.4 ± 4.8 (148)	-	-
1 週後	-2.2 ± 3.2 (145)	-2.4 ± 3.5 (145)	-0.28 [-1.35, 0.79]	0.6096	-2.4 ± 3.5 (148)	-0.32 [-1.39, 0.75]	0.5526
2 週後	-3.8 ± 4.4 (143)	-5.1 ± 4.8 (139)	-1.32 [-2.41, -0.24]	0.0166	-4.8 ± 4.6 (141)	-0.91 [-1.99, 0.17]	0.0981
3 週後	-5.6 ± 4.9 (137)	-6.6 ± 5.6 (139)	-1.14 [-2.23, -0.05]	0.0411	-6.8 ± 5.2 (137)	-1.13 [-2.22, -0.03]	0.0433
4 週後	-6.7 ± 5.6 (137)	-8.9 ± 5.9 (136)	-2.23 [-3.32, -1.14]	<0.0001	-8.2 ± 6.0 (132)	-1.39 [-2.48, -0.29]	0.0134
6 週後	-9.1 ± 5.2 (131)	-10.8 ± 5.8 (132)	-1.92 [-3.02, -0.81]	0.0007	-10.8 ± 5.8 (128)	-1.64 [-2.75, -0.54]	0.0037

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 割付時 HAM-D17 合計評点

b) 投与群、時点、投与群×時点交互作用を固定効果、性、病型分類、割付時 HAM-D17 合計評点を共変量、被験者、治験実施医療機関を変量効果とした混合効果モデル

また申請者は、本剤群と PAR 群の HAM-D17 合計評点の変化量の群間差は、海外臨床試験 (5.3.5.1-11: HMCV 試験) では-0.39、国内臨床試験 (5.3.5.1-02: 比較試験) では-0.65 と大きく異なるものではなく、国内臨床試験 (5.3.5.1-02: 比較試験) では、群間差の 95 %信頼区間の上限値は 0.70 と事前に設定された非劣性限界値 ($\Delta=2.5$) を下回ったことから、PAR に劣らない程度の本剤の有効性が示されたものと考えていることを説明した。

機構は、比較試験 (5.3.5.1-02) で、PAR 群のプラセボ群に対する優越性が示されていないものの、PAR のプラセボに対する優越性が示されていないこと自体が本剤の有効性評価を行う上で、致命的な問題と捉える必要はないと考える。その上で機構は、本試験結果から本剤と PAR との比較に関し、明確に結論付けることは困難であるが、得られた試験成績より、本剤の有効性が PAR と比較して極端に異なる可能性は低く、本剤併合群ではプラセボ群に対する優越性が検証されていることを踏まえると、本剤の有効性は示されていると考える。

5) 本剤の有効性に影響を及ぼす要因について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす患者背景について申請者に説明を求めた。

申請者は、比較試験 (5.3.5.1-02) での最終評価時における HAM-D17 合計評点の変化量について、患者背景 (性別、病型分類 (単一エピソード、反復性)、割付時の HAM-D17 又は HAM-D5 合計評点、年齢、初発年齢、病相回数、今回のエピソードの発現時期、入院・外来、重要な既往症、合併症及び体重) と投与群の交互作用効果について検討 (有意水準は両側 5 %) した結果、初発年齢のみ有意な交互作用効果が認められ、割付時の HAM-D17 合計評点及び年齢については、交互作用効果が認められる傾向にあったが、その他の項目では交互作用効果は認められなかったことを説明した。

表 患者背景別の最終評価時における HAM-D17 合計評点の変化量 (比較試験: 5.3.5.1-02)

		プラセボ群	本剤併合群	群間差 [95 %信頼区間]	交互作用 ^{a)}
全体		-8.3 ± 5.8 (145)	-10.2 ± 6.1 (147)	-1.93 [-3.28, -0.58]	-
年齢	20 歳以上 30 歳未満	-6.4 ± 5.1 (28)	-10.5 ± 5.9 (32)	-4.14 [-7.12, -1.16]	p=0.0609
	30 歳以上 40 歳未満	-7.7 ± 5.9 (55)	-11.0 ± 6.0 (50)	-3.31 [-5.74, -0.88]	
	40 歳以上 50 歳未満	-9.3 ± 5.8 (40)	-9.1 ± 6.1 (46)	0.17 [-2.52, 2.86]	
	50 歳以上 65 歳未満	-10.3 ± 5.7 (22)	-10.2 ± 6.4 (19)	0.11 [-3.98, 4.19]	
初発年齢	20 歳未満	-7.4 ± 5.6 (8)	-9.1 ± 5.0 (9)	-1.74 [-7.67, 4.20]	p=0.0340
	20 歳以上 30 歳未満	-5.6 ± 5.0 (48)	-11.2 ± 6.2 (38)	-5.53 [-8.01, -3.06]	
	30 歳以上 40 歳未満	-10.0 ± 5.4 (39)	-10.5 ± 5.9 (46)	-0.54 [-3.20, 2.12]	
	40 歳以上 50 歳未満	-9.3 ± 6.3 (33)	-9.0 ± 6.5 (38)	0.33 [-5.82, 3.49]	
	50 歳以上 60 歳未満	-9.7 ± 4.5 (12)	-10.3 ± 5.9 (15)	-0.67 [-5.33, 4.00]	
割付時 HAM-D17 合計評点	60 歳以上	-11.6 ± 7.8 (5)	-13.0 (1)	-1.4 [-25.21, 22.41]	p=0.0564
	15 点未満	-7.3 ± 1.7 (10)	-6.6 ± 5.1 (9)	0.74 [-3.97, 5.46]	
	15 点以上 20 点未満	-8.6 ± 5.4 (47)	-8.5 ± 5.4 (47)	0.17 [-2.14, 2.48]	
	20 点以上 23 点未満	-8.1 ± 5.8 (47)	-10.5 ± 5.7 (48)	-2.33 [-4.81, 0.15]	
23 点以上		-8.2 ± 7.0 (41)	-12.6 ± 6.5 (43)	-4.31 [-7.25, -1.38]	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与群、患者背景及び投与群×患者背景 (カテゴリー) を固定効果とした二元配置型分散分析

機構は、前治療抗うつ薬及び併用向精神薬が本剤の有効性に及ぼした影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、比較試験 (5.3.5.1-02) においては、1 週間の観察期及びプラセボリードイン期を設定したことから、前治療抗うつ薬の影響を除外できると考え、前治療抗うつ薬の調査は行っていなかったこと、併用薬については、向精神薬のほとんどは併用禁止薬と設定しており、使用可能であったのは超短時間又は短時間作用型の睡眠薬であったことを説明し、本剤併合群での最終評価時における割付時からの HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、併用向精神薬なしの集団でプラセボ群-8.3 ± 5.7、本剤併合群-10.2 ± 5.6、併用向精神薬ありの集団でプラセボ群-8.3 ± 6.0、本剤併合群-10.2 ± 6.5 であり、向精神薬の併用が有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、比較試験 (5.3.5.1-02) の結果から、検討された患者背景 (性別、DSM-IV 病型分類、体重、割付時 HAM-D17 合計評点 17 合計評点、合併症の有無及び重要な既往症の有無) 及び併用向精神薬の有無が本剤の有効性評価に及ぼした影響は特に大きなものではないと考えるが、これらの因子が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

(3) 本剤の安全性について

1) 本剤による肝機能障害について

機構は、米国添付文書において、本剤による肝機能障害に関する注意喚起が数回にわたって改定されていることから、これらの改訂の経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国での承認時 (2004 年 8 月) における添付文書において、中等度肝硬変患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3-03) の試験成績をもとに、肝不全患者には本剤を投与しないことが望ましい旨の注意喚起及びうつ病又は全ての適応におけるプラセボ対照臨床試験で認められた肝機能障害についての記載がなされていたが、市販後の安全性情報の集積に伴い、本剤投与により重大な肝機能障害が多く認められ、本剤単独投与の症例において、本剤が胆汁うっ滞性障害又は肝細胞性障害の原因となることを示唆する有害事象報告も認められたことから、2005 年 9 月に、肝機能障害に対する注意喚起の記載が改訂されたことを説明した。また申請者は、線維筋痛症の効能追加に関する米国での審査の過程において、肝機能障害を誘発するネファゾドン陽性対照、パロキセチンを陰性対照として、データマイニングの手法を用い、本剤による肝機能障害のリスクを米国 FDA において評価した結果、本剤はネファゾドンほどではないが、致死例を含む肝不全が報告されており、肝機能障害を引き起こ

す可能性が示唆されたことから、黄疸や重大な肝機能障害が発現した患者では投与を中止し、他の原因が判明しない限り本剤を投与すべきではない旨の注意喚起が海外添付文書に追記されたことを説明した。

機構は、国内臨床試験における肝機能障害に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.2-01: オープンラベル試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験）において認められた肝障害関連有害事象²⁴⁾ の発現率は下表のとおりであり、優越性試験（5.3.5.1-17）において本剤 60 mg 群の最終投与 10 日後に重篤な有害事象としてアルコール性肝疾患²⁵⁾ が認められ、本剤との因果関係は否定されていないが、その他に認められた事象は多くが軽度又は中等度であり、用量依存性は認められなかったことを説明するとともに、本剤群での肝障害関連有害事象の発現率は比較試験（5.3.5.1-02）の対照薬である PAR 群と同程度であったことを説明した。

表 国内臨床試験において認められた肝障害関連有害事象の発現率

	短期試験 ^{a)}						長期試験 ^{b)}	
	プラセボ 群	PAR 群	本剤群					本剤群
			5 mg 群	40 mg 群	60 mg 群	併合群 ^{c)}		
評価例数	156	164	143	239	231	470	265	
肝障害関連有害事象	14.1 (22)	16.5 (27)	12.6 (18)	10.0 (24)	12.6 (29)	11.3 (53)	23.8 (63)	
アルコール性肝疾患	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.4 (1)	0.2 (1)	0.4 (1)	
肝機能異常	0.0 (0)	1.2 (2)	0.0 (0)	0.4 (1)	0.0 (0)	0.2 (1)	0.0 (0)	
脂肪肝	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.4 (1)	0.2 (1)	0.0 (0)	
ALT (GPT) 増加	4.5 (7)	7.9 (13)	7.7 (11)	5.4 (13)	6.9 (16)	6.2 (29)	9.8 (26)	
AST (GOT) 増加	2.6 (4)	6.1 (10)	5.6 (8)	4.6 (11)	4.8 (11)	4.7 (22)	7.5 (20)	
γGTP 増加	1.9 (3)	5.5 (9)	5.6 (8)	3.8 (9)	4.8 (11)	4.3 (20)	4.5 (12)	
総ビリルビン増加	7.1 (11)	3.0 (5)	2.1 (3)	2.5 (6)	1.7 (4)	2.1 (10)	5.7 (15)	
尿中ウロビリリン陽性	1.3 (2)	4.9 (8)	0.0 (0)	0.8 (2)	1.7 (4)	1.3 (6)	6.4 (17)	
ALP 増加	0.6 (1)	3.0 (5)	2.8 (4)	2.1 (5)	1.7 (4)	1.9 (9)	3.8 (10)	

発現率 (%) (例数)

a) 優越性試験（5.3.5.1-17）、比較試験（5.3.5.1-02）

b) オープンラベル試験（5.3.5.2-01）、長期投与試験（5.3.5.2-02）

c) 本剤 40 及び 60 mg 群を併合

機構は、肝機能障害のリスク因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.1-01: オープンラベル試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験）において、患者背景別に肝障害関連有害事象の発現率を比較した結果は下表のとおり、性別及び体重により発現率に差異が認められたが、性別については、プラセボ群においても同様に発現率の差が認められたこと、体重については、プラセボ群で明確な影響は認められなかったが、80 kg 以上の群で発現率が最も高かった点では一致していたことから、これらの因子と肝障害関連有害事象の発現との関連は明確でないと考えることを説明した。なお申請者は、その他の患者背景（DSM-IV 病型分類、割付時 HAM-D17 合計評点、年齢、初発年齢、病相回数、今回発病時期、入院・外来、既往症及び合併症の有無）により、肝障害関連有害事象の発現率に大きな差異は認められなかったことを説明した。

²⁴⁾ MedDRA SMQ の「肝障害」に該当する事象。

²⁵⁾ 本症例は、アルコール性肝障害の既往歴があったことから、除外基準に抵触することが判明し、治験を中止している。

表 国内臨床試験における患者背景別の肝障害関連有害事象の発現率

		プラセボ群	本剤併合群
全体		14.1 % (22/156)	15.8 % (116/735)
性別	男性	18.6 % (16/86)	22.2 % (87/392)
	女性	8.6 % (6/70)	8.5 % (29/343)
	χ^2 検定	p=0.0733	p<0.0001
体重	40 kg 未満	0.0 (0/1)	9.1 (1/11)
	40 kg 以上 60 kg 未満	13.6 (11/81)	10.6 (38/358)
	60 kg 以上 80 kg 未満	11.3 (7/62)	20.2 (62/307)
	80 kg 以上	25.4 (4/12)	25.4 (15/59)
	χ^2 検定	p=0.2356	p=0.0010

(発現例数/評価例数)

機構は、肝機能障害に関連する有害事象の発現時期について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.1-01: オープンラベル試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験）で認められた肝障害関連有害事象の発現時期は下表のとおりであり、各発現時期ごとの評価期間の長さを考慮すると、肝障害関連有害事象の発現率と本剤の投与期間に明確な関連は認められないと考えることを説明した。

表 国内臨床試験における肝障害関連有害事象の発現時期

発現時期	1 週以下	1～2 週	3～4 週	5～8 週	9～28 週	29 週以降	合計
国内臨床試験合計							
評価例数	735	709	695	656	540	194	735
初発例	0.8 (6)	2.5 (18)	3.6 (25)	4.3 (28)	3.9 (21)	9.3 (18)	15.8 (116)
再発例	0.0 (0)	0.0 (0)	0.1 (1)	0.3 (2)	1.1 (6)	5.2 (10)	2.0 (15)

発現率 (%) (例数)

機構は、本剤による肝機能障害に関連する有害事象の発現率及びその重症度について、国内外で差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相 2 試験（5.3.5.1-17: 優越性試験及び 5.3.5.1-02: 比較試験）と海外固定用量並行群間比較試験²⁶⁾を併合した際の肝障害関連有害事象の発現率は下表のとおりであり、国内で発現率が高かったものの、明確な用量反応性は認められず、ほとんどの事象が軽度又は中等度であり、臨床上大きな問題はないと考えることを説明した。また申請者は、国内外長期投与試験（国内: 5.3.5.2-01: オープンラベル試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験、海外: 5.3.5.1-16: HMBC 試験）についても、海外と比較して国内で発現率が高かったことを説明した。

²⁶⁾ 以下の適応疾患に対する臨床試験成績。

大うつ病性障害: HMA Ta 試験、HMA Tb 試験、HMBV 試験、HMC R 試験（急性期のみ）、HQAC 試験

糖尿病性神経因性疼痛: HMA Va 試験、HMA Vb 試験及び HMA W 試験

線維筋痛症: HMCA 試験

下部尿路障害: SAAW 試験

表 国内外臨床試験における肝障害関連有害事象の発現率

	短期試験							長期試験	
	国内試験				海外試験			国内 試験	海外 試験
	プラセボ 群	本剤群			プラセボ 群	本剤群			
		5 mg 群	40 mg 群	60 mg 群		40 mg 群	60 mg 群		
評価例数	156	143	239	231	1052	314	959	265	136
肝障害関連有害事象	14.1 (22)	12.6 (18)	10.0 (24)	12.6 (29)	0.7 (7)	1.6 (5)	0.6 (6)	23.8 (63)	0.7 (1)
アルコール性肝疾患	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.4 (1)	0.0 (0)
肝機能異常	0.0 (0)	0.0 (0)	0.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
脂肪肝	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
ALT (GPT) 増加	4.5 (7)	7.7 (11)	5.4 (13)	6.9 (16)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	9.8 (26)	0.7 (1)
AST (GOT) 増加	2.6 (4)	5.6 (8)	4.6 (11)	4.8 (11)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	7.5 (20)	0.0 (0)
γGTP 増加	1.9 (3)	5.6 (8)	3.8 (9)	4.8 (11)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.5 (12)	0.0 (0)
総ビリルビン増加	7.1 (11)	2.1 (3)	2.5 (6)	1.7 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.7 (15)	0.0 (0)
尿中ウロビリリン陽性	1.3 (2)	0.0 (0)	0.8 (2)	1.7 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.4 (17)	0.0 (0)
ALP 増加	0.6 (1)	2.8 (4)	2.1 (5)	1.7 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.8 (10)	0.0 (0)
肝酵素上昇	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.2 (2)	0.3 (1)	0.3 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
肝機能検査異常	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.1 (1)	0.6 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
C 型肝炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現率 (%) (例数)

機構は、本剤と他の SSRI 又は SNRI による肝機能障害の発現率の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外で実施された実薬対照比較試験において、PAR を対照とした試験（5.3.5.1-11: HMCV 試験）では、肝障害関連有害事象の発現率は、本剤群 1.3 %（3/237 例: ALT (GPT) 異常、ALT (GPT) 増加及び γ-GTP 異常各 1 例）、PAR 群 0 %（0/239 例）であったが、発現頻度が低く明確にはならなかったこと、その他の実薬対照比較試験では、全ての有害事象の解析が行われていないため、肝障害関連有害事象を比較することは困難であったことを説明し、他の SSRI 及び SNRI による肝障害の発現を比較した公表文献等についても調査不能であったことを説明した。

機構は、国内臨床試験において、重篤な肝障害関連有害事象を発現した症例が認められ、因果関係が否定されていないこと、海外臨床試験においても、本剤との因果関係が否定されない肝障害関連有害事象による死亡例が認められていること、肝不全患者における血中未変化体濃度は高値を示し、本剤投与時の安全性が担保されていないこと（「(ii) 臨床薬理試験の概要、＜審査の概略＞（2）特殊集団（肝機能低下患者、腎機能低下患者等）における安全性について」の項参照）から、肝不全患者に対する投与は「禁忌」と設定することが適切であると考ええる。また、国内臨床試験において、海外臨床試験よりも肝障害関連有害事象が多く認められていることを踏まえると、軽度～中等度の肝機能障害を有している患者のみならず、投与開始時に肝機能障害が認められていない患者においても、本剤による肝機能障害の発現又は悪化に対し十分な注意が必要であり、本剤投与中は患者の状態を慎重に観察し、必要に応じて肝機能検査を実施すべきと考ええる。なお、本剤の肝機能に及ぼす影響については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考ええる。

2) 本剤投与時の消化器系有害事象について

機構は、本剤投与時の消化器系有害事象について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.2-01: オープンラベル試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験）における消化器系有害事象²⁷⁾ の発現率は下表のとおりであり、ほとんどが軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、開始用量を 40 mg とした優越性試験（5.3.5.1-17）及びオープンラベル試験（5.3.5.2-01）において、悪心及び嘔吐等の発現率が高く、投

²⁷⁾ MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する事象。

与中止に至る症例が多く認められたが、開始用量を 20 mg とした比較試験（5.3.5.1-02）、長期投与試験（5.3.5.2-02）では、悪心及び嘔吐の発現率は低下し、発現した症例についても多くが投与継続可能であり、本剤の投与中に消失したことを説明した。さらに申請者は、本剤投与により認められた消化器系有害事象は、PAR 群とほぼ同程度の発現率であったことを説明した。

表 国内臨床試験における消化器系有害事象の発現率

	短期試験							長期試験	
	優越性試験			比較試験				オープン ラベル 試験	長期投与 試験
	本剤群			プラセボ 群	本剤群		PAR 群		
	5 mg 群	40 mg 群	60 mg 群		40 mg 群	60 mg 群			
評価例数	143	148	147	156	91	84	164	50	215
消化器系有害事象	47.6 (68)	68.2 (101)	66.0 (97)	29.5 (46)	46.2 (42)	50.0 (42)	50.6 (83)	70.0 (35)	65.6 (141)
悪心	21.7 (31)	50.0 (74)	40.1 (59)	9.6 (15)	19.8 (18)	34.5 (29)	24.4 (40)	62.0 (31)	33.0 (71)
便秘	5.6 (8)	18.2 (27)	17.7 (26)	4.5 (7)	6.6 (6)	14.3 (12)	15.9 (26)	20.0 (10)	14.0 (30)
下痢	12.6 (18)	14.2 (21)	12.2 (18)	6.4 (10)	6.6 (6)	7.1 (6)	9.1 (15)	18.0 (9)	17.7 (38)
嘔吐	3.5 (5)	9.5 (14)	6.1 (9)	1.3 (2)	3.3 (3)	3.6 (3)	5.5 (9)	20.0 (10)	4.7 (10)
上腹部痛	7.0 (10)	4.7 (7)	4.8 (7)	6.4 (10)	6.6 (6)	4.8 (4)	4.3 (7)	6.0 (3)	10.7 (23)
胃不快感	7.0 (10)	3.4 (5)	4.1 (6)	1.9 (3)	7.7 (7)	1.2 (1)	4.9 (8)	6.0 (3)	6.0 (13)

発現率 (%) (例数)

機構は、消化器系有害事象の発現時期について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.2-01: オープンラベル試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験）における消化器系有害事象²⁷⁾の発現時期は下表のとおりであり、認められた事象の多くが投与初期に発現し、3 週以降は再発例が多く認められたことを説明した。なお、初期用量別の有害事象発現時期については、投与開始 1 週間以下では、初期用量を 40 mg とした 2 試験（5.3.5.1-17: 優越性試験及び 5.3.5.2-01: オープンラベル試験）よりも初期用量を 20 mg とした 2 試験（5.3.5.1-02: 比較試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験）において低値を示したことから、初期用量を 20 mg とすることで、投与初期の忍容性が高まることが示唆されたことを説明した。

表 国内臨床試験における消化器系有害事象の発現時期

発現時期	1 週以下	1～2 週	3～4 週	5～8 週	9～28 週	29 週以降	合計
国内臨床試験合計							
評価例数	735	709	695	656	540	194	735
初発例	41.4 (304)	7.5 (53)	5.0 (35)	4.4 (29)	4.3 (23)	7.2 (14)	62.3 (458)
再発例	1.6 (12)	3.4 (24)	5.9 (41)	5.6 (37)	9.6 (52)	18.0 (35)	20.5 (151)
初期用量 40 mg (5.3.5.1-17: 優越性試験及び 5.3.5.2-01: オープンラベル試験)							
評価例数	345	325	320	296	208	24	345
初発例	55.7 (192)	5.8 (19)	1.6 (5)	3.0 (9)	2.9 (6)	8.3 (2)	67.5 (233)
再発例	2.9 (10)	5.2 (17)	7.5 (24)	6.1 (18)	10.1 (21)	29.2 (7)	21.2 (73)
初期用量 20 mg (5.3.5.1-02: 比較試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験)							
評価例数	390	384	375	360	332	170	390
初発例	28.7 (112)	8.9 (34)	8.0 (30)	5.6 (20)	5.1 (17)	7.1 (12)	57.7 (225)
再発例	0.5 (2)	1.8 (7)	4.5 (17)	5.3 (19)	9.3 (31)	16.5 (28)	20.0 (78)

発現率 (発現例数)

機構は、消化器系有害事象は、SSRI 及び SNRI に共通して認められる事象であると考えられ、投与継続の可否に影響を及ぼす可能性があることから、本剤は投与初期には低用量から開始することが重要であるとする（用法・用量については、「（４）本剤の用法・用量について」の項参照）。また、本剤投与時の消化器系有害事象の発現状況については、製造販売後調査で引き続き検討が必要であるとする。

３）本剤投与による中枢系有害事象について

機構は、本剤投与による中枢系有害事象（浮動性めまい、傾眠、頭痛等）の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.2-01: オープンラベル試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験）で認められた中枢系有害事象²⁸⁾ は下表のとおりであり、PAR 群と比較して本剤併合群で発現率が高かったが、全てが軽度又は中等度であり、その多くが投与中に回復又は軽快したことを説明した。

表 国内臨床試験において認められた中枢系有害事象の発現率

	短期試験 ^{a)}						長期試験 ^{b)}
	プラセボ群	PAR 群	本剤群				本剤群
			5 mg 群	40 mg 群	60 mg 群	併合群 ^{c)}	
評価例数	156	164	143	239	231	470	265
中枢系有害事象全体	29.5 (46)	44.5 (73)	49.7 (71)	60.3 (144)	55.4 (128)	57.9 (272)	62.6 (166)
傾眠	12.2 (19)	23.2 (38)	27.3 (39)	34.3 (82)	30.3 (70)	32.3 (152)	35.5 (94)
頭痛	16.7 (26)	17.7 (29)	23.8 (34)	23.8 (57)	28.1 (65)	26.0 (122)	24.2 (64)
浮動性めまい	3.8 (6)	5.5 (9)	7.0 (10)	12.6 (30)	8.2 (19)	10.4 (49)	12.1 (32)
体位性めまい	0.6 (1)	3.7 (6)	4.9 (7)	5.4 (13)	3.0 (7)	4.3 (20)	3.4 (9)
感覚鈍麻	3.2 (5)	3.0 (5)	2.8 (4)	4.2 (10)	0.9 (2)	2.6 (12)	4.9 (13)

発現率 (%) (例数)

a) 優越性試験（5.3.5.1-17）及び比較試験（5.3.5.1-02）

b) オープンラベル試験（5.3.5.2-01）及び長期投与試験（5.3.5.2-02）

c) 本剤 40 及び 60 mg 群を併合。

機構は、中枢系有害事象の発現時期について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.2-01: オープンラベル試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験）における中枢系有害事象の発現時期は下表のとおりであり、初発例は投与開始初期に多く、9 週以降は再発例が多く認められたことを説明した。なお、初期用量別の中枢系有害事象の発現時期については、投与開始 1 週間以下では、初期用量を 40 mg とした 2 試験（5.3.5.1-17: 優越性試験及び 5.3.5.2-01: オープンラベル試験）よりも初期用量を 20 mg とした 2 試験（5.3.5.1-02: 比較試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験）において低値を示したことから、初期用量を 20 mg とすることで、投与初期の忍容性が高まることが示唆されたことを説明した。

表 国内臨床試験における中枢系有害事象の発現時期

発現時期	1 週以下	1～2 週	3～4 週	5～8 週	9～28 週	29 週以降	合計
国内臨床試験							
評価例数	735	709	695	656	540	194	735
初発例	33.6 (247)	10.2 (72)	5.9 (41)	5.8 (38)	5.4 (29)	5.7 (11)	59.6 (438)
再発例	0.7 (5)	2.3 (16)	3.6 (25)	5.0 (33)	8.3 (45)	17.0 (33)	16.9 (124)
初期用量 40 mg (5.3.5.1-17: 優越性試験及び 5.3.5.2-01: オープンラベル試験)							
評価例数	345	325	320	296	208	24	345
初発例	46.7 (161)	7.4 (24)	5.9 (19)	5.4 (16)	4.8 (10)	12.5 (3)	67.5 (233)
再発例	0.9 (3)	3.4 (11)	4.1 (13)	7.8 (23)	11.5 (24)	41.7 (10)	19.4 (67)
初期用量 20 mg (5.3.5.1-02: 比較試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験)							
評価例数	390	384	375	360	332	170	390
初発例	22.1 (86)	12.5 (48)	5.9 (22)	6.1 (22)	5.7 (19)	4.7 (8)	52.6 (205)
再発例	0.5 (2)	1.3 (5)	3.2 (12)	2.8 (10)	6.3 (21)	13.5 (23)	14.6 (57)

発現率 (%) (例数)

機構は、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.2-01: オープンラベル試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験）において認められた中枢系有害事象は、ほとんどが軽度又は中等度であり、投与継続中に回復又は軽快していることから、臨床上特に大きな問題が生じる可能性は低いと考える。なお、中枢系有害事象の発現状況については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

²⁸⁾ MedDRA SOC の「神経系障害」に該当する事象。

4) 本剤の自殺関連有害事象及び他害行為について

機構は、本剤による自殺関連の有害事象の発現状況及びそのリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、プラセボを対照とした比較試験 (5.3.5.1-02) において認められた自殺関連有害事象²⁹⁾ は、本剤群 0.6 % (1/175 例、自殺企図)、プラセボ群 1.3 % (2/156 例、自殺念慮 2 例)、PAR 群 0.6 % (1/164 例、自殺企図) であったこと、国内臨床試験 (5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.2-01: オープンラベル試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験) において、本剤 40～60 mg を投与された症例における自殺関連有害事象の発現率は、1.0 % (7/735 例、企図的過量投与 1 例、故意の自傷行為 1 例、自殺念慮 1 例、自殺企図 3 例及び自傷行動 2 例) であったことを説明した。その上で申請者は、うつ病患者を対象とした本剤の海外プラセボ対照試験³⁰⁾ をもとに、米国 FDA のレビュー³¹⁾ に基づく分類により自殺関連有害事象の発現リスクについて検討した結果、自殺関連有害事象の発現率は、本剤群で 1.6 % (38/2327 例)、プラセボ群で 1.6 % (24/1460 例) であり、リスク比とその 95 %信頼区間は 0.99 [0.60, 1.65] であったことから、プラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかったこと、患者背景別の発現リスクを検討した結果は下表のとおりであり、いずれの背景因子についても統計学的な有意差は認められなかったことを説明した。

表 うつ病患者を対象とした海外プラセボ対照試験における自殺関連有害事象の発現リスク

		本剤群	プラセボ群	リスク比 [95 %信頼区間]
全症例		1.6 % (38/2327)	1.6 % (24/1460)	0.99 [0.60, 1.65]
性別	男性	1.6 % (13/819)	1.9 % (10/515)	0.82 [0.36, 1.85]
	女性	1.7 % (25/1508)	1.5 % (14/945)	1.12 [0.58, 2.14]
年齢	25 歳未満	3.3 % (6/183)	0.7 % (1/147)	4.82 [0.59, 39.59]
	25 歳以上 65 歳未満	1.7 % (31/1877)	1.9 % (22/1152)	0.86 [0.50, 1.49]
	65 歳以上	0.4 % (1/267)	0.6 % (1/161)	0.60 [0.04, 9.57]
人種	Caucasian	1.8 % (35/1993)	1.7 % (21/1244)	1.04 [0.61, 1.78]
	East Asian	0.0 % (0/14)	12.5 % (1/8)	-
	African	1.5 % (2/134)	0.0 % (0/91)	-
	Hispanic	0.0 % (0/134)	1.0 % (1/103)	-
	Other	1.9 % (1/52)	7.1 % (1/14)	0.27 [0.02, 4.04]

また申請者は、すべての適応を対象としたプラセボ対照試験³²⁾ に基づき、適応疾患別の自殺関連有害事象の発現リスクを検討した結果は下表のとおりであり、うつ病患者において発現リスクが高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

²⁹⁾ MedDRA SMQ の「自殺/自傷」に該当する事象。

³⁰⁾ 大うつ病性障害: HMAg 試験、HMAH 試験、HMAI 試験、HMAQa 試験、HMAQb 試験、HMA Ta 試験、HMA Tb 試験、HMA Ya 試験、HMA Yb 試験、HMBHa 試験、HMBHb 試験、HMBV 試験、HMCB 試験、HMCR 試験、HQAC 試験

³¹⁾ CLINICAL REVIEW: RELATIONSHIP BETWEEN ANTIDEPRESSANT DRUGS AND SUICIDALITY IN ADULTS、<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf>

³²⁾ 以下の適応疾患に対する臨床試験成績

大うつ病性障害: HMAg 試験、HMAH 試験、HMAI 試験、HMAQa 試験、HMAQb 試験、HMA Ta 試験、HMA Tb 試験、HMA Ya 試験、HMA Yb 試験、HMBHa 試験、HMBHb 試験、HMBV 試験、HMCB 試験、HMCR 試験、HQAC 試験

全般性不安障害: HMBR 試験、HMDT 試験、HMDU 試験

糖尿病性神経因性疼痛: HMAVa 試験、HMAVb 試験、HMAW 試験

下部尿路障害 (腹圧性尿失禁含む): SAAA 試験、SAAB 試験、SAAH 試験、SBBL 試験、SBBO 試験、SAAW 試験、SBAB 試験、SBAF 試験、SBAM 試験、SBAT 試験、SBAV 試験、SBAX 試験、SBBA 試験、SBCC 試験、SBBR 試験、SBBT 試験、SBBU 試験

線維筋痛症: HMCA 試験、HMBO 試験

表 本剤の海外プラセボ対照試験における自殺関連有害事象の発現リスク

	本剤群	プラセボ群	リスク比 [95%信頼区間]
すべての臨床試験	0.7 % (59/8423)	0.5 % (33/6063)	1.29 [0.84, 1.97]
大うつ病性障害	1.6 % (38/2327)	1.6 % (24/1460)	0.99 [0.60, 1.65]
全般的な不安障害	0.3 % (2/668)	0.2 % (1/495)	1.48 [0.13, 16.30]
糖尿病性神経因性疼痛	0.1 % (1/800)	0.6 % (2/339)	0.21 [0.02, 2.33]
下部尿路障害 (腹圧性尿失禁含む)	0.4 % (17/4290)	0.2 % (6/3546)	2.34 [0.92, 5.93]
線維筋痛症	0.3 % (1/338)	0.0 % (0/223)	—

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

さらに申請者は、2004年8月3日（国際誕生日）～2008年8月2日までの海外市販後データにおける自殺関連有害事象の発現率（10万人・年あたりの発現率）は、下表のとおりであったが、患者背景別の総暴露人・年が不明であるため、自殺リスクの高い集団を特定することは困難であることを説明した。

表 海外市販後データにおける自殺関連有害事象の発現率

	件数	発現率 (件/10万人・年)
自殺関連有害事象	1549	30
自殺既遂	205	4
希死念慮を有するうつ病	7	0
企図的過量投与	179	3
故意の自傷行為	28	1
自殺念慮	739	14
自殺企図	343	7
自傷念慮	14	0
自傷行動	15	0
自殺行為	19	0

その上で申請者は、種々の抗うつ薬のプラセボに対する自殺傾向（自殺念慮、自殺準備、自殺企図及び自殺既遂）及び自殺行動（自殺準備、自殺企図及び自殺既遂）に関する米国FDAのレビュー³¹⁾の結果は下表のとおりであり、本剤のオッズ比は他のSSRI及びSNRIと比べ特に大きくはなく、本剤の自殺関連事象の発現頻度は、他の抗うつ薬と比べ高くはないと考えることを説明した。

表 抗うつ薬のプラセボに対する自殺傾向及び自殺行動のリスク

薬剤	自殺傾向 ^{a)}		自殺行動 ^{b)}	
	オッズ比 [95% 信頼区間] ^{c)}	p 値 ^{e)}	オッズ比 [95% 信頼区間] ^{c)}	p 値 ^{e)}
全ての抗うつ薬	0.83 [0.69, 1.00]	0.05	1.10 [0.77, 1.56]	0.60
SNRI	0.81 [0.56, 1.19]	0.28	0.83 [0.35, 1.97]	0.68
本剤	0.88 [0.47, 1.63]	0.68	1.17 [0.18, 7.53]	0.87
ベンラファキシン	0.71 [0.44, 1.16]	0.17	0.69 [0.25, 1.89]	0.46
SSRI	0.86 [0.69, 1.06]	0.16	1.23 [0.82, 1.85]	0.31
シタロプラム	2.11 [0.90, 4.94]	0.08	1.97 [0.56, 7.00]	0.29
エスシタロプラム	2.44 [0.90, 6.63]	0.08	5.67 [0.94, 34.2]	0.06
フルオキセチン	0.71 [0.52, 0.99]	0.04	1.08 [0.52, 2.23]	0.83
フルボキサミン	1.25 [0.66, 2.39]	0.49	1.31 [0.51, 3.38]	0.58
パロキセチン	0.93 [0.62, 1.42]	0.75	2.76 [1.16, 6.60]	0.02
セルトラリン	0.51 [0.29, 0.91]	0.02	0.25 [0.07, 0.90]	0.03
その他	0.83 [0.49, 1.41]	0.49	0.99 [0.46, 2.10]	0.97
ブプロピオン	1.35 [0.45, 4.06]	0.59	2.41 [0.48, 12.1]	0.29
ミルタザピン	0.97 [0.34, 2.78]	0.96	1.25 [0.34, 4.62]	0.73
ネファゾドン	0.65 [0.30, 1.41]	0.28	0.53 [0.15, 1.82]	0.31
TCA ^{d)}	0.71 [0.45, 1.12]	0.14	0.80 [0.38, 1.68]	0.56
上記以外の抗うつ薬 ^{d)}	0.61 [0.06, 5.95]	0.67	1.12 [0.10, 12.8]	0.93

a) 自殺念慮、自殺準備、自殺企図及び自殺既遂

b) 自殺準備、自殺企図及び自殺既遂

c) アミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ドチエビン及びイミプラミン

d) ミアンセリン及びトラゾドン

e) 条件付きロジスティック回帰モデル（試験におけるイベント数で調整）

機構は、本剤投与時の他害行為について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、プラセボを対照とした比較試験（5.3.5.1-02）において認められた他害行為に関する有害事象³³⁾は、本剤併合群 10.3 %（18/175 例、不眠症 16 例、不安 2 例、易刺激性及び激越 1 例）、プラセボ群 6.4 %（10/156 例、不眠症 6 例、不安 2 例、易刺激性及びパニック発作 1 例）、PAR 群 9.1 %（15/164 例、不眠症 10 例、不安 3 例、怒り、易刺激性及びパニック発作各 1 例）であったこと、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.2-01: オープンラベル試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験）において、本剤 40～60 mg を投与された症例における他害行為に関連する有害事象の発現率は、8.8 %（65/735 例、不眠症³⁴⁾ 43 例、易刺激性³⁵⁾ 13 例、不安³⁶⁾ 9 例等）であったことを説明し、うつ病患者を対象とした海外プラセボ対照試験³⁰⁾における他害行為に関連する有害事象の発現率は、本剤群 16.1 %（375/2327 例）及びプラセボ群 12.9 %（188/1460 例）であり、主な事象は、不眠症（本剤群 200 例及びプラセボ群 87 例）、不安（本剤群 81 例及びプラセボ群 36 例）、激越（本剤群 31 例及びプラセボ群 17 例）等であり、国内外の臨床試験において症例数が大きく異なることから、単純な比較は困難ではあるが、国内臨床試験で認められた事象は海外臨床試験でも同様に認められており、発現傾向に大きな差異はないと考えることを説明した。また申請者は、2004 年 8 月 3 日（国際誕生日）～2008 年 8 月 2 日までの海外市販後データにおける他害行為に関する有害事象の発現率（10 万人・年あたりの発現率）は、116.7 件であり、主な事象の発現率（10 万人・年あたりの発現率）は、不眠症 39.3 件、不安 24.8 件、激越 12.2 件及び易刺激性 7.1 件等であったことを説明した。その上で申請者は、本剤と他の抗うつ薬における他害行為の発現状況を比較した公表文献等は認められず、現時点で本剤と他の抗うつ薬との差異は明確になっていないが、比較試験（5.3.5.1-02）において認められた他害行為に関連する有害事象の発現状況は、本剤群と PAR 群で大きく異ならなかったことから、類薬である SSRI 及び SNRI と同様の注意喚起を行う予定であることを説明した。

機構は、本剤の自殺関連有害事象の発現頻度について、米国 FDA のレビュー³¹⁾結果から、他の抗うつ薬と比較して特に高い傾向は認められていないものの、うつ病患者を対象とした海外プラセボ対照試験³⁰⁾におけるサブグループ解析結果から、若年患者における自殺関連有害事象の発現リスクが高くなる傾向が認められていること、他の抗うつ薬においても若年患者で自殺リスクが上昇するとの注意喚起が添付文書において記載されていることを踏まえると、他の抗うつ薬と同様に本剤においても添付文書上で同様の注意喚起を行うとともに、患者及びその家族に対する情報提供を行うことが重要であるとする。また機構は、他害行為について、現時点では他の抗うつ薬と比較することは困難であるが、国内外臨床試験（海外市販後データ）では、他害行為が疑われる症例が存在することから、他害行為についても他の抗うつ薬と同様の注意喚起を添付文書上で行うとともに、患者及びその家族に対する情報提供を行うことが重要であるとする。なお、本剤投与時の自殺関連有害事象及び他害行為については、製造販売後調査において引き続き検討が必要とする。

5) 本剤投与中止による離脱症状及び反跳現象について

機構は、本剤投与中止時の離脱症状及び反跳現象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験では離脱症状及び反跳現象の評価を行っていないため、本剤投与中止時の離脱症状及び反跳現象を検討することはできないものの、投与終了（中止）時に漸減期を設定してい

³³⁾ MedDRA SMQ の「敵意/攻撃性」に該当する事象及び FDA Talk Paper（FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children, (issued 3/22/2004)）に記載されている事象。

³⁴⁾ 不眠、不眠の悪化及び不眠症の増悪の合計。

³⁵⁾ いらいら感、イライラ、焦燥感、焦燥感の悪化、不安・焦燥感及び不安・焦燥感の悪化の合計。

³⁶⁾ 不安・焦燥感、不安・焦燥感の悪化、不安の悪化、不安感、不安感（ふるえ）及び不安症状の合計。

なかった国内臨床試験 2 試験（5.3.5.1-17: 優越性試験及び 5.3.5.2-01: オープンラベル試験）において投与終了後に有害事象の調査を行った結果、投与終了後に認められた有害事象の発現率は、5 mg 群 32.6 %（46/141 例）、40 mg 群 36.8 %（64/174 例）、60 mg 群 38.2 %（63/165 例）であり、40 mg 群及び 60 mg 群ともに 5 mg 群に対する統計学的な有意差は認められなかったこと（40 mg 群: $p = 0.4768$ 、60 mg 群: $p = 0.3392$ 、いずれも Fisher 正確検定）、個別事象で投与終了後に 5 mg 群との間に統計学的な有意差が認められた事象は、60 mg 群における浮動性めまい（ $p = 0.0365$ 、Fisher 正確検定）のみであったことを説明した。一方申請者は、漸減期を設定しなかった海外プラセボ対照比較試験³⁾での投与終了（中止）後に認められた有害事象の発現率は、下表のようにプラセボ群よりも本剤群で有意に高かったことを説明した。

表 海外プラセボ対照試験で認められた投与終了（中止）後の有害事象発現率

	本剤群	プラセボ群	p 値 ^{a)}
評価対象例数	1177	919	
全有害事象	33.7 (397)	22.3 (205)	<0.001
浮動性めまい	7.7 (91)	0.7 (6)	<0.001
頭痛	5.0 (59)	2.2 (20)	<0.001
悪心	4.9 (58)	0.7 (6)	<0.001
下痢	2.1 (25)	0.7 (6)	0.006
不眠症	1.9 (22)	0.8 (7)	0.037
嘔吐	1.5 (18)	0.4 (4)	0.016
易刺激性	1.4 (16)	0.3 (3)	0.018
錯感覚	1.4 (16)	0.2 (2)	0.004
多汗症	1.1 (13)	0.1 (1)	0.005
悪夢	1.0 (12)	0.0 (0)	0.002
回転性めまい	1.0 (12)	0.0 (0)	0.002

発現率 (%) (例数)、a) Fisher 正確検定

また申請者は、海外市販後データ（2004 年 8 月 3 日（国際誕生日）～2008 年 8 月 2 日）における離脱症状・反跳現象に該当する有害事象³⁷⁾の発現率（10 万人・年）は、13 件であったことを説明し、米国及び欧州添付文書では本剤の投与を中止する時に漸減を行うことが推奨されていること、類薬である SSRI（フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物及び塩酸セルトラリン）、SNRI（ミルナシブラン塩酸塩）の本邦の添付文書においても、投与を中止する場合には徐々に減量することが推奨されていることから、本邦における本剤の添付文書においても、類薬と同様に「重要な基本的注意」の項において、投与を中止する場合は徐々に減量していくことが望ましい旨を記載し、注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、離脱症状及び反跳現象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

（４）本剤の用法・用量について

機構は、開始用量を 20 mg と設定することの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験、5.3.5.2-01: オープンラベル試験及び 5.3.5.2-02: 長期投与試験）において、投与開始後 1 週間に発現した有害事象発現率及び有害事象による中止率は下表のとおりであり、開始用量を 20 mg とした比較試験（5.3.5.1-02）及び長期投与試験（5.3.5.2-02）では、開始用量を 40 mg とした優越性試験（5.3.5.1-17）及びオープンラベル試験（5.3.5.2-01）と比較して有害事象の発現率及び有害事象による中止率ともに低く、開始用量を 20 mg

³⁷⁾ MedDRA SMQ で「薬物離脱」に該当する事象。

と設定した試験において投与初期の忍容性が高かったこと、認められた有害事象は、悪心及び嘔吐等の消化器系有害事象が多かったことから、開始用量を 20 mg と設定することが適切と判断したことを説明した（消化器系有害事象については、「（3）本剤の安全性について、2）本剤投与時の消化器系有害事象について」の項参照）。

表 国内臨床試験における投与開始後 1 週間の有害事象による中止率及び有害事象発現率

試験名	維持用量	開始用量	評価例数	中止率	発現率
優越性試験	40 mg	40 mg	152	6.6 (10)	81.6 (124)
	60 mg	40 mg	151	9.9 (15)	84.1 (127)
	計		303	8.3 (25)	82.8 (251)
オープンラベル試験	60 mg	40 mg	50	12.0 (6)	86.0 (43)
比較試験	40 mg	20 mg	91	1.1 (1)	53.8 (49)
	60 mg	20 mg	84	1.2 (1)	41.7 (35)
	計		175	1.1 (2)	48.0 (84)
長期投与試験	40～60 mg	20 mg	215	4.2 (9)	58.6 (126)

発現率 (%) (例数)

機構は、比較試験（5.3.5.1-02）における主要評価項目である HAM-D17 合計評点の変化量において、本剤 60 mg 群では 40 mg 群を上回る有効性は認められておらず、本剤 60 mg 群では本剤 40 mg 群と比較して、悪心及び頭痛等の有害事象が多く認められていることから、本邦における維持用量を 40 mg、最大用量を 60 mg とすることの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、比較試験（5.3.5.1-02）において、副次的に解析した本剤の各用量群における最終評価時におけるベースラインからの HAM-D17 合計評点の変化量は下表のとおりであり、プラセボ群との群間差（調整平均値）とその 95 %信頼区間は、本剤 40 mg 群で-2.17 [-3.83, -0.52]、本剤 60 mg 群で-1.70 [-3.35, -0.05] であり、それぞれ統計学的な有意差が認められたが（ $p = 0.0103$ 及び 0.0440 、投与群を固定効果、性、病型分類、割付時 HAM-D17 合計評点を共変量、治験実施医療機関を変量効果とした混合効果モデル）、本剤 40 mg 群と 60 mg 群との群間差（調整平均値）とその 95 %信頼区間は、0.47 [-1.43, 2.38] と統計学的な有意差は認められず、明確な用量反応関係は確認できなかったことを説明した。

表 比較試験（5.3.5.1-02）における最終評価時での HAM-D17 合計評点の変化量（FAS、LOCF）

	プラセボ群	本剤群		
		40 mg 群	60 mg 群	併合群
評価例数	145	73	74	147
HAM-D17 合計評点				
ベースライン	20.4 ± 4.2	20.6 ± 4.4	20.4 ± 4.1	20.5 ± 4.2
最終評価時	12.2 ± 7.0	10.1 ± 5.6	10.5 ± 6.2	10.3 ± 5.9
ベースラインからの変化量				
平均値	-8.3 ± 5.8	-10.5 ± 5.7	-10.0 ± 6.4	-10.2 ± 6.1
プラセボ群との差（調整平均値 ^{a)} ）	-	-2.17	-1.70	-1.93
〔95 %信頼区間〕	-	[-3.83, -0.52]	[-3.35, -0.05]	[-3.28, -0.58]
p 値 ^{a)}	-	$p=0.0103$	$p=0.0440$	$p=0.0051$

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を固定効果、性、病型分類、割付時 HAM-D17 合計評点を共変量、治験実施医療機関を変量効果とした混合効果モデル

また申請者は、長期投与試験（5.3.5.2-02）では、本剤 20 mg を開始用量として、投与開始 6 週間までは本剤 40 又は 60 mg を固定用量で投与し、その後患者の状態に応じて 40～60 mg の用量で適宜増減²⁰⁾すると設定されていたこと、当該試験で本剤 40 mg から 60 mg への増量が行われ、最終評価時の用量が 60 mg であった 59 例³⁸⁾について、増量直前及び最終評価時の CGI-改善率を比較した結果は下表のとおりであり、60 mg への増量により CGI が改善した割合は 67.8 % (40/59 例)、不変であった割合

³⁸⁾ 40 mg→60 mg→40 mg→60 mg の投与量であった 3 例を除く。

は 27.1 % (16/59 例)、悪化した割合は 5.1 % (3/59 例) であったことから、本剤 40 mg から 60 mg へ増量することにより、改善効果が示唆されると考えることを説明した。

表 最終評価時の投与量が 60 mg であった症例における増量直前及び最終評価時の CGI 改善率 (長期投与試験)

		最終評価時の CGI-改善率							計
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	やや悪化	悪化	重篤に悪化	
増量直前の CGI-改善率	著明改善	2	0	0	0	0	0	0	2
	中等度改善	2	3	0	0	0	0	0	5
	軽度改善	17	7	8	1	0	0	0	33
	不変	3	6	4	3	0	1	0	17
	やや悪化	1	0	0	0	0	1	0	2
	悪化	0	0	0	0	0	0	0	0
	重篤に悪化	0	0	0	0	0	0	0	0
計		25	16	12	4	0	2	0	59

太枠部分: 改善例、網掛け部分: 悪化例、それ以外: 不変例

さらに申請者は、比較試験 (5.3.5.1-02) において、悪心等の有害事象が 40 mg 群と比較して 60 mg 群でより多く認められたが、40 mg 群よりも 60 mg 群で発現率が高かった主な有害事象の時期別の発現率は下表のとおりであり、悪心では 40 及び 60 mg 群ともに同一の投与量であった投与開始 1 及び 2 週後までの発現率が高く、各用量群での維持用量である 40 mg 又は 60 mg が投与された投与開始 3 週以降における悪心の発現率は本剤 40 及び 60 mg 群で同様であったことから、偶発的に生じた両用量群における投与開始 2 週後までの悪心の発現率の差が、両用量群で差異が認められた要因の一つと考えられたこと、傾眠や便秘等では、維持用量に達してからの発現率が 60 mg 群で高値を示したものの、ほとんどが軽度であり、投与中に回復したことから、臨床上大きな問題とならないと考えることを説明した。

表 比較試験 (5.3.5.1-02) における時期別の主な有害事象発現率

		例数	1 週以下	1~2 週	3~4 週	5~6 週	6 週超	全体
全有害事象	プラセボ群	156	30.8 (48)	29.5 (46)	47.4 (74)	28.8 (45)	31.4 (49)	78.2 (122)
	40 mg 群	91	53.8 (49)	33.0 (30)	56.0 (51)	20.9 (19)	42.9 (39)	87.9 (80)
	60 mg 群	84	41.7 (35)	40.5 (34)	54.8 (46)	28.6 (24)	32.1 (27)	86.9 (73)
悪心	プラセボ群	156	6.4 (10)	1.3 (2)	0.6 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)	9.6 (15)
	40 mg 群	91	9.9 (9)	3.3 (3)	4.4 (4)	1.1 (1)	3.3 (3)	19.8 (18)
	60 mg 群	84	23.8 (20)	7.1 (6)	8.3 (7)	1.2 (1)	2.4 (2)	34.5 (29)
傾眠	プラセボ群	156	3.8 (6)	4.5 (7)	2.6 (4)	1.3 (2)	0.0 (0)	12.2 (19)
	40 mg 群	91	9.9 (9)	9.9 (9)	4.4 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	22.0 (20)
	60 mg 群	84	6.0 (5)	3.6 (3)	11.9 (10)	1.2 (1)	1.2 (1)	23.8 (20)
頭痛	プラセボ群	156	4.5 (7)	3.8 (6)	5.1 (8)	5.8 (9)	3.8 (6)	16.7 (26)
	40 mg 群	91	4.4 (4)	4.4 (4)	6.6 (6)	2.2 (2)	3.3 (3)	17.6 (16)
	60 mg 群	84	4.8 (4)	7.1 (6)	7.1 (6)	3.6 (3)	2.4 (2)	21.4 (18)
便秘	プラセボ群	156	0.0 (0)	1.3 (2)	2.6 (4)	0.6 (1)	0.0 (0)	4.5 (7)
	40 mg 群	91	3.3 (3)	1.1 (1)	1.1 (1)	1.1 (1)	0.0 (0)	6.6 (6)
	60 mg 群	84	3.6 (3)	1.2 (1)	8.3 (7)	2.4 (2)	1.2 (1)	14.3 (12)
不眠症	プラセボ群	156	1.3 (2)	0.6 (1)	1.3 (2)	0.6 (1)	0.0 (0)	3.8 (6)
	40 mg 群	91	1.1 (1)	2.2 (2)	0.0 (0)	2.2 (2)	1.1 (1)	6.6 (6)
	60 mg 群	84	2.4 (2)	2.4 (2)	0.0 (0)	4.8 (4)	2.4 (2)	11.9 (10)

発現率 (%) (例数)

機構は、比較試験 (5.3.5.1-02) 及び長期投与試験 (5.3.5.2-02) において、開始用量を 20 mg とすることにより、投与初期の忍容性が高まっていることから、開始用量を 20 mg と設定することについて、特に問題はないと考える。また機構は、本剤の維持用量について、海外臨床試験成績では、本剤 40 mg 及び 60 mg の有効性が確認されていること、比較試験 (5.3.5.1-02) において、本剤の有効性が確認され、40 mg 群と 60 mg 群の用量間の比較において、有効性の用量反応関係は認められないが、安全性では 60 mg 群と比較して 40 mg 群で悪心等の有害事象の発現率が低かったことから、本剤の維持用量

を 40 mg と設定することに特に問題はないと考える。さらに機構は、長期投与試験（5.3.5.2-02）において、本剤 40 mg から 60 mg への増量により症状の改善が得られる患者が存在することが示唆され、本剤 60 mg 投与時に認められた有害事象についても多くが軽度であり、40 mg 投与時にも認められている事象であることから、本剤の最大用量を 60 mg と設定することに大きな問題はないと考える。なお、本剤の投与初期の安全性並びに本剤 60 mg 増量時の有効性及び安全性については、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（優越性試験: ■12A2027、比較試験: ■16A203C、オープンラベル試験: ■06A203B、長期投与試験: ■15A203D）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施機関において、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与）が認められたものの、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤のうつ病・うつ状態に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えており、本剤は SNRI の一種として、うつ病治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。なお、本剤の安全性、特に肝機能障害に関連する有害事象、自殺関連の有害事象、消化器系の有害事象及び離脱症状・反跳現象の発現状況等については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 21 年 11 月 10 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕	サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg
〔一 般 名〕	デュロキシセチン塩酸塩
〔申 請 者 名〕	塩野義製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 1 月 28 日

2. 審査内容

専門協議では、医薬品医療機器総合機構（機構）の判断は概ね支持された。専門協議における検討を踏まえ、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

（1）製造販売後調査について

機構は、うつ病・うつ状態の患者を対象として、性別・年齢と本剤の有効性及び安全性の関係、肝機能障害、精神神経系有害事象、心血管系有害事象、消化器系有害事象及び排尿障害等の発現状況、離脱症状・反跳現象の発現状況等を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、目標症例数として 3000 例、1 症例あたりの標準観察期間として 26 週間（26 週間を超えて投与された症例については最長 52 週間まで観察する）、本剤の投与を中止又は終了した場合、2 週間の追加観察期間を設定した特定使用成績調査を実施することを説明した。その上で申請者は、性別・年齢と本剤の有効性及び安全性との関係、肝機能障害、精神神経系有害事象（自殺行為、他害行為を含む）、心血管系有害事象、消化器系有害事象及び排尿障害等の発現状況、アルコール摂取量と肝機能との関連、患者の喫煙歴、飲酒歴と本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響等を検討することを説明した。なお申請者は、肝機能検査値の異常変動が認められた症例では、その後の転帰についても調査することとし、再度悪化することがないかを確認することを目的として回復後 4 週目まで調査することを併せて説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤のうつ病・うつ状態に対する有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

（2）本剤投与による肝機能障害について

機構は、国内外の臨床試験において肝機能障害に関連する有害事象の発現率に差異が認められていることから、国内外の臨床試験における有害事象の情報収集方法の差異について説明するとともに、肝機能障害に関連する臨床検査値の上昇の程度を国内外で比較した上で、添付文書上で肝機能障害に対する注意喚起を行う必要はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験³⁹⁾ 及び海外臨床試験⁴⁰⁾ において、原則医師の判断に基づき有害事象を収集するとともに、国内臨床試験では、臨床検査値が基準値上限を超えた場合等に、治験依頼者から治験担当医師に有害事象の該当性を確認していたが、海外臨床試験では実施していなかったことを説明し、その結果、国内臨床試験で肝機能障害に関連する有害事象（臨床検査値異常変動）の発現率が高値を示した可能性があることを説明した。その上で申請者は、国内外臨床試験における基準を統一するため、肝機能障害に関連する臨床検査値の投与前値が基準値範囲内であった症例のみを対象とし、肝機能障害に関連する臨床検査値が上昇した症例の発現率（ALT（GPT）、AST（GOT）、ALP 及び γ -GTP については、基準値上限の 3、5 及び 10 倍、総ビリルビンについては、1.5 及び 3 倍又は 2 mg/dL を超えた割合）について検討した結果は、下表のとおりであり、国内外で大きな差異はないと考えられることを説明した。

表 肝機能検査値（ALT（GPT）、AST（GOT）、ALP 及び γ -GTP）が基準値上限の 3、5 及び 10 倍以上の発現率

投与群	国内臨床試験				海外臨床試験			
	評価例数	3 倍	5 倍	10 倍	評価例数	3 倍	5 倍	10 倍
ALT（GPT）								
プラセボ群	329	0.9 (3)	0.6 (2)	0.3 (1)	5036	0.26 (13)	0.06 (3)	0.00 (0)
本剤群	2077	0.8 (16)	0.2 (4)	0.1 (2)	15563	1.26 (196)	0.59 (92)	0.19 (29)
AST（GOT）								
プラセボ群	336	0.3 (1)	0.3 (1)	0.3 (1)	5261	0.11 (6)	0.02 (1)	0.00 (0)
本剤群	2170	0.4 (8)	0.1 (2)	0.0 (1)	16383	0.67 (109)	0.24 (40)	0.05 (9)
ALP								
プラセボ群	335	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5525	0.02 (1)	0.00 (0)	0.00 (0)
本剤群	2002	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	16851	0.01 (2)	0.00 (0)	0.00 (0)
γ -GTP								
プラセボ群	300	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	5029	0.14 (7)	0.06 (3)	0.00 (0)
本剤群	1987	0.5 (10)	0.2 (3)	0.1 (1)	15836	0.33 (52)	0.13 (21)	0.03 (5)
発現率 (%) (例数)								

³⁹⁾ 以下の適応疾患に対する国内臨床試験成績

大うつ病性障害: 優越性試験 (5.3.5.1-17)、比較試験 (5.3.5.1-02)、オープンラベル試験 (5.3.5.2-01)、長期投与試験 (5.3.5.2-02)、イミプラミン対照試験 (参考 5.3.5.4-01)、ミアンセリン対照試験 (参考 5.3.5.4-02)、トラゾドン対照試験 (参考 5.3.5.4-03)、精神科オープン試験-1 (参考 5.3.5.4-04)、心療内科オープン試験 (参考 5.3.5.4-05)、精神科オープン試験-2 (参考 5.3.5.4-06)、精神科長期投与試験 (参考 5.3.5.4-07 及び参考 5.3.5.4-08)、心療内科長期投与試験 (参考 5.3.5.4-09)、精神科高齢者試験-1 (参考 5.3.5.4-10)、精神科高齢者試験-2 (参考 5.3.5.4-11)、心療内科高齢者試験 (参考 5.3.5.4-12)

糖尿病性神経因性疼痛: 用量反応性試験 (N0821 試験)、第Ⅱ相継続投与試験 (N0822 試験)、優越性試験 (N0831 試験)

⁴⁰⁾ 以下の適応疾患に対する海外臨床試験成績

大うつ病性障害: <プラセボ対照試験> HMAg 試験、HMAH 試験、HMAI 試験、HMAQa 試験、HMAQb 試験、HMA Ta 試験、HMA Tb 試験、HMA Ya 試験、HMA Yb 試験、HMBHa 試験、HMBHb 試験、HMBV 試験、HMCB 試験、HMC R 試験、HQAC 試験、

<プラセボ対照試験以外> E001 試験、HMAU 試験、HMBC 試験 HMBU 試験、HMBY 試験、HMBZ 試験、HMC M 試験、HMC N 試験、HMC Q 試験、HMC V 試験、HMC X 試験、HMC Y 試験、HMC Z 試験、HMDD 試験

全般性不安障害: <プラセボ対照試験> HMBR 試験、HMDT 試験、HMDU 試験

糖尿病性神経因性疼痛: <プラセボ対照試験> HMAW 試験、HMAVa 試験、HMAVb 試験

<プラセボ対照試験以外> HMAVa extention 試験、HMAVb extention 試験、HMAW extention 試験、HMBT 試験

下部尿路障害（腹圧性尿失禁含む）: <プラセボ対照試験> SAAW 試験、SBAB acute 試験、SBAF acute 試験、SBAM acute 試験、SBAT 試験、SBAV 試験、SBAX 試験、SBBA 試験、SBBR 試験、SBBT 試験、SBBU 試験、SBCC 試験、SAAA 試験、SAAB 試験、SAAH 試験、SAAI 試験、SAAL 試験、SBBO 試験、SBBL 試験

<プラセボ対照試験以外> SBAB extention 試験、SBAF extention 試験、SBAM extention 試験、SBBR extention 試験、SBCC extention 試験、SBAW 試験、SBAU 試験、SBBM 試験、SBAY 試験、SBCT 試験、SB CD 試験、SBBO extention 試験、SBBX 試験

線維筋痛症: HMBO 試験、HMCA 試験

表 総ビリルビンが基準値上限の 1.5 及び 3 倍又は 2 mg/dL 以上の発現率

投与群	国内臨床試験				海外臨床試験			
	評価例数	1.5 倍	3 倍	2 mg/dL	評価例数	1.5 倍	3 倍	2 mg/dL
本剤群	344	1.2 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	5624	0.12 (7)	0.02 (1)	0.09 (5)
プラセボ群	2087	1.4 (29)	0.0 (0)	0.3 (7)	17334	0.17 (29)	0.03 (5)	0.10 (17)

発現率 (%) (例数)

以上を踏まえ申請者は、添付文書の重要な基本的注意の項で、「肝機能障害があらわれることがあるので、適宜肝機能検査〔AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP 及び総ビリルビン等〕を行うとともに、患者の症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止する等適切な処置を行うこと。」を追記することが適切と考えることを説明した。

機構は、国内外臨床試験における肝機能障害に関連する有害事象の発現状況が異なっているものの、国内外で同一の基準で検討した結果、国内外で肝機能障害に関連する臨床検査値の上昇の程度は同様であること、高度の肝機能障害を有する患者は禁忌、軽度から中等度の肝機能障害を有する患者は慎重投与に設定されており、重要な基本的注意及び重大な副作用の項で、肝機能障害に関する注意喚起を行っていることから、現時点では特に問題はないと考え、以上について了承した。なお、本剤投与が肝機能に及ぼす影響については、引き続き製造販売後調査で検討する必要があると考える。

(3) 本剤の海外添付文書及び類薬において禁忌とされている事項に関する注意喚起について

機構は、米国添付文書において「コントロール不良の狭隅角緑内障患者」、欧州添付文書で「コントロール不良の高血圧症患者」及び「CYP1A2 阻害作用を有する薬剤との併用」が禁忌に設定されているが、本邦の添付文書において禁忌と設定しない理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外添付文書で禁忌と設定されている事項について、国内外臨床試験成績を説明した上で、本邦での対応について、以下のとおり説明した。

① コントロール不良の緑内障について、国内臨床試験 (5.3.5.1-17: 優越性試験及び 5.3.5.1-02: 比較試験) においてプラセボ群と比較して本剤群で多く認められた緑内障関連の有害事象⁴¹⁾ は、本剤群で調節障害 0.6 % (3/470 例)、視力低下 0.4 % (2/470 例)、眼痛、眼充血及び光視症でそれぞれ 0.2 % (1/470 例) (プラセボ群は認められていない) であり、全て軽度から中等度であり、回復又は軽快していることを説明した。また申請者は、海外プラセボ対照臨床試験³⁾ で認められた緑内障関連の有害事象は下表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が有意に高かったのは霧視、散瞳及び視覚障害であったこと、多くの事象は軽度から中等度であったことを説明した上で、日本人で問題となる事象は認められていないものの、本剤の薬理学的な機序を踏まえると散瞳を生じる可能性があり、本剤投与により症状が悪化した場合、失明が生じる可能性があること、眼圧を精神科や心療内科等の日常診療において、定期的に測定することは困難と考えられることを踏まえると、米国添付文書と同様に、「コントロール不良の閉塞隅角緑内障患者」を禁忌、「緑内障又は眼圧亢進のある患者」を慎重投与と設定することを説明した。

⁴¹⁾ MedDRA の器官別大分類のうち「眼障害」に該当する全事象及び「臨床検査」の目に関する事象。

表 海外プラセボ対照試験においてプラセボ群よりも本剤群で多く認められた緑内障関連の有害事象の発現率

事象名	本剤群 (7836 例)	プラセボ群 (5628 例)
霧視	1.8 (138)	0.6 (34)
散瞳	0.4 (35)	0.0 (1)
視覚障害	0.4 (30)	0.2 (9)
調節障害	0.1 (9)	0.1 (5)
視力低下	0.1 (8)	0.1 (4)
眼充血	0.1 (5)	0.1 (3)
緑内障	0.1 (4)	0.0 (2)
羞明	0.1 (4)	0.0 (0)

発現率 (%) (例数)

② コントロール不良の高血圧症患者について、国内臨床試験 (5.3.5.1-17: 優越性試験及び 5.3.5.1-02: 比較試験) 及び海外プラセボ対照臨床試験³⁾ において共通に認められた血圧及び脈拍に関する有害事象は下表のとおりであり、国内臨床試験での発現率は、本剤群だけでなくプラセボ群も含めて海外よりも高かったが、国内で認められた症例の重症度は、いずれも軽度から中等度であり、血圧又は脈拍数の投与前値で層別した結果においても、プラセボ群に比べて本剤群で特に大きく変動する傾向は認められなかったこと、なお、海外では重症度が高度の症例も散見されていることを説明した。

表 国内外臨床試験で共通して認められた血圧及び脈拍に関する有害事象発現率

事象名	国内臨床試験		海外臨床試験	
	本剤群 (470 例)	プラセボ群 (156 例)	本剤群 (7836 例)	プラセボ群 (5628 例)
動悸	3.6 (17)	3.2 (5)	1.5 (119)	0.9 (51)
頻脈	3.0 (14)	1.3 (2)	0.6 (46)	0.2 (14)
血圧上昇	2.8 (13)	0.6 (1)	0.5 (42)	0.2 (11)
低血圧	0.9 (4)	0.6 (1)	0.2 (19)	0.1 (5)
起立性低血圧	1.1 (5)	0.0 (0)	0.2 (14)	0.0 (1)

発現率 (%) (例数)

また申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1-17: 優越性試験及び 5.3.5.1-02: 比較試験) において、本剤群及びパロキセチン (PAR) 群で認められた心血管系有害事象は、血圧上昇 (本剤群 2.8 % (13/470 例)、PAR 群 2.4 % (4/164 例))、動悸 (本剤群 3.6 % (17/470 例)、PAR 群 1.8 % (3/164 例))、頻脈 (本剤群 3.0 % (14/470 例)、PAR 群 4.9 % (8/164 例)) 及びほてり (2.3 % (11/470 例)、PAR 群 0.0 % (0/164 例)) 等であり、PAR 群と比較して本剤群で特に高い傾向は認められなかったこと、海外で SNRI であるベンラファキシン (参考 5.3.5.1-13 及び参考 5.3.5.1-14)、SSRI であるパロキセチン (参考 5.3.5.1-5、参考 5.3.5.1-6、参考 5.3.5.1-9、参考 5.3.5.1-10 及び参考 5.3.5.1-11) 及びエスシタロプラム (参考 5.3.5.1-12.1) を対照薬とした臨床試験が実施されているが、本剤群と対照薬群で心血管系の有害事象の発現状況に特に大きな差異はなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本邦においては、「高血圧又は心疾患のある患者」を慎重投与と設定するとともに、必要に応じ血圧を測定し、本剤の減量、休薬又は中止を検討することが可能と考えられることから、重要な基本的注意の項で、「心拍数増加、血圧上昇、高血圧クレーゼがあらわれることがあるので、適宜血圧等を測定し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止する等適切な処置を行うこと」を記載し、注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

③ CYP1A2 阻害作用を有する薬剤について、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験及びヒトでの薬物相互作用試験の結果から、本薬の代謝に CYP1A2 及び CYP2D6 が関与していること (「審査報告 (1)」、4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験の成績」の項参照)、日本人と比較し白人では CYP2D6 の poor metabolizer (PM) が多く存在すること (日本人: 0.7 %、白人: 6.8~9.9 %、加藤隆一ら、薬物代謝学・医療薬学・毒性学の基礎として、172-175, 1995)、欧州では本剤 120 mg までの投与が認められているが、本邦では 1 日最大 60 mg までとされていること、外国人のデータではあるものの、フ

ルボキサミンとの相互作用試験（5.3.3.4-04 及び 5.3.3.4-05）において、死亡及び重篤な有害事象は認められていないことを踏まえると、本邦では CYP1A2 阻害剤を併用注意の項に記載することで特に問題はないと考えることを説明した。

機構は、本邦において類薬であるミルナシプラン塩酸塩（トレドミン[®]錠等）では、尿閉（前立腺疾患等）のある患者への投与が禁忌とされているが、本剤でも同様に禁忌とする必要がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-17: 優越性試験、5.3.5.1-02: 比較試験）において、尿閉に関連する有害事象⁴²⁾のうちプラセボ群よりも本剤群で多く認められた事象は、排尿困難、夜間頻尿及び尿失禁（本剤群でそれぞれ 4.0 %（19/470 例）、0.2 %（1/470 例）及び 0.4 %（2/470 例）、プラセボ群では全て 0 %（0/156 例））であったが、いずれも軽度から中等度であり、回復又は軽快しており、特に問題となるものではなかったことを踏まえ、禁忌ではなく慎重投与の項に「前立腺肥大症等排尿困難のある患者」を記載し、注意喚起することが適切と判断したことを説明した。

機構は、以上の申請者の対応について、現時点で特に問題はないと考えるが、これらの患者における有害事象の発現状況等については、製造販売後調査で引き続き検討することが必要と考える。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 うつ病・うつ状態

〔用法・用量〕 通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 40 mg を経口投与する。

 なお、投与は 1 日 20 mg より開始し、効果不十分な場合には、1 日 60 mg に増量することができるが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg ずつ行うこと。

⁴²⁾ MedDRA の期間別大分類（SOC）で「腎および尿路障害」に区分される事象。