

審議結果報告書

平成 23 年 3 月 1 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] レクサプロ錠10mg
[一 般 名] エスシタロプラムシュウ酸塩
[申 請 者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 9 月 15 日

[審 議 結 果]

平成 23 年 2 月 21 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。

審査報告書

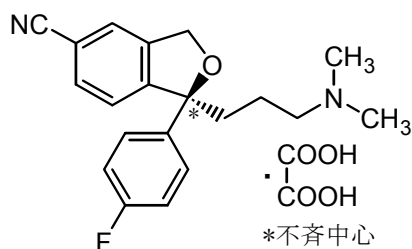
平成 23 年 2 月 3 日

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] レクサプロ錠 10 mg
[一 般 名] エシタロプラムシュウ酸塩
[申 請 者 名] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 9 月 15 日
[剤形・含量] 1 錠中にエシタロプラムシュウ酸塩 12.77 mg (エシタロプラムとして 10 mg) を含有する錠剤
[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 : $C_{20}H_{21}FN_2O \cdot C_2H_2O_4$

分子量 : 414.43

化学名 :

(日 本 名) (1*S*)-1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-カルボニトリル ーシュウ酸塩

(英 名) (1*S*)-1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile monooxalate

[特 記 事 項] 医薬品事前評価相談実施品目
[審査担当部] 新薬審査第三部

審查結果

平成 23 年 2 月 3 日

〔販 売 名〕	レクサプロ錠 10 mg
〔一 般 名〕	エシタロプラムシュウ酸塩
〔申 請 者 名〕	持田製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 9 月 15 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、消化器系有害事象、中枢神経系有害事象、心血管系有害事象、自殺関連有害事象、他害行為に関連する有害事象、離脱症状等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、成人にはエスシタロプラムとして 10 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20 mg を超えないこととする。

審査報告 (1)

平成 22年 12月 22日

I. 申請品目

〔販売名〕	レキサプロ錠10 mg
〔一般名〕	エスシタロプラムシュウ酸塩
〔申請者名〕	持田製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成22 年9 月15 日
〔剤型・含量〕	1 錠中にエスシタロプラムシュウ酸塩12.77 mg (エスシタロプラムとして10 mg) を含有する錠剤
〔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1 日1 回夕食後、エスシタロプラムとして、10 mg を経口投与する。1 日10 mg を1 週間以上投与した後に、症状により、1 日20 mg まで増量できる。

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（以下、「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エスシタロプラムシュウ酸塩（本薬）は、ルンドベック社（デンマーク）で合成された選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI）であり、ラセミ体であるシタロプラム臭化水素酸塩の活性本体を光学分割したS-エナンチオマーである。

海外では、1999年8月より臨床開発が行われ、2001年12月にスウェーデンで承認されて以来、2010年10月現在、大うつ病性障害を適応として 95 の国と地域で承認されている。その他、パニック障害に対して89ヶ国、社会不安障害に対して77 の国と地域、全般性不安障害に対して80 の国と地域及び強迫性障害に対して64 の国と地域で承認されている。

本邦においては、2001年 3月から臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤のうつ病・うつ状態に対する有効性及び安全性が確認されたとして、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SSRIの類薬としては、フルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス[®]錠及びデプロメール[®]錠等）、パロキセチン塩酸塩水和物（パキシル[®]錠）、塩酸セルトラリン（ジェイゾロフト[®]錠）が本邦で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるエスシタロプラムシュウ酸塩は、H. Lundbeck A/S（デンマーク）によりMF 登録番号222MF10216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。

申請者における原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（シュウ酸塩、赤外吸収<

(2) 製劑

製剤の安定性については、実生産スケールで製造されたPTP/紙箱包装品及びボトル包装品（いずれ

4

も7 ロット)について、長期保存試験(25℃/60 %RH、42ヶ月まで継続予定)及び加速試験(40℃/75 %RH、6 ヶ月)が実施され、長期保存試験については、3 ロットで■ヶ月、4 ロットで■ヶ月の成績が提出されている。また、実生産スケールで製造された1 ロットについて苛酷試験(温度<50 又は60℃、ガラス製気密容器、3ヶ月>、湿度<25℃/75 %RH 又は25℃/90 %RH、無包装、3ヶ月>、光<無包装又は遮光、25℃/総照度120 万lx・h + 総近紫外放射エネルギー200 W・h/m² 以上>)が実施された。これらの試験の試験項目として、性状(外観)、確認試験(HPLC)、純度試験(類縁物質<HPLC>)、製剤均一性(含量均一性試験)、溶出性、含量(HPLC)及び水分が設定され、苛酷試験においては■含量(HPLC)も設定された。

長期保存試験及び加速試験では、類縁物質及び■の増加及び含量の低下が認められたが、認められた類縁物質の増加及び含量の低下は規格の範囲内であり、その他の試験項目において経時的な変化は認められなかった。苛酷試験(温度)では、類縁物質の増加、苛酷試験(湿度<25℃/75 %RH>)では、■の増加と一部の■の■、■の■等が認められた。なお、苛酷試験(湿度<25℃/90 %RH>)では、1ヶ月までの保存で■の■、■の■等の■の■が認められたことから、性状と■以外の評価は実施されていない。これらの試験結果について、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15 年6 月3 日付医薬審発0603004 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)に従い、■ヶ月までの長期保存試験成績に基づいて統計解析を実施した結果、有効期間は■ヶ月以上と推定されたことを踏まえ、製剤の貯蔵方法及び有効期間は、PTP 包装及びボトル包装で、室温■ヶ月と設定された。

<審査の概略>

(1) 原薬

機構は、申請者が設定する規格及び試験方法について、MF 登録されている規格及び試験方法との相違及びその適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、原薬の規格及び試験方法については、一部の項目を除いて、原薬等登録業者の出荷規格に基づき、同一の項目及び同一の規格値を受入れ規格として設定しており、確認試験(シュウ酸塩)、重金属、水分及び強熱残分については日本薬局方の一般試験法を用いる方法に変更しているが、各試験法はバリデートされており、MF 登録されている試験方法と同一試料の測定値を比較して同等の結果が得られたことから、規格及び試験方法の設定は適切と考えることを説明した。

(2) 製剤

機構は、安定性試験において■の増加が認められていることから、■を規格として設定する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、長期保存試験及び加速試験において■の増加が認められたが、■によって生じる類縁物質Eの増加はわずかであり、含量の変化もほとんど認められなかったことから、品質を恒常的に担保するためには、規格として流通まで含めた規格値を設定するのではなく、フィルムコーティング工程における工程管理試験として■のフィルムコーティング錠の■を一定範囲に管理することが適切と判断したことを説明した。

機構は、以上について了承し、原薬の規格及び試験方法、製剤の規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間は妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

() 薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本薬、本薬の遊離塩基のエナンチオマーである R-シタロプラム (R-CIT) のシユウ酸塩及び本薬と R-CIT のラセミ体であるシタロプラム臭化水素酸塩 (CIT) 等が使用され、特に記載のない限り、いずれも遊離塩基の量で示されており、数値については、平均値 $\pm$ 標準偏差で記載されている。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 有効性に関する試験

マウス強制水泳モデルにおける無動時間に及ぼす影響 (4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

マウスに本薬 (1.0 ~ 15.9 mg/kg)、CIT (2.0 ~ 15.9 mg/kg) 及び R-CIT (3.9 ~ 31.8 mg/kg) をそれぞれ皮下投与 (s.c.) し、強制水泳負荷による無動時間を検討した結果、本薬及び CIT は無動時間を短縮させ、50 %有効用量 (ED_{50} : mg/kg) とその 95 %信頼区間はそれぞれ 12.0 [7.1, 20] 及び 14.0 [6.1, 32] であった。なお、R-CIT は無動時間に影響を及ぼさなかった。

ラット慢性緩和ストレスモデルにおけるショ糖溶液の摂取量に及ぼす影響

外因性ストレス³⁾を負荷したラットに、本薬 5 mg/kg/日又は CIT 10 mg/kg/日をストレス負荷開始 3 週間後から 5 週間腹腔内投与 (i.p.) し、ショ糖溶液の摂取量を測定した結果、本薬群では投与開始 1 週間後から、CIT 群では投与開始 2 週間後から、ストレス負荷によるショ糖溶液の摂取量低下の回復が認められた (4.2.1.1-3)。

外因性ストレス³⁾を負荷したラットに、本薬 (2.0 ~ 7.8 mg/kg/日、i.p.)、CIT (8.0 mg/kg/日、i.p.)、R-CIT (7.8 mg/kg/日、i.p.)、R-フルオキセチン (フルオキセチンの活性本体、8.9 mg/kg/日、i.p.) 及びイミプラミン (8.9 mg/kg/日、i.p.) を 5 週間投与し、ショ糖溶液の摂取量を測定した結果、本薬、CIT、R-フルオキセチン及びイミプラミンではショ糖溶液の摂取量が回復したが、R-CIT では影響は認められなかった (4.2.1.1-4)。

ラット社会的ストレスモデルにおける居住ラットの行動様式に及ぼす影響 (4.2.1.1-5)

ラット (居住ラット) を観察日の 3 日前から単独飼育したケージ内に、別のラット (侵入ラット) を入れ、居住ラットの侵入ラットに対する行動⁴⁾に及ぼす本薬 (0.25 ~ 1.0 mg/kg、s.c.) の単回投与の影響を検討した結果、本薬は総行動数に影響を及ぼさなかったが、総行動数に対する攻撃行動数の割合は用量の増加に伴って減少し、攻撃行動数を 50 %減少させる用量は 0.26 mg/kg であった。また、本薬 1.0 mg/kg により、総行動数に対する逃避行動数の割合の増加及び探索行動数の割合の減少が認められた。一方、本薬 (0.5 mg/kg/日、s.c.) の 14 日間反復投与により、投与開始 7 及び 14 日後に総行動数に対する攻撃行動の割合が増加したが、投与終了 7 日後までに回復した⁵⁾。

2) 作用機序に関する試験

ラット脳シナプトソームのモノアミン取り込みに及ぼす影響 (4.2.1.1-6、4.2.1.1-7、4.2.1.1-8)

ラット脳シナプトソームを用いて、本薬、CIT 及び R-CIT 並びに他の SSRI (フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン及びセルトラリン) のモノアミン取り込みに対する阻害作用を検討した結

³⁾ 「絶食又は絶水」、「45 度のケージ傾斜」、「2 時間おきのライトの点灯及び消灯」、「水で湿したオガクズを床敷きとして使用」、「2 匹飼育」、「150 回/分の低照度のフラッシュ点灯」処置を行った。

⁴⁾ 探索行動、詮索行動、攻撃行動、服従行動、逃避行動、維持行動、性行動及び頭部/体の震えの 8 項目。

⁵⁾ 抗うつ薬投与時の当該モデルにおける攻撃行動の割合は、単回投与により減少し、反復投与により増加することが報告されている (Mitchell PJ et al, *Curr Pharm Des*, 11: 171-203, 2005、Mitchell PJ, *Eur J Pharmacol*, 526: 147-162, 2005、Mitchell PJ et al, *J Psychopharmacol*, 6: 241-257, 1992)。

果、 $[^3\text{H}]$ -セロトニン (5-HT) $[^3\text{H}]$ -ノルアドレナリン (NE) 及び $[^3\text{H}]$ -ドパミン (DA) 取り込み阻害作用の 50 %阻害濃度 (IC_{50}) と各モノアミン取り込み阻害の比は下表のとおりであり、本薬は選択的な 5-HT 取り込み阻害作用を示した。また、本薬の 5-HT 取り込み阻害作用の IC_{50} は、ラセミ体である CIT の約 1/2 であり、R-CIT の約 130 倍低値であったことから、CIT の活性本体は本薬 (S 体) であると考えられている。

表 ラット脳シナプトソームにおけるモノアミン取り込みに対する各種薬物の阻害作用

薬物	IC_{50} (nM)			NE/5-HT 比	DA/5-HT 比
	5-HT	NE	DA		
本薬	2.1	2500	65000	1200	31000
CIT	3.9	6100	40000	1600	10000
R-CIT	275	6900	54000	25	200
フルオキセチン	6.8	370	5000	54	740
フルボキサミン	3.8	620	42000	160	11000
パロキセチン	0.29	81	5100	280	18000
セルトラリン	0.19	160	48	840	250

脳内 5-HT トランスポーター (SERT) に対する結合能

ヒト SERT を発現させた培養細胞の細胞膜を用いて、本薬、CIT 及び R-CIT の SERT に対する親和性を検討した結果、結合親和性定数 (K_i 値) は、それぞれ 3.9 ± 2.2 、 7.6 ± 2.9 及び 161 ± 67 nM であった。また、5-HT 取り込み阻害作用の K_i 値は、それぞれ 6.6 ± 1.4 、 16.2 ± 2.4 及び 263 ± 41 nM であった (参考 4.2.1.1-9)。

ヒト SERT を発現させた培養細胞の膜画分及び $[^3\text{H}]$ 標識体 (本薬) を用いて、本薬の SERT に対する親和性について検討した結果、解離定数 (K_d 値) は 5.9 ± 1.2 nM であった。また、リガンドとの結合の安定化に關与する SERT のアロステリック結合部位に対する本薬の親和性について、SERT- $[^3\text{H}]$ 標識体 (本薬) 複合体の解離に対する阻害作用を指標として検討した結果、50 %有効濃度 (EC_{50}) は 3.6 ± 0.4 μM であった (4.2.1.1-10)。

マウスに本薬、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン及びフルボキサミンを皮下投与し、摘出した脳における SERT のリガンド結合に対する阻害作用を検討した結果、50 %阻害用量 (ID_{50} : mg/kg) とその 95 %信頼区間は、それぞれ $0.07 [0.04, 0.14]$ 、 $2.0 [1.26, 3.25]$ 、 $0.05 [0.03, 0.10]$ 、 $0.25 [0.17, 0.36]$ 及び $0.45 [0.33, 0.61]$ であった (4.2.1.1-11)。

脳内モノアミン神経機能に及ぼす影響

マウスに本薬、CIT 及び R-CIT (いずれも s.c.) を投与し、5-HT の前駆物質である L-5-ヒドロキシトリプトファン (L-5-HTP: 100 mg/kg、s.c.) を処置した後に発現する異常行動 (head weaving、振戦及び後肢外転) の増加作用について検討した結果、異常行動の総発現回数の増加作用の ED_{50} (mg/kg) とその 95 %信頼区間は、それぞれ $0.55 [0.45, 0.65]$ 、 $0.58 [0.39, 0.88]$ 及び 15.6 超であった (4.2.1.1-7)。

マウスを用いてテトラベナジン (40 mg/kg、i.p.) の投与により誘発される眼瞼下垂に対する本薬、CIT 及び R-CIT の阻害作用を検討した結果、 ID_{50} (mg/kg) はそれぞれ 31 超、32 超及び 31 超であったことから、本薬は NE 神経系に影響を及ぼさないと考えられている。また、マウスにアボモルヒネ (10 mg/kg、i.p.) を投与し、嘔み付き回数に対する本薬、CIT 及び R-CIT の増強作用を検討した結果、 ED_{50} (mg/kg) はそれぞれ 31 超、32 超及び 31 超であったことから、本薬は DA 神経系に影響を及ぼさないと考えられている (4.2.1.1-6、4.2.1.1-8、4.2.1.1-12)。

ラット脳内 5-HT 濃度に及ぼす影響 (4.2.1.1-13)

ラット前頭皮質の 5-HT 濃度に対する本薬 (1.0 ~ 7.8 mg/kg、s.c.)、CIT (2.0 ~ 8.0 mg/kg、s.c.) 及び R-CIT (15.6 mg/kg、s.c.) 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 1.0 ~ 3.9 mg/kg の範囲で用量依存的に 5-HT 濃度を上昇させた。また、CIT も 5-HT 濃度を上昇させたが、明確な用量

反応関係は認められなかった。なお、R-CIT は 5-HT 濃度に影響を及ぼさなかった。

背側縫線核の 5-HT 神経発火頻度に及ぼす影響 (4.2.1.1-2、4.2.1.1-14、4.2.1.1-15、4.2.1.1-16)

ラット背側縫線核における神経の発火頻度に対する本薬、CIT 及び R-CIT の静脈内投与 (i.v.) による作用を検討した結果、本薬及び CIT は用量の増加に伴って発火頻度を減少させ、ED₅₀ (mg/kg) とその 95 %信頼区間はそれぞれ 0.05 [0.03, 0.10] 及び 0.13 [0.09, 0.21] であった。一方、R-CIT は最高用量 (0.47 mg/kg) においても発火頻度を 20 %程度減少させたのみであった。また、本薬 (100 µg/kg、i.v.) 並びに CIT (100 及び 500 µg/kg、i.v.) による神経の発火頻度の減少は、5-HT_{1A} 受容体アンタゴニストである WAY-100,635 (100 µg/kg、i.v.) により回復した。

ラット背側縫線核における神経の発火頻度に対する本薬 (10 mg/kg/日、s.c.) の 21 日間反復投与による作用を検討した結果、投与開始 7 日後では神経発火頻度の減少が認められたが、投与開始 14 及び 21 日後では神経発火頻度は溶媒投与群と同程度まで回復した。さらに、本薬を 14 日間反復投与したラットにおいて、5-HT_{1A} 受容体アゴニストである 8-OH-DPAT (5 µg/kg、i.v.) による神経発火頻度の抑制作用は減弱した。また、CIT (20 mg/kg/日、s.c.) を 21 日間反復投与したとき、投与開始 7 及び 14 日後では神経発火頻度の減少が認められたが、投与開始 21 日後では溶媒投与群と同程度まで回復した。さらに、CIT を 14 又は 21 日間投与したラットに 8-OH-DPAT を投与したとき、CIT を 14 日間反復投与したラットでは、8-OH-DPAT による神経発火頻度の抑制作用は溶媒投与群と同程度であったが、21 日間反復投与したラットでは、8-OH-DPAT による神経発火頻度の抑制作用は減弱した。

各種受容体及びトランスポータに対する結合能 (4.2.1.1-2、4.2.1.1-17)

in vitro 受容体結合試験により、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ニワトリ、ウシ又はヒト由来の各種受容体、イオンチャネル及びトランスポータに対する本薬の結合親和性を検討した結果、σ₁ 受容体に対する本薬の K_i 値は 100 ± 71 nM であり、親和性が認められたが、5-HT 受容体、アドレナリン α 及び β 受容体、ドパミン受容体等に対する IC₅₀ はいずれも 1000 nM 以上であり、結合親和性は認められなかった。

CIT の反復投与による脳内各種受容体に及ぼす影響 (参考 4.2.1.1-18、参考 4.2.1.1-19)

ラットに CIT (32 mg/kg/日、p.o.) を 13 又は 14 日間反復投与し、摘出した脳組織における CIT のアドレナリン α₁ 及び β、セロトニン 5-HT₂ 並びにドパミン D₂ 受容体に対するリガンドの結合親和性を *in vitro* 結合試験により検討した結果、いずれの受容体についてもそれぞれのリガンド結合 (最大結合数 (B_{max}) 及び K_d 値) は対照群又は溶媒投与群と同程度であった。

ラット脳シナプトソームからの 5-HT 放出に及ぼす影響 (参考 4.2.1.1-20)

ラット脳シナプトソームにおいて、CIT (1 及び 1000 µM) は 5-HT 放出に対して影響を及ぼさなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) 本薬の副次的薬理試験

不安障害モデルにおける有効性

ラットに電撃刺激することにより誘発される超音域の発鳴時間に対する本薬 (0.24 ~ 3.9 mg/kg、s.c.)、CIT (0.13 ~ 3.9 mg/kg、s.c.) 及び R-CIT (0.78 ~ 7.8 mg/kg、s.c.) の作用を検討した結果、本薬及び R-CIT は用量の増加に伴って発鳴時間を短縮させ、ED₅₀ (mg/kg) とその 95 %信頼区間は、それぞれ 0.52 [0.36, 0.78] 及び 6.8 [3.6, 13.0] であった。また、CIT は 0.13 ~ 2.0 mg/kg で超音域発鳴時間を短縮させたが、1.0 mg/kg 以上を投与しても作用は増強せず、0.52 mg/kg 投与時と比較して作用が減弱したため ED₅₀ は算出されていない (4.2.1.1-1)。

電撃刺激により条件付けしたラットの探索行動距離に対する本薬 (0.5 ~ 3.9 mg/kg, i.p.) CIT (8.0 mg/kg, i.p.) ジアゼパム (0.95 mg/kg, i.p.) 及び 5-HT_{1A} 受容体アゴニストであるブスピロン (4.6 mg/kg, i.p.) の作用を検討した結果、本薬は用量の増加に伴って探索行動距離を延長させ、CIT、ジアゼパム及びブスピロンも探索行動距離を延長させた (4.2.1.2-1)。

隔離飼育マウスによる侵入マウスに対する攻撃行動に対する本薬 (0.03 ~ 0.24 mg/kg, s.c.) CIT (0.06 ~ 32 mg/kg, s.c.) 及び R-CIT (0.06 ~ 2.0 mg/kg, s.c.) の単独又は 1-5-HTP (25 mg/kg, s.c.) との同時投与による作用を検討した結果、本薬、CIT 及び R-CIT はいずれも単独投与では攻撃行動の回数に影響を及ぼさなかったが、1-5-HTP との併用により、本薬及び CIT は攻撃行動を抑制し、ED₅₀ (mg/kg) とその 95 %信頼区間は 0.11 [0.08, 0.17] 及び 0.29 [0.10, 0.81] であった。一方、R-CIT (2.0 mg/kg) は 1-5-HTP を併用投与しても攻撃行動回数に影響を及ぼさなかった (4.2.1.1-1、4.2.1.2-2)。

ラット背側中脳中心灰白質の電気刺激モデルを用いて、逃避行動を惹起する周波数 (閾値) に対する本薬 (0.5 ~ 16 mg/kg, i.p.) CIT (0.9 ~ 16 mg/kg, i.p.) R-CIT (1.0 ~ 32 mg/kg, i.p.) パロキセチン (1.1 ~ 18 mg/kg, i.p.) フルオキセチン (4.5 ~ 18 mg/kg) アルプラゾラム (0.16 ~ 0.63 mg/kg, i.p.) 及びヨヒンビン (2.3 ~ 9.1 mg/kg, i.p.) の作用を検討した結果、本薬、CIT、パロキセチン、フルオキセチン及びアルプラゾラムは逃避行動を惹起する閾値を上昇させ、その ED₅₀ (mg/kg) はそれぞれ 3.1、6.6、2.9、13.6 及び 0.3 であった。一方、R-CIT の ED₅₀ は 34 mg/kg 超であり、ヨヒンビンは閾値を低下させた (4.2.1.2-3)。

マウス明暗箱探索モデルにおける探索行動 (明箱への crossing 回数) に対する本薬、CIT (いずれも 0.13 ~ 2.0 mg/kg, s.c.) 及び R-CIT (2.0 mg/kg, s.c.) の影響を検討した結果、本薬 0.49 mg/kg 以上において溶媒投与群と比較して探索行動は有意に増加した。一方、CIT は 2.0 mg/kg で探索行動の増加傾向が認められたが、溶媒投与と比較し有意な増加は認められず、R-CIT は探索行動に影響を及ぼさなかった (4.2.1.1-2)。

ラットの睡眠構築に及ぼす影響

ラットの睡眠構築に対する本薬 (1.0 ~ 2.0 mg/kg, i.p.) パロキセチン (1.1 ~ 2.2 mg/kg, i.p.) ベンラファキシン (20 ~ 40 mg/kg, i.p.) デュロキセチン (3.9 ~ 7.7 mg/kg, i.p.) 及び NE 取り込み阻害薬であるレボキセチン (5 ~ 20 mg/kg, i.p.) の作用を検討した結果、本薬では 1.0 mg/kg で深い徐波睡眠期の増加、2.0 mg/kg で浅い徐波睡眠期の増加が認められた。パロキセチンでは 2.2 mg/kg で浅い徐波睡眠期の増加傾向及び逆説睡眠期の減少が認められ、ベンラファキシン、デュロキセチン及びレボキセチンでは覚醒期の増加、深い徐波睡眠期の減少、浅い徐波睡眠期の減少及び逆説睡眠期の減少が認められた (4.2.1.2-5)。

ラット記憶学習能に及ぼす影響

Morris 水迷路で訓練したラットを用いて、プラットホームに到達した動物数、プラットホーム到達までの時間、遊泳距離、遊泳速度及び sidewall factor (装置の側壁から 5 cm 以内の距離に滞在した時間) に対する CIT (0.016 ~ 3.9 mg/kg, s.c.) の作用を検討したが、いずれの項目についても影響は認められなかった (4.2.1.2-6)。

2) 代謝物の薬理作用

In vitro 試験

ラット脳シナプトソームを用いて、本薬、代謝物である S-DCT (デスメチルシタロプラム、シュウ酸塩) 及び S-DDCT (ジデスメチルシタロプラム、フマル酸塩) のモノアミン取り込みに対する阻害作用を検討した結果、³H]-5-HT、³H]-NE 及び ³H]-DA 取り込み阻害作用の IC₅₀ (nM) は、本薬でそれぞれ 2.1、2500 及び 65000、S-DCT でそれぞれ 9.9、1500 及び 34000、S-DDCT でそれぞれ 40、2500

及び 23000 であった (4.2.1.1-6、4.2.1.1-7、4.2.1.1-12)。

in vitro 受容体結合試験において、ラット脳由来の各種受容体に対する DCT 及び DDCT (いずれもラセミ体) の阻害作用を検討した結果、ヒスタミン H_1 受容体、ムスカリン M_1 受容体、セロトニン 5-HT_{2c} 受容体、 σ_1 及び σ_2 受容体、L 型 Ca チャネル及び Na チャネル (site 2) に対する IC₅₀ は、DCT 及び DDCT でそれぞれ 880 以上及び 1000 nM 以上であり、これらの受容体に対する結合親和性は低いと考えられている (4.2.1.1-17)。

In vivo 試験 (4.2.1.1-7、4.2.1.1-12)

マウスに本薬、S-DCT (フマル酸塩) 及び S-DDCT (フマル酸塩) (いずれも s.c.) を投与し、その後 1-5-HTP (100 mg/kg、s.c.) を投与することにより誘発される異常行動 (head weaving、振戦及び後肢外転) に対する作用を検討した結果、S-DCT は 1-5-HTP による行動を増強させたが、ED₅₀ (mg/kg) とその 95 %信頼区間は 25 [18, 35] であり、本薬 (0.55 [0.45, 0.65]) と比較して 45 倍弱かった。また、S-DDCT の ED₅₀ は、29 mg/kg 超であった。

マウスに本薬及び S-DCT (いずれも s.c.) を投与し、その後アポモルヒネ (10 mg/kg、i.p.) を投与することにより誘発される嘔み付き行動の回数に対する作用を検討した結果、嘔み付き行動回数増強作用の ED₅₀ はそれぞれ 31 及び 29 mg/kg 超であった。

3) 光学異性体 (R-CIT) の薬理作用

R-CIT の動物モデルにおける本薬の作用に及ぼす影響

ラットを用いて、本薬 (2.0 mg/kg、s.c.) による脳内 5-HT 濃度の上昇作用に対する R-CIT (3.9 及び 7.8 mg/kg、s.c.) の作用を検討した結果、本薬による脳内 5-HT 濃度の上昇は、R-CIT の用量の増加に伴って減弱した (4.2.1.1-13)。

マウスを用いて、本薬 (0.24 ~ 2.0 mg/kg、s.c.) による 1-5-HTP 誘発行動の増強作用に対する R-CIT (0.24 ~ 7.8 mg/kg、s.c.) の作用を検討した結果、本薬による 1-5-HTP 誘発行動の増強作用は R-CIT の用量の増加に伴って減弱した (4.2.1.2-7、4.2.1.2-8、4.2.1.2-9)。

ラット慢性緩和ストレスモデル³⁾を用いて、本薬 (3.9 mg/kg/日、i.p.) の反復投与によるショ糖溶液摂取量の回復作用に対する R-CIT (7.8 mg/kg/日、i.p.) の作用を検討した結果、本薬によるショ糖溶液摂取量の回復作用は、R-CIT との併用により消失した。なお、R-CIT (7.8 mg/kg/日、i.p.) 単独では、ショ糖溶液摂取量に影響を及ぼさなかった (4.2.1.1-4)。

ラットを用いて、本薬 (0.24 mg/kg、s.c.) による電撃誘発超音域発鳴時間の短縮作用に対する R-CIT (0.48 mg/kg、s.c.) の作用を検討した結果、本薬による発鳴時間の短縮作用は、R-CIT との併用により減弱した (4.2.1.2-9、4.2.1.2-10)。

電撃刺激により恐怖条件付けしたラットを用いて、本薬 (2.0 mg/kg、i.p.) による探索行動距離の延長作用に対する R-CIT (7.8 mg/kg、i.p.) の作用を検討した結果、本薬による探索行動距離の延長作用は、R-CIT との併用により減弱した (4.2.1.2-1、4.2.1.2-9)。

R-CIT による本薬の作用減弱の機序に関する試験

ヒト SERT を発現させた細胞の膜画分を用いて、SERT と [³H]標識体 (本薬) の複合体の解離に対する R-CIT の阻害作用について検討した結果、R-CIT の濃度に依存して複合体の解離が阻害され、その EC₅₀ は 19.4 ± 2.3 μ M であり、本薬 (3.6 μ M) と比較して高値を示したことから、R-CIT は SERT のアロステリック結合部位に対する結合能を有するものの、本薬と比較して親和性は低いものと考えられている。また、本薬、R-CIT とともに SERT と [³H]標識体 (本薬) の複合体の半減期を延長させたが、本薬と比較して R-CIT 添加時に複合体の半減期の延長作用が弱かったことから、複合体の解離速度は、R-CIT では本薬と比較して速いものと考えられている (参考 4.2.1.1-9、4.2.1.1-10)。

ヒト SERT を発現させたアフリカツメガエルの卵母細胞を用いて、5-HT (10 μ M) 添加による内向き電流に対する本薬 (0.15 μ M) 及び R-CIT (0.45 及び 5 μ M) の作用を検討した結果、内向き電流は本薬により 30 %、R-CIT によりそれぞれ 80 及び 54 %まで抑制された。また、本薬による内向き電流の抑制作用は、R-CIT の併用により影響されなかった。さらに、本薬 (0.15 μ M) により抑制された内向き電流は、wash out の回数の増加に伴い回復し、R-CIT (5 μ M) 単独により抑制された内向き電流は、1 回の wash out により著明に回復した。また、本薬及び R-CIT の同時添加により、5-HT 誘発内向き電流は本薬単独添加時とほぼ同程度まで抑制されたが、wash out に伴う内向き電流の回復は、本薬単独添加時よりも R-CIT 同時添加時で速かったことから、R-CIT 存在下で形成された SERT と本薬の複合体は、R-CIT 非存在下での複合体よりも解離が速くなるものと考えられている (4.2.1.2-8)。

(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、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を検討した試験(4.2.1.3-7) 以外の試験については、安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 902 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知) が発出される以前に、GLP 非準拠で実施された試験であった。機構は、本薬の開発時期等も考慮し、GLP 非準拠の試験ではあるものの、参考として評価することは可能と判断した。なお、一般薬理試験 (参考 4.2.1.3-1) は本薬を用いて実施されておらず、ラセミ体である CIT を用いた試験成績のみが提出されている。

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響 (参考 4.2.1.3-1)

マウスに CIT (2.4 ~ 80 mg/kg、p.o.) を投与したとき、80 mg/kg 群において一過性の挙尾反応様行動が認められた。

2) 中枢神経系に及ぼす影響 (参考 4.2.1.3-1)

マウスに CIT (2.4 ~ 80 mg/kg、p.o.) を投与し、自発運動量に対する作用を検討した結果、80 mg/kg 群で軽微な運動量の減少が認められた。

マウスに CIT (2.4 ~ 80 mg/kg、p.o.) を投与し、ヘキソバルビタール誘発麻酔に対する作用を検討した結果、24 mg/kg 以上の群で麻酔時間の延長が認められた。

マウスに CIT (2.4 ~ 80 mg/kg、p.o.) を投与し、ペンテトラゾール誘発痙攣に対する作用を検討した結果、80 mg/kg 群で強直性伸展及び死亡の頻度が増加した。

マウスに CIT (2.4 ~ 80 mg/kg、p.o.) を投与し、抗痙攣作用を検討した結果、ペンテトラゾール誘発痙攣に対しては影響を及ぼさなかったが、最大電撃痙攣については、24 mg/kg 以上の群で死亡頻度が増加した。

マウス又はラットに CIT (2.4 ~ 80 mg/kg、p.o.) を投与し、鎮痛作用を検討した結果、80 mg/kg 群で酢酸ライジングに対してライジング数の減少、圧刺激法 (Randall-Selitto 法) による刺激閾値の低下が認められた。

マウスに CIT (2.4 ~ 80 mg/kg、p.o.) を投与し、正常体温及びレセルピン誘発体温低下並びに筋弛緩作用及び運動協調性に対する作用を検討した結果、影響は認められなかった。

マウスに CIT (2.4 ~ 80 mg/kg、p.o.) を投与し、トレモリン誘発症状に対する作用を検討した結果、8 mg/kg 以上の群で流涙の抑制、24 mg/kg 群で流涎の抑制、24 mg/kg 以上の群で振戦の抑制が認められた。

ネコに CIT (0.24 ~ 2.4 mg/kg、i.v.) を投与し、脊髄反射に対する作用を検討した結果、影響は認められなかった。

ウサギに CIT (2.4~24 mg/kg、p.o.) を投与したとき、いずれの用量においても脳波覚醒反応への影響は認められなかったが、自発脳波については、24 mg/kg 群で覚醒期の増加傾向及び速波睡眠期の消失が認められた。

3) 心血管系に及ぼす影響

摘出モルモット Langendorff 灌流心臓標本

モルモットの摘出 Langendorff 灌流心臓標本における本薬 (0.5~2.5 μ M) の作用を検討した結果、0.5 μ M 以上で LVP の低下、1.0 μ M 以上で PQ 間隔の延長及び dLVP/dt_{max} の低下、2.5 μ M で QT 間隔及び ST 間隔の延長が認められた (参考 4.2.1.3-2)。

モルモットの摘出 Langendorff 灌流心臓標本における S-DDCT 及び R-DDCT (いずれもフマル酸塩、0.4~2.5 μ M) の作用を検討した結果、S-DDCT は 1 μ M 以上で dLVP/dt_{max} の低下、2.5 μ M で PQ 間隔の延長及び LVP の低下が認められ、R-DDCT は 1 μ M 以上で PQ 間隔の延長、2.5 μ M で QT 間隔及び ST 間隔の延長並びに LVP 及び dLVP/dt_{max} の低下が認められた (参考 4.2.1.3-4)。

I_{Kr} 電流、I_{Na} 電流及び L 型 Ca チャネル電流に及ぼす影響 (参考 4.2.1.3-5、参考 4.2.1.3-6)

hERG 又はヒト SCN5A を発現させた培養細胞並びにモルモット心筋細胞を用いて、本薬、CIT 及び R-CIT の I_{Kr} 電流、I_{Na} 電流及び L 型 Ca チャネル電流に対する阻害作用を検討した結果、IC₅₀ は本薬でそれぞれ 3.7、150 及び 58.96 μ M、CIT でそれぞれ 4.9、160 及び 74.71 μ M であり、R-CIT での I_{Kr} 電流及び I_{Na} 電流に対する IC₅₀ は、それぞれ 8.7 及び 140 μ M であった。また、DCT (塩酸塩) 及び DDCT (酒石酸塩) の I_{Kr} 電流に対する IC₅₀ はそれぞれ 20 及び 29 μ M、I_{Na} 電流に対する IC₅₀ はいずれも 30 μ M 超であった。

覚醒イヌの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (4.2.1.3-7)

覚醒イヌに本薬 (1~6 mg/kg、i.v.) を持続投与し、血圧、心拍数及び心電図に対する作用を検討した結果、3 mg/kg 以上で軽度の鎮静症状が認められ、心電図では胸部単極誘導 (CV₅RL) において、凸状 ST セグメントが認められた。また、本薬はいずれの用量においても血圧に対して影響を及ぼさず、6 mg/kg で心拍数の軽度の減少が認められた。

ラット反復投与毒性試験において心筋炎が発症した機序の解明

ラットの摘出 Langendorff 灌流心臓標本における本薬 (0.78~78.13 μ M) 及び S-DCT (0.72~72.80 μ M) の作用を検討した結果、本薬では 3.91 μ M 以上、S-DCT では 21.60 μ M 以上で濃度の増加に伴って冠灌流量を減少させ、EC₁₀⁶⁾ 及び EC₂₀⁷⁾ は本薬でそれぞれ 3.40 及び 5.60 μ M、S-DCT でそれぞれ 12.01 及び 23.85 μ M であった。また、本薬 (20 μ M) 又は CIT (40 μ M) の灌流開始 40 分後の冠灌流量は、前値と比較してそれぞれ 40.8 ± 11.2 及び 40.4 ± 9.9 % (平均値 ± 標準誤差) の低下が認められた (参考 4.2.1.3-8)。

フェンタニルクエン酸塩及びミダゾラム麻酔下のラットに、本薬 (4 mg/kg/30 min、i.v.) 又は CIT (8 mg/kg/30 min、i.v.) を持続投与し、血圧及び心拍数に対する作用を検討した結果、本薬及び CIT ともに一過性の血圧低下及び心拍数減少が認められた。なお、本薬及び CIT 投与によりそれぞれ 11/21 例及び 13/20 例で死亡が認められたが、この要因として麻酔に用いたフェンタニルクエン酸塩による呼吸抑制作用が本薬及び CIT により増強されたためと考えられている (参考 4.2.1.3-9)。

ウレタン麻酔下ラットに本薬 (30 mg/kg/30 min、i.v.) 及び CIT (50 mg/kg/30 min、i.v.) を持続投与し、心電図に対する作用を検討した結果、いずれにおいても時間経過とともに ST 電位が下降し、投与終了時点で最大の変化を示した (参考 4.2.1.3-10)。

⁶⁾ 冠灌流量を 10%低下させる濃度。

⁷⁾ 冠灌流量を 20%低下させる濃度。

4) 呼吸系に及ぼす影響

覚醒イヌに本薬 (1~6 mg/kg、i.v.) を持続投与し、呼吸系に対する作用を検討した結果、呼吸数に及ぼす影響は認められず、すべての用量において軽度の CO₂ 分圧の上昇、O₂ 分圧、ヘモグロビン酸素飽和度及び血液 pH の低下が認められた (4.2.1.3-7)。

5) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響 (参考 4.2.1.3-1)

CIT (0.1~100 µM) の各種摘出平滑筋に対する作用を検討した結果、モルモット摘出回腸では 1 µM 以上でヒスタミンによる収縮の抑制、10 µM 以上でアセチルコリンによる収縮の抑制が認められ、ラット (非妊娠及び妊娠) 摘出子宮では 100 µM で自動運動の抑制及び停止、オキシトシンによる収縮の抑制、ラット摘出輸精管では 100 µM で NE による収縮の抑制が認められた。

マウスに CIT (2.4~80 mg/kg、p.o.) を投与し、瞳孔径に対する作用を検討したとき、いずれの用量においても影響は認められなかった。

6) 消化器系に及ぼす影響 (参考 4.2.1.3-1)

CIT (0.1~100 µM) の各種摘出消化管に対する作用を検討した結果、ウサギ摘出回腸では 10 µM で自動運動の軽度抑制、100 µM で自動運動の停止が認められ、ラット摘出胃条片では 100 µM で 5-HT による収縮筋緊張の増加及び最大収縮までの時間の遅延が認められた。

マウスに CIT (2.4~80 mg/kg、p.o.) を投与したとき、いずれの用量においてもマウスの胃排泄能への影響は認められなかったが、80 mg/kg で小腸炭末輸送能の亢進が認められた。

ウサギに CIT (0.024~8 mg/kg、i.v.) を投与したとき、0.08 mg/kg 以上で胃運動亢進が認められ、8 mg/kg 群では 2/5 例が死亡し、生存例では腸管運動の亢進、胃運動の抑制又は亢進が認められた。

その他、CIT (0.8~24 mg/kg、十二指腸内投与) によるラット胃液分泌への影響、CIT (0.08~8 mg/kg、i.v.) によるラットの胆汁分泌及びウサギの唾液分泌への影響を検討したが、いずれについても本薬の影響は認められなかった。

7) 水及び電解質代謝に及ぼす影響 (参考 4.2.1.3-1)

ラットに CIT (2.4~80 mg/kg、p.o.) を投与したとき、24 mg/kg 以上で尿量、尿中電解質 (Na⁺及び Cl⁻) 排泄量及び Na⁺/K⁺比の上昇が認められた。

8) 血液凝固系に及ぼす影響 (参考 4.2.1.3-1)

ウサギ血小板凝集 (コラーゲン凝集及び ADP 凝集) に対する CIT (1~100 µM) の作用を検討した結果、100 µM でコラーゲンによる血小板凝集を阻害した。

ウサギ赤血球に対する CIT (0.0016~1.6 w/v%) の作用を検討した結果、0.016、0.16 及び 1.6 w/v% でそれぞれ 14.4、97.8 及び 70.2 %の溶血が認められた。なお、CIT (2.4~80 mg/kg、p.o.) はラットの血液凝固時間 (PT 及び APTT) に影響を及ぼさなかった。

9) その他 (参考 4.2.1.3-1)

ラットカラゲニン浮腫に対する CIT (0.8~80 mg/kg、p.o.) の作用を検討した結果、80 mg/kg において浮腫の抑制が認められた。

モルモットに CIT (0.4~1.6 w/v%) を点眼投与し、局所麻酔作用を検討した結果、0.8 w/v%以上で角膜反射の消失が認められた。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は、ラセミ体である CIT を用いた試験成績のみが提出されている。

1) MAO 阻害薬との相互作用

マウス I-5-HTP 誘発行動に及ぼす影響 (4.2.1.4-1、4.2.1.4-2)

マウスに CIT 及び MAO 阻害薬（モクロベミド（可逆的 MAO-A 阻害薬）及びニアラミド（非選択的 MAO 阻害薬））を単独又は併用投与し、その後 1-5-HTP（100 mg/kg、s.c.）により誘発される異常行動に対する影響を検討した結果、CIT（0.13～4 mg/kg、s.c.）、ニアラミド（1.25～40 mg/kg、s.c.）及びモクロベミド（0.04～0.63 mg/kg、s.c.）の単独投与により異常行動（head twitch、head weaving、振戦及び後肢外転）が認められ、CIT とモクロベミド又はニアラミドとの併用により 1-5-HTP による異常行動は増強した。

体温に及ぼす影響（参考 4.2.1.4-3）

ウサギに MAO 阻害薬である S231（5 mg/kg）を 3 日間筋肉内投与し、4 日目に S231（5 mg/kg、i.v.）を投与した 1 時間後に CIT（0.03～0.25 mg/kg、i.v.）を投与し、体温に対する作用を検討した結果、S231 単独では体温への影響は認められなかったが、CIT 0.06 mg/kg 以上で体温上昇が認められ、0.13 mg/kg 以上では死亡例も認められた。また、CIT（0.13 mg/kg、i.v.）による体温上昇及び死亡は、5-HT 合成酵素（トリプトファンヒドロキシラーゼ）の阻害剤である p-chlorophenylalanine（PCPA、100 mg/kg/日、s.c.）の前処置により抑制された。

イヌにニアラミド（75 mg/kg、p.o.）を 4 日間隔で 2 回投与した後、CIT（0.25～2.0 mg/kg、p.o.）の体温に対する作用を検討した結果、1.0 mg/kg 以上で直腸温の上昇が認められた。

2) オピオイド受容体作動薬との相互作用

マウスに CIT（2.0 mg/kg、i.p.）及びモルヒネ（0.56～8.9 mg/kg、i.p.）をそれぞれ単独又は併用投与し、電気刺激による痛覚閾値（鳴声を発した最低電流値）に対する作用を検討した結果、CIT 単独では痛覚閾値に対する影響を及ぼさなかった。モルヒネ単独投与時では 4.4 mg/kg 以上で痛覚閾値が上昇し、CIT の併用により痛覚閾値がさらに上昇した（参考 4.2.1.4-4）。

ラットに CIT（2～32 mg/kg、s.c.）及びモルヒネ（1.1～8.9 mg/kg、s.c.又は 0.9～27 µg、クモ膜下投与）をそれぞれ単独又は併用投与し、ホットプレート法による痛覚閾値に対する作用を検討した結果、CIT 単独では痛覚閾値に対する影響を及ぼさなかった。モルヒネ（s.c.）による痛覚閾値の上昇作用は 8 mg/kg 以上の CIT の併用により増強したが、クモ膜下投与によるモルヒネの痛覚閾値の上昇作用は CIT の併用により増強されなかった（参考 4.2.1.4-4）。

ラットに CIT（2.0～8.1 mg/kg、s.c.）並びにモルヒネ、ペチジン、メサドン、ケトベミドン及びケトガン^{®8)}をそれぞれ単独又は併用投与し、ホットプレート法による痛覚閾値に対する作用を検討した結果、2.0 mg/kg 以上の CIT の併用により、各オピオイド受容体作動薬による痛覚閾値の上昇が増強された（参考 4.2.1.4-5）。

3) ハロペリドールとの相互作用（参考 4.2.1.4-6）

ラット脳内 DA 代謝物量に及ぼす影響

ラットに CIT⁹⁾（2.3～7.8 mg/kg、p.o.）及びハロペリドール（0.1 mg/kg、p.o.）を投与し、線条体における DA の代謝物であるホモバニリン酸（HVA）及び 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸（DOPAC）量を測定した結果、CIT 又はハロペリドール単独では HVA 及び DOPAC 量に影響は認められなかったが、併用により HVA 及び DOPAC 量が増加した。

ラットカタレプシー反応に及ぼす影響

ラットに CIT⁹⁾（23 mg/kg、p.o.）を投与し、ハロペリドール（0.3 mg/kg、i.p.）誘発によるカタレプシー反応に対する CIT の作用を検討した結果、CIT 単独ではカタレプシー反応は認められず、ハロペリドールによるカタレプシー反応は CIT の併用により増強した。

⁸⁾ ケトベミドンと *N,N*-dimethyl-3,3-diphenyl-1-methylallylamine を 1 : 5 の割合で含有する配合剤。

⁹⁾ CIT のシュウ酸塩が用いられている。

ラットのアポモルヒネ誘発常同行動に及ぼす影響

ラットに CIT⁹⁾ (23 mg/kg、p.o.) を投与し、アポモルヒネ (1 mg/kg、s.c.) 誘発常同行動に対するハロペリドール (0.06 ~ 0.45 mg/kg、p.o.) による阻害作用への作用について検討した結果、CIT との併用によりハロペリドールによるアポモルヒネ誘発常同行動の阻害作用が増強した。

4) アンフェタミンとの相互作用 (参考 4.2.1.4-7)

ラットに CIT (32 mg/kg/日) を 13 日間混餌投与し、アンフェタミン (0.73 mg/kg、s.c.) による運動量の増加に対する作用を検討した結果、CIT によりアンフェタミンによる運動量の増加作用は増強された。

ラットに CIT (32 mg/kg/日) を 13 日間混餌投与した後にアンフェタミン (0.73 mg/kg、s.c.) を投与し、線条体、辺縁系前脳及び脳皮質におけるアンフェタミン含量を測定した結果、CIT の投与により陰性対照群と比較して、脳内各部位でのアンフェタミン含量は高値を示した。

< 審査の概略 >

(1) 本薬と他の SSRI との比較について

機構は、本薬の有効性及び安全性について他の SSRI と比較するとともに、各薬剤の薬理学的プロファイルの差異を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬と他の SSRI (セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン及びフルオキセチン) について、各モノアミン取り込み阻害作用について比較した結果は下表のとおりであり、本薬は NE 又は DA 取り込み阻害作用と比較して 5-HT 取り込み阻害作用の選択性が最も高かったことを説明した。

表 各種 SSRI のモノアミン取り込み阻害作用 (IC_{50} (nM)) (4.2.1.1-6、4.2.1.1-7、4.2.1.1-8)

	5-HT	NE	DA	NE/5-HT 比	DA/5-HT 比
本薬	2.1	2500	65000	1200	31000
セルトラリン	0.19	160	48	840	250
パロキセチン	0.29	81	5100	280	18000
フルボキサミン	3.8	620	42000	160	11000
フルオキセチン	6.8	370	5000	54	740

また申請者は、SSRI の副作用の一因として 5-HT 取り込み阻害作用以外の副次的な薬理作用が考えられ、NE 取り込み阻害作用は低血圧、頻脈、振戦及び睡眠障害等、DA 取り込み阻害作用は鎮静、悪心及び低血圧等、5-HT_{2c} 受容体阻害作用は体重増加等、 α_1 受容体阻害作用は起立性低血圧、反射性頻脈及びめまい等、M₁ 受容体阻害作用は口渇、便秘、排尿障害及び記憶障害等、H₁ 受容体阻害作用は眠気等の副作用に関与するとされていること (尾鷲登志美ら, *臨床精神医学*, 34: 1367-1376, 2005、竹内尚子, *Geriatr Med*, 43: 1577-1583, 2005、Mayers AG et al, *Hum Psychopharmacol*, 20: 533-559, 2005) を説明し、各種受容体への結合能の K_i 値及び 1 日最大臨床用量を投与した際の C_{max} は下表のとおりであり、本薬では各種受容体への結合能の K_i 値は、5-HT 取り込み阻害作用の IC_{50} と比較して 500 倍以上高く、1 日最大臨床用量を投与した際の C_{max} と比較した結果、いずれの受容体の IC_{50} 及び K_i 値に対しても乖離が認められたことから、他の SSRI と比較して、これらの作用に起因する副作用が発現する可能性は低いと考えられることを説明した。

表 各種 SSRI 投与時の血中濃度とモノアミン取り込み阻害作用及び受容体結合能 (nM)

	ヒトにおける最大用量 投与時の血中濃度		モノアミン取り込み 阻害作用 ^{a)} (IC ₅₀)			受容体結合能 ^{b)} (K _i 値)			
	投与量	C _{max}	5-HT	NE	DA	5-HT _{2C}	α ₁	M ₁	H ₁
本薬	20 mg	332 ^{c)}	2.1	2500	65000	2531	3870	1242	1973
セルトラリン	100 mg	228 ^{d)}	0.19	160	48	2298	188	427	6578
パロキセチン	40 mg	361 ^{d)}	0.29	81	5100	9034	2741	72	23740
フルボキサミン	150 mg	165 ^{e)}	3.8	620	42000	5786	1288	31200	29250
フルオキセチン	NT	NT ^{f)}	6.8	370	5000	72	3171	702	1548

a) 4.2.1.1-6、4.2.1.1-7、4.2.1.1-8

b) Owens MJ et al, *Biol Psychiatry*, 50: 345-350, 2001c) 日本人健康成人 (CYP2C19 PM) に本剤 10 mg を 1 日 1 回 21 日間反復投与したときの C_{max} を 2 倍した値

d) 添付文書より算出

e) 石郷岡純ら, *臨床評価*, 21: 441-490, 1993

f) 国内未承認のため、ヒトでの血中濃度は算出せず

以上を踏まえ申請者は、本薬は他の SSRI と同様の有効性が期待でき、安全性については、本薬は 5-HT 以外の各種受容体への薬理作用による副作用が、他の SSRI と比較し少ない可能性が考えられることから、服薬コンプライアンスを良好に保つことにより、高い治療効果の発現に寄与し得ると考えることを説明した。

機構は、本剤の薬理学的特性については現在得られている知見をもとに適切な考察がなされていると考えるが、本剤と他の SSRI との薬理学的なプロファイルの相違が、どの程度臨床的な有効性及び安全性に寄与しているかについては、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(2) CIT で実施された一般薬理試験成績を用いて考察することの適切性について

機構は、本薬の一般症状及び行動への影響並びに中枢神経系への影響について、本薬ではなくラセミ体である CIT を用いて検討していることの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、一般薬理試験 (一般症状及び行動に及ぼす影響並びに中枢神経系への影響) において CIT の単回投与で認められた事象 (マウス: 最大電撃及びペンテトラゾール誘発痙攣の増強、挙尾反応様行動、自発運動量の減少、鎮痛作用、ウサギ: 脳波への影響、ラット: 鎮痛作用) は、他の SSRI での所見 (Rizwan AN et al, *Pol J Pharmacol*, 55: 965-971, 2003、パキシル[®]錠承認申請資料概要、Singh VP et al, *Brain Res*, 915: 218-226, 2001、Singh VP et al, *Pharmacology*, 69: 115-122, 2003) 等を踏まえると、いずれも脳内 5-HT 濃度の上昇により生じると考えられることを説明し、ラット脳シナプトソームにおける本薬、CIT 及び R-CIT の 5-HT 取り込み阻害作用の IC₅₀ は、それぞれ 2.1、3.9 及び 275 nM であったことから (4.2.1.1-6) CIT の活性本体は本薬であり、CIT 投与により認められた事象はいずれも本薬の 5-HT 再取り込み阻害作用に基づくものと考えられることから、CIT を用いて本薬の中枢神経への影響を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、R-CIT の存在比が本薬の 2 倍以上になると、本薬の作用が減弱する可能性が示唆されていること (「(2) 副次的薬理試験、3) 光学異性体 (R-CIT) の薬理作用」の項参照) ラット反復投与毒性試験 (4.2.3.7.3-2、4.2.3.2-37、4.2.3.2-38) において、CIT を反復投与した際の R-CIT の血中濃度は本薬の約 3~4 倍と高値であったことから、CIT を用いて検討された一般薬理試験において、本薬の影響が過小評価されている可能性がないか、CIT を投与時の本薬及び R-CIT の血中濃度を踏まえた上で説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CIT を用いた一般薬理試験において、一般症状及び行動に及ぼす影響並びに中枢神経系への影響は、マウス、ラット、ウサギ及びネコを用いて単回投与により検討しており、マウス、ウサギ及びネコに CIT を単回投与したときの血中 R-CIT 濃度を測定した試験成績はないが、CIT 反復投与時に R-CIT の濃度比の増加が認められたラットの毒性試験 (4.2.3.7.3-2、4.2.3.2-37、4.2.3.2-38) にお

る投与 1 日目の本薬及び R-CIT の $C_{\max}$ は下表のとおりであり、一般薬理試験での用量範囲 (2.4 ~ 80 mg/kg) の CIT を投与したときの R-CIT の $C_{\max}$ は本薬の $C_{\max}$ と比較して 1.2 ~ 1.3 倍であること、またラットに CIT (10 ~ 100 mg/kg、s.c.) を単回投与した際の投与 1 時間後の R-CIT/本薬の濃度比は、いずれも 1.1 であったとの報告 (Kugelberg FC et al, *Chirality*, 15: 622-629, 2003) があることから、一般薬理試験で用いた CIT の用量範囲の単回投与では、本薬の作用が R-CIT で阻害される可能性は低いと考えることを説明し、本薬の作用を適切に評価できていると考えることを説明した。

表 CIT を用いたラット反復投与試験における雄性ラットの投与 1 日目の本薬及び R-CIT の血中濃度

投与期間	投与量 (mg/kg/日)	$C_{\max}$ (ng/mL)		R-CIT/本薬比
		本薬	R-CIT	
60 日間 (4.2.3.7.3-2)	80	565	672	1.2
	120	602	799	1.3
4 週間 (4.2.3.2-37)	20	190	247	1.3
	60	545	651	1.2
13 週間 (4.2.3.2-38)	5	6	7	1.2
	60	289	345	1.2

機構は、ラット以外の動物における本薬及び R-CIT の濃度比が不明であるため、主にマウスで認められた中枢神経系に対する本薬の作用に、どの程度 R-CIT が影響を及ぼしているかは明確になっていないが、ラットでの反復投与と毒性試験における投与 1 日目のデータでは本薬と R-CIT の血中濃度比が本薬の 1.1 ~ 1.3 倍程度という結果が得られていることを踏まえると、単回投与で実施された一般薬理試験の結果に、R-CIT が大きな影響を及ぼしている可能性は低いと考え、CIT を用いた一般薬理試験を用いて本薬の作用を考察することに大きな問題はないと考える。

一方で、CIT を反復投与して実施された毒性試験等においては、R-CIT の本薬に対する存在比の増加により本薬の作用が減弱し、本薬の影響が過小評価されている可能性があるが、本薬の薬理学的プロファイル自体は明らかになっており、これら薬理学的プロファイルから想定される本薬のヒトでの影響については、臨床試験成績も十分に精査して判断する必要があると考える。

() 薬物動態試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本薬を用いたラット及びイヌにおける吸収に関する試験成績並びに CIT を用いたマウス、ラット及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄の試験成績が提出された。生体試料中未変化体及び代謝物 (DCT 及び DDCT) 濃度は、薄層クロマトグラフィー (TLC) -蛍光カップリング法、TLC-蛍光スキャン法、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) -蛍光法、光学分割 HPLC-蛍光法又は光学分割高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いてバリデートされた方法で測定された (定量下限は、未変化体: 1 ~ 20 ng/mL、DCT 及び DDCT: 1 ~ 40 ng/mL)。¹⁴C 標識体 (CIT) を用いた試験における生体試料中放射能は、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: ブランク試料における測定値の 2 倍)。特に記載のない限り、本薬及び CIT の投与量は遊離塩基量として示されており、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

1) 本薬投与時の薬物動態

雌雄ラットに本薬 10 及び 40 mg/kg/日¹⁰⁾ を 13 週間又は 80 mg/kg/日¹⁰⁾ を 60 日間反復経口投与したとき、血清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、初回投与時及び反復投与の

¹⁰⁾ 120 mg/kg 群も設定されたが、死亡例が認められたため、薬物動態の評価は行われていない。

最終投与時ともに、未変化体の最高血清中濃度 ($C_{\max}$) 及び血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は雌で高値を示したが、ラットにおける薬物代謝活性の性差が要因と考えられている。また、雌雄ともに、未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC は投与量比以上に増加し、消失半減期 ($t_{1/2}$) の延長が認められたが、この要因として、吸収過程での初回通過効果の飽和又は消失過程での代謝の飽和が生じているためと推察されている。さらに、10 及び 40 mg/kg/日の反復投与時の血清中未変化体濃度 ($C_{\max}$ 及び AUC_{0-t}) は、初回投与時からの予測以上に上昇し、最終投与時 (90 日間投与後) においても定常状態に達していなかったが、41 日間投与後に認められた増加 (1.43 ~ 4.01 倍) と比較して 41 日目以降の増加は緩やかであった (最終評価時は 41 日目の 1.07 ~ 1.48 倍) ことから、より長期間反復投与した場合でも、最終投与時 (90 日間投与後) の血清中濃度から大きく上昇する可能性は低いと考えられている。なお、代謝物である S-DCT 及び S-DDCT の血清中濃度は、雌に比べて雄で高値を示し、投与量の増加に伴って $t_{1/2}$ が延長した (4.2.3.2-38、4.2.3.7.3-2)。

表 雌雄ラットに本薬を反復経口投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	性別	初回投与時				最終投与時			
		$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
10 ^{a)}	雄	20	1.0	0.78	35	59	1.0	2.36	209
	雌	63	0.5	1.49	142	251	1.0	1.94	389
40 ^{a)}	雄	293	1.0	2.17	1115	349	0.5	3.44	2125
	雌	452	1.0	3.12	1633	449	1.5	2.70	2973
80 ^{b)}	雄	936	0.5	7.84	6152	887	1.0	3.92	6113
	雌	945	1.5	10.63	7242	1072	1.5	4.64	8526

a) 13 週間反復投与、b) 60 日間反復投与

雌雄イヌに本薬 1、2 及び 4 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したとき、血清中未変化体濃度推移に性差は認められず、薬物動態パラメータは下表のとおりであった。初回投与時、反復投与の最終投与時ともに、投与量の増加に伴い、血清中未変化体濃度の $C_{\max}$ 及び AUC は投与量比以上に増加し、 $t_{1/2}$ の延長が認められ、この要因として吸収過程での初回通過効果の飽和又は消失過程での代謝の飽和が生じているためと推察されている。反復投与により血清中未変化体濃度は、初回投与時からの予測以上に上昇し、 $t_{1/2}$ は延長した。イヌでは本薬を 4 週間以上反復投与した試験は実施されていないものの、CIT 1、3、8 mg/kg/日を 26 週間反復経口投与した試験 (4.2.3.2-49) において、血漿中 CIT 濃度のトラフ (投与前) 値及び投与 2 時間後値は、投与 1、3 及び 5 ヶ月において同程度であり、上昇傾向は認められなかったことから、本薬においても 4 週間投与により定常状態に達していると考えられている。また、代謝物 S-DCT の血清中濃度についても、未変化体と同様に投与量比以上に増加した (4.2.3.2-45)。

表 雌雄イヌに本薬を 4 週間反復経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)					
		$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL) ^{a)}
初回投与時	1	28 ± 18	1.5 ± 0.58	1.6	123
	2	103 ± 30	1.2 ± 0.41	1.9 ± 0.19	369 ± 104
	4	378 ± 114	1.3 ± 0.52	3.7 ± 0.57	2042 ± 425
反復投与時	1	57 ± 26	2.2 ± 0.98	2.6 ± 0.58	368 ± 278
	2	188 ± 57	2.0 ± 0.0	3.9 ± 0.78	1630 ± 429
	4	506 ± 59	2.5 ± 1.2	6.9 ± 0.60	5781 ± 1019

a) 初回投与時は $AUC_{0-\infty}$ 、反復投与時は AUC_{0-24h}

雌雄イヌに本薬 1、3 及び 6 mg/kg を 2 時間かけて持続静脈内投与したとき、血清中未変化体濃度に性差は認められず、投与 2 時間後に $C_{\max}$ (それぞれ 97 ± 12、238 ± 62 及び 645 ± 147 ng/mL) に達し、 AUC_{0-6h} はそれぞれ 303 ± 35、909 ± 203 及び 2433 ± 363 ng·h/mL であった。また、投与量の増加に伴って $t_{1/2}$ は延長したことから (1 mg/kg 投与時では算出不能、3 及び 6 mg/kg 投与時ではそれぞれ 4.01 及び 7.07 時間)、イヌ持続静脈内投与においても、消失過程での代謝の飽和が生じているものと推察されている (4.2.1.3-7)。

2) CIT 投与時の薬物動態

雌雄マウスに CIT 24 mg/kg を単回経口投与又は静脈内投与したときの AUC_{inf} から算出した経口投与時のバイオアベイラビリティ (BA) は、53 ~ 58 %であった (参考 4.2.2.2-2)。

雌雄ラットに CIT 8 及び 32 mg/kg/日を絶食下に単回経口投与又は摂食下に 14 日間反復経口投与並びに CIT 8 mg/kg を単回静脈内投与したときの AUC_{inf} から算出した経口投与時の BA は、絶食下の雄及び雌でそれぞれ 41 ~ 47 及び 83 ~ 88 %、摂食下の雄及び雌でそれぞれ 47 ~ 75 及び 117 ~ 187 %で、雄と比較して雌で高く、摂食下では絶食下と比較して高値を示した (参考 4.2.2.2-3)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (CIT) 4 mg/kg を絶食下又は摂食下に単回経口投与したとき、血液中放射能は投与 0.83 又は 2.7 時間後に C_{max} (385.5 ± 52.4 又は 315.8 ± 55.7 ng eq./mL) を示し、5.5 又は 6.8 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 AUC_{inf} は 3.37 ± 0.82 又は 4.86 ± 0.97 μg eq. $\cdot$ h/mL であり、同用量を単回静脈内投与したときの AUC_{inf} (4.56 ± 1.17 μg eq. $\cdot$ h/mL) から算出した経口投与時の放射能の吸収率 (Fa) は 0.74 又は 1.07 であり、摂餌により吸収が遅延し、吸収率は上昇した。また、雌性ラットに ^{14}C 標識体 (CIT) 4 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血液中放射能は投与 0.83 時間後に C_{max} (505.5 ± 76.3 ng eq./mL) を示し、 $t_{1/2}$ は 5.9 時間、 AUC_{inf} は 3.95 ± 0.24 μg eq. $\cdot$ h/mL であり、雄性ラットと大きな差は認められなかった (4.2.2.2-6)。

雌性イヌに CIT 1 mg/kg を単回経口投与又は静脈内投与したときの AUC_{inf} から算出した経口投与時の BA は、29 ~ 32 %であった (参考 4.2.2.2-2)。

雌雄ヒヒに CIT 4 mg/kg を単回経口投与又は静脈内投与したときの AUC_{inf} から算出した経口投与時の BA は、31 ~ 43 %であった (参考 4.2.2.2-2)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (CIT) 4 mg/kg/日を摂食下で 21 日間反復経口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、反復投与後の血液中放射能濃度は初回投与時からの予測以上であった (4.2.2.2-6)。

表 雄性ラットに ^{14}C 標識体 (CIT) を 21 日間反復経口投与したときの血液中放射能の薬物動態パラメータ

測定日	C_{max} (ng eq./mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (μg eq. $\cdot$ h/mL)
初日	315.8 ± 55.7	2.7 ± 1.2	6.8 ± 1.1	4.38 ± 0.76
7 日目	376.9 ± 20.8	4.7 ± 2.3	8.0 ± 0.8	5.92 ± 0.43
14 日目	390.4 ± 28.8	4.0 ± 2.0	8.8 ± 1.2	5.70 ± 0.46
21 日目	491.8 ± 117.0	2.7 ± 1.2	9.7 ± 0.7	7.22 ± 0.98

(2) 分布

雄性有色マウスに ^{14}C 標識体 (CIT) 10 mg/kg を単回静脈内投与し、全身オートラジオグラフィーにより放射能分布を検討したとき、投与 1 時間後において、肺、肝臓、腎臓、ハーダー腺及び唾液腺で放射能が最も高く、次いで脾臓、膵臓、胸腺に分布し、脳、心臓、精巣、筋肉及び結合組織への放射能の分布はわずかであった。また、消化管、消化管内容物及び膀胱内にも高濃度の放射能が認められた。投与 8 時間後には脳中の放射能は消失したが、ハーダー腺、腎、膀胱及び消化管では投与 24 時間後においても高濃度の放射能が認められた (4.2.2.3-1)。

妊娠 10、14 及び 18 日の有色マウスに ^{14}C 標識体 (CIT) 10 mg/kg を単回静脈内投与又は妊娠 14 及び 18 日の有色マウスに ^{14}C 標識体 (CIT) 10 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放射能分布を検討したとき、雄と同様の分布組織以外に、眼 (網膜)、胎盤及び胎児への放射能の分布が認められた。胎児の組織中放射能は、放射能濃度は母動物と比較して低いものの、母動物と同様に眼及び肺で高く、肝臓にわずかに認められ、脳では検出されなかった。経口投与時の放射能分布では、より高濃度の放射能が消化管に認められた以外は、静脈内投与時と同様であり、妊娠時期に

よる放射能の分布の差は認められなかった（4.2.2.3-1）。

妊娠有色マウスに ^{14}C 標識体（CIT）10 mg/kg/日を妊娠 16 日から 18 日にかけて 3 日間反復経口投与し、出産直後の母動物及び新生児の全身オートラジオグラフィーにより放射能分布を検討したとき、新生児の各組織には母動物よりも高い放射能が認められ、新生児の組織への放射能分布は母動物と同様に、眼、肺、消化管、肝臓及び腎臓で高く、脳にもわずかに認められた（4.2.2.3-1）。

出産直後の哺育中有色マウスに ^{14}C 標識体（CIT）10 mg/kg を 3 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放射能分布を検討したとき、最終投与 1 時間後の乳児では、放射能はほとんど認められなかった（4.2.2.3-1）。

雄性有色ラットに ^{14}C 標識体（CIT）4 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放射能分布を検討したとき、投与 1 時間後における組織中放射能は、肝臓、副腎、肺、眼球血管膜、脾臓及び腎臓で高値を示し、その後も多くの組織において、組織中放射能濃度は血液中放射能濃度と比較して高濃度で推移したが、投与 72 時間後には色素含有組織（有色皮膚及び眼球血管膜）、肝臓、精巣、包皮腺及び下垂体を除き大部分の組織の放射能は消失した。投与 3 週間後には、有色皮膚及び眼球（眼球血管膜）のみで定量下限より高い放射能が認められ、精巣にも定量下限未満ではあるが、微量の放射能が認められた。これらの組織における放射能の $t_{1/2}$ は、眼球血管膜、眼球及び精巣でそれぞれ 41、16 及び 5.7 日であり、色素含有組織では長い $t_{1/2}$ が認められた（4.2.2.3-2）。

雄性白色ラットに ^{14}C 標識体（CIT）4 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後において、放射能は肝臓、肺、副腎及び腎臓で高値を示し、それ以外にも広範な組織において血漿中放射能濃度と比較して高い放射能が認められたが、大脳、小脳、眼球、白色脂肪及び精巣の放射能は、血漿中放射能濃度とほぼ同程度であった。その後も多くの組織において、組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度と比較して高濃度で推移したが、投与 24 時間後には、ハーダー腺、精巣及び精巣上体を除き、最高濃度の 1/10 以下にまで低下した。投与 360 時間後までには、ほとんどの組織において放射能濃度は定量下限未満となったが、肝臓及び精巣では投与 360 時間後においてもわずかな放射能の残留が認められた。血漿及び血液中放射能濃度より算出した放射能の血球移行率は、投与 1、4、12 及び 24 時間後でそれぞれ 46.1、37.2、28.1 及び 83.5 %であり、24 時間後で高値を示したが、経時的な増加が認められたのは本試験のみであったことから、偶発的なものと考えられている。また、全身オートラジオグラフィーによる検討においても、同様の分布傾向が認められた（4.2.2.2-5）。

雄性白色ラットに ^{14}C 標識体（CIT）4 mg/kg/日を 21 日間反復経口投与したとき、各回投与後 24 時間における組織中放射能濃度は、下垂体、肺、肝臓、小腸及び大腸では最終投与時までにはほぼ定常状態に達したが、他の組織では最終投与時においても放射能濃度の上昇が認められた。上昇率の最も高い組織は精巣及び動脈で、それぞれ最終投与時において初回投与時の 11 倍の放射能濃度を示し、その他の組織における放射能濃度は初回投与時の 2～4 倍であった。最終投与時の投与 1 時間後における組織/血漿中濃度比は、ほとんどの組織で単回投与時と大きく異ならなかったものの、精巣及び小腸では単回投与時と比較して高値を示した。最終投与後 24 時間以降の組織からの消失は、単回投与時に比べて緩やかで、特に皮膚、動脈及び精巣からの消失の遅延が顕著であり、最終投与 960 時間後においては、ほとんどの組織で投与 24 時間後の放射能濃度の 6 %以下まで消失したのに対し、動脈及び皮膚では投与 24 時間後の放射能濃度の 36 及び 12 %の残存が認められた。血漿及び血液中放射能濃度より算出した放射能の血球移行率は、各回投与 24 時間後では 14.3～29.0 %であった。また、最終投与後の全身オートラジオグラフィーによる検討において、下垂体、食道、肝臓、包皮腺、肺及び腎臓で高い放射能が認められたが、眼球及び中枢神経系における放射能濃度は低く、血液とほぼ同程度であった（4.2.2.2-5）。

妊娠 6 日目のラットに CIT 64 ~ 256 mg/kg/日を 10 日間反復経口投与したとき、最終投与後の胎児中未変化体、DCT 及び DDCT 濃度は、母動物の血漿中濃度と比較して高かったが、構成比は母動物の血漿と大きく異ならなかった (4.2.3.5.2-3)。

妊娠 12 日目のラットに ^{14}C 標識体 (CIT) 4 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後では、母動物の血漿中濃度と比較して、卵巣及び胎盤に約 4 倍、乳腺及び子宮に約 2 倍、胎児中にほぼ同程度の放射能が認められた。羊水中放射能は低く、母動物の血漿中放射能濃度の 17 %であった。投与 24 時間後では、いずれの組織でも投与 1 時間後の放射能濃度の 10 %未満まで低下した。また、全身オートラジオグラフィーによる検討においても同様の分布傾向が認められた (4.2.2.3-3)。

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C 標識体 (CIT) 4 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後では、母動物の血漿中濃度と比較して、卵巣に 6 倍、胎盤、乳腺及び子宮に 2 ~ 3 倍、胎児全身にほぼ同程度の放射能が認められた。その後、全身及び胎児の放射能は低下し、投与 48 時間後の羊水を除く各組織での放射能濃度は、最高濃度の 5 %未満まで低下した。羊水中での放射能濃度は投与 48 時間後においても、最高濃度の 14 %の放射能が認められたが、その放射能濃度は胎児中放射能と同程度に低かった。また、全身オートラジオグラフィーによる検討において、胎児組織中の放射能は副腎及び肝臓で高く、肺及び脳では母動物の血液よりも高い放射能が認められた (4.2.2.3-3)。

分娩後 9 日目の哺育ラットに ^{14}C 標識体 (CIT) 4 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能は投与 1 時間後に $C_{\max}$ (758 $\pm$ 40 ng eq./mL) に達し、5.6 時間の $t_{1/2}$ で消失した。乳汁中放射能濃度は、投与 12 時間後までは血漿中放射能濃度の約 2 倍高い濃度で推移したが、乳汁中放射能濃度の低下は血漿よりも速やかであった (4.2.2.3-3)。

雌雄イヌに CIT 1 ~ 8 mg/kg/日を 6 ヶ月反復経口投与したとき、最終投与後の肺、肝臓、腎臓、脳及び心臓中の未変化体濃度は、いずれの組織においても血漿中よりも高値を示し、肺及び脾臓で最も高く、次いで肝臓及び腎臓で高かった。また、DCT 及び DDCT についても同様の傾向が認められた (4.2.3.2-50)。

ラット及びイヌ血漿に S/R-CIT、S/R-DCT 及び S/R-DDCT (いずれも 100 ~ 3000 nM) を添加し、限外濾過法により *in vitro* 血漿タンパク結合率を検討したとき、エナンチオマー間及び濃度に依存した結合率の変化は認められず、ラット血漿でそれぞれ 45 ~ 64、47 ~ 64 及び 54 ~ 68 %、イヌ血漿で 55 ~ 66、47 ~ 79 及び 71 ~ 89 %であった。 (4.2.2.3-4)

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (CIT) 4 mg/kg を単回投与したとき、投与 1、4 及び 12 時間後の放射能の血漿タンパク結合率は、それぞれ 79.6、84.8 及び 88.0 %であった (4.2.2.2-5)。

(3) 代謝

雌雄ラットに本薬 10 及び 40 mg/kg/日¹⁰⁾を 13 週間又は 80 mg/kg/日¹⁰⁾を 60 日間反復経口投与したとき、血清中には未変化体のほかに S-DCT 及び S-DDCT が認められ、雌と比較して雄で高値を示した (4.2.3.2-38、4.2.3.7.3-2)。

雌雄ラットに CIT 32 mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与したとき、尿中には主に未変化体、DCT 及び DDCT が認められ、その他 N-オキサイド体及びごく微量のプロピオン酸体が検出された。糞中には主に未変化体が認められ、少量の DCT 及び DDCT が認められたが、プロピオン酸体は検出されなかった。また、検討した各組織 (脳、心臓、肝臓、肺、腎臓、脾臓及び筋肉) 中には、未変化体及び代謝物はほとんど検出されなかった (参考 4.2.3.2-25、参考 4.2.3.2-26)。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体 (CIT) 16 mg/kg を単回経口投与したとき、尿及び糞中の代謝物はエーテル開環体と思われる 2 ~ 3 種類の未同定代謝物が検出された以外は、CIT 32 mg/kg/日を反復経口投与した

ときと同様であり、DCT、DDCT、プロピオン酸体のグルクロン酸抱合体の存在が示唆されている。なお、尿及び糞中の代謝物濃度に明確な雌雄差は認められなかった（4.2.2.4-1）。

雌雄イヌに本薬 1、2 及び 4 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したとき、血清中には未変化体のほかに S-DCT 及び S-DDCT が検出された（4.2.3.2-45）。

雌雄イヌに CIT 8 mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与したとき、尿中には主に未変化体、DCT、DDCT 及び N-オキシド体が認められ、少量のプロピオン酸体も検出された。糞中には主に未変化体が認められ、胆汁中にはプロピオン酸体が多く含まれると考えられている。また、検討したほとんどの組織（心臓、肝臓、肺、腎臓及び脾臓）中において未変化体、DCT 及び DDCT が認められたが、脳には未変化体及び DCT のみが、筋肉には未変化体のみが検出された（参考 4.2.3.2-25、参考 4.2.3.2-26）。

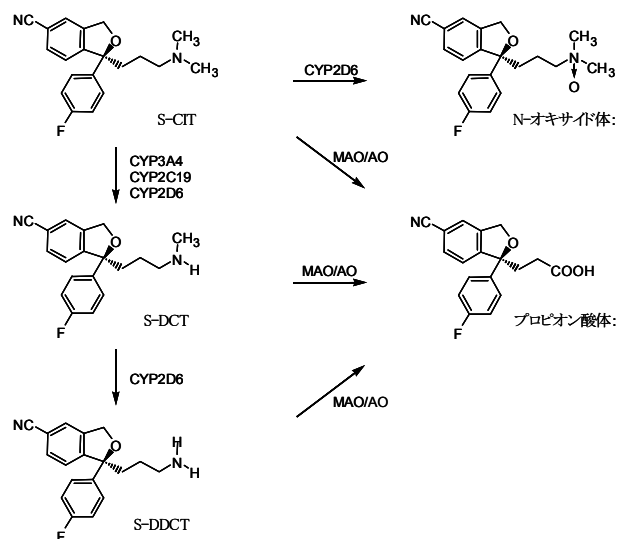


図 本薬の推定代謝経路

雄性ラットに CIT 8 mg/kg/日又は塩酸デシプラミン¹¹⁾ 9 mg/kg/日を単回及び 14 日間反復腹腔内投与したとき、単回投与時では、いずれにおいても陰性対照群と比較してエチルモルヒネ（CYP3A4 活性の指標）及びイミプラミン（CYP2C19 及び CYP1A2 活性の指標）の代謝速度の亢進が認められたが、肝比重量及び CYP 含量に変化は認められなかった。反復投与後には、いずれにおいても陰性対照群と比較して CYP 含量の増加、エチルモルヒネ代謝速度の亢進及びイミプラミン代謝速度の低下が認められた（参考 4.2.2.4-3）。なお、ラットの CIT 反復投与時にイミプラミンの代謝速度が低下した理由として、通常、薬物代謝酵素の誘導は反復投与により増強される場合が多く、薬物代謝酵素の障害では、薬物が自殺基質として不可逆的に障害を起こす場合を除き、反復投与により増強されることはないこと（加藤隆一，臨床薬物動態学 改訂第 4 版，南江堂，187-197，2009）。ラット、イヌ及びヒトにおける CIT の薬物動態の検討結果から、CIT が不可逆的に代謝障害を起こす兆候は認められていないことから、偶発的な要因によるものと考えられている。

（4）排泄

雌雄ラットに ¹⁴C 標識体（CIT）16 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに投与放射能の 41.4～43.8 %が尿中に、33.4～36.6 %が糞中に排泄された（4.2.2.4-1）。

¹¹⁾ ラットへの反復投与により肝ミクロソーム中 CYP 含量の増加が報告されている（Daniel W et al, *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 328: 83-86, 1984）。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (CIT) 4 mg/kg を絶食下又は摂食下で単回経口投与したとき、絶食時では投与 120 時間後までに投与放射能の 49.1 % が尿中に、46.3 % が糞中に排泄され、摂食時には 36.1 % が尿中に、59.1 % が糞中に排泄された。尿及び糞を合わせた総排泄率は、絶食時及び摂食時でそれぞれ 95.4 及び 95.2 % であり、食餌の影響は認められなかったものの、絶食時と比較して摂食時において糞中へ排泄される割合が大きかった。また、ラットに ^{14}C 標識体 (CIT) 4 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 120 時間後までに投与放射能の 42.9 % が尿中に、53.5 % が糞中に排泄された (4.2.2.2-5)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (CIT) 4 mg/kg/日を 21 日間反復経口投与したとき、7 日目の投与 24 時間後までの尿及び糞中への放射能の排泄率は、それぞれ累積投与放射能の 44.5 及び 47.6 % であり、その後の累積排泄率は、最終投与後まで尿及び糞ともにほぼ一定の値を示し、最終投与 120 時間後までに、総投与放射能の 48.3 % が尿中に、47.3 % が糞中に排泄された (4.2.2.2-5)。

胆管カニューレ処置をしたラットに ^{14}C 標識体 (CIT) 4 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに投与放射能の 55.9 % が胆汁中に、33.9 % が尿中に排泄され、糞中への排泄率は 5.3 % であった。また、投与 24 時間後までの胆汁を別のラットの十二指腸内に注入したとき、注入 48 時間後までの尿中には注入した放射能の 11.1 % が排泄され、胆汁中には注入した放射能の 40.9 % が再び排泄されたことから、放射能の再吸収率は 52.0 % であり、腸肝循環が起こっているものと考えられている (4.2.2.2-5)。

< 審査の概略 >

(1) 本薬の非臨床での薬物動態評価における CIT の薬物動態試験成績の利用可能性について

機構は、分布及び排泄に関する試験については、ラセミ体である CIT での検討のみであるが、本薬投与時と CIT 投与時の薬物動態を比較して説明した上で、CIT を用いて実施された試験成績をもとに、本薬の薬物動態を評価すること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、本薬は塩基性薬物であり、塩基性薬物の組織分布特性には薬物の脂溶性が大きく関与しているが、本薬のエナンチオマー及びそれらの代謝物の脂溶性は等しいと考えられること、未変化体 (S 体/R 体) S/R-DCT 及び S/R-DDCT における血漿タンパク結合率に S 体と R 体で大きな差異は認められなかったこと (4.2.2.3-4) イヌにおいて本薬又は CIT 投与時の血清中 S-CIT、S-DCT 及び S-DDCT の AUC の比率に大きな差異は認められなかったこと (4.2.3.2-45) 等を踏まえると、本薬投与後の分布特性は CIT 投与後に得られた結果と大きく異なることはないことを説明した。また申請者は、代謝について、ヒト肝ミクロソームを用いた試験において、S 体と R 体の代謝反応に関与する CYP 分子種は同様であり、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験における CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の阻害剤を用いた検討においても S 体と R 体で同程度に阻害されたことから (参考 4.2.2.4-2、「4. 臨床に関する資料、() 臨床薬理試験成績の概要」の項参照) CIT を用いた試験結果をもとに本薬の代謝について検討することは可能と考えることを説明した。さらに申請者は、排泄について、立体選択的な排泄を受ける薬物の報告がほとんどないことが知られていること (加藤隆一, *臨床薬物動態学改訂第3版*, 南江堂, 315-322, 2003) を踏まえると、CIT による試験成績は、本薬の薬物動態の評価に利用可能と考えたことを説明した。

機構は、以上について了承し、現在提出されている CIT の試験成績をもとに本薬の分布、代謝及び排泄に関する考察を行うことは可能と考える。

(2) 本薬の組織分布とヒトにおける安全性について

機構は、分布試験において放射能の消失が緩徐であった組織又は蓄積性が示唆された組織における

ヒトでの本剤の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ラットを用いた CIT の組織分布試験 (4.2.2.2-5) において、組織中放射能濃度が血漿 (血液) 中放射能濃度よりも高値を示し、単回投与時よりも反復投与時で高値を示した組織は、眼球、眼球血管膜、精巣、小腸、皮膚、動脈、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓及びハーダー腺であったが、ラット毒性試験において CIT 投与時には、皮膚、動脈及びハーダー腺を除くこれらの組織で毒性変化が認められたが、本薬投与時にはいずれの器官/組織においても毒性変化は認められなかったこと、CIT により認められた毒性変化の多くは、高用量 (80 mg/kg/日) を 13 週間経口投与した試験 (4.2.3.2-39) においてのみ認められたこと、毒性試験において毒性変化が認められていない用量 (60 mg/kg/日) における曝露量¹²⁾とヒトに CIT (40 mg/日) を投与した際の曝露量¹³⁾との乖離は、 C_{max} で 10.4 ~ 16.3 倍、AUC で 9.3 ~ 10.1 倍であることから、ヒトにおいてこれらの組織で臨床的に大きな問題が生じる可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、組織分布試験で放射能が高値を示した組織における有害事象について、国内プラセボ対照試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2) において、発現率がプラセボ群よりも本剤群で高かった事象は、下痢 (本剤群 8.3 % (36/436 例) 及びプラセボ群 7.6 % (17/225 例))、そう痒症 (本剤群 1.1 % (5/436 例) 及びプラセボ群 0.4 % (1/225 例)) 等であり、国内長期投与試験 (5.3.5.2-1) 及び高齢者長期投与試験 (5.3.5.2-2) においても、下痢 (9.8 % (9/92 例) 及び 9.1 % (2/22 例))、そう痒症 (1.1 % (1/92 例) 及び 4.5 % (1/22 例)) 等が認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、ほとんどの症例は回復していること、海外プラセボ対照試験 (参考 5.3.5.1-3、参考 5.3.5.1-4、参考 5.3.5.1-5、参考 5.3.5.1-6、参考 5.3.5.1-7 及び参考 5.3.5.1-8) において、本剤群でプラセボ群よりも発現率が高かった有害事象は、下痢 (本剤群 8.8 % (88/996 例)、プラセボ群 5.4 % (47/877 例))、霧視 (本剤群 0.9 % (9/996 例)、プラセボ群 0.7 % (6/877 例))、結膜炎 (本剤群 0.5 % (5/996 例)、プラセボ群 0.3 % (3/877 例)) 等であり、長期投与試験 (参考 5.3.5.2-3) においても下痢 (5.6 % (33/590 例))、結膜炎 (2.2 % (13/590 例))、そう痒症 (1.7 % (10/590 例)) が認められたが、国内外臨床試験で大きな差異はなかったこと、海外の市販後 (2001 年 12 月 7 日 (国際誕生日) ~ 2010 年 8 月 31 日) で主に報告された有害事象は、下痢、そう痒症、霧視等であり、国内外臨床試験で認められた有害事象と大きな差異はないと考えられたことから、分布試験で放射能の消失が緩徐であった組織又は蓄積性が示唆された組織について、ヒトにおけるこれらの組織の安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、分布試験で放射能の消失が緩徐であった組織又は蓄積性が示唆された組織におけるヒトでの安全性について、現時点で臨床的に大きな問題が生じる可能性は低いと考えるが、これらの組織におけるヒトでの安全性については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

() 毒性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本薬又は CIT 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、依存性試験及び毒性発現の機序に関する試験) が実施されている。各試験における本薬又は CIT の投与量は、遊離塩基量として示されている。

¹²⁾ C_{max} (雄: 1050 ng/mL、雌: 1645 ng/mL)、 AUC_{0-24h} (雄: 16954 ng·h/mL、雌: 18284 ng·h/mL)。

¹³⁾ 外国人健康成人に、CIT 40 mg を 1 日 1 回 21 日間反復投与したときの C_{max} (101 ng/mL) 及び AUC (1819 ng·h/mL)。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1、4.2.3.1-2、4.2.3.1-3)

本薬又はCITの単回投与毒性試験として、ラットにおける経口及び静脈内投与試験(本薬及びCIT)、イヌにおける経口投与試験(CIT)が実施された。概略の致死量は、ラットで本薬及びCITともに経口投与時で500 mg/kg、静脈内投与時で30 mg/kg、イヌ(経口)ではCITで24 mg/kg 超と判断されている。投与後の症状として、ラットの本薬(経口又は静脈内)投与時で流涎、呼吸促迫、呼吸困難、呼吸数増加、円背、立毛、自発運動の低下、虚脱、痙攣、振戦、よろめき歩行、半眼、体温低下、蒼白、赤色鼻汁、生殖器周囲及び被毛の汚れ等が認められ、CIT投与時においても同様の症状が認められた。イヌのCIT投与時では不穏、鼻端の乾燥、鼻汁、頻脈、心拍数増加、心音強勢、間代性痙攣、興奮、過呼吸、驚愕反応の亢進、皮膚の紅潮及び流涎等が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性について、本薬及びCITを用いた試験としてラット(4、13及び26週間)、イヌ(4週間)における経口又は混餌投与試験が実施され、CITのみを用いた試験としてラット(13及び52週間)、イヌ(26及び52週間)における経口又は混餌投与試験が実施された。いずれの動物種においても、薬理作用に起因すると考えられる中枢神経系への影響(流涎、自発運動の亢進又は低下、立毛及び振戦等)が認められた。

雌雄のラットに本薬又はCITを投与した場合には、リン脂質症に関連すると考えられる所見(諸器官における細胞の空胞化、肺の病巣、尾の異常及び腎機能への影響等)、心筋炎とそれに伴う二次的な変化(心筋肥大及び乳頭筋の骨化等)が認められ、雄においては肝臓の脂肪変性及び尿中シュウ酸塩排泄量の増加が認められた。小葉中心性肝細胞空胞化については、脂肪変性又はリン脂質症によるものと考えられ、AST(GOT)、ALT(GPT)及びALP活性の上昇傾向については小葉中心性の肝細胞空胞化、肥大及び脂肪変性に関連した変化と考えられている。また、肝臓の脂肪変性については、本薬投与時に認められていないことから、CITのR体の代謝物により引き起こされるものと考えられており、本薬をヒトに投与した際に当該事象が発現する可能性は低いものと判断されている。さらに、尿中シュウ酸塩排泄量の増加については、その発現機序は明らかでなかったものの、他の尿検査パラメータに変化がなく、尿沈渣の異常(シュウ酸カルシウム結晶の増加)や泌尿器系の組織学的変化が認められていないため、毒性学的意義は乏しいものと考えられている。

イヌにCITを投与した場合には、心電図の異常が認められたが、摘出モルモットLangendorff灌流心臓標本を用い、代謝物であるジデスメチルシタロプラム(DDCT)のST間隔及びQT間隔に対する影響を検討した結果(参考4.2.1.3-4、「()薬理試験成績の概要、(3)安全性薬理試験」の項参照)、R-DDCTにより延長したが、S-DDCTによる影響は認められなかったこと、本薬6 mg/kgをイヌに持続静脈内投与したとき、心電図パラメータに影響は認められず、そのときの C_{max} は645 ng/mLと、ヒトに臨床最大用量(20 mg)を投与したときの C_{max} (108 ng/mL)と比較して、安全域が6.0倍であったこと(4.2.1.3-7)、臨床薬理試験の結果から、ヒトにおいて生体内での光学変換は生じないことが推定されていること(参考5.3.1.2-4、5.3.2.3-1、5.3.3.1-1、参考5.3.3.1-2、参考5.3.3.1-4、参考5.3.3.3-3、5.3.5.1-1)から、本薬をヒトに投与した際にQT間隔の延長が発現する可能性は低いものと考えられている。

無毒性量は、ラット26週間混餌投与毒性試験で1 mg/kg/日、イヌ4週間経口投与毒性試験で2 mg/kg/日と判断されており、日本人の臨床最高用量(20 mg/日)におけるS-CIT、S-DCT(デスメチルシタロプラムのS-エナンチオマー)及びS-DDCTの曝露量(AUC_{0-24h})と比較すると、イヌでの試験成績に基づく安全域はそれぞれ0.7、6.7及び151.8倍と推定されている。なお、ラット1 mg/kg/日投与時の血中未変化体及び代謝物濃度は定量下限未満であり、安全域は算出されていない。

1) ラットにおける本薬及び CIT の 4 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-37)

ラット (雌雄各 10 例/群) に本薬 5、20、40 及び 60 mg/kg/日並びに CIT 20 及び 60 mg/kg/日を 4 週間強制経口投与したとき、死亡例は認められず、本薬群では 20 mg/kg/日以上で一般状態の変化 (流涎及び喘鳴等) 60 mg/kg/日群で体重増加の抑制傾向、摂餌量の減少傾向及び泡沫状肺泡マクロファージの集簇、雄で精巣上体の管上皮の空胞化、雌で血漿中総ビリルビン (T-Bil) の増加等が認められた。なお、泡沫状肺泡マクロファージの集簇については、いずれも軽度であり用量反応性が認められなかったこと、対照群でも同程度に認められたことから、毒性学的意義の乏しい変化と考えられている。CIT ではすべての用量群で一般状態の変化 (流涎及び喘鳴等) 60 mg/kg/日群で体重増加の抑制傾向、摂餌量の減少傾向及び空胞化リンパ球数の増加、雄で散瞳、尿中シュウ酸塩濃度の上昇及び精巣上体の管上皮の空胞化、雌で血漿中 T-Bil の増加等が認められた。なお、T-Bil の増加は、関連する所見が認められなかったことから毒性学的意義の乏しい変化と考えられている。以上より、本薬の無毒性量は 5 mg/kg/日、CIT の無毒性量は 20 mg/kg/日未満と判断されている。

2) ラットにおける本薬及び CIT の 13 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-38)

ラット (雌雄各 10~20 例/群) に本薬 10、40 及び 120 mg/kg/日¹⁴⁾、CIT 5 及び 60 mg/kg/日を 13 週間強制経口投与したとき、本薬 120 mg/kg/日群でうつ血性心不全による死亡例が認められた。また、本薬 40 mg/kg/日群の雄 1 例で投与過誤による死亡例が認められている。生存例においては、本薬の 40 mg/kg/日以上で一般状態の変化 (流涎、呼吸不整、円背等) 血液生化学的検査値の変化 (Cl、アルブミン (Alb) 及び総タンパク質 (TP) の減少傾向等) 及び泡沫状肺泡マクロファージの集簇、雄で精巣上体の管上皮の空胞化、120 mg/kg/日群で摂餌量の減少傾向及び心臓に対する影響 (重量増加、進行性心筋症、心筋肥大及び心臓の乳頭筋の骨化) 雄で体重増加抑制、雌で肺の単色巣等が認められた。CIT では、CIT 投与に起因する死亡例は認められず、60 mg/kg/日群で一般状態の変化 (流涎、脱毛等) 細胞の空胞化 (リンパ球、精巣上体の管上皮等) 肺の淡色巣及び泡沫状肺泡マクロファージの集簇、雄で体重増加の抑制傾向、肺の巣状隆起及び肝臓の脂肪変性、雌で摂餌量の減少傾向、白血球数及びリンパ球数の減少、血漿中 Alb 及び TP の減少が認められた。これらの所見は、心臓に認められた変化、血液生化学的検査値の変化を除き、5 週間の休薬により回復又は回復傾向を示した。以上より、本薬の無毒性量は 10 mg/kg/日、本薬の心臓への影響に関する無毒性量は 40 mg/kg/日、CIT の無毒性量は 5 mg/kg/日と判断されている。

3) ラットにおける本薬及び CIT の 26 週間混餌投与毒性試験 (4.2.3.2-40)

ラット (雌雄各 20 例/群) に本薬 1、5 及び 40 mg/kg/日、CIT 1、5、40 及び 80 mg/kg/日を 26 週間混餌投与したとき、本薬又は CIT に起因すると考えられる死亡例は認められなかった。本薬の 5 mg/kg/日以上で肺の淡色巣及び泡沫状肺泡マクロファージの集簇、40 mg/kg/日群の雄で尿中シュウ酸塩排泄量の増加、精巣上体の管上皮の空胞化、前立腺の萎縮、雌で体重増加抑制、ヘマトクリット (Ht) 平均赤血球容積 (MCV) の減少及び副腎皮質細胞の肥大/微小空胞化が認められた。CIT では 5 mg/kg/日以上で泡沫状肺泡マクロファージの集簇、雄で精巣上体の管上皮の空胞化、40 mg/kg/日以上で体重増加抑制、摂餌量の減少傾向、ヘモグロビン (Hb) 及び Ht の減少、肺の淡色巣、副腎皮質細胞の肥大/微小空胞化、雄で小葉中心性肝細胞空胞化、雌で血漿中コレステロール (Cho) の増加、80 mg/kg/日群で MCV の減少、空胞化リンパ球数の増加、雄で平均赤血球血色素量 (MCH) の減少、血液生化学的検査値の変化 (AST (GOT) 及び ALT (GPT) の上昇等) 尿中シュウ酸塩排泄量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、腎臓の所見 (腎ヘンレ係蹄の肥厚、好塩基性皮質尿細管及び皮質尿細管空胞

¹⁴⁾ 本薬 120 mg/kg/日群で死亡例が認められたため、投与 13 日から雄を 100 mg/kg/日、投与 36 又は 41 日から雌雄ともに 80 mg/kg/日に変更し、70 日で投与を終了した。

化等) 唾液腺の腺管の脱顆粒、前立腺の萎縮が認められた。なお、血液学的検査値の変動(Ht 及び MCV の減少、Hb 及び MCH の減少) ヘンレ係蹄の肥厚については、関連する組織に病理組織学的変化が認められなかったことから、その発現機序は不明とされている。以上より、本薬及び CIT の無毒性量はともに 1 mg/kg/日と判断されている。

4) ラットにおける CIT の 52 週間混餌投与毒性試験(4.2.3.2-41)

ラット(雌雄各 20~40 例/群)に CIT 32、60 及び 120 mg/kg/日を 52 週間混餌投与したとき、CIT 投与に関連すると考えられる死亡例は認められなかった。すべての実薬群で一般状態の変化(自発運動の亢進及び異常呼吸等) 体重増加抑制、摂餌量の減少傾向、肺の白色病巣、泡沫状肺泡マクロファージの集簇及び尾の異常(尾の硬直・波状・螺旋状等) 雄で血液生化学的検査値の変化(AST (GOT) 及び ALT (GPT) の上昇等) 肝臓中の Cho、TG 及び総脂質の増加、肝細胞の空胞化、肝細胞の脂肪変性、胸腺の退縮、60 mg/kg/日以上群でリンパ球の空胞化、雄で精細管の萎縮、雌で乳腺腺房の発育抑制及び乳汁分泌活性の低下、120 mg/kg/日群で好中球比率の増加、リンパ球比率の減少、血液生化学的検査値の変化(Alb 及び TP の低下等) 雄で白血球数の増加、精巢の石灰沈着及び精巢上体における精子数の減少又は消失が認められた。また、電子顕微鏡検査の結果、すべての実薬群において、末梢白血球におけるミエリン様小体の出現及びミトコンドリアの構造変化、60 mg/kg/日以上群において好中球及び単球でミエリン様小体の出現、120 mg/kg/日群において好酸球及び赤血球でミエリン様小体の出現、好酸球でミトコンドリアの構造変化が認められた。投与期間中に認められた変化は、雄の血漿中 Cho 及び TG の減少を除き、4 又は 13 週間の休薬により、回復又は回復傾向を示した。なお、乳腺の腺房の発育抑制及び乳汁分泌活性の低下については、生殖発生毒性試験(4.2.3.5.3-2 及び 4.2.3.5.3-7)で認められた出生児に対する所見(4 日生存率の低下及び出生児の体重増加抑制等)との関連性が示唆されているが、その機序は不明とされている。また、電子顕微鏡検査で認められた末梢白血球におけるミエリン様小体の出現等は、リン脂質症によるものと推察されている。以上より、無毒性量は 32 mg/kg/日未満と判断されている。

5) ラットにおける CIT の 52 週間混餌投与毒性試験(再試験)(4.2.3.2-44)

ラット(雌雄各 15 例/群)に CIT 0.8、4、12 及び 32 mg/kg/日を 52 週間混餌投与したとき、CIT に起因すると考えられる死亡例は認められなかった。4 mg/kg/日以上群の雄で肝臓の小葉中間から中心性肝細胞の脂肪変性、12 mg/kg/日以上群で尾の異常(筋線維の萎縮又は消失及び筋肉の線維化等) 大腿骨骨髓で腫大化マクロファージの増加、体重増加抑制傾向、摂餌量の減少、32 mg/kg/日群の雄で精巢上体の管上皮の空胞化及び小葉中心性の肝細胞の肥大、雌で血漿中 TG の減少が認められた。また、電子顕微鏡検査の結果、32 mg/kg/日群で系球体上皮細胞におけるミエリン様物質の出現、雄で小葉中間帯及び小葉中心帯の肝細胞における脂肪滴増加、小葉中心帯の肝細胞における滑面小胞体の増加、系球体上皮細胞における高電子密度物質の出現が認められた。なお、大腿骨の骨髓に認められた腫大化したマクロファージの増加については、骨髓にはその他の変化が認められず、末梢血の単球比率やその形態にも変化が認められなかったことから、毒性学的意義は不明とされている。以上より、無毒性量は 0.8 mg/kg/日と判断されている。

6) イヌにおける本薬及び CIT の 4 週間経口投与毒性試験(4.2.3.2-45)

イヌ(雌雄各 3 例/群)に本薬 1、2 及び 4 mg/kg/日、CIT 8 mg/kg/日を 4 週間強制経口投与したとき、死亡例は認められず、本薬では 4 mg/kg/日群で一般状態の変化(自発運動の低下、振戦及び浅呼吸等) 体重増加抑制、雌で摂餌量の減少が認められた。CIT 投与群では、本薬投与群で認められた所見以外に、瞬膜露出、心電図の異常(QT_c間隔の延長等) 及び白血球数の増加傾向、雄で Ht、Hb 及び赤血球数の増加、雌で小葉中心/中間性の肝細胞肥大等が認められた。なお、血液学的検査(Ht、Hb、赤血球

数及び白血球数の増加)については、関連した病理組織学的変化が認められず、同量の CIT (8 mg/kg/日) を 26 又は 52 週間投与した際には認められなかったことから、偶発的なものと考えられている。以上より、本薬の無毒性量は 2 mg/kg/日と判断されている。

7) イヌにおける CIT の 26 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-46)

イヌ (雌雄各 5 例/群) に CIT 1、3 及び 8 mg/kg/日を 26 週間強制経口投与したとき、死亡例は認められず、すべての実薬群の雌で体重増加亢進、3 mg/kg/日以上以上の群で一般状態の変化 (散瞳及び不穏等)、心拍数の増加、雄で体重増加亢進、8 mg/kg/日群の雄で心臓、肺、脾臓及び精巣の比重量の減少が認められた。なお、心拍数の増加については、麻酔イヌに CIT を投与した際には認められなかったとの報告 (Boeck V et al, *Acta Pharmacol Toxicol*, 50: 169-174, 1982) から、CIT の心臓に対する直接的な影響によるものではなく、CIT 投与に起因した二次的な変化である可能性が考えられている。以上より、無毒性量は 1 mg/kg/日未満と判断されている。

8) イヌにおける CIT の 52 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-51)

イヌ (雌雄各 5 例/群) に CIT 1、3 及び 8 mg/kg/日を 52 週間強制経口投与したとき、8 mg/kg/日群の 5 例 (雄 2 例及び雌 3 例) で CIT に関連する死亡例が認められた。3 mg/kg/日以上以上の群で一般状態の変化 (散瞳及び流涎等)、雌で QT 間隔の延長、8 mg/kg/日群の雄で QT 間隔の延長が認められた。なお、QT 間隔の延長については、CIT 及びその代謝物である DDCT のイヌ静脈内投与試験 (4.2.3.7.3-3) においても認められ、当該試験においては Torsade de pointes 及び心室細動が認められていることから、本試験における死亡例の死因は致死性不整脈によるものと考えられている。以上より、無毒性量は 1 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性についてはすべて CIT を用いて実施され、細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1-1)、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3.1-3)、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL 細胞) を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3.1-4)、マウスリンフォーマ試験 (4.2.3.3.1-5)、マウスを用いる小核試験 (4.2.3.3.2-1)、ラット肝臓を用いる *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (4.2.3.3.2-2) が実施され、細菌を用いる復帰突然変異試験及び CHL 細胞を用いる染色体異常試験において陽性結果が認められたが、いずれの試験も弱い陽性反応であったこと、*in vivo* での染色体異常誘発作用を検出可能なマウスを用いる小核試験及びラット肝臓を用いる不定期 DNA 合成試験の結果がいずれも陰性であったことから、ヒトで遺伝毒性が発現する可能性は低いものと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性について、CIT を用いてマウス及びラットにおける長期がん原性試験が実施されており、いずれの試験においても CIT 投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかったことから、CIT はがん原性を示さないと判断されている。なお、マウスにおける試験 (4.2.3.4.1-1) が現行のがん原性試験ガイドラインでの基準 (投与終了時の生存率が 50 %を超えている) を満たしていなかったことについて申請者は、全投与期間の約 95 %に相当する 74 週の時点では生存率が 50 %であり、腫瘍発生に関する評価は可能と判断したことを説明しており、機構は投与終了時点で 50 %以上の生存率を確保していることが望ましいが、本試験結果についても評価することは可能と判断した。

1) マウスにおける試験 (4.2.3.4.1-1)

マウス (雌雄各 50 例/群) に CIT 40、100 及び 240 mg/kg/日を 78 週間混餌投与したとき、死亡又は瀕死期屠殺例が 240 mg/kg/日群の雄で 29 例、雌で 6 例に認められ、雄では投与終了時 (78 週) の生存

率が有意に減少した。雄の生存率の減少については、雄性マウスで認められる泌尿器症候群（膀胱拡張、尿道プラグ、腎盂拡張及び水腎症）によるものと考えられているが、CIT のラットがん原性試験並びにラット及びイヌにおける反復投与毒性試験において、泌尿器系への影響が認められていないことから、マウス特異的な所見と考えられている。また、CIT 投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、CIT はマウスにおいてがん原性を示さないと判断されている。

2) ラットにおける試験 (4.2.3.4.1-3)

白色ラット（雌雄各 50 例/群）に CIT 8、24 及び 80 mg/kg/日を 104 週間混餌投与したとき、CIT 投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、CIT はラットにおいてがん原性を示さないと判断されている。なお、非腫瘍性病変として、眼科的検査では水晶体混濁、縫合線の明瞭化、角膜混濁を含む角膜炎及び網膜変性が認められたが、白色ラットの網膜は光線に対する感受性が高く、光線に長期間曝露された場合に網膜萎縮が引き起こされることが報告されていることから（伊藤信行, *最新毒性病理学 第1版*, 中山書店, 317-324, 1994）, CIT によって誘発される散瞳により、通常よりも強い光線曝露を長期間受けたことがその要因と考えられている。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、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及び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ている。なお、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及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験は CIT のみを用いて実施されている。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では雄性生殖器への影響、着床数・受胎率・妊娠率の低下が認められ、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験では骨化数減少、外表・内臓・骨格検査で変化が認められた胎児数の増加、胸骨変異が認められたが、催奇形性は示唆されなかった。ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験では、CIT に起因した胎児への影響は認められず、ラット胚・胎児発生に関する試験において、本薬及び CIT の発生毒性学的プロファイルは同様であったことから、CIT と同様、本薬もウサギにおいて催奇形性を示さないものと判断されている。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では死亡・喰殺児数の増加、離乳率の低下が認められた。なお、薬物動態試験において、CIT の胎児移行性及び乳汁移行性が認められており（4.2.2.3-3）, 本薬についても CIT と同様に胎児移行性及び乳汁移行性を有すると推察されている。

1) 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 (4.2.3.5.1-2)

ラット（雌雄各 25 例/群）に雄では CIT 6、12、48 及び 72 mg/kg/日を交配前 70 日から交配期間を通して屠殺前日まで経口投与、雌では CIT 12、24、48 及び 72 mg/kg/日を交配前 15 日から交配期間を通して妊娠 7 日まで経口投与し、投与した雌雄に対して、それぞれ同系統の無処置の雄又は雌との間で交配させたとき、雄では、12 mg/kg/日以上群で精細管における散発性の生殖細胞壊死、精巣上体の管上皮の空胞化、48 mg/kg/日以上群で摂餌量の減少、交尾に要した期間の延長傾向、受胎率の低下傾向、妊娠率・着床数の減少傾向、同腹児数・生存胎児数の減少傾向、72 mg/kg/日群で体重増加抑制、流涎、口及び鼻周囲の赤色又は透明分泌物、尿による腹部被毛の汚れ、着色鼻汁、異常精子率の上昇（頭部脱落、頭部欠損及び尾部異常等）、精細管の変性及び精巣上体の管内における壊死生殖細胞の集簇が認められた。

雌では、48 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、体重減少、摂餌量減少、72 mg/kg/日群で流涎、口及び鼻周囲の赤色又は透明分泌物、受胎率及び妊娠率の低下傾向が認められた。以上より、雄親動物の一般毒性に関する無毒性量は 6 mg/kg/日、生殖に関する無毒性量及び次世代動物の発生に関する毒性

についての無毒性量はいずれも 12 mg/kg/日と判断されている。また、雌親動物の一般毒性に関する無毒性量については 24 mg/kg/日、生殖に関する無毒性量については 48 mg/kg/日、次世代動物の発生に関する無毒性量については 72 mg/kg/日以上と判断されている。

2) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-14)

妊娠ラット (24~25 例/群) に本薬 56、112 及び 150 mg/kg/日又は CIT 70 mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで強制経口投与したとき、すべての本薬投与群で流涎、被毛粗剛、体重の増加抑制、体重減少及び摂餌量減少、112 mg/kg/日以上以上の群で腹部被毛の汚れ、ラッセル音、紅涙及び流涙、150 mg/kg/日群で散瞳、立毛、四肢の脱毛、口周囲の褐色又は赤色物質、着色鼻汁、鼻周囲及び前肢の赤色物質が認められ、CIT 投与群では流涎、被毛粗剛、脱毛、口周囲の褐色又は赤色物質、腹部被毛の汚れ、体重増加抑制、体重減少及び摂餌量減少が認められた。胎児では、本薬 112 mg/kg/日以上以上の群で体重減少及び胸骨核の骨化数減少、150 mg/kg/日群で外表・内臓・骨格検査で変化が認められた胎児数 (胸骨核の骨化不全又は未骨化等) の増加、胸骨変異 (第 1 胸骨核の骨化不全又は未骨化) の増加、尾椎及び前肢中手骨の骨化数減少が認められ、CIT 投与群の胎児においても、体重減少、胸椎椎体二分の増加、胸骨核・尾椎・前肢中手骨の骨化数減少が認められた。上記の胎児の変化はいずれも胎児の体重減少に伴う骨化遅延によると考えられており、本薬 150 mg/kg/日群において生存胎児数に変化が認められず、外表奇形、内臓異常及び骨格奇形も認められなかったことから、本薬に胎児致死作用及び催奇形性はないものと判断されている。以上より、親動物の一般毒性に関する無毒性量は 56 mg/kg/日未満、生殖に関する無毒性量は 150 mg/kg/日以上、胎児の発生に関する無毒性量は 56 mg/kg/日と判断されている。

3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-15)

妊娠ウサギ (13~16 例/群) に CIT 0.8、3.2 及び 12.8 mg/kg/日を妊娠 6 日から 18 日まで経口投与したとき、12.8 mg/kg/日群で体重の増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。胎児においては、CIT に起因する毒性所見は認められなかった。以上より、親動物に対する一般毒性に関する無毒性量は 3.2 mg/kg/日、親動物の生殖及び胎児の発生に関する無毒性量はいずれも 12.8 mg/kg/日以上と判断されている。

4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-7)

妊娠ラット (23~25 例/群) に本薬 6、12、24 及び 48 mg/kg/日又は CIT 12 及び 48 mg/kg/日を妊娠 0 日から分娩後 20 日まで経口投与したとき、本薬 24 mg/kg/日以上以上の群で流涎、48 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。F₁ 出生児では、本薬 48 mg/kg/日群で死亡・喰殺児数の増加、離乳率の低下、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、F₂ 動物への影響は認められなかった。CIT 48 mg/kg/日群においても、本薬 48 mg/kg/日群と同様の所見が認められたが、死産児を有する母動物の増加、F₁ 出生児の死産児数の増加、4 日生存率の低下及び体重増加抑制等、母動物及び F₁ 出生児への影響は、本薬よりも CIT で強く認められ、F₁ 出生児における水迷路学習では、CIT 48 mg/kg/日群でのみ学習基準未到達動物数の増加が認められた。以上より本薬の無毒性量は、親動物の一般毒性、生殖毒性及び F₁ 出生児の発生に関する毒性については 24 mg/kg/日、F₂ 動物の発生毒性については 48 mg/kg/日以上と判断されている。また、CIT の無毒性量は、親動物の一般毒性、生殖毒性及び F₁ 出生児の発生毒性については 12 mg/kg/日、F₂ 動物の発生毒性については 48 mg/kg/日以上と判断されている。

(6) その他の毒性試験

1) 抗原性試験 (4.2.3.7.1-1、4.2.3.7.1-2)

雄性マウス (10 例/群) に CIT 4.8 又は 48 µg を 1 週間に 3 回、4 週間 (計 12 回) 経口投与するか、

CIT 8 μ g + 水酸化アルミニウムゲル(Alum) 卵白アルブミン(OVA)10 μ g + Alum、又は CIT 8 μ g + OVA 10 μ g + Alum を 2 週間に 1 回、4 週間 (計 3 回) 腹腔内投与し感作させ、最終感作の 14 又は 15 日後に得られた血清をラットの背部に皮内投与して、受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応を検討したとき、CIT 単独感作群及び CIT + Alum 感作群のマウスから得た血清では、CIT で惹起したラットにおける皮膚反応はすべて陰性であり、OVA 単独及び CIT + OVA 感作群のマウスから得た血清では、OVA で惹起したラットにおいてのみ皮膚反応は全例陽性を示した。

雄性モルモット (6 例/群) に CIT 0.08 又は 0.8 mg を 1 週間に 3 回、4 週間 (計 12 回) 経口投与するか、CIT 0.8 mg + フロインド完全アジュバンド(FCA) OVA 1 mg + FCA 又は CIT 0.8 mg + OVA 1 mg + FCA を 4 週間に 1 回、4 週間 (計 2 回) 背部に皮下投与し感作させ、最終感作の 13 又は 14 日後に得られた血清をモルモットの背部に皮内投与して、PCA 反応を検討したとき、CIT 単独感作群及び CIT + FCA 感作群のモルモットから得た血清では、CIT で惹起したモルモットにおける皮膚反応はすべて陰性であり、OVA 単独感作群及び CIT + OVA 感作群のモルモット血清では、OVA で惹起したモルモットでのみ皮膚反応は陽性を示した。

PCA 反応に使用した雄性モルモットに、最終感作後 15 又は 16 日に各惹起抗原液を四肢末梢静脈内に投与し、能動全身アナフィラキシー (ASA) 反応を検討したとき、CIT の単独感作群、CIT + FCA 感作群及び CIT + OVA 感作群では、アナフィラキシー症状は認められなかったが、OVA + FCA 感作群では全例でアナフィラキシー症状が認められ、6 例中 5 例は 15 分以内に、残る 1 例は 1 時間後に死亡した。

モルモット (雌雄各 10 例/群) に、FCA 乳濁液、3 %CIT 含有 propylene glycol (PG) 溶液及び 3 %CIT 含有 PG 溶液 + FCA 乳濁液を各 0.1 mL 背部に皮内投与し (一次感作) 7 日後に 50 %CIT 含有 PG 溶液 0.6 mL を背部皮膚に 48 時間閉鎖塗布して (二次感作) 二次感作の 14 又は 21 日後に 10、30 及び 50 % CIT 含有 PG 溶液を腹側部に 24 時間閉鎖塗布し、遅延型接触過敏性について検討したとき、10 % CIT 含有 PG 溶液では皮膚反応は認められず、30 及び 50 %CIT 含有 PG 溶液においては皮膚反応 (軽度の紅斑、痂皮及び剥離) が認められたが、その発生頻度及び程度については、陰性対照群 (溶媒により感作させた動物) との間に差は認められなかった。

以上より、CIT 投与により ASA 反応、PCA 反応及び遅延型接触過敏性はみられず、抗原性はないと判断されている。

2) 毒性発現の機序に関する試験

ラットにおける心毒性に関する試験 (参考 4.2.3.7.3-1)

雄性ラット (20 ~ 40 例/群) に本薬 120 mg/kg/日を強制経口投与又は 220¹⁵⁾、320、420 mg/kg/日を混餌投与により 2 ~ 5 週間投与したとき、強制経口投与群 (120 mg/kg/日) において、心重量の増加、心臓の赤色化・淡色化及び球状化、右心房心外膜、右心房間質及び左心室心内膜等において線維芽細胞や炎症性細胞を主体とした細胞密度の増加、左心房又は左心室内の血栓及び心房拡張が認められた。一方、220¹⁵⁾ 及び 420 mg/kg/日の混餌投与群では、心重量の変動が認められたが、剖検及び病理組織学的検査において変化は認められなかった。強制経口投与群及び混餌投与群における血中薬物動態パラメータは下表のとおりであり、混餌投与群の平均血中濃度 (C_{av}) は強制経口投与群の C_{max} と比較して顕著に低く、 AUC_{0-24h} は強制経口投与群で高かったものの、混餌投与群との差は大きなものではなかったことから、ラットにおける心毒性は C_{max} に依存して発現するものと考えられている。

¹⁵⁾ 220 mg/kg/日群は予想した血中濃度を示さなかったため、投与 4 週以降 520 mg/kg/日に変更した。

表 本薬強制経口投与又は混餌投与時の血中薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/kg/日)	採血時期	測定対象	C _{max} (ng/mL)	C _{av} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
強制 経口投与	120	投与 15 日	S-CIT	450	240	4767
			S-DCT	1271	1033	23616
			S-DDCT	306	272	6326
混餌投与	220 ¹⁵⁾	投与 35 日	S-CIT		162	3876
			S-DCT		635	15240
			S-DDCT		223	5352
	420	投与 28 日	S-CIT		159	3825
			S-DCT		644	15464
			S-DDCT		170	4070

イヌにおける心毒性（心電図異常）に関する試験（4.2.3.7.3-3～6）

イヌにおける CIT の 52 週間経口投与毒性試験（4.2.3.2-51）において、死亡例及び QT 間隔の延長が認められたが、死因は明確になっていないことから、心臓に及ぼす影響について検討した試験が実施された。

イヌ（雌雄各 2～5 例/群）に CIT 10 mg/kg/h（CIT 単独群、投与期間は最大で 7 時間）、DDCT 2.5 mg/kg/h（DDCT 単独群、投与期間は 1 日あたり 2.5～3.5 時間を最大 4 日間）、CIT 10 mg/kg/h 及び DDCT 2.5 mg/kg/h（併用群、投与期間は 3.5 時間）を持続静脈内投与した結果、CIT 単独群及び DDCT 単独群では QT 間隔延長が認められたが死亡例は認められなかった。なお、CIT 単独群では心室性期外収縮及び心室性二段脈が 2 例に認められた。併用群では 5/9 例が死亡し、そのうち 4 例で Torsade de pointes、3 例で心室細動が認められたことから、死因は致死性不整脈によると考えられている。また、上記所見以外に、房室解離 3 例、心室性期外収縮 2 例、心室性二段脈 3 例が認められ、全例で顕著な QT 間隔の延長（QT 間隔 280 msec 以上）が認められた。以上より、致死性不整脈については、CIT 及び DDCT 併用群で誘発が認められたことから、その誘発に DDCT による QT 間隔の延長に加え、痙攣を誘発するような用量の CIT 投与により誘発される中枢性の心室性不整脈の関与が考えられている。

なお、摘出モルモット Langendorff 灌流心臓標本を用いて、DDCT の心血管系に及ぼす影響を検討した結果、S-DDCT は ST 間隔及び QT 間隔に影響を及ぼさなかったが、R-DDCT は ST 間隔及び QT 間隔を延長させた（参考 4.2.1.3-4）ことから、CIT 投与により認められた心電図の異常（ST 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔の延長）は、CIT の代謝物である R-DDCT が主因と考えられていること、健康成人男性に本薬 20 mg を単回又は 10 mg を 1 日 1 回 21 日間反復投与したとき、血漿中 R-CIT、R-DCT 及び R-DDCT 濃度はいずれも定量下限未満であること（5.3.3.1-1）、イヌに本薬 6 mg/kg を持続静脈内投与（C_{max} = 645 ng/mL、臨床曝露量との乖離は 6 倍）したとき、心電図に影響は認められなかったこと（4.2.1.3-7）から、ヒトに本薬を投与した際に、イヌで認められた致死性不整脈が発現する可能性は低いと考えられている。

ラット肝臓における脂肪変性の発生に関する検討試験

ラット（雌雄各 3 例/群）に、CIT 10 及び 40 mg/kg/日を 8 又は 14 日間強制経口投与したとき、肝臓の脂肪変性は、40 mg/kg/日群の雄のみに認められ、8 日間投与では 1 例のみであったが、14 日間投与では全例に認められ、その頻度も上昇した（参考 4.2.3.7.3-13）。

雄性ラット（10 例/群）に、CIT 40 mg/kg/日及び phenobarbital（PB）30 mg/kg/日をそれぞれ単独又は併用して 7 又は 14 日間投与したとき、CIT 及び PB の単独投与で認められた肝臓の脂肪変性は併用投与により亢進されたことから、この脂肪変性の発現には CIT の代謝物が関与していると考えられている（参考 4.2.3.7.3-14）。

雌性ラット（5 例/群）に、CIT 80、120 及び 200 mg/kg/日及び PB 30 mg/kg/日をそれぞれ単独又は併用して 14 又は 15 日間経口投与したとき、CIT の単独投与では 200 mg/kg 投与においても、脂肪変性は

認められず、PB 単独投与及び CIT と PB の併用投与により肝臓の脂肪変性が認められたが、雄ラットを用いた試験結果とは異なり、PB 投与により生じた脂肪変性は、CIT との併用投与により影響を受けなかったことから、雌ラットでは、雄ラットの肝臓に脂肪変性を引き起こす代謝物が、全く又は少量しか産生されない、あるいは肝臓の感受性が雌雄で異なる可能性が高いと考えられている（参考 4.2.3.7.3-15）。

雄性ラット（10 例/群）に、CIT 32 及び 96 mg/kg/日を単独、PB（1 g/L、飲水）又は cimetidine 200 mg/kg/日と併用にて 2 週間経口投与したとき、CIT 及び PB の単独投与並びに CIT と PB の併用投与により肝臓の脂肪変性が認められ、CIT の単独投与により認められた肝細胞の空胞化及び脂肪変性は、PB との併用投与により促進された。一方、cimetidine の単独投与では肝臓に変化は認められず、cimetidine 併用投与により CIT 単独投与により認められた脂肪変性が抑制されたことから、CIT 投与による雄性ラットの肝臓における脂肪変性の発現には CIT の代謝物が関連するものと考えられている（4.2.3.7.3-16）。

3) 依存性試験

CIT のラットにおける身体依存性試験（4.2.3.7.4-1）

雄性ラット（12～18 例/群）に CIT 8、56 及び 8～56 mg/kg/日¹⁶⁾、sodium phenobarbital（PB Na）10～70 mg/kg/日¹⁷⁾又は morphine hydrochloride（MP）10～70 mg/kg/日¹⁷⁾を 49 日間強制経口投与（CIT 及び PB Na）又は皮下投与（MP）し、投与 37 日目に naloxone hydrochloride 5 mg/kg を投与したとき、PB Na 及び MP 投与群において、誘発退薬症状及び自然退薬症状が認められたが、CIT 投与群では誘発退薬症状及び自然退薬症状のいずれも認められず、CIT に身体依存性形成能はないものと考えられている。また、PB 又は MP の自然退薬症状は CIT の代替投与により抑制されなかったことから、CIT は交差依存性も示さないものと考えられている。

CIT のサルにおける精神依存性試験（4.2.3.7.4-3）

サル（雌雄各 2 例/群）の静脈内自己投与試験（開始用量を CIT 0.06 mg/kg とし、0.12 及び 0.24 mg/kg に漸増）において、強化効果は認められなかった。また、CIT 0.24 mg/kg を 1 日 8 回 2 週間強制静脈内投与した後においても薬物探索行動は認められなかったことから、サルにおいて CIT には精神依存性を誘発する作用はないものと考えられている。

ラットにおける CIT の薬物弁別試験（参考 4.2.3.7.4-4）

依存性を有することが知られている薬物（d-amphetamine（1.0 mg/kg）、d-lysergic acid diethylamide（d-LSD、0.16 mg/kg）、1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane（DOI、0.63 mg/kg）、8-hydroxy-2-(di-n-propylaminotetralin hydrobromide)（8-OHDPAT、0.4 mg/kg）及び 1-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine hydrochloride（TFMPP、1.0 mg/kg））を腹腔内投与し、これらの薬物を標準物質として訓練された雄ラットに CIT 2、8 及び 16 mg/kg を弁別試験開始 30 分前に皮下投与し、正しい（強化効果）レバー押しの割合及び潜時を指標として精神依存性及び薬物乱用性の有無を判定した結果、CIT は標準物質の認識に対するアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用のいずれも示さなかったことより、CIT には精神依存性及び薬物乱用性はないものと考えられている。

< 審査の概略 >

（1）CIT で実施された毒性試験成績の外挿性について

機構は、一部の毒性試験については、ラセミ体である CIT を用いた試験のみが実施されていることから、CIT の毒性試験成績から本薬の毒性を評価可能と判断した理由を説明するよう申請者に求めた。

¹⁶⁾ 1 週間ごとに 8 mg/kg/日ずつ漸増。

¹⁷⁾ 1 週間ごとに 10 mg/kg/日ずつ漸増。

申請者は、本薬及び CIT の両方を用いて実施した単回投与試験及び反復投与毒性試験では、一般状態の変化（流涎、鼻口部の汚れ及び被毛粗剛等）、心筋炎に基づくうっ血性心不全に関連した変化（心臓重量の増加及び心臓の肥大等）、リン脂質症に関連した変化（肺の淡色巣及び泡沫状マクロファージの集簇等）が認められており、これらの所見のうち、一般所見については、本薬及び CIT とともに同様に認められていること、うっ血性心不全に関連した所見は、CIT よりも本薬で強く認められたが、CIT では心毒性を発現する用量よりも低用量で死亡例が認められていることから、本薬と CIT の影響は同様であると考えられたこと、リン脂質症に関連した変化については、本薬よりも CIT で多く認められているが、CIT 投与時の S-CIT と R-CIT の総曝露量が本薬投与時の S-CIT の曝露量よりも C_{max} で約 2 ～ 6 倍、AUC で約 3 ～ 6 倍高値を示す（4.2.3.2-37 及び 4.2.3.2-40）ことによるものと考えられたことを説明した。また申請者は、肝臓の脂肪変性が CIT のみで認められているが、R-CIT に由来する代謝物によるものと推察されたことから、本薬と CIT の毒性プロファイルに大きな差異はないと考えている旨を述べ、CIT を用いた試験成績を用いて本薬の毒性を評価することは可能と判断したことを説明した。

機構は、CIT 投与時の毒性評価において、エナンチオマーである R 体の毒性所見により、本薬固有の毒性所見がマスクされてい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、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、抗原性試験及び依存性試験については、CIT を用いた毒性試験しか実施していないが、いずれの試験でも S-CIT としての曝露量はヒトに臨床最大用量を投与した際の曝露量を上回っていると考えられること、薬理作用（5-HT 取り込み阻害作用）に基づく毒性は、S-CIT の曝露量に依存して発現すると推察されることから、CIT 投与時の毒性と投与量又は曝露量の関係から本薬の毒性を予測することが可能と考えることを説明した。また申請者は、ラセミ体とエナンチオマーの毒性所見を比較した公表文献等を検索した結果、ラセミ体で認められない毒性所見がエナンチオマー単独で認められるような例はなかったと説明した。

機構は、薬理試験では R-CIT が存在することにより、本薬の薬理作用が減弱する可能性が示唆されていることから、CIT を用いた毒性試験において認められた毒性所見について、本薬の作用が過小評価されてい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、本薬又は CIT 投与時で S-CIT の血清中濃度が同程度であり、CIT 投与群において R-CIT の血清中濃度が S-CIT の 2 倍以上であった試験をもとに、本薬投与群と CIT 投与群での毒性所見を比較した結果、両群ともに流涎、立毛、自発運動の低下及び散瞳等の所見が同程度の頻度で認められたことから、CIT 投与時においても本薬の薬理作用は適切に評価できていると考えることを説明した。

機構は、多くの毒性所見は本薬及び CIT のいずれにおいても認められていることから、CIT で実施された毒性試験成績を踏まえて本薬の毒性を評価することは可能と考える。

（2）心毒性について

機構は、ラットで認められた心毒性が未変化体の C_{max} に依存して発現すると説明されているが、ヒトに本薬を投与した際に本所見が発現する可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験（用量反応試験（5.3.5.1-1）、用量反応非劣性試験（5.3.5.1-2）、長期投与試験（5.3.5.2-1）及び高齢者長期投与試験（5.3.5.2-2））において、ラット反復投与毒性試験で認められた心毒性（うっ血性心不全、亜急性心筋炎、心内膜炎及び大動脈弁の炎症等）に該当する有害事象は認められず、海外臨床試験（参考 5.3.5.1-3、参考 5.3.5.1-4、参考 5.3.5.1-5、参考 5.3.5.1-6、参考 5.3.5.1-7、参考 5.3.5.1-8 及び参考 5.3.5.2-3）においても心筋炎 1 例が認められたが因果関係は否定されていること、海外製造販売後データにおいてうっ血性心不全等の心臓関連の有害事象が認められたが、これら

の多くは加齢によるものと考えられ、心血管系の既往又は合併症を有していたことを説明した。その上で申請者は、ヒトで臨床最高用量投与時の未変化体の曝露量 ($C_{\max}^{18)}$) は、ラットにおいて心毒性が認められなかった用量 (40 mg/kg/日) における未変化体の最高曝露量 ($C_{\max}$) と比較してそれぞれ 3.2~4.2 倍の安全域があると考えられることから、ヒトで心毒性が生じる可能性は低いと説明した。なお申請者は、ラットで認められた心毒性について、添付文書の「その他の注意」の項で情報提供を行う予定であることを説明した。

機構は、本所見は本薬未変化体の $C_{\max}$ 依存的に発現すると説明されており、臨床最高用量を投与しても当該血中濃度に達する可能性は低いと考えられ、国内外臨床試験成績を踏まえると、ラットで認められた心毒性と同様の所見がヒトで認められる可能性は低いとする申請者の考え方に大きな問題はないと考える。なお、心毒性に関連する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。

(3) リン脂質症について

機構は、ラットで認められたリン脂質症について、一部の組織（肺、副腎及び精巣上体）では臨床曝露量との乖離が 1 倍未満であることから、同所見がヒトで発現する可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、リン脂質症は薬物の構造的な特性（陽イオン性両親媒性）により生じると考えられており、プロトン化されていない薬物が拡散によりライソゾーム内に入った後、酸性環境であるライソゾーム内でプロトン化されることで封入され、さらにリン脂質が有する疎水基及び親水基と結合することにより、ライソゾーム内のリン脂質がリン脂質分解酵素による影響を受けにくくなり蓄積するためと考えられること、同様の構造的な特性を有する薬剤でも認められていること（Reasor MJ et al, *Expert Opin Drug Saf*, 5: 567-583, 2006）を説明し、当該所見はラットのみで認められており、イヌを用いた試験ではリン脂質症に関連する所見は認められなかったこと、リン脂質症の発現には動物種差や器官/組織の感受性の差が大きいことから（Reasor MJ et al, *Expert Opin Drug Saf*, 5: 567-583, 2006）本所見は特にラットで感受性が高いと考えられることを説明した。その上で申請者は、ラット反復投与毒性試験でリン脂質症に特徴的な変化が認められた組織の障害と関連すると考えられる有害事象¹⁹⁾の発現率は、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）では、プラセボ群 6.7%（15/225 例）、本剤 10 mg 群 4.2%（9/216 例）及び 20 mg 群で 3.2%（7/220 例）、国内長期投与試験（5.3.5.2-1）では 8.7%（8/92 例）であったが、国内長期投与試験（5.3.5.2-1）のアルコール性肝炎を除き臨床検査値異常（ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、 γ -GTP 増加等）であり、多くは軽度から中等度であったこと、高齢者長期投与試験（5.3.5.2-2）では該当する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、本薬及び CIT を用いた海外臨床試験（参考 5.3.5.1-4、参考 5.3.5.1-5 及び参考 5.3.5.1-6）ではプラセボ群 0.2%（1/403 例）、本剤群 0.2%（1/524 例）及び CIT 群 0%（0/408 例）といずれも低く、本薬の海外製造販売後データ（2001 年 12 月 7 日（国際誕生日）～2010 年 8 月 31 日）においてリン脂質症に関連する有害事象は報告件数が少なく、経年的な増加も認められなかったことから、リン脂質症がヒトで発現する可能性は低いと考えられることを説明した。なお申請者は、非臨床試験で認められたリン脂質症に

¹⁸⁾ CYP2C19 PM の健康成人男性に、本剤 10 mg/日を 1 日 1 回 21 日間反復投与したときの未変化体、S-DCT 及び S-DDCT の $C_{\max}$ を 2 倍した値（それぞれ 108、15 及び 3.2 ng/mL）。

¹⁹⁾ MedDRA HLT で肺実質障害 NEC、精巣および精巣上体障害 NEC、副腎皮質機能低下、副腎障害 NEC、肝酵素および肝機能障害、肝細胞障害および肝炎 NEC、腎障害 NEC、腎不全および腎機能障害、PT でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加と定義した。

については、添付文書の「その他の注意」の項において情報提供を行う予定であることを説明した。

機構は、現時点で提出された国内外の臨床試験成績及び海外製造販売後の安全性情報を踏まえると、ラットで認められたリン脂質症に関連する事象が本剤の臨床使用において問題となる可能性は低いとする申請者の見解に大きな問題はないものとする。

(4) 催奇形性について

機構は、本薬を用いた胚・胎児発生に関する試験では胎児の心血管系の異常は認められていないが、CIT の胎児器官形成期投与試験では胎児の心血管系の異常が認められていることから、本薬において認められなかった要因及びヒトにおける安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、CIT の胎児器官形成期投与試験(試験 1)(4.2.3.5.2-4、参考 4.2.3.5.2-5 及び参考 4.2.3.5.2-6)において胎児の心血管系の異常として、心中隔欠損、心嚢液の増加・心嚢の拡張、心房の小型化/狭小/壁の肥厚、左心室の拡張及び右心室の縮小、心室心筋の狭窄、大動脈弓の偏位を伴う胸腺の背側偏位、肺静脈と右心房との中隔欠損及び肺動脈幹の狭窄等が認められたが、病理組織学的検査の結果、心中隔欠損が認められた胎児 5 例のうち 2 例は内臓検査時におけるアーティファクトであると考えられ、試験 1 の信頼性に疑義があると判断したことを説明した。また申請者は、試験 1 の結果を踏まえ、米国 FDA と協議し、再現性を確認するために CIT の胎児器官形成期投与試験(試験 2)(4.2.3.5.2-7)を実施したこと、その結果、心血管系の異常(腕頭動脈の欠損、心室中隔欠損、重複大動脈弓、上行大動脈の転移、肺動脈幹の背側への偏位、心臓の旋回異常、右鎖骨下動脈の走行異常)が認められたものの、対照群でも同様の所見が認められており、対照群と CIT 群で統計学的な有意差は認められなかったことから、薬物投与の影響とは考えられなかったことを説明した。さらに申請者は、CIT の胎児器官形成期投与試験(その 3)(4.2.3.5.2-9)が本邦のガイドラインに従って別途実施されており、この試験でも心室中隔欠損が認められたが、試験 2 と同様に対照群でも同様の所見が認められており、統計学的な有意差は認められなかったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、試験 1 で認められたこれらの心血管系の異常は、複数回実施した再現性試験において一貫した結果が得られなかったこと、試験 1 における胎児の変化の要因は、高用量(112 mg/kg/日)投与時の母獣への重篤な毒性に起因するもので、CIT の催奇形性を示すものではないと考えることを説明し、本薬及び CIT のいずれにおいても、臨床用量で胎児に心血管系の異常が生じる可能性は低いと考えることを説明した。なお、心血管系以外の非臨床試験で認められた胎児への影響については、本邦の添付文書の「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項において、本薬投与に起因する胎児毒性(胎児体重の減少及び骨化遅延)及び離乳率の低下について、情報提供を行う予定であることを説明した。

機構は、CIT の胎児器官形成期投与試験(試験 1)で認められた胎児の心血管系の異常(心室中隔欠損等)について、再現性が認められていないこと等から、本薬は催奇形性を有さないとする申請者の見解は理解できると考えるが、毒性試験において認められた心血管系の異常については、添付文書に記載し、情報提供すべきと考える。

(5) 性差について

機構は、CIT 投与時にラットで認められた肝臓の脂肪変性について、その発現機序及び雄のみに認められた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ラット肝毒性の機序に関する試験(参考 4.2.3.7.3-14、参考 4.2.3.7.3-15 及び 4.2.3.7.3-16)において、雄性ラットに CIT 及び phenobarbital (PB、チトクロム P450 誘導薬)を単独又は併用にて投与した試験において、CIT 及び PB の単独投与で認められた肝臓の脂肪変性は併用投与により増強

されたこと、雌性ラットに CIT 及び PB を単独又は併用で投与した試験では、PB 投与により生じた脂肪変性は、CIT との併用投与により影響を受けなかったこと、雄性ラットに CIT と cimetidine (チトクロム P450 阻害薬) を併用投与した試験において、CIT 単独投与により認められた脂肪変性が抑制されたことを説明し、雄性ラットで生じる脂肪変性は CIT の代謝物の影響であると考えられ、雌性ラットでは肝臓に脂肪変性を引き起こす代謝物がほとんど産生されないことから性差が生じたものと考えていることを説明した。なお申請者は、CIT を用いた 26 週間混餌投与毒性試験 (4.2.3.2-40) において、脂肪変性が認められなかった雌の 80 mg/kg/日群における R-CIT、R-DCT 及び R-DDCT の曝露量は、いずれも脂肪変性の認められた雄の 40 mg/kg/日群の曝露量よりも高かったことから、これらの物質が肝臓の脂肪変性の原因物質とは考えられないが、本薬を用いた非臨床試験では肝臓の脂肪変性が認められていないことから、他の R-CIT の代謝物が原因物質と考えることを説明した。なお申請者は、国内外の臨床試験(国内: 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、海外: 参考 5.3.5.1-3、参考 5.3.5.1-4、参考 5.3.5.1-5、参考 5.3.5.1-6、参考 5.3.5.1-7、参考 5.3.5.1-8 及び参考 5.3.5.2-3) において、肝臓の脂肪変性に関連する有害事象(脂肪肝)は認められていないことを併せて説明した。

機構は、原因物質については明確になっていないものの、本薬の毒性試験では肝臓の脂肪変性は認められておらず、CIT を用いた反復投与毒性試験でのみ認められていることから、R-CIT 由来の代謝物に起因する事象であるとする申請者の説明に大きな問題はないと考える。

4. 臨床に関する資料

() 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

生物薬剤学に関する試験はすべて海外で実施され、参考資料として生物学的同等性及び食事の影響に関する試験(参考 5.3.1.2-1、参考 5.3.1.2-2) 本薬と CIT 投与時の本薬の薬物動態を検討した試験(参考 5.3.1.2-4) 並びに CIT のバイオアベイラビリティに関する試験(参考 5.3.1.1-1) の成績等が提出された。血清又は血漿中未変化体及び代謝物濃度は、HPLC-蛍光法、LC-MS 法又は光学分割 LC-MS/MS 法(定量下限は、未変化体及び DCT: 0.5 ~ 2.5 ng/mL、DDCT: 0.5 ~ 2 ng/mL) 尿中未変化体及び代謝物濃度は HPLC-蛍光法又は光学分割 LC-MS/MS 法(定量下限は、未変化体及び DDCT: 2 ~ 100 ng/mL、DCT: 2 ~ 250 ng/mL) を用いてバリデートされた方法で測定された。生体試料中の ^{14}C 標識体 (CIT) の放射能は、液体シンチレーションカウンターによって測定された(定量下限: 血液及び血漿中放射能: バックグラウンド値の標準偏差の 3 倍、尿及び糞中放射能: バックグラウンド値の 2 倍)。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示されている。なお、本邦で実施された臨床試験においては、欧州市販製剤 (5、10 及び 20 mg 錠) が使用されている。

(1) 生物学的同等性及び食事の影響

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例 14 例) を対象に、本剤 5 mg 錠 (欧州市販製剤) 4 錠、20 mg 錠 (欧州市販製剤) 1 錠、10 mg 錠 (欧州治験製剤) 2 錠又は 10 mg 錠 (米国治験製剤) 2 錠を空腹時に単回経口投与し、各製剤の生物学的同等性が交叉比較法により検討された。10 mg 錠 (欧州治験製剤) 2 錠に対する 5 mg 錠 (欧州市販製剤) 4 錠又は 20 mg 錠 (欧州市販製剤) 1 錠の血清中未変化体濃度の最高血清中濃度 ($C_{\max}$) 及び血清中濃度-時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-\infty}$) の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ 5 mg 錠で 1.02 [0.95, 1.10] 及び 1.00 [0.94, 1.06] 20 mg 錠で 0.96 [0.89, 1.04] 及び 1.00 [0.94, 1.05] であった。また、10 mg 錠 (米国治験製剤) 2 錠に対する 10 mg 錠 (欧州治験製剤) 2 錠の血清中未変化体濃度の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の比とその 90 %信頼区間は 0.98 [0.91, 1.06] 及び 1.03 [0.97,

1.09] であり、いずれも 90 %信頼区間が生物学的同等性の判定基準 (0.80 ~ 1.25) の範囲内であり、生物学的に同等と判断されている (参考 5.3.1.2-1)。

外国人健康成人 (薬物動態評価例 17 例) を対象に、本剤 20 mg 錠 (米国市販製剤又は米国治験製剤) 1 錠を単回経口投与し、交叉比較法にて生物学的同等性を検討したとき、治験製剤に対する市販製剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比とその 90 %信頼区間は 1.06 [0.98, 1.15] 及び 1.02 [0.95, 1.12] であり、いずれも 90 %信頼区間が生物学的同等性の判定基準 (0.80 ~ 1.25) の範囲内であったことから、生物学的に同等と判断されている。また、外国人健康成人 (薬物動態評価例 17 例) を対象に、本剤 20 mg 錠 (米国市販製剤) 1 錠を絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与し、本剤投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響について、交叉比較法により検討したとき、絶食下投与時に対する食後投与時の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比とその 90 %信頼区間は 1.09 [1.00, 1.18] 及び 1.06 [0.99, 1.16] で、いずれも 90 %信頼区間が生物学的同等性の判定基準 (0.80 ~ 1.25) の範囲内であり、食事による影響は認められなかった (参考 5.3.1.2-2)。

(2) 本薬及び CIT 投与時の薬物動態

外国人健康成人男性 16 例を対象に、本薬 10 mg 又は CIT 20 mg を単回静脈内投与し、血清中 S-エナントマー (S-CIT) の薬物動態について交叉比較法により検討したとき、CIT 投与時に対する本剤投与時の AUC_{60-t} 及び $AUC_{60-\infty}$ の平均値の差とその 90 %信頼区間は、0.9 [0.87, 1.03] 及び 0.9 [0.87, 1.00] であり、同様の薬物動態を示した (参考 5.3.1.2-4)。

(3) CIT のバイオアベイラビリティ (BA)

外国人健康成人男性 (12 例) を対象に、CIT 40 mg を単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、血清中 CIT の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1660 ± 306 又は 2147 ± 568 ng·h/mL であり、単回経口投与時の BA は 79.5 %であった (参考 5.3.1.1-1)。

< 審査の概略 >

(1) 申請製剤における食事の影響について

機構は、本剤の食事の影響について、米国市販製剤でのみ検討されていることから、申請製剤におけ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、用量反応非劣性試験 (5.3.5.1-2) 以外の日本人うつ病患者を対象とした国内臨床試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2) では、食事の規定及び投与時期に関する記録がないことから、食事のタイミングが本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について検討できないが、米国市販製剤 (20 mg) を用いた食事の影響試験 (参考 5.3.1.2-2) において、本剤の薬物動態に食事の影響は認められず、CIT 製剤を用いた食事の影響試験 (参考 5.3.1.2-3) においても食事の種類 (高脂肪食及び無脂肪食) によらず影響は認められていないことを説明した。その上で申請者は、米国市販製剤 20 mg と欧州市販製剤 20 mg、欧州市販製剤 10 mg と国内で市販予定の製剤 (10 mg) は、それぞれ同一の処方であること、欧州市販製剤 10 mg と欧州市販製剤 20 mg は溶出試験により同等性が示されていることを踏まえると、国内申請製剤 (10 mg) においても、食事の影響を受ける可能性は低いと考えるが、日本人うつ病患者を対象として本剤の有効性及び安全性が示された用量反応非劣性試験 (5.3.5.1-2) では、本剤の投与時期を夕食後と規定していたことから、本剤の投与時期として夕食後を規定することとしたことを説明した。

機構は、食事の影響は原則として申請製剤を用いて検討すべきと考えるが、食事のタイミングが申

請製剤の薬物動態に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられるという申請者の説明については、了承できるものとする。また機構は、日本人うつ病患者を対象とした用量反応非劣性試験(5.3.5.1-2)において、本剤の用法を夕食後と規定し、本剤の有効性及び安全性が示されていることを踏まえると、本剤の投与時期を夕食後投与と規定することは適切と考える。

() 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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(5.3.3.1-1)及び日本人うつ病患者を対象とした試験(5.3.5.1-1及び5.3.5.2-2)の成績が提出された。また参考資料として、海外で実施された健康成人での第Ⅰ相試験(参考5.3.3.1-2、参考5.3.3.1-4、参考5.3.3.1-5及び参考5.3.3.1-6)、外国人うつ病患者を対象とした試験(参考5.3.5.1-3及び参考5.3.5.1-5)、特別な集団に関する試験(参考5.3.3.3-1、参考5.3.3.3-2、参考5.3.3.3-3、参考5.3.3.3-4及び参考5.3.3.3-5)、薬物相互作用試験(参考5.3.3.4-1、参考5.3.3.4-2、参考5.3.3.4-3、参考5.3.3.4-4、参考5.3.3.4-5、参考5.3.3.4-6、参考5.3.3.4-7、参考5.3.3.4-8、参考5.3.3.4-9、参考5.3.3.4-10、参考5.3.3.4-11、参考5.3.3.4-12及び参考5.3.3.4-13)、薬力学試験(参考5.3.4.1-1、参考5.3.4.1-2、参考5.3.4.1-3及び参考5.3.4.1-4)の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験成績(4.2.2.3-4、参考4.2.2.3-5、参考4.2.2.4-2及び5.3.2.3-1)が提出された。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に本薬を 20～100 ng/mL となるように添加したとき、*in vitro* (限外ろ過法)での血漿タンパク結合率は 50.5～59.1 %であった(参考4.2.2.3-5)。

ヒト血漿に本薬及びその代謝物(S-DCT、S-DDCT)の混合溶液(100～3000 nM)を添加したとき、*in vitro* (限外ろ過法)における血漿タンパク結合率は、各化合物間で同程度であり、55～65 %であった。また、R体の血漿タンパク結合率はそれぞれのS体と同程度であった(4.2.2.3-4)。

ヒト肝ミクロソームに本薬又はその代謝物(S-DCT)並びにそのエナンチオマーを添加したとき、本薬から S-DCT 又は R-CIT から R-DCT 生成の代謝活性(固有クリアランス: $V_{\max}/K_m$)は、それぞれ 6.1 又は 4.9 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ であり、S-DCT から S-DDCT 又は R-DCT から R-DDCT 生成の固有クリアランス(1.32 又は 1.17 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$)よりも高値を示した。(参考4.2.2.4-2)。

8種のヒト CYP 分子種(CYP1A2、CYP1A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4)発現系ミクロソームを用いて、本薬の代謝活性を検討したとき、本薬から S-DCT の生成に関する酵素活性は、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 において認められ、ヒト肝臓における各 CYP 分子種の存在比から算出した各 CYP 分子種の関与の割合は、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 でそれぞれ 36.9、28.1 及び 34.9 %であった。また、S-DCT から S-DDCT の生成に関する酵素活性は、CYP2D6 においてのみ認められた。なお、R体についてもS体と同様の結果であった(参考4.2.2.4-2)。

6種の CYP 分子種(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4)の特異的基質を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬又は代謝物による CYP 分子種の活性阻害について検討したとき、本薬及び S-DCT は CYP2D6 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ 73 及び 78 μM であった。また、S-DDCT は CYP2C19、CYP2C9 及び CYP2D6 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ 12.1、25.7 及び 121 μM であった。また、R体についてもS体と同様の結果であった(参考4.2.2.4-2)。なお、これらの IC_{50} は、日本人健康成人(CYP2C19 PM)に本剤 20 mg を反復投与したときの定常状態にお

ける血漿中未変化体、S-DCT 及び S-DDCT の $C_{\max}^{20)}$ のそれぞれ 220、1612 及び 1127～2393 倍であった。

本薬 (150 ng/mL)、S-DCT (75 ng/mL) 及び S-DDCT (30 ng/mL) 並びに各エナンチオマーを血清又は尿中に添加し、最長 2 日間の室温保存、最長 1 ヶ月間の凍結保存及び最大 3 回の凍結融解 (血清のみ) を行ったとき、いずれにおいてもそれぞれの光学異性体は検出されなかった (5.3.2.3-1)。

(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 (CYP2C19 活性²¹⁾ 正常者 (EM: extensive metabolizer) 活性欠損者 (PM: poor metabolizer) 各 12 例) を対象に、本剤 (欧州市販製剤 5 又は 10 mg 錠) 5、10 及び 20 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ はいずれも投与量にほぼ比例して増加した。血漿中未変化体濃度は、PM 及び EM で $C_{\max}$ に差は認められなかったが、PM では EM に比べ $t_{1/2}$ が延長し、 $AUC_{0-\infty}$ は約 2 倍高値を示した。なお、R-CIT、R-DCT 及び R-DDCT の血漿中濃度は、EM 及び PM におけるすべての測定時点で定量下限未満であり、尿中排泄率はそれぞれの S 体の 1 %未満であった。

表 日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	CYP2C19 遺伝子型	投与量 (mg)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
未変化体	EM	5	5.7 ± 0.8	3.8 ± 1.3	24.6 ± 9.9	183 ± 70	29.8 ± 8.1
		10	10.8 ± 2.1	3.8 ± 0.4	27.7 ± 7.5	418 ± 153	25.9 ± 6.8
		20	23.0 ± 4.3	4.3 ± 1.4	27.4 ± 7.2	807 ± 282	26.9 ± 7.3
	PM	5	5.5 ± 0.6	4.2 ± 1.5	55.8 ± 16.4	384 ± 109	14.1 ± 4.9
		10	12.9 ± 2.3	4.8 ± 1.8	51.2 ± 16.9	885 ± 384	13.5 ± 6.4
		20	24.7 ± 4.7	5.2 ± 1.8	55.3 ± 8.7	1595 ± 356	13.1 ± 2.8
S-DCT	EM	5	1.4 ± 0.3 ^{a)}	13.6 ± 6.1 ^{a)}	117 ± 50 ^{b)}	240 ± 57 ^{b)}	-
		10	1.7 ± 0.4	17.3 ± 7.4	91.7 ± 44.2 ^{b)}	256 ± 81 ^{b)}	-
		20	3.7 ± 1.0	15.3 ± 6.9	55.4 ± 17.3	382 ± 50	-
	PM	5	1.1 ^{c)}	24.0 ^{c)}	NC	NC	-
		10	1.7 ^{d)}	9.0 ^{d)}	94.7 ^{d)}	250 ^{d)}	-
		20	2.3 ± 0.6	31.3 ± 24.3	98.4 ± 34.5	391 ± 86	-

各群 6 例 (5 mg と 20 mg は同じ被験者に投与) - : 該当せず、NC: 算出不能

a) 5 例、b) 4 例、c) 1 例、d) 2 例

日本人健康成人男性 (CYP2C19²¹⁾ EM 及び PM 各 5 例) を対象に、本剤 (欧州市販製剤 10 mg 錠) 10 mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血漿中未変化体濃度は EM では投与 15 日目までに定常状態に達し、PM では投与 19 日目までに定常状態に達した。最終投与後の血漿中未変化体濃度の AUC_{0-24h} は、単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ と比較して、EM で 1.2 倍、PM で 1.4 倍であった。また、最終投与後の PM の血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は、EM と比較して、それぞれ 2.0 及び 2.2 倍高値を示した。なお、R-CIT、R-DCT 及び R-DDCT の血漿中濃度は、EM 及び PM いずれでも、すべての測定時点で定量下限未満であり、尿中排泄率はそれぞれの S 体の 2 %未満であった (5.3.3.1-1)。

²⁰⁾ 日本人健康成人に本剤 10 mg を反復経口投与したときの $C_{\max}$ を 2 倍した値 (S-CIT、S-DCT 及び S-DDCT でそれぞれ 332、48.4 及び 10.74 nM) から算出。

²¹⁾ CYP2C19*2 及び CYP2C19*3 の変異型アリルをホモ又は複合ヘテロ接合体で有する場合を PM、それ以外は EM と判定した。

表 日本人健康成人に本剤 10 mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	CYP2C19 遺伝子型	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
未変化体	EM	26.8 ± 6.1	3.0 ± 1.0	37.7 ± 7.5	506 ± 132	20.8 ± 5.0
	PM	53.9 ± 12.9	6.4 ± 3.3	57.8 ± 14.7	1094 ± 266	9.7 ± 2.8
S-DCT	EM	9.3 ± 1.1	10.0 ± 4.5	57.6 ± 11.1	198 ± 27	-
	PM	7.5 ± 1.4	8.0 ± 4.2	71.6 ± 16.0	160 ± 28	-
S-DDCT	EM	1.7 ± 0.5	8.6 ± 9.0	113 ^{a)}	29.3 ± 16.0	-
	PM	1.6 ± 0.5 ^{b)}	2.7 ± 1.2 ^{b)}	184 ^{c)}	21.9 ± 20.8 ^{b)}	-

- : 該当せず

a) 2 例、b) 3 例、c) 1 例

< 外国人における成績 >

外国人健康成人男性 12 例 (CYP2C19²¹⁾ EM) を対象に、本剤 (欧州市販製剤 5 又は 10 mg 錠) 5、10 及び 20 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び代謝物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-∞} はいずれも投与量にほぼ比例して増加した。なお、R-CIT、R-DCT 及び R-DDCT の血漿中濃度はすべての測定時点で定量下限未満であり、尿中排泄率はそれぞれの S 体の 2 % 未満であった。

表 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したとき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-∞} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
未変化体	5	4.2 ± 0.8	5.2 ± 1.3	30.2 ± 11.6	190 ± 86	32.7 ± 18.9
	10	9.3 ± 2.0	5.2 ± 1.8	31.1 ± 4.5	361 ± 76	28.6 ± 5.1
	20	18.3 ± 3.0	3.8 ± 1.2	30.0 ± 9.7	771 ± 302	30.7 ± 15.5
S-DCT	5	1.1 ^{a)}	8.0 ^{b)}	NC	NC	-
	10	1.6 ± 0.4	15.3 ± 6.9	107 ± 43 ^{b)}	281 ± 63 ^{b)}	-
	20	2.8 ± 0.6	26.0 ± 17.7	67.9 ± 18.2	362 ± 38	-

各群 6 例 (5 mg と 20 mg は同じ被験者に投与) - : 該当せず、NC: 算出不能

a) 1 例、b) 4 例

外国人健康成人男性 6 例 (CYP2C19²¹⁾ EM) を対象に、本剤 (欧州市販製剤 10 mg 錠) 10 mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血漿中未変化体濃度は投与 8 日目までにほぼ定常状態に達した。最終投与後の血漿中未変化体の C_{max} は、単回投与時の 2.5 倍高値を示したが、AUC_{0-24h} は単回投与時の AUC_{0-∞} と比較して、1.2 倍程度であった。なお、R-CIT、R-DCT 及び R-DDCT の血漿中濃度はすべての測定時点で定量下限未満であり、尿中排泄率はそれぞれの S 体の 2 % 未満であった (参考 5.3.3.1-2)。

表 外国人健康成人に本剤 10 mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
未変化体	23.5 ± 4.8	4.5 ± 2.2	32.3 ± 6.9	444 ± 100	23.6 ± 5.9
S-DCT	8.0 ± 1.2	7.3 ± 2.7	49.7 ± 7.2	172 ± 26	-
S-DDCT	1.4 ± 0.2 ^{a)}	11.5 ± 9.0 ^{a)}	179 ^{b)}	23.2 ± 14.5 ^{a)}	-

各群 6 例、- : 該当せず

a) 4 例、b) 2 例

外国人健康成人男性 24 例を対象に、本剤 (PK 用製剤 (素錠) 20 mg 錠) 20 mg 又は CIT 40 mg を絶食下で交叉比較法により単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血漿中 S-CIT 濃度はほぼ同様に推移した。なお、本剤投与群における R-CIT、R-DCT 及び R-DDCT の血漿中濃度は、1 例で R-CIT (3.85 ng/mL) が検出された以外は、いずれの被験者も定量下限未満であった。また、本試験には CYP2D6²²⁾ PM が 2 例含まれていたが、本剤投与時の血漿中 S-CIT の C_{max}、AUC_{0-24h}、t_{max} 及び t_{1/2} は、CYP2D6 EM の値の範囲内であった。さらに、尿中で R-CIT が検出されたが、*in vitro* において、S-CIT から R-CIT への光学変換は認められていないこと、検出された R-CIT

²²⁾ CYP2D6*3、CYP2D6*4、CYP2D6*6、CYP2D6*7 及び CYP2D6*8 の変異型アリルをホモ又は複合ヘテロ接合体で有する場合を PM、それ以外は EM と判定した。

は原薬に含まれている R-CIT の含有率と同程度であったことから、尿中の R-CIT は投与薬剤中に含まれていた R-CIT 由来と考えられている（参考 5.3.3.1-4）。

表 外国人健康成人に本剤又は CIT を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	投与 薬剤	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
S-CIT	本剤	20	18.8 ± 4.5	3.0 ± 1.5	26.7 ± 10.9	637 ± 356	39.6 ± 18.0
	CIT	40	21.1 ± 5.5	3.2 ± 2.4	26.3 ± 10.8	685 ± 376	36.4 ± 16.0
R-CIT	CIT	40	22.7 ± 5.5	3.5 ± 2.0	47.0 ± 10.7	1312 ± 446	17.1 ± 6.2

外国人健康成人（薬物動態評価例 33 例）を対象に、本剤（PK 用製剤（素錠）10、20 又は 30 mg 錠）10 及び 30 mg²³⁾ 又は CIT 20 及び 60 mg²⁴⁾ を 1 日 1 回 24 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、いずれの投与群においても投与 10 日目までにほぼ定常状態に達した。本剤 10 mg 及び CIT 20 mg を反復経口投与したときの血漿中 S-CIT の薬物動態パラメータには明確な違いは認められなかったが、本剤 30 mg 及び CIT 60 mg を反復経口投与したときの最終投与後における血漿中 S-CIT の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は本剤投与群と比較して CIT 投与群で高値を示した。また、本剤投与群では、10 mg 群で 3 例及び 30 mg 群で全例において、R-CIT（それぞれ 0.99 ~ 1.25 及び 1.00 ~ 2.69 ng/mL）が検出されたが、検出された R-CIT は原薬中に含まれている R-CIT の含有率と同程度であり、経時的な蓄積は認められなかったことから、生体内で S-CIT から R-CIT への光学変換が生じる可能性は低いと考えられている。

表 外国人健康成人に本剤又は CIT を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	投与 薬剤	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
S-CIT	本剤	10	20.7 ± 10.2	3.9 ± 1.8	29.0 ± 11.9	360 ± 219	34.9 ± 14.2
	CIT	20	24.1 ± 12.5	3.5 ± 1.1	27.9 ± 10.8	411 ± 256	30.6 ± 12.8
	本剤	30	64.4 ± 33.7	4.1 ± 2.7	32.5 ± 14.2	1101 ± 734	37.8 ± 19.2
	CIT	60	78.1 ± 44.7	3.5 ± 1.6	29.9 ± 14.4	1364 ± 1044	32.7 ± 16.7
R-CIT	CIT	20	39.6 ± 11.6	4.7 ± 2.1	52.8 ± 11.2	771 ± 237	14.0 ± 3.8
		60	123 ± 34	4.1 ± 1.9	51.2 ± 9.8	2363 ± 796	14.2 ± 5.0

本剤 10 mg 群及び CIT 20 mg 群: 17 例、本剤 30 mg 群及び CIT 60 mg 群: 16 例

なお、本試験には、男性及び女性がそれぞれ 8 及び 9 例含まれており、最終投与時の血漿中 S-CIT の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、女性において男性の 1.19 ~ 1.35 倍及び 1.30 ~ 1.50 倍高値を示した。

また、本試験には CYP2C19²⁵⁾ PM 及び CYP2D6²⁶⁾ PM がそれぞれ 3 例ずつ含まれており、CYP2C19 PM における最終投与時の血漿中 S-CIT の C_{max}、AUC_{0-24h} 及び t_{1/2} は、CYP2C19 EM における範囲より高値を示したが、CYP2D6 PM においては、1 例で血漿中 S-CIT の C_{max}、AUC_{0-24h} 及び t_{1/2} が CYP2D6 EM における範囲より高値を示したものの、他の 2 例については、CYP2D6 EM の値の範囲内であった（参考 5.3.3.1-5）。

外国人健康成人男性 4 例を対象に、¹⁴C 標識体（CIT）32 mg を単回経口投与したとき、血漿及び血液中放射能は、投与 2.3 及び 3.0 時間後に C_{max}（80.1 ± 22.4 及び 69.4 ± 13.3 ng/mL）に達し、79.5 及び 90.2 時間の t_{1/2} で消失した。投与放射能の 74.7 % が投与 409 時間後までの尿中に、10.5 % が投与 337 時間後までの糞中に排泄され、尿中には未変化体の他に CIT 及び DDCT のグルクロン酸抱合体等が認められた（参考 5.3.3.1-6）。

²³⁾ 本剤 10 及び 20 mg をそれぞれ 3 日間投与後、30 mg を 18 日間投与。

²⁴⁾ CIT 20 及び 40 mg をそれぞれ 3 日間投与後、60 mg を 18 日間投与。

²⁵⁾ CYP2C19*2 をホモで有する場合を PM、それ以外は EM と判定した。

²⁶⁾ CYP2D6*3、CYP2D6*4、CYP2D6*5 及び CYP2D6*6 の変異型アリルをホモ又は複合ヘテロ接合体で有する場合を PM、それ以外は EM と判定した。

(3) 患者における検討

<日本人における成績>

日本人大うつ病性障害患者を対象とした用量反応試験(5.3.5.1-1)及び高齢者長期投与試験(5.3.5.2-2)から得られた本剤の血漿中未変化体濃度データ(212例、390時点)を基に母集団薬物動態(PPK)解析が実施された。その結果、本剤の薬物動態に影響を与える因子として、CL/F に対して CYP2C19 遺伝子型²¹⁾、年齢、クレアチニンクリアランス(Ccr)及びASTが、分布容積(Vz/F)に対して身長が最終モデルに組み込まれた(5.3.3.5-2)。

<外国人における成績>

外国人大うつ病性障害患者を対象に、本剤(99001試験(参考5.3.5.1-3):欧州治験製剤10mg錠、SCT-MD-01試験(参考5.3.5.1-5):米国治験製剤10又は20mg錠)10又は20mgを1日1回8週間反復経口投与したとき、投与8週後又は投与中止時の平均血中濃度は、10及び20mg投与時でそれぞれ、S-CITで14.5~17.2及び30.3 ng/mL、S-DCTで5.9~6.5及び11.9 ng/mL、S-DDCTで0.9~1.0及び1.5 ng/mLであった(参考5.3.5.1-3、参考5.3.5.1-5)。

(4) 内因性要因の検討

1) 年齢の影響

外国人健康成人(19~35歳、男性7例及び女性8例)及び健康高齢者(65~73歳、男性8例及び女性6例)を対象に、本剤(欧州市販製剤10mg錠)10、20又は30mgを単回経口投与したとき、血清中未変化体濃度の C_{max} は年齢により大きな差異は認められなかったが、 $t_{1/2}$ は、高齢者(34.1~40.7時間)で非高齢者(21.0~29.4時間)よりも延長し、 $AUC_{0-\infty}$ は高齢者で非高齢者の約1.3倍高値を示した。なお男性では、高齢者と非高齢者で薬物動態パラメータに大きな差異は認められなかったが、女性では、非高齢者と比較して高齢者で $t_{1/2}$ が延長し(非高齢者:21.0~22.0時間、高齢者:39.7~40.7時間)、 $AUC_{0-\infty}$ は1.7~1.8倍上昇した。また、非高齢者では、性別による薬物動態に大きな差異は認められなかったが、高齢者では、男性と比較して女性で $AUC_{0-\infty}$ が1.3~1.6倍上昇した(参考5.3.3.3-1)。

外国人健康成人(23~35歳、男女各9例)及び健康高齢者(64~80歳、男女各9例)を対象に、本剤(米国治験製剤10mg錠)10mgを1日1回21日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与8日目までにほぼ定常状態に達し、最終投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、非高齢者(22.8 ± 7.6 ng/mL 及び 362 ± 146 ng·h/mL)と比較して、高齢者(30.5 ± 12.5 ng/mL 及び 544 ± 219 ng·h/mL)で上昇し、 $t_{1/2}$ は非高齢者(27.3時間)と比較して高齢者(40.7時間)で延長した。なお、単回投与時と同様に、男性では年齢別の薬物動態に大きな差異は認められなかったが、女性では高齢者で C_{max} 及び AUC_{0-24h} が非高齢者と比較してそれぞれ1.5及び1.8倍上昇し、 $t_{1/2}$ は23.0時間から43.6時間に延長した。性別についても、非高齢者では、性別により薬物動態に大きな差異は認められなかったが、高齢者では、男性と比較して女性で C_{max} 及び AUC_{0-24h} がいずれも約1.5倍上昇した(参考5.3.3.3-2)。

2) 肝機能の影響

外国人健康成人及び肝機能障害患者(軽度(Child-Pugh分類クラスA)及び中等度(同分類クラスB))(各群8例)を対象に、本剤(欧州市販製剤20mg錠)20mgを単回経口投与したとき、血清中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、肝機能障害患者における $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は、肝機能障害の程度に応じて増加及び延長した。また、血清中S-DCTの C_{max} 及び AUC_{0-last} は肝機能障害患者と健康成人でほぼ同程度であったが、血清中S-DCTの t_{max} 及び投与後最初に血清中S-DCTが検出されるまでの時間(肝機能障害患者16時間、健康成人:1.6時間)は、いずれも健康成人よりも遅

延したことから、肝機能障害患者では S-DCT への代謝速度が低下すると考えられている（参考 5.3.3.3-4）。

表 外国人健康成人及び肝機能障害患者に本剤 20 mg を単回経口投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
健康成人	25.3 ± 4.2	2.3 ± 0.5	36.3 ± 11.3	857 ± 224	24.8 ± 6.0
軽度肝機能障害患者	20.3 ± 4.4	2.4 ± 0.7	63.3 ± 32.2	1318 ± 802	20.0 ± 11.0
中等度肝機能障害患者	23.8 ± 6.6	1.8 ± 0.5	66.4 ± 25.8	1429 ± 520	16.1 ± 6.7

3) 腎機能の影響

外国人腎機能障害患者（糸球体ろ過量: 10 ~ 53 mL/min）を対象に、CIT 20 mg を単回経口投与したとき、血清中 CIT の $C_{\max}$ （19.1 ± 4.5 ng/mL）及び $t_{\max}$ （3.5 時間）は、外国人健康成人に CIT 40 mg を単回経口投与した試験（参考 5.3.1.1-1）における $t_{\max}$ 及び投与量で補正した $C_{\max}$ と比較して明確な差は認められなかったが、 $t_{1/2}$ （49.5 時間）及び $AUC_{0-\infty}$ （1032 ± 253 ng·h/mL）は、健康成人での $t_{1/2}$ 及び投与量で補正した $AUC_{0-\infty}$ と比較して、それぞれ 1.35 及び 1.24 倍高値を示した（参考 5.3.3.3-5）。

（5）薬物相互作用試験

< 本剤を用いた試験 >

1) オメプラゾール

外国人健康成人 16 例（CYP2C19²¹⁾ EM）を対象に、オメプラゾール 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、投与 5 日目に本剤（欧州市販製剤 20 mg 錠）20 mg を単回経口投与したとき、本剤の血清中未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比（オメプラゾール併用時/単独投与時）とその 90 % 信頼区間は、1.09 [1.02, 1.16] 及び 1.51 [1.41, 1.62] であり、 $t_{1/2}$ は本剤単独投与時と比較してオメプラゾール併用時において延長が認められた（単独投与時: 26.5 時間、オメプラゾール併用時: 34.8 時間）。なお、本試験には CYP2D6²⁷⁾ PM が 1 例含まれていたが、本剤単独投与時の血清中 S-CIT の $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ は、CYP2D6 EM の値の範囲内であった（参考 5.3.3.4-1）。

2) メトプロロール

外国人健康成人 27 例（CYP2D6²⁸⁾ EM）を対象に、メトプロロール 100 mg を単回経口投与並びに本剤（米国治験製剤 10 mg 錠）20 mg 又はパロキセチン 40 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与²⁹⁾ し、最終日にメトプロロール 100 mg を単回経口投与（併用投与）したとき、血漿中メトプロロールの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、本剤との併用により単独投与時と比較して、それぞれ 1.8 及び 2.3 倍上昇し、 $t_{1/2}$ は本剤との併用により延長したが（単独投与時: 3.3 時間、本剤併用時: 4.6 時間）、パロキセチン併用時の血漿中メトプロロール濃度の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の上昇（それぞれ 2.7 及び 5.5 倍）並びに $t_{1/2}$ の延長（単独投与時: 3.9 時間、パロキセチン併用時: 8.6 時間）と比較して、本剤による変動は軽度であった。また、メトプロロール単独投与時に血圧及び心拍数の低下が認められたが、本剤及びパロキセチンの併用によりさらなる低下は認められなかった（参考 5.3.3.4-2）。

3) デシプラミン

外国人健康成人 39 例（CYP2D6²⁸⁾ EM）を対象に、デシプラミン 50 mg を単回経口投与並びに本剤

²⁷⁾ CYP2D6*3、CYP2D6*4 及び CYP2D6*6 の変異型アリルをホモ又は複合ヘテロ接合体で有する場合を PM、それ以外は EM と判定した。

²⁸⁾ CYP2D6*3、CYP2D6*4、CYP2D6*5、CYP2D6*6、CYP2D6*7 及び CYP2D6*8 の変異型アリルをホモ又は複合ヘテロ接合体で有する場合を PM、それ以外は EM と判定した。

²⁹⁾ 投与開始から 7 日間は本剤 10 mg 又はパロキセチン 20 mg を 1 日 1 回経口投与した。

(米国治験製剤 10 mg 錠) 20 mg 又はフルオキセチン 40 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与³⁰⁾し、最終日にデシプラミン 50 mg を単回経口投与(併用投与)したとき、血漿中デシプラミン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、本剤との併用により単独投与時と比較して、それぞれ 1.4 及び 2.1 倍上昇し、 $t_{1/2}$ は、本剤との併用により延長したが(単独投与時: 20.1 時間、本剤併用時: 28.3 時間)フルオキセチン併用時の血漿中デシプラミン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の上昇(それぞれ 1.8 及び 4.1 倍)及び $t_{1/2}$ の延長(単独投与時: 24.8 時間、フルオキセチン併用時: 66.9 時間)と比較して、本剤による変動は軽度であった(参考 5.3.3.4-3)。

4) リトナビル

外国人健康成人 18 例(CYP2D6²⁸⁾ EM)を対象に、本剤(米国治験製剤 20 mg 錠) 20 mg 及びリトナビル 600 mg をそれぞれ単独又は併用で単回経口投与したとき、本剤の血漿中未変化体の薬物動態にリトナビル併用の影響は認められず、リトナビルの薬物動態についても本剤併用の影響は認められなかった。なお、本試験には CYP2C19³¹⁾ PM が 1 例含まれていたが、リトナビル併用時の血清中未変化体の薬物動態パラメータの変動は、CYP2C19 EM と同程度であった(参考 5.3.3.4-4)。

5) シメチジン

外国人健康成人 16 例(CYP2C19²¹⁾ EM)を対象に、シメチジン 400 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 5 日間反復経口投与し、投与 4 日目に本剤(欧州市販製剤 20 mg 錠) 20 mg を単回経口投与したとき、本剤の血清中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比(シメチジン併用時/単独投与時)とその 90%信頼区間は、1.22 [1.03, 1.45] 及び 1.72 [1.41, 2.11] であり、 $t_{1/2}$ はシメチジン併用時で本剤単独投与時と比較して延長が認められた(単独投与時: 23.7 時間、シメチジン併用時: 29.0 時間)。なお、本試験には CYP2D6²⁷⁾ PM が 1 例含まれていたが、シメチジン併用時の血清中未変化体の薬物動態パラメータの変動は、CYP2D6 EM と同程度であった(参考 5.3.3.4-5)。

< CIT を用いた試験 >

1) レボメプロマジン

外国人健康成人男性 8 例を対象に、CIT 40 mg の 1 日 1 回 10 日間反復経口投与及びレボメプロマジン 50 mg の単回経口投与をそれぞれ単独又は CIT の反復投与 7 日目に併用投与したとき、血清中 CIT 及びレボメプロマジンの薬物動態に、いずれも併用による影響は認められなかった(参考 5.3.3.4-6)。

2) トリアゾラム

外国人健康成人 17 例を対象に、トリアゾラム 0.25 mg を単回経口投与又は CIT 40 mg の 1 日 1 回 30 日間反復投与³²⁾の最終日に併用投与したとき、血漿中 CIT の薬物動態に対するトリアゾラム併用による影響は認められなかった。また、トリアゾラム単独投与時と比較して CIT 併用時では、トリアゾラムの t_{max} が短縮したが(トリアゾラム単独投与時: 1.5 時間、CIT 併用時: 1.1 時間)その他の薬物動態パラメータに大きな差異は認められなかった(参考 5.3.3.4-7)。

3) カルバマゼピン

外国人健康成人男性 12 例を対象に、カルバマゼピン 400 mg を 1 日 1 回 35 日間反復経口投与³³⁾し、カルバマゼピン投与 22 日目より CIT 40 mg を 1 日 1 回 14 日間併用投与したとき、カルバマゼピンの薬物動態に対して、CIT の影響は認められなかった(参考 5.3.3.4-8)。

³⁰⁾ 投与開始から 7 日間は本剤 10 mg 又はフルオキセチン 20 mg を 1 日 1 回経口投与した。

³¹⁾ CYP2C19*2、CYP2C19*3、CYP2C19*4 及び CYP2C19*5 の変異型アリルをホモ又は複合ヘテロ接合体で有する場合を PM、それ以外は EM と判定した。

³²⁾ 投与開始から 7 日間は CIT 20 mg を 1 日 1 回経口投与した。

³³⁾ 投与開始 1~3 日目は 100 mg を 1 日 2 回、4~6 日目は 200 mg を 1 日 2 回経口投与した。

4) ピモジド

外国人健康成人 26 例を対象に、CIT 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し、最終日に、ピモジド 2 mg を単回経口投与（併用投与）したとき、ピモジド単独投与時と比較して、本剤併用により血漿中ピモジド濃度に大きな差異は認められなかったが、血漿中ピモジドの $t_{\max}$ 時点における心電図への影響を検討したところ、ピモジド単独投与時のベースラインからの変化量は 2.1 ~ 2.3 msec、CIT 併用時のベースラインからの変化量は 9.6 ~ 14.1 msec であり、QTcB、QTcF、QTcNi の変化量の差の最小二乗平均値はそれぞれ 7.5 ($p = 0.038$ 、投与順序、被験者（投与順序にネスト）投与薬剤、投与時期を因子とした分散分析、以下同様) 11.3 ($p = 0.001$) 11.9 ($p < 0.001$) であり、CIT との併用時に QTc の有意な延長が認められた（参考 5.3.3.4-9）。

5) ケトコナゾール

外国人健康成人 17 例を対象に、CIT 40 mg 及びケトコナゾール 200 mg をそれぞれ単独又は併用にて単回経口投与したとき、血漿中 CIT 及びその代謝物濃度は、ケトコナゾール併用時と CIT 単独投与時で大きな差異は認められなかった。また、血漿中ケトコナゾールは、CIT 併用により単独投与時と比較して $C_{\max}$ が 0.8 倍に低下、 $t_{\max}$ の遅延（ケトコナゾール単独投与時: 1.9 時間、CIT 併用時: 2.4 時間）が認められたが、 $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は同程度であった。（参考 5.3.3.4-10）

6) ワルファリン

外国人健康成人男性 12 例を対象に、ワルファリン 25 mg を単独又は CIT 40 mg の 1 日 1 回 21 日間反復経口投与の投与 15 日目に単回経口投与（併用投与）したとき、血漿中ワルファリン濃度の薬物動態について、CIT 併用の影響は認められなかった（参考 5.3.3.4-11）。

7) ジゴキシン

外国人健康成人 11 例を対象に、ジゴキシン 1 mg を単独又は CIT 40 mg の 1 日 1 回 29 日間反復投与の投与 22 日目に単回経口投与（併用投与）したとき、CIT 単独投与時（投与 21 日目）とジゴキシン併用時（投与 22 日目）で、血清中 CIT 濃度に大きな差異は認められなかった。また、血清中ジゴキシン濃度の薬物動態に CIT 併用の影響は認められなかった（参考 5.3.3.4-12）。

8) リチウム

外国人健康成人男性 8 例を対象に、CIT 40 mg の 1 日 1 回 10 日間反復経口投与及びリチウム 30 mmol の 1 日 1 回 5 日間反復経口投与を単独又は併用したとき（併用投与は、CIT 投与 3 日目からリチウムの投与を開始）投与 7 日目における血清中 CIT の薬物動態は、CIT 単独投与時とリチウム併用時で大きな差異は認められなかった。また、血清中リチウムの薬物動態についても、CIT 併用による影響は認められなかった（参考 5.3.3.4-13）。

(6) 薬力学試験

1) 脳内 5-HT トランスポータ占有率の検討

外国人健康成人男性（薬力学解析対象 8 例）を対象に、本剤（欧州市販製剤 10 mg 錠）10 mg 又は CIT 20 mg を単回経口投与した後に $[^{11}\text{C}]$ -5-methyl-2-((2-((dimethylamino)-methyl)phenyl)thio)aniline（MADAM）を投与し、PET を用いて脳内各部位における 5-HT トランスポータ占有率について検討した結果、脳内各部位（前帯状回、前頭皮質、側頭皮質、島葉、海馬及び縫線核）における 5-HT トランスポータ占有率は、本剤及び CIT でそれぞれ 59 ~ 69 及び 66 ~ 78 % とほぼ同程度であり、いずれの部位でも本剤は CIT よりも低値を示した（参考 5.3.4.1-1）。

外国人健康成人男性（薬力学解析対象 15 例）を対象に、本剤（欧州市販製剤）10 mg 又は CIT 20 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、最終投与後に $[^{123}\text{I}]$ -2-((2-((dimethylamino)methyl)phenyl)thio)-5-

iodophenylamine (ADAM) を用いた SPECT により、中脳-視床下部における 5-HT トランスポータ占有率について検討した結果、最終投与 6 時間後における占有率は本剤及び CIT でそれぞれ 81.5 及び 64.0 %、54 時間後ではそれぞれ 63.3 及び 49.0 % であり、本剤群で統計学的に有意に高かった(それぞれ $p = 0.008$ 、 $p = 0.04$ 、 t 検定)。この要因として、両群での血漿中 S-CIT 濃度は同程度であったが、CIT 投与群では R-CIT が S-CIT よりも多く存在したため(投与 6 及び 54 時間後でそれぞれ S-CIT の 1.6 及び 2.9 倍)、S-CIT の 5-HT トランスポータへの結合に対して、R-CIT が影響を及ぼしたためと考えられている(参考 5.3.4.1-2: Klein N et al, *Psychopharmacology*, 191: 333-339, 2007)。

2) 自動車運転能、精神運動能及び認知能に及ぼす影響

外国人健康成人 19 例を対象に、本剤(欧州市販製剤 10 又は 20 mg 錠)(1~7 日目は 10 mg、8~15 日目は 20 mg)、ミルタザピン(1~7 日目は 30 mg、8~15 日目は 45 mg)又はプラセボを 1 日 1 回 15 日間反復経口投与し、自動車運転能、精神運動能及び認知能に及ぼす影響を検討した結果、自動車運転能では、本剤群とミルタザピン群で急性期(投与 2 日目)に統計学的有意差が認められ($p < 0.05$ 、投与薬剤、投与時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル)、ミルタザピンよりも自動車運転能に対する影響が小さいことが示されたが、増量期(投与 9 日目)及び定常期(投与 16 日目)では統計学的有意差は認められなかった。また、本剤とプラセボ群の間では、いずれの観察期においても統計学的有意差は認められなかった。精神運動能及び認知能について、本剤群では、急性期、増量期及び定常期のいずれの時期においても影響は認められなかった(参考 5.3.4.1-3)。

3) 心室再分極に及ぼす影響³⁴⁾

外国人健康成人(薬力学解析対象例 113 例)を対象に、本剤(米国市販製剤 10 及び 20 mg 錠)10 及び 30 mg、プラセボ及びモキシフロキサシン(MOX)400 mg を経口投与³⁵⁾したとき、時間を一致させた治験薬投与前後の QT/QTc 間隔の変化量に関する本剤とプラセボとの差($\Delta\Delta\text{QTcNi}$)の最大値は下表のとおりであり、 $\Delta\Delta\text{QTcNi}$ 間隔の最大値は、本剤 10 mg 投与時では 90 %信頼区間の上限値が事前に設定した上限値である 10 msec を超えなかったものの、本剤 30 mg 投与時の 90 %信頼区間の上限は 10 msec を超えており、QTc 間隔の延長作用を有するものと判断された(参考 5.3.4.1-4)。

表 外国人健康成人に本剤又は MOX を投与したときの $\Delta\Delta\text{QTcNi}$ 間隔

	本剤 10 mg	本剤 30 mg	MOX
投与前	3.7 [1.6, 5.8]	5.7 [3.6, 7.8]	-
2 時間	3.1 [1.0, 5.2]	9.1 [7.0, 11.2]	5.4 [3.9, 6.9]
3 時間	4.7 [2.6, 6.8]	11.8 [9.7, 13.9]	9.1 [7.6, 10.6]
4 時間	4.7 [2.6, 6.7]	10.6 [8.5, 12.7]	8.4 [6.9, 9.9]
5 時間	3.9 [1.8, 6.0]	8.4 [6.3, 10.5]	6.4 [4.9, 7.9]
7 時間	4.6 [2.6, 6.7]	9.9 [7.8, 12.0]	8.5 [7.0, 10.0]
12 時間	2.7 [0.6, 4.8]	7.6 [5.5, 9.7]	4.8 [3.3, 6.3]
23 時間	3.8 [1.7, 5.9]	7.2 [5.0, 9.3]	3.2 [1.7, 4.8]
$C_{\max}$ (ng/mL)	24.3 ± 8.7	83.4 ± 34.5	

平均値 [90 %信頼区間]

< 審査の概略 >

(1) 本剤の臨床薬物動態の評価における CIT を用いた試験成績の利用可能性について

機構は、本剤及び CIT の反復経口投与試験(参考 5.3.3.1-5)において、低用量(本剤 10 mg、CIT 20 mg)投与時でのヒト血漿中 S-CIT 濃度の $C_{\max}$ 及び AUC では、本剤群と CIT 群で大きな差異は認めら

³⁴⁾ 本試験は ICH E14 ガイドラインに準拠して実施されている。

³⁵⁾ 以下の A~C 期を 3 期交叉比較法により実施し、各期の間のウォッシュアウト期間を 14 日間とした。

A 期: 1~9 日目: 本剤 10 mg、10~13 日目: 本剤 20 mg、14~22 日目: 30 mg を 1 日 1 回経口投与。

B 期: プラセボを 1 日 1 回 22 日間経口投与。

C 期: 1~8 日目: プラセボ、9 日目: MOX 400 mg、10~21 日目: プラセボ、22 日目: MOX 400 mg を 1 日 1 回経口投与。

れなかったが、高用量（本剤 30 mg、CIT 60 mg）投与時では、本剤群よりも CIT 群で高値を示した理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、CIT 60 mg 投与時の血漿中 S-CIT の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は、それぞれ 78.1 ± 44.7 ng/mL 及び 1364 ± 1044 ng·h/mL であり、同量の S-CIT を含む本剤 30 mg 投与時の $C_{\max}$ (64.4 ± 33.7 ng/mL) 及び AUC_{0-24h} (1101 ± 734 ng·h/mL) と比較してわずかに高値を示したが、ヒト又は動物で、各エナンチオマー投与時と比較して、ラセミ体投与時の S 体又は R 体のクリアランスが低下することが他剤においても報告されている (Ihmsen H et al, *Clin Pharmacol Ther*, 70: 431-438, 2001、Boulton DW et al, *Clin Pharmacol Ther*, 62: 138-144, 1997、Kroemer HK et al, *Circulation*, 89: 2396-2400, 1994、Lu H et al, *Xenobiotica*, 36: 535-549, 2006、Isoherranen N et al, *Br J Pharmacol*, 138: 602-613, 2003、Kobayashi H et al, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 24: 121-126, 1999) こと、その要因として代謝における R 体と S 体の相互作用の可能性が考えられることを説明した。また申請者は、本剤は *in vitro* における代謝試験で S 体と R 体の薬物相互作用について検討していないため、低用量投与時と比較して高用量投与時において、R-CIT が S-CIT の薬物動態に影響を及ぼした要因は明確ではないが、高用量投与時には S 体及び R 体の肝臓中濃度が高くなり相互作用が生じた可能性が考えられることを説明した。

機構は、本剤の申請資料の一部に CIT を用いた試験成績を用いることの適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤と CIT の高用量投与時では血中 S-CIT 濃度推移がわずかに異なっているものの、本剤の申請データパッケージに利用されている CIT の臨床薬理試験成績は、本剤又は CIT を投与した時の血中 S-CIT 濃度推移が同様と考えられる投与量の範囲内で実施している試験成績であることから、本剤の申請予定パッケージに CIT の一部の試験成績を利用することは可能と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、提出されている CIT を用いた臨床薬理試験成績を参考として本剤の薬物動態を評価することは可能と判断した。

(2) 本剤の薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響について

機構は、本剤の薬物動態は肝機能及び腎機能の影響を受けることが示されており、高齢者ではこれらの生理機能が低下している可能性があることから、本剤の薬物動態における年齢の影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、外国人健康成人（非高齢者）及び高齢者を対象とした本剤 10～30 mg の単回経口投与試験（参考 5.3.3.3-1）における血清中の未変化体の薬物動態パラメータは、下表のとおりであり、高齢男性では、非高齢男性と比較して $C_{\max}$ が低く、 $AUC_{0-\infty}$ は同程度であり、 $t_{1/2}$ はわずかに延長したこと、高齢女性では、 $C_{\max}$ は非高齢女性と同程度であり、 $AUC_{0-\infty}$ は非高齢女性と比較して高く、 $t_{1/2}$ は延長したことから、年齢の影響の程度は男女間で異なるものの、高齢者では男女ともに血清中未変化体の $t_{1/2}$ の延長が認められたことを説明した。

表 外国人健康成人（高齢者及び非高齢者）における本剤単回投与時の血清中未変化体の薬物動態パラメータ

投与群 (例数)		用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
非 高 齢 者	男性 (7例)	10	8.5 ± 1.9	4.2 ± 1.9	326 ± 99	29.4 ± 4.5	33.4 ± 10.8
		20	18.2 ± 2.5	3.3 ± 1.0	636 ± 136	27.8 ± 4.4	32.9 ± 7.8
		30	25.8 ± 4.4	3.2 ± 0.9	948 ± 249	28.2 ± 5.3	34.1 ± 11.4
	女性 (8例)	10	9.5 ± 3.4	4.1 ± 1.3	270 ± 127	21.1 ± 6.5	42.9 ± 14.7
		20	19.3 ± 3.9	5.3 ± 1.5	532 ± 203	21.0 ± 6.7	42.1 ± 14.2
		30	28.8 ± 6.3	3.6 ± 1.1	809 ± 368	22.0 ± 7.0	43.1 ± 15.8
高 齢 者	男性 (8例)	10	7.1 ± 1.8	4.9 ± 1.3	339 ± 202	35.1 ± 11.2	36.1 ± 14.1
		20	13.9 ± 4.4	4.8 ± 1.4	606 ± 376	34.1 ± 13.5	42.7 ± 20.8
		30	21.9 ± 4.0	5.6 ± 3.0	1033 ± 721	34.9 ± 12.6	38.3 ± 18.3
	女性 (6例)	10	10.0 ± 1.1	5.7 ± 0.9	467 ± 111	40.3 ± 7.6	21.8 ± 4.0
		20	20.6 ± 1.6	4.3 ± 1.5	945 ± 187	40.7 ± 8.4	21.8 ± 3.6
		30	30.5 ± 3.4	5.2 ± 1.2	1370 ± 333	39.7 ± 6.8	22.8 ± 4.4

機構は、本剤の薬物動態における性差について、申請者に説明を求めた。

申請者は、上述の薬物動態試験（参考 5.3.3.3-1）において、非高齢者における血清中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、男女間で大きな違いは認められなかったが、t_{1/2} は女性より男性で長かったこと、高齢者では C_{max} 及び AUC_{0-∞} ともに男性と比較して女性で高値を示し、t_{1/2} は男性より女性で長かったことを説明し、高齢者における C_{max} 及び AUC_{0-∞} の男女差は、体重で標準化した場合に減少したものの消失はせず、変動の向きは異なるもののいずれの投与群においても男女間で t_{1/2} に差異が認められたことから、体重以外の要因が本剤の薬物動態の性差に関与していると考えられたことを説明した。

機構は、本剤単回経口投与時の C_{max} 又は AUC に対する年齢の影響及び性差の要因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の薬物動態において、年齢や性別により異なる影響が認められた要因として、本剤の代謝に関与する CYP 分子種（CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）の活性における加齢及び性差の影響が考えられ、CYP2C19 及び CYP3A4 は加齢により活性が低下すること（Benedetti MS et al, *Drug Discov Today*, 12: 599-610, 2007、Fleishaker JC et al, *J Clin Pharmacol*, 39: 260-267, 1999）CYP2C19 における性差は明確になっていないが、CYP2D6 活性は男性で高く、CYP3A4 は女性で高いとの報告（Franconi F et al, *Pharmacol Res*, 55: 81-95, 2007、Xie HG et al, *Pharmacogenetics*, 7: 115-119, 1997）があることから、女性では、男性よりも加齢による薬物代謝酵素活性の低下が顕著であったと考える旨を説明した。また申請者は、この外国人健康高齢者を対象とした単回投与時（参考 5.3.3.3-1）で認められた傾向（男性よりも女性において加齢による薬物代謝酵素活性の低下が顕著であった傾向）は、外国人健康高齢者を対象とした反復投与試験（参考 5.3.3.3-2）においても、再現性が確認されていることを説明した。

さらに申請者は、本剤の有効性及び安全性に及ぼす性別及び年齢の影響について以下のように説明した。

まず有効性について、申請者は、国内用量反応非劣性試験（5.3.5.1-2）において、本剤群とプラセボ群の MADRS 合計点の変化量の差は、男性で -3.3 [-6.0, -0.5] 女性 -2.5 [-5.5, 0.6] であり、大きな差異は認められなかったことから、性別により本剤の有効性に大きな差異はないと考えられること、

高齢者を対象とした海外急性期プラセボ対照試験（参考 5.3.5.1-11: 99024 試験、参考 5.3.5.1-12: SCT-MD-13 試験）において、本剤の有効性は検証できなかったが、99024 試験（参考 5.3.5.1-11）においてはプラセボ群での反応率が高く、参照薬としたフルオキセチン群においても有効性が認められなかったことから試験自体が失敗したと考えられること、SCT-MD-13 試験（参考 5.3.5.1-12）では本剤群での MADRS 変化量はプラセボ群を上回っていたことから、本剤の有効性を否定するものではなく、高齢者を対象とした海外再燃抑制試験（参考 5.3.5.1-13）においては、再発までの時間はプラセボ群と

比較して本剤群で長かったことから、高齢者においても本剤の有効性は示されていると考えることを説明した。次に安全性について、申請者は、国内で実施された非高齢者を対象とした長期投与試験（5.3.5.2-1）及び高齢者を対象とした高齢者長期投与試験（5.3.5.2-2）における有害事象について比較した結果、高齢者で特異的に認められる事象はなく、有害事象の発現状況は類似していたこと、国内臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2）において性別により有害事象全体の発現傾向に大きな違いは認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、年齢及び性別により本剤の有効性及び安全性に大きな差異が生じる可能性は低いと考えるが、薬物動態の観点からは高齢者で C_{max} 及び AUC が高値を示し、 $t_{1/2}$ の延長が認められていることから、本剤を高齢者へ投与する際には注意が必要であり、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、性別及び年齢により薬物動態パラメータに差異が認められるものの、国内外臨床試験において性別又は年齢により、有効性及び安全性に大きな差異は認められておらず、現時点でこれらの要因が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤を高齢者に投与した初期の段階又は増量時等には、症状を慎重に観察する必要があると考える。なお、年齢、性別による本剤の有効性及び安全性への影響については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

（3）CYP2D6 及び CYP2C19 の遺伝多型が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について

機構は、CYP2D6 及び CYP2C19 の遺伝多型が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、外国人健康成人を対象とした薬物動態試験（参考 5.3.1.2-4、参考 5.3.3.1-4、参考 5.3.3.1-5、参考 5.3.3.4-1 及び参考 5.3.3.4-5）において、CYP2D6 PM が 8 例組み入れられており、本剤の薬物動態は CYP2D6 EM と PM 間で大きく異なる可能性は低いと考えられたことから、うつ病患者を対象とした国内外臨床試験では、CYP2D6 の遺伝子型の測定を実施しなかったことを説明し、用法・用量についても CYP2D6 PM で特に調節する必要性はなく、本剤の製造販売後においても CYP2D6 の遺伝子型を測定する必要性は低いと考えると説明した。また申請者は、CYP2C19 PM においては、CYP2C19 EM と比較して本剤の消失遅延が認められ、CYP2C19 PM は欧米人よりも日本人で多いことが報告されているが（Nakamura K et al, *Clin Pharmacol Ther*, 38: 402-408, 1985、Horai Y et al, *Clin Pharmacol Ther*, 46: 198-207, 1989、Alvn G et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 39: 533-537, 1990、Xie HG et al, *Pharmacogenetics*, 9: 539-549, 1999、Myrand SP et al, *Clin Pharmacol Ther*, 84: 347-361, 2008）国内臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2）における CYP2C19 遺伝子型別の有害事象発現率は下表のとおりであり、プラセボ対照試験では CYP2C19 PM において重度の有害事象発現率が高かったが、複数例に認められた事象はなく、特徴的な傾向は認められなかったこと、主な有害事象（悪心、傾眠、頭痛、口渇、下痢、倦怠感及び浮動性めまい等）について、CYP2C19 PM の集団で EM の集団よりも発現率が高くなる事象が認められたものの、ほとんどが軽度又は中等度の事象であり、両集団で重症度に大きな差異は認められなかったことを説明した。なお申請者は、長期投与試験（5.3.5.2-1）において、有害事象の発現により減量した症例は CYP2C19 PM で 16.7 %（3/18 例）、EM で 8.1 %（6/74 例）と PM で多く認められたが、PM での減量例はいずれも減量により投与継続が可能であり、有害事象の多くは投与継続中に消失又は改善傾向を示したこと、国内臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2）の心電図検査において、最終評価時における投与開始時からの QTcF 間隔の変化は CYP2C19 PM で大きい傾向にあったが、臨床上問題となる症例の発現率に差異は認められなかったことを説明した（本剤の QT 間隔への影響については、「（ ）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（4）本剤の安全

性について、7) 心血管系への影響について」の項参照)。以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性は CYP2C19 遺伝子型により大きな差異はないと考えるが、CYP2C19 PM では本剤の血中濃度が上昇することから、CYP2C19 PM の患者に対する投与に際しては注意が必要であり、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

表 国内臨床試験における CYP2C19 遺伝子型別の有害事象発現率

	プラセボ対照試験						長期投与試験		高齢者長期試験	
	PM			EM			PM	EM	PM	EM
	プラセボ	10 mg	20 mg	プラセボ	10 mg	20 mg				
例数	44	33	46	181	183	174	18	74	4	18
有害事象	70.5 (31)	84.8 (28)	87.0 (40)	84.0 (152)	81.4 (149)	86.8 (151)	88.9 (16)	95.9 (71)	100 (4)	88.9 (16)
重度の有害事象	0 (0)	6.1 (2)	4.3 (2)	1.1 (2)	1.1 (2)	1.7 (3)	5.6 (1)	5.4 (4)	25.0 (1)	5.6 (1)
重篤な有害事象	0 (0)	3.0 (1)	2.2 (1)	2.2 (4)	2.7 (5)	1.7 (3)	0 (0)	5.4 (4)	25.0 (1)	33.3 (6)
中止に至った有害事象	2.3 (1)	0 (0)	8.7 (4)	3.3 (6)	3.8 (7)	8.6 (15)	11.1 (2)	9.5 (7)	0 (0)	5.6 (1)
悪心	2.3 (1)	27.3 (9)	28.3 (13)	9.4 (17)	19.7 (36)	24.1 (42)	22.2 (4)	20.3 (15)	25.0 (1)	22.2 (4)
傾眠	9.1 (4)	18.2 (6)	37.0 (17)	10.5 (19)	21.9 (40)	20.7 (36)	44.4 (8)	28.4 (21)	25.0 (1)	33.3 (6)
頭痛	4.5 (2)	12.1 (4)	8.7 (4)	8.3 (15)	9.8 (18)	4.6 (8)	22.2 (4)	20.3 (15)	0 (0)	11.1 (2)
口渇	2.3 (1)	15.2 (5)	4.3 (2)	5.5 (10)	8.2 (15)	8.6 (15)	11.1 (2)	13.5 (10)	75.0 (3)	11.1 (2)
下痢	11.4 (5)	9.1 (3)	2.2 (1)	5.0 (9)	6.6 (12)	9.2 (16)	11.1 (2)	9.5 (7)	25.0 (1)	5.6 (1)
倦怠感	0 (0)	12.1 (4)	10.9 (5)	2.8 (5)	3.3 (6)	5.7 (10)	11.1 (2)	12.2 (9)	0 (0)	5.6 (1)
浮動性めまい	0 (0)	6.1 (2)	0 (0)	2.2 (4)	4.4 (8)	4.6 (8)	0 (0)	10.8 (8)	0 (0)	0 (0)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、現在提示されているデータから、本剤投与時に CYP2D6 遺伝子型の測定を行う必要性は低いという申請者の見解に特に大きな問題はないと考える。また機構は、CYP2C19 について、国内臨床試験で検討された例数は少なく明確に結論付けることは困難であるものの、CYP2C19 PM 患者では、CYP2C19 EM 患者と比較して発現率が高い有害事象が認められているが、多くは軽度から中等度であったこと等を踏まえると、本剤投与前に必ずしも CYP2C19 遺伝子型を測定する必要はないが、CYP2C19 PM であることが既に判明している患者については、慎重に増量を行うこと等を注意喚起する必要があると考える。また、CYP2C19 の遺伝子型別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も検討が必要と考える。

() 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(5.3.5.1-1: MLD55-11MDD21 試験、5.3.5.1-2: MLD5511M31 試験、5.3.5.2-1: MLD55-11MDD51 試験、5.3.5.2-2: MLD55-11MDD52 試験) 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相試験 (5.3.3.1-1: MLD55-11NHV11 試験) の成績が提出された。また、参考資料として海外で実施された臨床試験成績が提出された。

(1) 第 相単回・反復投与試験 (5.3.3.1-1: MLD55-11NHV11 試験 < 2003 年 3 月 ~ 2003 年 6 月 >)

日本人健康成人男性(目標症例数 36 例: A 群及び B 群各 18 例(本剤群 12 例(CYP2C19 EM 及び PM 各 6 例)、プラセボ群 6 例(CYP2C19 EM 及び PM 各 3 例))) を対象に、本剤を単回及び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、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された(薬物動態については、「() 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、A 群は Step 1 として本剤 5 mg 又はプラセボを朝空腹時に単回経口投与し、26 日間の休薬期間の後、Step 2 として本剤 20 mg 又はプラセボを朝空腹時に単回経口投与すると設定された。B 群は Step 1 として本剤 10 mg 又はプラセボを朝空腹時に単回経口投与し、20 日間の休薬期間の後、

本剤 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 21 日間反復経口投与すると設定された。

総投与症例は 36 例 (A 群: 18 例 [Step 1: 18 例 (本剤群 12 例 (CYP2C19 EM 及び PM 各 6 例) 及びプラセボ群 6 例 (CYP2C19 EM 及び PM 各 3 例)) Step 2: 17 例 (本剤群 12 例 (CYP2C19 EM 及び PM 各 6 例) 及びプラセボ群 5 例 (CYP2C19 EM 3 例及び PM 2 例))] B 群: 18 例 [Step 1: 18 例 (本剤群 12 例 (CYP2C19 EM 及び PM 各 6 例) 及びプラセボ群 6 例 (CYP2C19 EM 及び PM 各 3 例)) Step 2: 15 例 (本剤群 10 例 (CYP2C19 EM 及び PM 各 5 例) 及びプラセボ群 5 例 (CYP2C19 EM 2 例及び PM 3 例))]) であり、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、単回投与時及び反復投与時で、それぞれ下表のとおり認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

表 日本人健康成人における有害事象発現率

	全体	EM	PM
単回投与時			
5 mg 群	0 % (0/12 例)	0 % (0/6 例)	0 % (0/6 例)
10 mg 群	16.7 % (2/12 例)	16.7 % (1/6 例)	16.7 % (1/6 例)
20 mg 群	8.3 % (1/12 例)	16.7 % (1/6 例)	0 % (0/6 例)
プラセボ群 ^{a)}	25.0 % (3/12 例)	50.0 % (3/6 例)	0 % (0/6 例)
反復投与時			
10 mg 群	10.0 % (1/10 例)	0 % (0/5 例)	20.0 % (1/5 例)
プラセボ群	0 % (0/5 例)	0 % (0/2 例)	0 % (0/3 例)

a) A 群 Step 2 (20 mg 投与時) の 2 例、B 群 Step 1 (10 mg 投与時) の 1 例で認められた。

このうち単回投与時の 10 mg 群における 1 例 (PM: 麦粒腫) 及びプラセボ群における 1 例 (EM: 咽喉頭疼痛) のみが因果関係が否定されており、因果関係が否定されなかった主な有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、ALT (GPT) 増加 2 例 (単回投与時の 10 mg 群: 1 例、反復投与時の 10 mg 群: 1 例)、白血球数減少 2 例 (単回投与時の 20 mg 群: 1 例、単回投与時のプラセボ群: 1 例) 等であった。

バイタルサイン (体温、血圧及び脈拍数) では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

心電図では、反復投与時の 10 mg 群 (CYP2C19 PM) 1 例において、投与 1 日目の投与 4 時間後に QTcB 間隔が 450 msec を超えたが (455 msec)、その程度はわずかであり、単回投与時の 10 mg 群 2 例においても、投与 4 ~ 8 時間後の QTcB 間隔の変化量が 30 msec を超えたが (35 ~ 36 msec)、その程度はわずかであったため、各投与群で臨床的に問題となる変動はなかったと考えられている。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 5 ~ 20 mg を単回投与及び本剤 10 mg を 1 日 1 回 21 日間反復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) 第 相用量反応試験 (5.3.5.1-1: MLD55-11MDD21 試験 < 2004 年 11 月 ~ 2005 年 12 月 >)

DSM-IV-TR により大うつ病性障害と診断された患者 (目標症例数 300 例: 各群 100 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照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 10、20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与すると設定され (開始用量は 10 mg とし、10 mg 群は同量を継続、20 mg 群は投与開始 1 週後に 20 mg に増量し、以後同量を継続)、投与期間は 8 週間と設定された。

総投与症例 310 例 (プラセボ群 105 例、10 mg 群 100 例及び 20 mg 群 105 例) のうち、原資料が確認できない 12 例を除外した 298 例 (プラセボ群 101 例、10 mg 群 96 例及び 20 mg 群 101 例) が安全性解析対象であり、HAM-D17 の評価が行われなかった 1 例を除外した 297 例 (プラセボ群 100 例、10 mg 群 96 例及び 20 mg 群 101 例) が FAS (Full Analysis Set) 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 合計点の変化量は

下表のとおりであり、用量反応関係は認められなかった ($p = 0.451$ 、投与量、ベースラインの HAM-D17 合計点を説明変数とした重回帰分析)。また、副次評価項目である FAS での最終評価時におけるベースラインからの MADRS 合計点の変化量は下表のとおりであり、用量反応関係は認められなかった ($p = 0.886$ 、投与量、ベースラインの MADRS 合計点を説明変数とした重回帰分析)。

表 最終評価時の HAM-D17 合計点及び MADRS 合計点並びにその変化量 (FAS、LOCF)

	HAM-D17 合計点			MADRS 合計点		
	プラセボ群	10 mg 群	20 mg 群	プラセボ群	10 mg 群	20 mg 群
例数	100	96	101	100	96	101
ベースライン	22.5 ± 3.6	22.3 ± 3.5	22.2 ± 3.7	28.9 ± 6.7	28.7 ± 6.7	28.1 ± 5.9
最終評価時	9.3 ± 6.6	8.7 ± 6.5	9.9 ± 7.7	12.9 ± 9.9	11.5 ± 9.5	12.9 ± 10.6
変化量	-13.2 ± 6.8	-13.6 ± 6.9	-12.3 ± 7.0	-15.9 ± 9.8	-17.2 ± 11.3	-15.2 ± 10.6
用量反応関係	$p = 0.451^{a)}$			$p = 0.886^{b)}$		

平均値 ± 標準偏差

a) 投与量、ベースラインの HAM-D17 合計点を説明変数とした重回帰分析

b) 投与量、ベースラインの MADRS 合計点を説明変数とした重回帰分析

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 85.1 % (86/101 例)、10 mg 群 86.5 % (83/96 例) 及び 20 mg 群 87.1 % (88/101 例) に認められた。死亡例はプラセボ群 1 例 (自殺既遂) 及び 20 mg 群 1 例 (死亡) に認められ、20 mg 群の死亡については因果関係が否定されていない。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例 (扁桃摘出及び腸炎各 1 例)、10 mg 群 5 例 (人工流産、単純ヘルペス、喘息、薬剤離脱症候群・故意の自傷行為・企図的過量投与及び自殺念慮各 1 例) 及び 20 mg 群 1 例 (出血性胃潰瘍) に認められ、薬剤離脱症候群・故意の自傷行為・企図的過量投与及び出血性胃潰瘍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、プラセボ群 60.4 % (61/101 例)、10 mg 群 71.9 % (69/96 例) 及び 20 mg 群 81.2 % (82/101 例) に認められ、主な事象は、悪心 (プラセボ群 10 例、10 mg 群 30 例及び 20 mg 群 33 例)、傾眠 (プラセボ群 12 例、10 mg 群 24 例及び 20 mg 群 30 例)、頭痛 (プラセボ群 10 例、10 mg 群 13 例及び 20 mg 群 11 例)、口渴 (プラセボ群 8 例、10 mg 群 11 例及び 20 mg 群 8 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数) について、本剤 20 mg 群において出血性胃潰瘍に伴う重度の血圧低下 1 例が認められたが、その他に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

心電図³⁶⁾ については、プラセボ群 7 例、10 mg 群 5 例、20 mg 群 6 例に異常所見が認められた。

以上より申請者は、本試験ではうつ病患者に対する本剤 10 mg 及び 20 mg の有効性について、用量反応関係は示されなかったが、安全性については特に大きな問題はないと考えることを説明した。

(3) 用量反応非劣性試験 (5.3.5.1-2: MLD5511M31 試験 <2008 年 4 月 ~ 2010 年 2 月>)

DSM-IV-TR により大うつ病性障害と診断された患者 (目標症例数 460 例: 各群 115 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パロキセチン (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 週間のプラセボリードイン期³⁷⁾ の後に、本剤 10 及び 20 mg、PAR 20 ~ 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後に経口投与することと設定された。本剤群では、開始用量を 10 mg とし、10 mg 群では同量を継続、20 mg 群では 2 週目に 20 mg に増量することと設定され、PAR 群では、開始

³⁶⁾ 本項においては、治験薬投与後に認められた心電図の異常所見について記載しており、臨床的に問題となった事象については、有害事象として集計されている。

³⁷⁾ プラセボリードイン期終了時に、MADRS 合計点がプラセボリードイン期開始時と比較して 25 % 以上改善又は CGI-S が 3 点以下になった患者は除外することとされた。

用量を 10 mg とし、2 週目に 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³⁸⁾することとされ、投与期間は 8 週間と設定された。

総投与症例 484 例 (10 mg 群 120 例、20 mg 群 119 例、PAR 群 121 例、プラセボ群 124 例) が FAS 及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目³⁹⁾である FAS での最終評価時におけるベースラインからの MADRS 合計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の対比較におい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 = 0.006、投与群を因子、ベースラインの MADRS 合計点を共変量とした共分散分析)。また、本剤併合群の PAR 群に対するベースラインからの MADRS 合計点の変化量の差と 95 %信頼区間は、0.5 [-1.6, 2.6] であり、95 %信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性限界値 ($\Delta = 3.2$) を下回り、本剤併合群の PAR 群に対する非劣性が検証された。

表 最終評価時における MADRS 合計点の変化量 (FAS、LOCF)

投与群	例数	MADRS 合計点 ^{a)}		変化量			
		ベースライン ^{a)}	最終評価時 ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{a)}	プラセボ群との対比較 ^{c)}		PAR 群との対比較 ^{c)}
					群間差 ^{b)} [95 %信頼区間]	p 値	
プラセボ群	124	29.0 ± 5.6	18.3 ± 10.1	-10.7 ± 9.5	-	-	-
本剤	10 mg 群	29.4 ± 5.8	15.6 ± 11.0	-13.7 ± 10.0	-3.0 [-5.4, -0.5]	-	-
	20 mg 群	29.8 ± 6.0	16.2 ± 10.1	-13.6 ± 8.8	-2.7 [-5.0, -0.4]	-	-
	併合群	29.6 ± 5.9	15.9 ± 10.5	-13.7 ± 9.4	-2.8 [-4.9, -0.8]	0.006	0.5 [-1.6, 2.6]
PAR 群	121	29.8 ± 5.9	15.6 ± 10.0	-14.2 ± 9.9	-3.2 [-5.6, -0.8]	-	-

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 最小二乗平均値

c) 投与群を因子、ベースラインの MADRS 合計点を共変量とした共分散分析

有害事象 (臨床検査値異常を含む) はプラセボ群 78.2 % (97/124 例)、10 mg 群 78.3 % (94/120 例)、20 mg 群 86.6 % (103/119 例)、PAR 群 82.6 % (100/121 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例 (希死念慮を有するうつ病)、10 mg 群 1 例 (うつ病・自殺企図)、20 mg 群 2 例 (うつ病及び不快気分各 1 例)、PAR 群 1 例 (自殺念慮) に認められ、10 mg 群のうつ病・自殺企図及び PAR 群の自殺念慮については、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、プラセボ群 51.6 % (64/124 例)、10 mg 群 63.3 % (76/120 例)、20 mg 群 75.6 % (90/119 例)、PAR 群 71.1 % (86/121 例) に認められ、主な事象は傾眠 (プラセボ群 12 例、10 mg 群 18 例、20 mg 群 24 例、PAR 群 31 例)、悪心 (プラセボ群 14 例、10 mg 群 16 例、20 mg 群 25 例、PAR 群 21 例)、浮動性めまい (プラセボ群 6 例、10 mg 群 11 例、20 mg 群 12 例、PAR 群 12 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

心電図³⁶⁾について、プラセボ群 11 例、10 mg 群 15 例、20 mg 群 10 例、PAR 群 10 例で異常所見が認められた。

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及びパロキセチンに対する非劣性が検証され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

³⁸⁾ 2、3 及び 4 週の来院時に以下の規定により 10 mg ずつ用量調節を行い、その後は用量変更不可とした。

- ・ 2 及び 3 週の来院時に治療期開始時からの MADRS 合計点の減少が 3 点以下、CGI-I が軽度改善以上 (軽度改善、不変、やや悪化、悪化又は重篤に悪化)、かつ増量前の用量の投与期間が 6 日間以上の場合は増量可能とする。
- ・ 3 及び 4 週の来院時に医師が必要と判断した場合、減量可能とする。

³⁹⁾ 本試験の主要解析計画として、プラセボ群と本剤併合群 (10 mg 群と 20 mg 群の併合) の対比較を実施し、プラセボ群に対する本剤併合群の優越性が検証された場合、PAR 群に対する本剤群の非劣性を検討することと計画された。

(4) 長期投与試験 (5.3.5.2-1: MLD55-11MDD51 試験<2007年1月~2008年4月>)

DSM-IV-TR により大うつ病性障害と診断された患者 (目標症例数 80 例) を対象に、本剤長期投与時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 10 mg より投与を開始し、2 週目以降は医師の判断により 10~20 mg の範囲で適宜増減可能と設定され、1 日 1 回 52 週間経口投与すると設定された。

総投与症例 92 例全例が FAS であり、有効性及び安全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 $\pm$ 標準偏差) は 15.7 ± 5.0 mg であり、最終評価時における投与量分布は、10 mg 43.5 % (40/92 例)、20 mg 56.5 % (52/92 例) であった。

有効性評価項目である FAS での HAM-D17 合計点及び MADRS 合計点の推移は、下表のとおりであった。

表 各評価時期の HAM-D17 合計点及び MADRS 合計点の変化量 (FAS、OC)

評価時期	例数	HAM-D17		MADRS	
		合計点	変化量	合計点	変化量
投与開始時	92	21.2 ± 4.4	-	31.3 ± 5.5	-
8 週	87	10.7 ± 6.3	-10.6 ± 5.5	15.0 ± 9.3	-16.5 ± 8.5
24 週	79	8.4 ± 5.9	-12.7 ± 6.5	10.8 ± 9.1	-20.3 ± 8.6
52 週	66	6.4 ± 5.0	-15.2 ± 5.5	8.0 ± 7.4	-23.0 ± 7.6
最終評価時 (LOCF)	92	8.4 ± 7.6	-12.8 ± 7.5	11.2 ± 11.8	-20.1 ± 11.0

平均値 $\pm$ 標準偏差

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、94.6 % (87/92 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、4 例 (血中 Na 減少・血中 K 減少・アルコール性肝炎、血中 K 減少、錯乱状態及び半月板障害各 1 例) に認められ、血中 Na 減少・血中 K 減少、血中 K 減少及び錯乱状態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 80.4 % (74/92 例) に認められ、主な事象は傾眠 28 例、悪心 22 例、頭痛 18 例、浮動性めまい 14 例、倦怠感 13 例、便秘及び口渇各 11 例等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

心電図³⁶⁾ について、異常所見が 12 例に認められた。

以上より申請者は、本剤 10~20 mg の長期投与における安全性に特に問題はなく、有効性も示唆されたことを説明した。

(5) 高齢者長期投与試験 (5.3.5.2-2: MLD55-11MDD52 <2007年2月~2009年4月>)

DSM-IV-TR により大うつ病性障害と診断された高齢者 (目標症例数 20 例) を対象に、本剤長期投与時の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態は、「() 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 10 mg より投与を開始し、2 週目以降は医師の判断により 10~20 mg の範囲で適宜増減可能と設定され、1 日 1 回 52 週間経口投与すると設定された。

総投与症例 22 例全例が FAS であり、有効性及び安全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 $\pm$ 標準偏差) は 15.0 ± 5.1 mg であり、最終評価時における投与量分布は、10 mg 54.5 % (12/22 例)、20 mg 45.5 % (10/22 例) であった。

有効性評価項目である FAS での HAM-D17 合計点及び MADRS 合計点の推移は、下表のとおりであった。

表 各評価時期の HAM-D17 合計点及び MADRS 合計点の変化量 (FAS、OC)

評価時期	例数	HAM-D17		MADRS	
		合計点	変化量	合計点	変化量
投与開始時	22	22.3 ± 8.3	-	31.4 ± 8.6	-
8 週	19	12.8 ± 6.5	-8.4 ± 6.5	17.1 ± 9.9	-13.7 ± 9.0
24 週	14	8.9 ± 4.8	-11.2 ± 6.1	11.5 ± 8.5	-18.6 ± 7.6
52 週	13	7.1 ± 4.7	-13.6 ± 6.3	7.4 ± 6.4	-23.3 ± 6.6
最終評価時 (LOCF)	22	13.3 ± 10.0	-9.0 ± 8.0	16.1 ± 14.1	-15.3 ± 12.2

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、90.9 %（20/22 例）に認められた。死亡例は 1 例（突然死）に認められ、因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は、6 例（皮膚裂傷・筋断裂、食欲不振・体重減少、自殺念慮、食欲不振、精神運動制止遅滞及び骨嚢腫各 1 例）に認められ、食欲不振・体重減少、自殺念慮及び精神運動制止遅滞については、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 81.8 %（18/22 例）に認められ、主な事象は口渇、傾眠及び悪心各 5 例等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

心電図³⁶⁾について、異常所見が 5 例に認められた。

以上より申請者は、高齢うつ病患者において、本剤 10～20 mg の長期投与における安全性に特に問題はなく、有効性も示唆されたと考えることを説明した。

< 審査の概略 >

(1) 本剤のうつ病治療における臨床的位置付けについて

機構は、うつ病治療における本剤の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 SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI) に分類される薬剤であり、本邦の薬物治療アルゴリズム(精神科薬物療法研究会編, 気分障害の薬物治療アルゴリズム, じほう, 19-46, 2003) において、大うつ病性障害治療の第一選択として軽症から中等症の患者では SSRI 又は SNRI (Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor: SNRI) を、重症の患者では SSRI、SNRI に加え、三環系抗うつ薬及び四環系抗うつ薬についても第一選択薬として考慮すると記載されていることを説明した上で、第一選択として投与した SSRI が無効でも、他の SSRI が有効である場合があること (Joffe RT et al, *J Clin Psychiatry*, 57: 114-115, 1996)、安全性についても、第一選択の SSRI が副作用により投与を継続することが困難な場合でも、他の SSRI に変更することで継続投与が可能な場合があること (Brown WA et al, *J Clin Psychiatry*, 56: 30-34, 1995、Thase ME et al, *J Clin Psychiatry*, 58: 16-21, 1997) が報告されており、本邦の薬物治療アルゴリズムにおいても最初に選択した抗うつ薬を適切に用いても改善が認められない場合には、抗うつ薬の変更を推奨していることを説明した。また申請者は、国内用量反応非劣性試験 (5.3.5.1-2) において、本剤のプラセボに対する優越性及び PAR に対する非劣性が検証されており、海外実薬対照比較試験 (PAR 対照比較試験 (参考 5.3.5.1-17、参考 5.3.5.1-18)、セルトラリン対照比較試験 (参考 5.3.5.1-19) 及びデュロキセチン対照比較試験 (参考 5.3.5.1-20 及び参考 5.3.5.1-21)) においても、本剤は他の SSRI 及び SNRI と同様の有効性及び安全性を示すことが確認されていることから、本剤は既存の SSRI と同様の位置付けになり得ると考えることを説明した。

機構は、国内臨床試験成績等を踏まえると、本剤はうつ病治療における選択肢の一つとなり得ると考える。

(2) 本剤の有効性について

1) 用量反応試験(5.3.5.1-1)で目的とする結果が得られなかった要因及び用量反応非劣性試験(5.3.5.1-2)

の試験デザインについて

機構は、用量反応試験（5.3.5.1-1）において、用量反応関係が示されなかった要因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、用量反応試験（5.3.5.1-1）を立案するにあたり、海外 SCT-MD-01 試験（参考 5.3.5.1-5）成績（下表）を参考とし、用量反応試験（5.3.5.1-1）で選択基準に設定したベースライン時点で HAM-D17 合計点が 18 点以上であった症例のみでの HAM-D17 合計点の変化量の点推定値がそれぞれ -7.4、-8.8 及び -10.2 であり、用量反応の傾きが -0.14 と推定されたことから（投与量を説明変数とした単回帰分析）、本剤には用量反応関係があると想定し、用量反応試験（5.3.5.1-1）を計画・実施したが、当該試験では用量反応関係が認められなかったことを説明した。その上で申請者は、その要因を検討するために国内外臨床試験に組み入れられた患者背景を比較した結果、一部に差異が認められたものの、いずれの部分集団においても用量反応関係は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外 SCT-MD-01 試験（参考 5.3.5.1-5）では、プラセボに対する本剤各用量（10 mg 及び 20 mg）の最終評価時における HAM-D17 合計点の変化量で、本剤の各用量のプラセボに対する統計学的な有意差が認められたが、用量反応試験（5.3.5.1-1）では、事後的に実施した対比較（下表）において⁴⁰⁾、プラセボと本剤 10 mg 及び 20 mg の統計学的な有意差は認められず、海外臨床試験成績と比較して、プラセボでの変化量が大きかったことがその要因のひとつと考えたことを説明した。

表 国内外臨床試験におけるベースラインから最終評価時の HAM-D17 合計点の変化量（LOCF）

	投与群	例数	ベースライン	最終評価時	変化量	プラセボ群との差 [95 %信頼区間]	p 値
国内試験（用量反応試験） （FAS、LOCF）	プラセボ群	100	22.5 ± 3.6	9.3 ± 6.6	-13.2 ± 6.8		
	10 mg 群	96	22.3 ± 3.5	8.7 ± 6.5	-13.6 ± 6.9	-0.6 [-2.4, 1.3]	0.544 ^{b)}
	20 mg 群	101	22.2 ± 3.7	9.9 ± 7.7	-12.3 ± 7.0	0.7 [-1.2, 2.6]	0.444 ^{b)}
海外試験（SCT-MD-01 試験） ^{a)} （ITT、LOCF）	プラセボ群	119	20.3 ± 4.3	14.2 ± 7.3	-6.1 ± 6.9		
	10 mg 群	118	18.8 ± 4.7	11.2 ± 6.3	-7.7 ± 5.6	-1.8 [-3.4, -0.1]	0.037 ^{c)}
	20 mg 群	123	20.2 ± 4.3	11.3 ± 5.8	-8.9 ± 6.5	-2.0 [-3.6, -0.4]	0.015 ^{c)}

平均値 ± 標準偏差

a) ITT 解析対象の HAM-D17 合計点（中央値（最小値～最大値））は、19.0（7～33）であった。

b) 投与群を因子、ベースラインの HAM-D17 合計点を共変量とした共分散分析

c) 投与群、医療機関及び投与群と医療機関の交互作用を因子、ベースラインの HAM-D17 合計点を共変量とした共分散分析

その上で申請者は、用量反応試験（5.3.5.1-1）でプラセボ効果が高かった要因を検討するため、用量反応試験（5.3.5.1-1）と海外プラセボ対照比較試験⁴¹⁾の試験デザインを比較したところ、主に下記のような相違が認められたことから、国内外の試験デザインの差異が用量反応試験（5.3.5.1-1）の試験成績に影響したと考えることを説明した。

表 国内用量反応試験と海外プラセボ対照比較試験におけるデザインの差異

	国内用量反応試験（5.3.5.1-1）	海外プラセボ対照比較試験
大うつ病エピソードの持続期間	2 週間以上	4 週間以上又は設定なし
プラセボリードイン期	なし	あり（1 週間）
催眠鎮静薬及び抗不安薬の併用規定	ベンゾジアゼピン系薬剤をジアゼパム換算で 5 mg/日まで併用可能	抗不安薬については併用禁止、催眠鎮静薬については、種類、用法・用量が制限されている試験が多かった。

以上を踏まえ申請者は、用量反応非劣性試験（5.3.5.1-2）では、下記のような試験デザイン上の変更を行った上で試験計画を立案したことを説明した。

大うつ病エピソードの持続期間を 4 週間以上と設定した。

⁴⁰⁾ 用量反応関係が示された場合にのみ、本剤各群とプラセボ群との群間比較を行うと設定されていた。

⁴¹⁾ 参考 5.3.5.1-3: 99001 試験、参考 5.3.5.1-4: 99003 試験、参考 5.3.5.1-5: SCT-MD-01 試験、参考 5.3.5.1-6: SCT-MD-02 試験、参考 5.3.5.1-7: SCT-MD-26 試験及び参考 5.3.5.1-8: SCT-MD-27 試験。

1 週間のプラセボリードイン期を設定し、MADRS 合計点が 25 %以上減少した症例は除外するよう規定した。

併用薬については、抗不安薬は併用禁止、催眠鎮静薬については 1 剤のみ（薬剤の変更は禁止）とし、3 日以上連続投与を禁止した。

その上で申請者は、上記以外に影響を及ぼしたと考えられる要因として、用量反応試験（5.3.5.1-1）における施設ごとの有効性評価について検討した結果、施設ごとの有効性評価に大きなバラツキが認められたため、用量反応非劣性試験（5.3.5.1-2）を実施する医療機関の選定にあたり、本剤の臨床試験に参加経験があり、他の抗うつ薬のプラセボ対照比較試験に参加経験がある医療機関を選定するとともに、用量反応試験（5.3.5.1-1）において 2 組（12 例）以上の投与実績があった医療機関については、有効性について、プラセボ群が本剤群を上回った医療機関を選定しないこと、医師に対しては MADRS の評価講習会への参加を義務付け、医療機関ごとの有効性評価において、可能な限りバラツキを小さくするための方策を実施したことを説明した。

機構は、用量反応非劣性試験（5.3.5.1-2）における主要解析は、本剤 10 mg 群と 20 mg 群を併合した本剤併合群とプラセボ群及びパロキセチン群との比較と設定されていることについて、試験計画時の検討内容を整理した上で、本解析計画の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、用量反応非劣性試験（5.3.5.1-2）を実施するにあたり、用量反応試験（5.3.5.1-1）及び複数の海外臨床試験⁴²⁾の成績を精査した結果、本剤 10 及び 20 mg の用量反応関係は認められず、同程度の有効性を示すと考えられたこと、プラセボを対照とした海外臨床試験成績では本剤 10 及び 20 mg の有効性が確認されていたことから、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群を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。

表 国内外臨床試験における MADRS 合計点の変化量

試験名		投与群	例数	ベースライン ^{a)}	最終評価時 ^{a)b)}	変化量	プラセボ群との差 ^{c)} [95%信頼区間]	p 値
国内	用量反応試験 (FAS、LOCF)	プラセボ群	100	28.9 ± 6.7	12.9 ± 9.9	-15.9 ± 9.8 ^{a)}		
		本剤 10 mg 群	96	28.7 ± 6.7	11.5 ± 9.5	-17.2 ± 11.3 ^{a)}	-1.4 [-4.1, 1.3]	0.312 ^{d)}
		本剤 20 mg 群	101	28.1 ± 5.9	12.9 ± 10.6	-15.2 ± 10.6 ^{a)}	0.3 [-2.4, 3.0]	0.818 ^{d)}
海外	99001 試験 (FAS、LOCF)	プラセボ群	189	28.7 ± 3.7	16.7 ± 9.2	-13.6 ± 0.7 ^{e)f)}		
		本剤 10 mg 群	188	29.2 ± 4.2	14.3 ± 9.1	-16.3 ± 0.7 ^{e)f)}	-2.7 [-4.3, -1.0]	0.002 ^{g)}
	99003 試験 (FAS、LOCF)	プラセボ群	154	28.7 ± 4.0	16.2 ± 9.8	-12.1 ± 0.7 ^{e)f)}		
		本剤 10 ~ 20 mg 群	155	29.0 ± 4.3	13.7 ± 8.3	-15.0 ± 0.7 ^{e)f)}	-2.9 [-4.7, -1.1]	0.002 ^{g)}
		CIT 20 ~ 40 mg 群	159	29.2 ± 4.2	15.0 ± 8.7	-13.6 ± 0.7 ^{e)f)}	-1.5 [-3.3, 0.3]	0.109 ^{g)}
	SCT-MD-01 試験 (ITT、LOCF)	プラセボ群	119	29.5 ± 5.0	20.0 ± 10.5	-9.4 ± 0.9 ^{g)}		
		本剤 10 mg 群	118	28.0 ± 4.9	15.2 ± 9.2	-12.8 ± 0.8 ^{g)}	-3.9 [-6.2, -1.7]	<0.001 ^{h)}
		本剤 20 mg 群	123	28.9 ± 4.6	15.0 ± 8.3	-13.9 ± 0.8 ^{g)}	-4.6 [-6.9, -2.4]	<0.001 ^{h)}
		CIT 40 mg 群	125	29.2 ± 4.5	17.2 ± 10.6	-12.0 ± 0.9 ^{g)}	-2.5 [-5.0, -0.1]	0.041 ^{h)}
	SCT-MD-02 試験 (ITT、LOCF)	プラセボ群	125	28.8 ± 5.0	17.5 ± 10.9	-11.2 ± 0.9 ^{g)}		
		本剤 10 ~ 20 mg 群	124	28.7 ± 4.3	15.9 ± 9.7	-12.9 ± 0.9 ^{g)}	-1.4 [-3.9, 1.0]	0.251 ^{h)}
		CIT 20 ~ 40 mg 群	119	28.3 ± 5.0	15.3 ± 11.1	-13.0 ± 0.9 ^{g)}	-1.9 [-4.4, 0.7]	0.151 ^{h)}
	SCT-MD-26 試験 (ITT、LOCF)	プラセボ群	151	30.5 ± 4.1	20.5 ± 10.7	-10.0 ± 0.9 ^{g)}		
		本剤 10 ~ 20 mg 群	143	30.4 ± 4.0	17.2 ± 10.9	-13.3 ± 0.9 ^{g)}	-3.3 [-5.7, -1.0]	0.005 ^{h)}
	SCT-MD-27 試験 (ITT、LOCF)	プラセボ群	132	30.7 ± 4.8	18.4 ± 10.7	-12.4 ± 0.9 ^{g)}		
		本剤 10 ~ 20 mg 群	131	30.4 ± 4.4	14.7 ± 11.1	-15.8 ± 0.9 ^{g)}	-3.4 [-5.9, -1.0]	0.007 ^{h)}
		SER 50 ~ 200 mg 群	135	30.1 ± 4.6	13.3 ± 10.5	-16.7 ± 0.9 ^{g)}	-4.7 [-7.1, -2.2]	<0.001 ^{h)}

a) 平均値 ± 標準偏差、b) 8 週時、c) 最小二乗平均値

d) 投与群を因子、ベースラインの MADRS 合計点を共変量とした共分散分析

e) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

f) 投与群及び医療機関を因子、ベースラインの MADRS 合計点を共変量とした共分散分析

g) 平均値 ± 標準誤差、h) 27 週時、i) 24 週時

⁴²⁾ 99001 試験（参考 5.3.5.1-3）、99003 試験（参考 5.3.5.1-4）、SCT-MD-01 試験（参考 5.3.5.1-5）、SCT-MD-02 試験（参考 5.3.5.1-6）、SCT-MD-26 試験（参考 5.3.5.1-7）、SCT-MD-27 試験（参考 5.3.5.1-8）、99505 試験（参考 5.3.5.1-17）、10351 試験（参考 5.3.5.1-18）、SCT-MD-18 試験（参考 5.3.5.1-19）、10990 試験（参考 5.3.5.1-20）及び SCT-MD-23/23A 試験（参考 5.3.5.1-21）

機構は、用量反応試験（5.3.5.1-1）において本剤の有効性が示されなかった要因に関し、試験デザインの影響によりプラセボ効果が大きかったためと考察されていることについては、一つの可能性として理解できるものであり、用量反応非劣性試験（5.3.5.1-2）は、用量反応試験（5.3.5.1-1）での結果を踏まえ、本剤のプラセボに対する優越性が検証されている海外臨床試験と同様の試験デザインとしたことについて特に大きな問題はないと考える。また当該試験では、施設ごとの有効性評価を均一にするための医療機関の選定や医師への教育等の方策等も講じられていることを踏まえると、本試験成績を基に本剤の有効性を評価することは適切であり、本剤併合群のプラセボ群に対する優越性が検証されていることから、本剤の有効性は示されているものと考えるが、日本人を対象とした本剤各用量の位置付けを明確にするために、各用量群の有効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（本剤の用法・用量の妥当性については、「（3）本剤の用法・用量について」の項参照）。

2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、用量反応非劣性試験（5.3.5.1-2）における最終評価時のベースラインからの MADRS 合計点の変化量について、患者背景別の解析結果は下表のとおりであり、いずれの集団においても本剤併合群での変化量はプラセボ群を上回っており、各背景因子が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。なお、申請者は、用量反応非劣性試験（5.3.5.1-2）では高齢者を組み入れていないことから、年齢の影響については明確になっていないが、高齢者長期投与試験（5.3.5.2-2）においても MADRS 合計点の減少が認められ、非高齢者を対象とした長期投与試験（5.3.5.2-1）と同程度の変化量であったことから、本剤の有効性は示唆されていると考えることを説明した。

表 患者背景別の最終評価時における MADRS 合計点の変化量（5.3.5.1-2: 用量反応非劣性試験）

		プラセボ群	本剤併合群	群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}
性別	男性	-9.9 ± 8.0 (60)	-13.2 ± 9.0 (114)	-3.3 [-6.0, -0.5]
	女性	-11.5 ± 10.7 (64)	-14.0 ± 9.7 (125)	-2.5 [-5.5, 0.6]
体重 ^{b)}	60.1 kg 未満	-11.3 ± 8.8 (66)	-14.9 ± 10.3 (117)	-3.2 [-6.1, -0.2]
	60.1 kg 以上	-9.9 ± 10.3 (58)	-12.5 ± 8.3 (122)	-2.6 [-5.4, 0.3]
CYP2C19 遺伝子型	EM	-11.0 ± 9.6 (102)	-13.5 ± 9.2 (195)	-2.5 [-4.7, -0.2]
	PM	-9.1 ± 8.9 (22)	-14.3 ± 10.3 (44)	-4.8 [-10.1, 0.5]
罹病期間 ^{b)}	1.92 年未満	-12.0 ± 9.0 (62)	-13.9 ± 9.9 (122)	-1.6 [-4.6, 1.3]
	1.92 年以上	-9.3 ± 9.8 (62)	-13.4 ± 8.9 (117)	-4.0 [-6.9, -1.2]
現在のエピソード の持続期間 ^{b)}	5.08 ヶ月未満	-10.3 ± 8.6 (55)	-14.4 ± 9.8 (128)	-3.9 [-6.8, -0.9]
	5.08 ヶ月以上	-11.0 ± 10.2 (69)	-12.8 ± 8.9 (111)	-1.8 [-4.6, 1.1]
初発・再発	初発	-11.6 ± 9.3 (71)	-13.4 ± 9.8 (126)	-1.7 [-4.5, 1.1]
	再発	-9.4 ± 9.6 (53)	-14.0 ± 8.9 (113)	-4.3 [-7.3, -1.3]
ベースラインの MADRS 合計点 ^{b)}	29.0 点未満	-8.9 ± 8.9 (63)	-13.2 ± 7.6 (117)	-4.2 [-6.7, -1.7]
	29.0 点以上	-12.5 ± 9.8 (61)	-14.1 ± 10.8 (122)	-1.4 [-4.7, 1.8]
ベースラインの HAM-D17 合計点 ^{b)}	20.0 点未満	-9.5 ± 8.8 (55)	-13.6 ± 8.2 (122)	-4.0 [-6.8, -1.3]
	20.0 点以上	-11.6 ± 9.9 (69)	-13.7 ± 10.5 (117)	-1.7 [-4.7, 1.4]
観察期における 催眠鎮静薬の併用	あり	-8.8 ± 9.3 (81)	-12.6 ± 9.3 (144)	-3.6 [-6.1, -1.1]
	なし	-14.3 ± 8.9 (43)	-15.3 ± 9.4 (95)	-1.2 [-4.5, 2.1]

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与群を因子、ベースラインの MADRS 合計点を共変量とした共分散分析

b) 中央値により層別

機構は、用量反応非劣性試験（5.3.5.1-2）の結果から、検討された各患者背景は本剤の有効性に大きな影響を及ぼす因子ではないと考えるが、これらの因子が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

（3）本剤の用法・用量について

機構は、本剤の開始用量の設定の適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、他の SSRI では投与開始時に消化器系症状の発現等が認められ、忍容性に問題があることから、投与開始時には通常維持用量よりも低用量から漸増投与することが必要となっているが、海外における本剤の開始用量は、維持用量である 10 mg と規定されていることを説明し、開始用量を 10 mg として実施した用量反応非劣性試験（5.3.5.1-2）において、本剤の有効性が示され、忍容性にも大きな問題が認められなかったことから、開始用量を 10 mg と設定することが適切であると考えを説明した。

機構は、本剤の至適用量及び最高用量について申請者に説明を求めた。

申請者は、用量反応非劣性試験（5.3.5.1-2）において、本剤 10 及び 20 mg 併合群のプラセボに対する優越性が検証され、副次的に解析した本剤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 MADRS 合計点の変化量について、プラセボ群との群間差とその 95 %信頼区間は、本剤 10 mg 群で -3.0 [-5.4, -0.5]、本剤 20 mg 群で -2.7 [-5.0, -0.4] であり、それぞれ統計学的な有意差が認められたものの ($p = 0.018$ 及び 0.021 、投与群を因子、ベースラインの MADRS 合計点を共変量とした共分散分析) 両群における変化量は同程度であったこと、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）における有害事象は下表のとおりであり、悪心及び傾眠等は多くが軽度又は中等度であったが、10 mg 群と比較して 20 mg 群で多く認められたことから、本剤の至適用量を 10 mg と設定することが適切と考えることを説明した。

表 国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）における有害事象発現率

	プラセボ群	10 mg 群	20 mg 群
評価例数	225	216	220
有害事象全体	81.3 (183)	81.9 (177)	86.8 (191)
傾眠	14.2 (32)	23.6 (51)	29.1 (64)
悪心	13.8 (31)	22.2 (48)	27.7 (61)
鼻咽頭炎	24.0 (54)	21.3 (46)	21.8 (48)
頭痛	9.3 (21)	12.5 (27)	8.6 (19)
口渇	6.2 (14)	10.2 (22)	8.2 (18)

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、長期投与試験（5.3.5.2-1）では、医師の判断により本剤 10 mg から 20 mg へ増量可能と設定していたことを説明した上で、20 mg へ増量した症例における増量前の CGI-S と最終評価時の CGI-S を比較した結果は下表のとおりであり、20 mg への増量により CGI-S が改善した割合は 77.1 % (37/48 例)、不変であった割合は 16.7 % (8/48 例)、悪化した割合は 6.3 % (3/48 例)であったことから、本剤 20 mg に増量することにより、改善効果が示唆されたと考えることを説明した。

表 最終評価時の投与量が 20 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-S							計
		1	2	3	4	5	6	7	
増量直前の CGI-S	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	1	1	0	0	0	0	2
	3	4	2	3	0	0	0	0	9
	4	7	10	5	2	0	1	0	25
	5	1	5	2	0	1	1	0	10
	6	0	0	0	0	1	1	0	2
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
計		12	18	11	2	2	3	0	48

1: 症状なし、正常、2: 正常と病的状態の境界の状態、3: 軽度の病的状態、4: 中等度の病的状態、

5: やや重度の病的状態、6: 重度な病的状態、7: 最も重度な病的状態

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、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）において、上述のように悪心及び傾眠等については用量依存的に発現率が上昇したが、ほとんどが軽度から中等度の事象であったこと、

長期投与試験（5.3.5.2-1）では、10 mg 維持例と比較して 20 mg 増量例では頭痛（維持例 5.9 %（1/17 例）、増量例 24.0 %（18/75 例））、口渇（維持例 5.9 %（1/17 例）、増量例 14.7 %（11/75 例））、倦怠感（維持例 5.9 %（1/17 例）、増量例 13.3 %（10/75 例））、体重増加（維持例 5.9 %（1/17 例）、増量例 13.3 %（10/75 例））、体重減少（維持例 0 %（0/17 例）、増量例 13.3 %（10/75 例））等が多く認められたが、いずれも軽度又は中等度であったことを説明し、本剤 20 mg の投与により臨床上問題となるような有害事象発現率の増加及び重症度の悪化は認められなかったことから、最高用量として 20 mg を設定することは適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の用法・用量として、開始及び維持用量を 10 mg、最高用量を 20 mg と設定することに大きな問題はないと考える。

（４）本剤の安全性について

1) 中枢神経系有害事象について

機構は、本剤投与時の中枢神経系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、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）、長期投与試験（5.3.5.2-1）及び高齢者長期投与試験（5.3.5.2-2）における中枢神経系有害事象⁴³⁾の発現率は下表のとおりであり、本剤 10 mg 群と 20 mg 群で大きく異なる傾向は認められず、重症度についても用量間で差異はなく、ほとんどが軽度又は中等度の事象であったこと、PAR 群とも同程度であったことを説明した。

表 国内臨床試験における中枢神経系有害事象の発現率

	プラセボ対照試験 ^{a)}				長期投与試験	高齢者 長期投与試験
	プラセボ群	10 mg 群	20 mg 群	PAR 群		
評価例数	225	216	220	121	92	22
中枢系有害事象	13.8 (31)	28.7 (62)	31.8 (70)	31.4 (38)	42.4 (39)	31.8 (7)
傾眠	10.2 (23)	21.3 (46)	24.1 (53)	24.8 (30)	31.5 (29)	31.8 (7)
倦怠感	2.2 (5)	4.6 (10)	6.8 (15)	6.6 (8)	12.0 (11)	4.5 (1)
浮動性めまい	1.8 (4)	4.6 (10)	3.6 (8)	1.7 (2)	8.7 (8)	0 (0)
体位性めまい	1.3 (3)	0.9 (2)	1.4 (3)	0.8 (1)	1.1 (1)	9.1 (2)
頭部不快感	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
意識消失	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現率 (%) (発現例数)

a) 用量反応試験（5.3.5.1-1）、用量反応非劣性試験（5.3.5.1-2）

機構は、中枢神経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、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）における中枢神経系有害事象⁴³⁾の発現時期は下表のとおりであり、その多くが投与開始後 1 週末満に認められたこと、長期投与試験及び高齢者長期投与試験でも同様の傾向であったことを説明した。

表 国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）における中枢神経系有害事象の発現時期

発現時期	1 週末満	1～2 週	2～3 週	3～4 週	4～5 週	5～6 週	6～7 週	7～8 週	8 週以降	合計
評価例数	436	427	414	409	404	397	391	384	296	436
初発例	86	22	14	4	4	1	1	0	0	132
再発例	11	1	0	2	0	0	3	1	0	16

機構は、中枢神経系有害事象の発現状況について、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、海外プラセボ対照比較試験⁴¹⁾における中枢神経系有害事象⁴³⁾は、本剤群 14.1 %（140/996 例）及びプラセボ群 6.0 %（53/877 例）に認められ、浮動性めまい（本剤群 5.8 %（58/996 例）及びプラセボ群 3.6 %（32/877 例））の発現率は国内と大きな差異は認められなかったものの、中枢神経系有

⁴³⁾ MedDRA HLT で意識障害 NEC、神経学的徴候および症状 NEC に該当する事象及び倦怠感と定義。

害事象全体、傾眠（本剤群 4.1 %（41/996 例）及びプラセボ群 1.4 %（12/877 例））及び倦怠感（本剤群 0.5 %（5/996 例）及びプラセボ群 0.1 %（1/877 例））については、プラセボ群も含め国内臨床試験で多く認められたことを説明した。また申請者は、海外長期投与試験（参考 5.3.5.2-3）における中枢神経系有害事象⁴³⁾は 8.0 %（47/590 例）に認められ、主な事象は傾眠 3.2 %（19/590 例）、浮動性めまい 2.7 %（16/590 例）等であったことを説明し、認められた事象は国内外で類似していたことを説明した。

機構は、本剤投与時に認められた中枢神経系有害事象について、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、これらの事象が臨床上問題となる可能性は低いと考えるが、中枢神経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。

2) 消化器系有害事象について

機構は、SSRI では悪心、嘔吐等の消化器系有害事象が認められることから、本剤投与時の消化器系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、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）、長期投与試験（5.3.5.2-1）及び高齢者長期投与試験（5.3.5.2-2）における消化器系有害事象⁴⁴⁾の発現率は下表のとおりであり、用量依存的に発現率が増加する傾向は認められず、重症度はいずれも軽度又は中等度であり、用量依存的に悪化する傾向は認められていないことを説明した。また申請者は、プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）における本剤投与時の消化器系有害事象発現率は PAR と比較して高値であったが、すべて軽度又は中等度であったこと、用量反応非劣性試験（5.3.5.1-2）における消化器系有害事象の発現率は、プラセボ群 21.0 %（26/124 例）、本剤併合群 30.1 %（72/239 例）、PAR 群 27.3 %（33/121 例）であり、本剤群と PAR 群で大きく異ならなかったことから、本剤の消化器系有害事象のリスクは、PAR と大きな差異はないと考えることを説明した。

表 国内臨床試験における消化器系有害事象の発現率

	プラセボ対照試験 ^{a)}				長期投与試験	高齢者 長期投与試験
	プラセボ群	10 mg群	20 mg群	PAR群		
評価例数	225	216	220	121	92	22
消化器系有害事象	23.6 (53)	34.7(75)	38.2 (84)	27.3 (33)	46.7 (43)	27.3(6)
悪心	8.0 (18)	20.8 (45)	25.0 (55)	15.7 (19)	20.7 (19)	22.7(5)
下痢	6.2 (14)	6.9 (15)	7.7 (17)	5.0 (6)	9.8 (9)	9.1(2)
腹部不快感	1.8 (4)	8.3 (18)	3.2 (7)	5.0 (6)	9.8 (9)	4.5(1)
嘔吐	0 (0)	2.3 (5)	4.5 (10)	1.7 (2)	4.3 (4)	0(0)
上腹部痛	4.0 (9)	2.8 (6)	1.8 (4)	2.5 (3)	4.3 (4)	0(0)
便秘	3.6 (8)	1.9 (4)	4.5 (10)	5.0 (6)	12.0 (11)	0(0)
胃炎	0.4(1)	0.9 (2)	1.4 (3)	0 (0)	1.1 (1)	0(0)
腹痛	3.1 (7)	0.9 (2)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0(0)

発現率 (%)（発現例数）

a) 用量反応試験（5.3.5.1-1）、用量反応非劣性試験（5.3.5.1-2）

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、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）における消化器系有害事象⁴⁴⁾の発現時期は下表のとおりであり、その多くが投与開始後 1 週末満に認められたこと、長期投与試験及び高齢者長期投与試験でも同様の傾向であったことを説明した。

表 国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）における消化器系有害事象の発現時期

発現時期	1 週末満	1～2 週	2～3 週	3～4 週	4～5 週	5～6 週	6～7 週	7～8 週	8 週以降	合計
評価例数	436	427	414	409	404	397	391	384	296	436
初発例	119	18	8	7	3	1	0	2	1	159
再発例	16	7	8	5	6	8	3	2	0	46

⁴⁴⁾ MedDRA HLT で悪心および嘔吐症状、消化管徴候および症状 NEC、下痢（感染性を除く）、消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC、胃炎（感染性を除く）、消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）のいずれかに該当する事象と定義。

機構は、消化器系有害事象の発現状況について、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、海外プラセボ対照比較試験⁴¹⁾における消化器系有害事象⁴⁴⁾は、本剤群 28.3 % (282/996 例) 及びプラセボ群 16.3 % (143/877 例) に認められ、主な事象は悪心 (本剤群 15.2 % (151/996 例)、プラセボ群 7.9 % (69/877 例))、下痢 (本剤群 8.8 % (88/996 例)、プラセボ群 5.4 % (47/877 例)) 等であり、プラセボ群も含め国内臨床試験で発現率が高い傾向にあったことを説明した。また申請者は、海外長期投与試験 (参考 5.3.5.2-3) における消化器系有害事象⁴⁴⁾は 22.9 % (135/590 例) に認められ、主な事象は悪心 9.3 % (55/590 例)、下痢 5.8 % (34/590 例) 等であったことを説明し、認められた事象は国内外で類似していたことを説明した。

機構は、本剤による消化器系有害事象について、国内臨床試験における発現率が海外よりも高値を示したものの、認められた事象の重症度は軽度又は中等度であり、臨床上問題となる可能性は低いと考えるが、消化器系有害事象の発現状況については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

3) 出血リスクについて

機構は、本剤による出血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 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2) における出血に関連する有害事象⁴⁵⁾は、プラセボ対照試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.2-2) ではプラセボ群 1.3 % (3/225 例、不正子宮出血、血小板数減少及び歯肉出血各 1 例)、10 mg 群 0.9 % (2/216 例、不正子宮出血及び血小板数減少各 1 例)、20 mg 群 1.4 % (3/220 例、鼻出血 2 例及び出血性胃潰瘍 1 例) であり、20 mg 群の出血性胃潰瘍の重症度は重度であったが、過去に胃潰瘍の既往を有する患者であり、うつ病に伴うストレス等の影響も考えられることを説明し、長期投与試験 (5.3.5.2-1) では、不正子宮出血 1 例が認められたのみであったことを説明した。なお申請者は、高齢者長期投与試験 (5.3.5.2-2) においては、出血に関連する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、海外プラセボ対照比較試験⁴¹⁾において、出血に関連する有害事象⁴⁵⁾は本剤群 0.6 % (6/996 例)、プラセボ群 0.9 % (8/877 例) であり、本剤群で発現率が高くなる事象は認められなかったこと、海外長期投与試験 (参考 5.3.5.2-3) における出血に関連する有害事象⁴⁵⁾の発現率は 3.7 % (22/590 例) であったことを説明した。また申請者は、他の SSRI との出血リスクの比較について、海外で実施された実薬対照試験⁴⁶⁾では出血に関連する有害事象の発現率は低かったことから明確ではないものの、類薬と比較して本剤における発現率が高い傾向は認められなかったことを説明した。

機構は、国内外の臨床試験において認められた出血に関連する有害事象について、発現率が低く、認められた事象もほとんどが軽度から中等度であり、類薬と比較して本剤で発現率が高い傾向は認められなかったことから、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤投与時における出血に関連する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。

4) 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有害事象の発現状況及びそのリスクについて申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2) で認められた自殺関連有害事象⁴⁷⁾は、国内プラセボ対照試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2) でプラセボ群 1.3 % (3/225 例、自殺既遂、自殺念慮及び希死念慮を有するうつ病各 1 例)、10 mg 群 1.9 % (4/216 例、故意の自傷行為・企図的過量投与、

⁴⁵⁾ MedDRA SMQ で出血に該当する事象及び血小板数減少、プロトロンビン時間延長、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び INR 増加と定義。

⁴⁶⁾ パロキセチン: 参考 5.3.5.1-17: 99505 試験、参考 5.3.5.1-18: 10351 試験、セルトラリン: 参考 5.3.5.1-19: SCT-MD-18 試験、デュロキセチン: 参考 5.3.5.1-20: 10990 試験、参考 5.3.5.1-21: SCT-MD-23/23A 試験

⁴⁷⁾ 自殺既遂、自殺企図、自殺念慮、自傷行為及び企図的過量投与と定義。

自殺念慮、自殺念慮・多剤過量投与及び自殺企図各 1 例)、20 mg 群 0.9 % (2/220 例、死亡及び企図的過量投与各 1 例)、長期投与試験(5.3.5.2-1)で 2.2 % (2/92 例、故意の自傷行為及び過量投与各 1 例)、高齢者長期投与試験(5.3.5.2-2)で 4.5 % (1/22 例、自殺念慮 1 例)であったことを説明した。また申請者は、外国人うつ病患者を対象としたプラセボ対照試験⁴⁸⁾をもとに、米国 FDA のレビュー⁴⁹⁾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、自殺傾向(自殺既遂、自殺企図、自殺準備及び自殺念慮)の発現率は、本剤群で 0.38 % (5/1299 例)、プラセボ群で 0.25 % (3/1191 例)であり、リスク比とその 95 %信頼区間は 1.19 [0.40, 3.56]であったことを説明した。なお申請者は、米国 FDA においても同様の解析が実施されており、本剤におけるオッズ比とその 95 %信頼区間は、自殺傾向(自殺既遂、自殺企図、自殺準備及び自殺念慮)では 2.44 [0.90, 6.63]、自殺行動(自殺既遂、自殺企図及び自殺準備)では 5.67 [0.94, 34.2]であったが、解析に用いられた臨床試験が明確となっておらず、異なる結果となった要因は不明であることを説明した。さらに申請者は、海外市販後データ(2001 年 12 月 7 日(国際誕生日)~2010 年 8 月 31 日、総曝露人年: 57,937,780.5 人年)を基にした自殺関連有害事象の発現頻度は 27.53 件/100 万人年であり、主な事象は自殺企図(470 件)、自殺念慮(464 件)、自殺既遂(259 件)、企図的過量投与(248 件)等であったことを説明した。

機構は、本剤と他の SSRI との自殺リスクについて比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国 FDA より海外プラセボ対照比較試験を用いて、抗うつ薬の自殺リスクを評価⁴⁹⁾した結果が下表のとおり公表されており、本剤は自殺傾向及び自殺行動ともにオッズ比は高値を示したが、統計学的な有意差は認められなかったことを説明し、他の SSRI におけるリスクを上回るもので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 ^{c)}	オッズ比 [95 %信頼区間] ^{c)}	p 値 ^{c)}
全ての抗うつ薬	0.83 [0.69, 1.00]	0.05	1.10 [0.77, 1.56]	0.60
SSRI	0.86 [0.69, 1.06]	0.16	1.23 [0.82, 1.85]	0.31
本剤	2.44 [0.90, 6.63]	0.08	5.67 [0.94, 34.2]	0.06
シタロプラム	2.11 [0.90, 4.94]	0.08	1.97 [0.56, 7.00]	0.29
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
SNRI	0.81 [0.56, 1.19]	0.28	0.83 [0.35, 1.97]	0.68
デュロキセチン	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
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) 自殺既遂、自殺企図、自殺準備及び自殺念慮

b) 自殺既遂、自殺企図及び自殺準備

c) アミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ドチエピ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の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

⁴⁸⁾ 参考 5.3.5.1-3: 99001 試験、参考 5.3.5.1-4: 99003 試験、参考 5.3.5.1-5: SCT-MD-01 試験、参考 5.3.5.1-6: SCT-MD-02 試験、参考 5.3.5.1-7: SCT-MD-26 試験、参考 5.3.5.1-8: SCT-MD-27 試験、参考 5.3.5.1-11: 99024 試験及び参考 5.3.5.1-12: SCT-MD-13 試験。

⁴⁹⁾ CLINICAL REVIEW: RELATIONSHIP BETWEEN ANTIDEPRESSANT DRUGS AND SUICIDALITY IN ADULTS (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf>)

申請者は、国内プラセボ対照試験(5.3.5.1-1、5.3.5.1-2)における他害行為に関連する有害事象⁵⁰⁾は、プラセボ群 4.4 % (10/225 例、不眠症及び易刺激性各 4 例、不安 2 例、損傷 1 例)、本剤 10 mg 群 1.9 % (4/216 例、不眠症 2 例、不安及び軽躁各 1 例)、20 mg 群 5.0 % (11/220 例、不眠症及び易刺激性各 3 例、不安 2 例、軽躁、双極 型障害、落ち着きのなさ及び皮膚裂傷各 1 例)に認められ、本剤群とプラセボ群で大きな差異は認められなかったこと、長期投与試験(5.3.5.2-1)では、17.4 % (16/92 例、不眠症 12 例、易刺激性 4 例、不安 3 例、損傷 2 例、激越及び躁病各 1 例)、高齢者長期投与試験(5.3.5.2-2)では 0.9 % (2/22 例、落ち着きのなさ及び皮膚裂傷各 1 例)であり、発現した事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であったことを説明した。なお申請者は、用量反応試験(5.3.5.1-1)で認められた重度の不安及び長期投与試験(5.3.5.2-1)で認められた重度の激越については、その内容から他害行為には該当しないと判断していることを併せて説明した。また申請者は、海外プラセボ対照比較試験⁴¹⁾における他害行為に関連する有害事象⁵⁰⁾は、本剤群 12.9 % (128/996 例)及びプラセボ群 7.5 % (66/877 例)であり、主な事象は不眠症(本剤群 8.9 % (89/996 例)及びプラセボ群 4.2 % (37/877 例))、不安(本剤群 2.4 % (24/996 例)及びプラセボ群 1.8 % (16/877 例))等であり、海外プラセボ対照比較試験において不眠症の発現率が高かったものの、認められた事象に国内外で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、海外市販後データ(2001 年 12 月 7 日(国際誕生日)～2009 年 12 月 31 日、総曝露人年: 51180749 人年)において他害行為に関連する有害事象⁵⁰⁾は、68.45 件/100 万人年に認められ、少数例ではあるが、敵意、衝動行為、殺人等の重篤例の報告があったことを説明した。

機構は、本剤と他の SSRI との他害行為に関連する事象(敵意、攻撃性等)の発現リスクについて比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国 FDA において、小児・思春期のうつ病患者を対象とした臨床試験における敵意、激越の発現リスクについて解析が行われた結果⁵¹⁾は下表のとおりであり、本剤のデータではないものの、シタロプラムにおいては他の SSRI と大きく異なることから、本剤においても同様と考えることを説明した。

表 海外臨床試験における抗うつ薬の敵意及び激越の発現リスク

薬剤	リスク比 [95%信頼区間]
シタロプラム	1.87 [0.34, 10.13]
パロキセチン	7.69 [1.80, 32.99]
フルオキセチン	1.01 [0.40, 2.55]
セルトラリン	2.92 [0.31, 27.83]
ベンラファキシン	2.86 [0.78, 10.44]
ミルタザピン	0.52 [0.03, 8.27]
ネファゾドン	1.09 [0.53, 2.25]
全体	1.79 [1.16, 2.76]

機構は、申請者及び米国 FDA による解析結果等を踏まえると、類薬を上回るような自殺及び他害行為のリスクは本剤で示されていないことから、現時点で臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、類薬と同様に十分な注意喚起及び情報提供を行う必要があると考える。また、これらの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。

5) 性機能障害について

機構は、本剤による性機能障害について、説明するよう申請者に求めた。

⁵⁰⁾ MedDRA SMQ の「敵意/攻撃性」に該当する事象、MedDRA sub-SMQ の「アカシジア」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。

⁵¹⁾ Result of the Analysis of Suicidality in Pediatric Trials of Newer Antidepressants (www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/2004-4065S1_08_FDA-Hammad.ppt)

申請者は、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）での性機能障害に関連する有害事象⁵²⁾は、プラセボ群 0 %（0/225 例）、10 mg 群 1.9 %（4/216 例、射精障害 4 例）、20 mg 群 4.1 %（9/220 例、射精障害 5 例、リビドー減退 2 例、射精不能及び勃起不全各 1 例）であり、20 mg 群で多く認められたが、発現時の投与量別では 10 mg で 7 例、20 mg で 6 例であり、いずれも軽度又は中等度の事象であったことから、発現率及び重症度について用量依存的に増加することはないと考えられること、長期投与試験（5.3.5.2-1）における性機能障害に関する有害事象⁵²⁾は、4.3 %（4/92 例、射精障害及び射精遅延各 2 例）であったことを説明した。なお申請者は、高齢者長期投与試験（5.3.5.2-2）においては、性機能障害に関連する有害事象⁵²⁾は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外プラセボ対照比較試験⁴¹⁾における性機能障害に関する有害事象は、本剤群 10.7 %（107/996 例）及びプラセボ群 1.4 %（12/877 例）、長期投与試験（5.3.5.2-3）では 6.3 %（37/590 例）であり、海外臨床試験と比較して、国内臨床試験で発現率が低かったことを説明した。また申請者は、他の SSRI との比較について、海外で実施された実薬対照試験⁴⁶⁾における本剤及び類薬の性機能障害に関連する有害事象⁵²⁾発現率は下表のとおりであり、他の SSRI と比較して、本剤で特に発現率が増加することはないと考えることを説明した。

表 海外実薬対照試験における性機能障害に関する有害事象の発現率

	パロキセチン（PAR）対照		セルトラリン（SER）対照		デュロキセチン（DUL）対照	
	本剤群	PAR 群	本剤群	SER 群	本剤群	DUL 群
評価例数（男性/女性）	394 (120/274)	383 (108/275)	104 (47/57)	108 (43/65)	280 (93/187)	284 (93/191)
勃起不全/インポテンス ^{a)}	5.0 (6)	4.6 (5)	6.4 (3)	2.3 (1)	3.2 (3)	4.3 (4)
射精遅延 ^{a)}	1.7 (2)	6.5 (7)	0 (0)	0 (0)	5.4 (5)	6.5 (6)
射精障害 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	23.4 (11)	23.3 (10)	0 (0)	1.1 (1)
リビドー減退	0.5 (2)	0.5 (2)	9.6 (10)	13.9 (15)	3.2 (9)	1.8 (5)
無オルガスム症	0.5 (2)	1.0 (4)	0 (0)	4.6 (5)	2.1 (6)	1.8 (5)

発現率（%）（発現例数）

a) 男性での発現率

機構は、本剤投与時に発現する性機能障害について、認められた事象の多くは軽度であり、現時点で臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、性機能障害については患者から医師へ相談しづらく表面化しにくいといった側面もあり、生活の質に影響する問題であることから、医療従事者及び患者等に対し当該事象について、適切な情報提供を行う必要があると考える。なお、これらの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と考える。

6) 離脱症状について

機構は、本剤投与中止時の離脱症状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、国内臨床試験では漸減期を設定していなかった⁵³⁾ことを説明した上で、プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）、長期投与試験（5.3.5.2-1）における投与中止 2 週間後までの離脱症状に関連する有害事象⁵⁴⁾の発現率は下表のとおりであったが、因果関係が否定されなかった事象についてはほとんどが軽度であり、無処置又は対症療法により消失又は回復したことを説明した。なお申請者は、プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）では、本剤投与中止後に他の抗うつ薬への切り替えを許容していたことから、投与終了後に発現した有害事象は、本剤に起因する事象のみでなく、他剤に起因する事象が含まれる可能性があることを併せて説明した。また申請者は、高齢者長期投与試験（5.3.5.2-2）では、離脱症状に関連する有害事象は認められなかったことを説明した。

⁵²⁾ MedDRA HLT でオルガスム障害、性機能不全 NEC、性衝動障害、性欲障害、性機能および生殖能障害 NEC、勃起および射精の状態および障害に該当する事象と定義。

⁵³⁾ 用量反応非劣性試験（5.3.5.1-2）においては、パロキセチン群のみ、漸減期を設定した。

⁵⁴⁾ めまい感、ふらつき、失神しそうな感覚、頭痛、嘔気、嘔吐、視覚障害、不安、ショック様の感覚、感覚異常、振戦、疲労、不眠、易刺激性、歩行の不安定さ、下痢及び薬物離脱症候群と定義。

表 国内臨床試験における離脱症状に関連する有害事象の発現率

	プラセボ対照試験 ^{a)}			長期投与試験
	プラセボ群	10 mg群	20 mg群	
評価例数	223	214	215	88
離脱症状関連の有害事象	14.3 (32)	17.3 (37)	15.3(33)	29.5 (26)
浮動性めまい	1.8 (4)	5.1(11)	5.6 (12)	11.4 (10)
悪心	7.2 (16)	2.3 (5)	4.7 (10)	6.8 (6)
頭痛	1.8 (4)	2.8 (6)	3.3 (7)	10.2 (9)
体位性めまい	0 (0)	0.9 (2)	1.9 (4)	2.3 (2)
嘔吐	0.9 (2)	1.4 (3)	1.4 (3)	1.1 (1)
異常感	0 (0)	1.4 (3)	1.4 (3)	1.1 (1)
下痢	1.3 (3)	0.5 (1)	1.9 (4)	0 (0)
倦怠感	2.2 (5)	1.9 (4)	0.5 (1)	3.4 (3)
離脱症候群	0 (0)	1.4 (3)	0 (0)	0 (0)
易刺激性	0.9 (2)	0 (0)	0.9 (2)	2.3 (2)
不安	0.4 (1)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
初期不眠症	0.4(1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
不眠症	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	6.8 (6)
片頭痛	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現率 (%) (発現例数)

a) 用量反応試験 (5.3.5.1-1)、用量反応非劣性試験 (5.3.5.1-2)

また申請者は、うつ病患者を対象とした海外プラセボ対照比較試験⁴¹⁾では漸減期を設定しておらず、投与終了後の有害事象についても評価していないことから、参考として外国人社会不安障害患者を対象とした漸減期を設定しなかった試験 (参考 5.3.5.4-8: 99270 試験 (プラセボ、本剤 5、10、20 mg 及びパロキセチン 20 mg を 24 週間投与し、プラセボを 2 週間投与)) と外国人全般性不安障害患者を対象とした漸減期を設定した試験 (参考 5.3.5.4-5: 99815 試験 (プラセボ、本剤 5、10、20 mg 及びパロキセチン 20 mg を 12 週間投与し、本剤 20 mg 群では本剤 10 mg を 1 週間投与した後にプラセボを 1 週間投与)) において、本剤 20 mg 群の投与終了後 2 週間 (99270 試験 (参考 5.3.5.4-8) においてはプラセボ投与 2 週間、99815 試験 (参考 5.3.5.4-5) においては漸減期 (本剤 10 mg 投与期) とプラセボ投与期の計 2 週間) における離脱症状に関連する有害事象⁵⁴⁾の発現率は、漸減期間を設定しなかった 99270 試験 (参考 5.3.5.4-8) では、プラセボ群 12.9 % (15/116 例) 及び本剤 20 mg 群 42.1 % (51/121 例)、漸減期を設定した 99815 試験 (参考 5.3.5.4-5) において、プラセボ群 15.3 % (19/124 例) 及び本剤 20 mg 群 17.0 % (19/112 例) であり、漸減期を設定した 99815 試験で有害事象の発現率が低かったことを説明した。その上で申請者は、両試験の投与終了後のプラセボ投与 1 週目における離脱症状に関連する有害事象⁵⁴⁾の発現状況は下表のとおりであり、漸減期を設定した 99815 試験 (参考 5.3.5.4-5) において発現率が低かったことを説明した。

表 海外臨床試験の投与終了後 (プラセボ投与 1 週目) における有害事象発現率

	漸減期間なし (99270 試験)		漸減期間あり (99815 試験)	
	プラセボ群	本剤 20 mg 群	プラセボ群	本剤 20 mg 群
評価例数	116	121	124	112
有害事象	11.2 (13)	38.0 (46)	7.3 (9)	0 (0)
浮動性めまい	0.9 (1)	14.0 (17)	0 (0)	0 (0)
回転性めまい	0 (0)	7.4 (9)	0 (0)	0 (0)
悪心	0.9 (1)	6.6 (8)	0 (0)	0 (0)
不眠症	0 (0)	4.1 (5)	0 (0)	0 (0)
頭痛	5.2 (6)	3.3 (4)	3.2 (4)	0 (0)
下痢	1.7 (2)	2.5 (3)	0.8 (1)	0 (0)
易刺激性	0.9 (1)	1.7 (2)	0 (0)	0 (0)

発現率 (%) (発現例数)

さらに申請者は、海外 (米国及び欧州) 添付文書において、本剤投与中止時には離脱症状のリスクを軽減するために漸減するよう注意喚起されていることを説明し、国内臨床試験においても離脱症状に関連する有害事象⁵⁴⁾が認められていることから、本邦の添付文書においても、投与中止時には離脱

症状があらわれることがあるので、緩徐に減量するよう注意喚起を行うことを説明した。

機構は、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）においては、本剤投与中止後に他の抗うつ薬への切り替えが許容されていたことから、当該試験結果から本剤投与中止時の離脱症状を評価することは困難であるが、長期投与試験（5.3.5.2-1）で離脱症状に関連する有害事象が認められていること、海外臨床試験結果から、本剤の投与中止時に漸減することで離脱症状を抑制できる可能性が示唆されていること、海外添付文書においても漸減するよう注意喚起されていることを踏まえると、本邦においても投与中止時には漸減するよう注意喚起すべきと考える。なお、本剤投与中止時の離脱症状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。

7) 心血管系への影響について

機構は、海外で実施された Thorough QT 試験（参考 5.3.4.1-4）において QTc 間隔の延長が認められていることから、国内外臨床試験における心電図異常の発現状況及び心電図パラメータの変動を説明するとともに、臨床的に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、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）において、心電図異常はプラセボ群 7.1 %（16/224 例）、10 mg 群 7.9 %（17/215 例）及び 20 mg 群 6.8 %（15/220 例）に認められ、そのうち有害事象と判断されたのは、プラセボ群 2 例（洞性徐脈及び心室性期外収縮各 1 例）、10 mg 群 3 例（心電図 QT 延長、心室性期外収縮・心電図 QT 延長及び心電図 ST-T 部分異常各 1 例）及び 20 mg 群 5 例（心電図 QT 延長 3 例、心房肥大及び心房細動各 1 例）であったが、QT 延長が認められた症例について、QTc 間隔が 500 msec を超える症例は認められなかったことを説明した。また申請者は、長期投与試験（5.3.5.2-1）では、心電図異常は 13.0 %（12/92 例）に認められ、そのうち有害事象と判断されたのは、5 例（房室ブロック 2 例、左脚ブロック、心筋梗塞及び心電図 ST 部分下降各 1 例）であったこと、高齢者長期投与試験（5.3.5.2-2）では、心電図異常は 22.7 %（5/22 例）に認められたが、そのうち有害事象と判断されたのは 1 例（期外収縮）であったことを説明した。その上で申請者は、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）、長期投与試験（5.3.5.2-1）及び高齢者長期投与試験（5.3.5.2-2）における QTc 間隔の変化量は下表のとおりであり、いずれの試験においても本剤投与により QTc 間隔の延長が認められたことを説明した。

表 国内臨床試験における QTc 間隔

		プラセボ対照試験 ^{a)}				長期投与試験	高齢者 長期投与試験
		プラセボ群	10 mg 群	20 mg 群	PAR 群		
QTcF	投与開始時	397.0 ± 25.8 (216)	400.3 ± 23.9 (208)	397.8 ± 23.4 (215)	386.0 ± 20.7 (116)	386.3 ± 22.4 (87)	397.6 ± 29.9 (21)
	最終評価時	396.3 ± 24.9 (219)	402.4 ± 23.0 (205)	403.8 ± 23.9 (214)	386.0 ± 19.7 (117)	393.4 ± 27.9 (87)	399.0 ± 25.8 (21)
	変化量	-0.7 ± 15.5 (212)	2.3 ± 16.2 (201)	6.1 ± 14.3 (211)	-0.1 ± 15.4 (115)	7.1 ± 19.6 (87)	1.4 ± 30.3 (21)
	プラセボとの差 [95 %信頼区間]	-	3.0 [-0.1, 6.1]	6.8 [4.0, 9.7]	1.4 [-2.7, 5.6]	-	-
QTcB	投与開始時	404.3 ± 29.1 (216)	406.6 ± 25.7 (208)	404.0 ± 26.4 (215)	393.0 ± 23.1 (116)	396.1 ± 26.9 (87)	404.0 ± 30.1 (21)
	最終評価時	403.7 ± 27.3 (219)	409.3 ± 24.8 (205)	410.1 ± 26.5 (214)	397.0 ± 21.4 (117)	399.0 ± 32.7 (87)	399.2 ± 24.6 (21)
	変化量	-0.7 ± 20.3 (212)	3.0 ± 20.2 (201)	6.3 ± 18.7 (211)	3.9 ± 18.9 (115)	2.9 ± 24.8 (87)	-4.8 ± 29.4 (21)
	プラセボとの差 [95 %信頼区間]	-	3.6 [-0.3, 7.5]	7.0 [3.2, 10.7]	5.7 [0.2, 11.1]	-	-

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 用量反応試験（5.3.5.1-1）、用量反応非劣性試験（5.3.5.1-2）

また申請者は、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）、長期投与試験（5.3.5.2-1）及び高齢者長期投与試験（5.3.5.2-2）において、QTcF 間隔及び QTcB 間隔が測定値の閾値（450 msec）を超えた症例又はベースラインからの変化量が閾値（30 msec）を超えた症例の発現率は下表のとおりであった

こと、これらの症例で認められた QT 延長以外の心血管系の有害事象は、プラセボ対照試験(5.3.5.1-1、5.3.5.1-2)では本剤 10 mg 群で心電図 ST-T 部分異常 1 例、長期投与試験(5.3.5.2-1)では左脚ブロック、心電図 ST 部分下降及び房室ブロック各 1 例が認められたが、いずれも軽度の事象であったことを説明した。

表 国内臨床試験における QTc 間隔の測定値又は変化量の閾値を超えた症例の発現率

	プラセボ対照試験 ^{a)}				長期投与試験	高齢者長期投与試験
	プラセボ群	10 mg 群	20 mg 群	PAR 群		
評価例数	222 例	213 例	218 例	119 例	87 例	21 例
QTcF						
測定値の閾値 (450 msec) を超える	1.4 (3)	1.9 (4)	3.7 (8)	0 (0)	2.3 (2)	4.8 (1)
変化量の閾値 (30 msec) を超える	5.9 (13)	6.1 (13)	8.3 (18)	7.6 (9)	13.8 (12)	9.5 (2)
測定値及び変化量の閾値を超える	0 (0)	0.9 (2)	1.8 (4)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)
QTcB						
測定値の閾値 (450 msec) を超える	5.4 (12)	6.1 (13)	9.2 (20)	2.5 (3)	3.4 (3)	0 (0)
変化量の閾値 (30 msec) を超える	10.4 (23)	15.0 (32)	17.4 (38)	19.3 (23)	17.2 (15)	9.5 (2)
測定値及び変化量の閾値を超える	0.9 (2)	2.3 (5)	4.1 (9)	0.8 (1)	3.4 (3)	4.8 (1)

発現率 (%) (発現例数)

a) 用量反応試験 (5.3.5.1-1)、用量反応非劣性試験 (5.3.5.1-2)

さらに申請者は、大うつ病性障害患者を対象とした海外プラセボ対照比較試験 5 試験 (参考 5.3.5.1-3、参考 5.3.5.1-4、参考 5.3.5.1-5、参考 5.3.5.1-6 及び参考 5.3.5.1-7) において、最終評価時における本剤群とプラセボ群の QTc 間隔の変化量の差は、QTcF で 3.2 [1.3, 5.1]、QTcB で 0.8 [-1.4, 3.0] であったこと、QTc 間隔が 450 msec を超えた症例又はベースラインからの変化量が 30 msec を超えた症例について検討した結果は下表のとおりであり、本剤群 1 例 (最終観察時の QTcF 間隔 415 msec、ベースラインからの変化量 44 msec) において中等度の結節性調律及び軽度の洞性徐脈が認められた以外は、心血管系の有害事象は認められなかったことを説明した。

表 海外プラセボ対照試験 5 試験における QTc 間隔の測定値又は変化量の閾値を超えた症例の発現率

	プラセボ群	本剤群
評価例数	680 例	780 例
QTcF		
測定値の閾値 (450 msec) を超える	0.7 (5)	1.4 (11)
変化量の閾値 (30 msec) を超える	3.4 (23)	6.5 (51)
測定値及び変化量の閾値を超える	0.1 (1)	0 (0)
QTcB		
測定値の閾値 (450 msec) を超える	2.4 (16)	2.3 (18)
変化量の閾値 (30 msec) を超える	6.2 (42)	7.2 (56)
測定値及び変化量の閾値を超える	1.0 (7)	0.4 (3)

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、本剤の海外での製造販売業者であるルンドベック社が有するデータベースにおける、うつ病以外の疾患も対象とした臨床試験成績⁵⁵⁾に基づくと、本剤投与後の QTc 間隔は下表のとおりであり、本剤による変化は 5 msec よりも小さかったこと、また測定値及び変化量の閾値 (450 msec 及び 30 msec) を超えた症例の割合は低く、プラセボ群又は実薬群と大きく異ならなかったことを説明した。

⁵⁵⁾ 参考 5.3.5.1-3: 99001 試験、参考 5.3.5.1-4: 99003 試験、参考 5.3.5.4-9: 99012 試験、参考 5.3.5.1-11: 99024 試験、参考 5.3.5.4-8: 99270 試験、参考 5.3.5.1-5: SCT-MD-01 試験、参考 5.3.5.1-6: SCT-MD-02 試験、参考 5.3.5.4-1: SCT-MD-04 試験、参考 5.3.5.4-2: SCT-MD-05 試験、参考 5.3.5.4-3: SCT-MD-06 試験、参考 5.3.5.4-4: SCT-MD-07 試験、参考 5.3.5.1-7: SCT-MD-26 試験、99022 試験、SCT-MD-09 試験、SCT-MD-12 試験、SCT-MD-16 試験及び参考 5.3.5.1-22: SCT-MD-21 試験。

表 海外プラセボ対照比較試験における QTc 間隔の変化量及び延長が認められた割合

	プラセボ群	本剤群	FLX 群	PAR 群	VEN 群
評価例数	1814	2728	339	169	100
QTcF					
変化量 [95 %信頼区間]	-0.44 [-1.79, 0.91]	2.30 [1.06, 3.53]	2.15 [-0.68, 4.99]	-0.49 [-2.84, 1.86]	-2.94 [-6.07, 0.19]
測定値の閾値 (450 msec) を超える	1.0 (34/3460)	1.2 (62/5336)	3.4 (22/646)	0 (0/308)	1.6 (3/188)
変化量の閾値 (30 msec) を超える	4.2 (68/1609)	6.2 (149/2391)	7.7 (23/299)	3.6 (5/138)	2.4 (2/84)
QTcB					
変化量 [95 %信頼区間]	0.43 [-2.01, 2.88]	1.57 [-0.81, 3.96]	1.66 [-2.13, 5.44]	-2.45 [-5.42, 0.52]	4.22 [0.52, 7.92]
測定値の閾値 (450 msec) を超える	3.1 (106/3460)	2.9 (154/5336)	6.7 (43/646)	1.3 (4/308)	4.8 (9/188)
変化量の閾値 (30 msec) を超える	7.4 (119/1609)	8.1 (194/2391)	8.7 (26/299)	5.8 (8/138)	9.5 (8/84)

発現率 (%) (該当件数 / 評価件数)

FLX: フルオキセチン、PAR: パロキセチン、VEN: ペンラファキシン

さらに申請者は、同様にルンドベック社が有する海外製造販売後データベース (2001 年 12 月 7 日 ~ 2010 年 8 月 31 日、総曝露人年: 57,937,780.5 人年) の成績に基づくと、Torsade de pointes に関連する有害事象⁵⁶⁾の発現状況は下表のとおりであり、Torsade de pointes の発現頻度は、1500 万人あたり約 1 例と低いことが推定されたことを説明した。

表 Torsade de pointes に関連する有害事象の報告件数

該当する事象全体	176
HLT「心室性不整脈および心停止」	107
心停止	30
心肺停止	22
電気収縮解離	1
固有心室調律	1
Torsade de pointes	15
心室性期外収縮	16
心室細動	8
心室性頻脈	14

また申請者は、FDA の AERS データベースを用いて、心室性不整脈に関連する事象⁵⁷⁾について、他の抗うつ薬と比較した結果は下表のとおりであり、類薬を含めた有害事象報告において、本剤の心室性不整脈に関する事象の占める割合は高いものではないことを説明した。

表 AERS データベースにおける心室性不整脈に関連する有害事象発現率

薬剤名	発現頻度 ^{a)}
本剤	20.1
シタロプラム	39.5
フルオキセチン	43.1
パロキセチン	33.1
セルトラリン	35.6
ペンラファキシン	50.2
ブプロピオン	34.0

a) 1000 万件処方あたりの累積報告頻度

機構は、QT 間隔の延長が発現する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、国内プラセボ対照 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2) における QTcF 間隔の変化量について、患者背景 (性別、年齢、CYP2C19 遺伝子型²¹⁾) 別に比較した結果、CYP2C19 PM の群で変化量が大きかったこと、長期投与試験 (5.3.5.2-1) でも同様の傾向が認められたことを説明した。なお申請者は、高齢者

⁵⁶⁾ MedDRA HLT で「心室性不整脈及び心停止」に該当する事象と定義。

⁵⁷⁾ Torsade de pointes、心室細動、心室性頻脈、心停止、心肺停止、突然死、心突然死、心室性不整脈、心室無収縮、心室粗動、心室性四段脈、心室性二段脈、心室性三段脈、心電図 QT 補正間隔延長、心電図 QT 延長、失神及び心細動と定義。

長期投与試験（5.3.5.2-2）においては少数例の検討であり CYP2C19 遺伝子型の影響は明確ではなかったことを説明した。さらに申請者は、用量反応試験（5.3.5.1-1）における本剤の血中濃度別の解析結果は下表のとおりであり、本剤の血漿中濃度が高い集団において変化量が大きかったものの、これらの集団（48.7 ng/mL 以上）で QTc 延長に伴う臨床問題となる有害事象は認められなかったことを説明した。

表 用量反応試験（5.3.5.1-1）における血漿中 S-CIT 濃度とベースラインから最終評価時の QTc 間隔の変化量（msec）

血漿中 S-CIT 濃度 (ng/mL)	定量下限 未満	16.2 未満	16.3 ~ 32.4	32.5 ~ 48.7	48.8 ~ 64.9	65.0 ~ 81.1	81.2 ~ 97.3	97.3 超
例数	106	45	60	26	22	6	6	4
QTcF 間隔変化量	1.6 ± 13.9	0.9 ± 14.9	0.1 ± 14.4	3.3 ± 13.1	9.8 ± 9.8	10.3 ± 9.3	17.6 ± 15.9	9.6 ± 18.5
QTcB 間隔変化量	1.9 ± 16.7	-0.5 ± 18.3	-1.3 ± 15.5	3.3 ± 17.0	10.3 ± 14.7	11.0 ± 8.9	19.0 ± 19.0	-2.1 ± 29.7

平均値 ± 標準偏差

また申請者は、長期投与試験（5.3.5.2-1）及び高齢者長期投与試験（5.3.5.2-2）における QTcF 間隔の経時推移は下表のとおりであり、年齢による大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 長期投与試験（5.3.5.2-1）及び高齢者長期投与試験（5.3.5.2-2）における各評価時期の QTcF 間隔

	長期投与試験			高齢者長期投与試験		
	例数	測定値	変化量	例数	測定値	変化量
スクリーニング時	87	386.3 ± 22.4	-	21	397.6 ± 29.9	-
2 週	86	389.4 ± 22.7	2.4 ± 13.4	21	395.9 ± 22.5	-1.7 ± 24.4
8 週	81	393.1 ± 24.8	6.1 ± 16.9	15	392.0 ± 27.3	-4.9 ± 33.2
24 週	75	395.1 ± 29.1	8.0 ± 20.2	14	400.4 ± 24.7	9.4 ± 11.8
52 週	63	390.3 ± 24.6	5.8 ± 16.5	12	405.2 ± 17.2	7.7 ± 17.2
最終観察時	87	393.4 ± 27.9	7.1 ± 19.6	21	399.0 ± 25.8	1.4 ± 30.3

平均値 ± 標準偏差

機構は、Thorough QT 試験成績から、本剤は潜在的な QTc 間隔を延長するリスクを有しており、国内臨床試験においても QTc 延長が認められていること、用量反応試験（5.3.5.1-1）の成績からは、本剤の血漿中濃度と QTc 延長の関連性が示唆されており、日本人においては CYP2C19 PM が外国人よりも多いこと等を踏まえると、本剤を日本人に投与した際の QTc 延長及びそれに伴う心血管系有害事象の発現については、十分な注意喚起及び情報提供が必要と考える。なお、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も検討が必要と考える。

・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た。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（5.3.5.1-1: MLD55-11MDD21 試験、5.3.5.1-2: MLD5511M31 試験、5.3.5.2-1: MLD55-11MDD51 試験、5.3.5.2-2: MLD55-11MDD52 試験）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験施設支援機関との治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約に不備があったこと、治験実施計画書からの逸脱（前治療薬にかかる除外基準への抵触）、治験責任医師は治験開始後に治験依頼者より伝達された安全性に関する情報に基づき説明文書を改訂していたが、被験者に対し当該情報を提供しておらず参加継続の意思確認を行っていなかった事例が認められた。治験依頼者において重篤で予測できない副作用等の情報入

手から治験責任医師及び実施医療機関の長への通知が速やかに実施されていない事例が認められたが、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。

・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判断しており、うつ病治療における SSRI のひとつとして新たな選択肢を与えるものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の安全性、特に中枢性有害事象、消化器系有害事象、自殺関連の有害事象、他害行為に関する有害事象、心血管系有害事象及び離脱症状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 23 年 2 月 2 日

・申請品目

[販 売 名]	レクサプロ錠 10 mg
[一 般 名]	エスタロプラムシュウ酸塩
[申 請 者 名]	持田製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 9 月 15 日

・審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。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。

専門協議では、審査報告(1)に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(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、消化器系有害事象、中枢神経系有害事象、自殺関連有害事象、他害行為に関連する有害事象、性機能障害に関連する有害事象、出血関連有害事象、離脱症状、心血管系有害事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、1 症例あたりの観察期間を本剤投与後 8 週間として、目標症例数 3000 例の使用成績調査を実施し、その後も継続投与される症例を対象に、1 症例あたりの観察期間を本剤投与後最長 1 年間とし、1 年間投与完了例として 600 例を目標症例数とする特定使用成績調査を実施すること、いずれの調査においても本剤の離脱症状を検討するため、投与終了後 2 週間のフォローアップ期間を設定することを説明した。その上で申請者は、これら調査の中で肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者及び高齢者等に対する有効性及び安全性を検討すること、CYP2C19 遺伝子型等の情報が入手できた場合には、本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響を検討すること、性別、年齢と本剤の有効性及び安全性の関係、消化器系有害事象、中枢神経系有害事象、自殺関連有害事象、他害行為に関連する有害事象、性機能障害に関連する有害事象、出血関連有害事象、離脱症状、心血管系有害事象の発現状況、併用薬の使用状況等について情報を収集し、本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響を検討することを説明した。

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。

・審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論

に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
9	18	マウス明暗箱探索モデルにおける探索行動（ <u>明箱への crossing</u> 回数）	マウス明暗箱探索モデルにおける探索行動（ <u>crossing 回数（明箱の区画線を横切った回数）</u> ）
24	23	海外の市販後（2001 年 12 月 7 日（ <u>国際誕生日</u> ）～2010 年 8 月 31 日）	海外の市販後（2001 年 12 月 7 日（ <u>スウェーデンでの承認日</u> ）～2010 年 8 月 31 日）
26	20	雌で肺の単色巣等が認められた	雌で肺の <u>淡色巣</u> 等が認められた
27	15	末梢白血球におけるミエリン様小体の出現及び <u>ミトコンドリア</u> の構造変化	リンパ球におけるミエリン様小体の出現、 <u>リンパ球、好中球及び単球におけるミトコンドリア</u> の構造変化
34	1	単回投与試験及び反復投与毒性試験	単回投与 <u>毒性試験</u> 及び反復投与毒性試験
35	33	本薬の海外製造販売後データ（2001 年 12 月 7 日（ <u>国際誕生日</u> ）～2010 年 8 月 31 日）	本薬の海外製造販売後データ（2001 年 12 月 7 日（ <u>スウェーデンでの承認日</u> ）～2010 年 8 月 31 日）
36	20	CIT の胎児器官形成期投与試験（ <u>その 3</u> ）（4.2.3.5.2-9）	CIT の胎児器官形成期投与試験（ <u>試験 3</u> ）（4.2.3.5.2-9）
64	11	海外市販後データ（2001 年 12 月 7 日（ <u>国際誕生日</u> ）～2010 年 8 月 31 日、	海外市販後データ（2001 年 12 月 7 日（ <u>スウェーデンでの承認日</u> ）～2010 年 8 月 31 日、
65	15	海外市販後データ（2001 年 12 月 7 日（ <u>国際誕生日</u> ）～2009 年 12 月 31 日、	海外市販後データ（2001 年 12 月 7 日（ <u>スウェーデンでの承認日</u> ）～2009 年 12 月 31 日、

．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、成人にはエスシタロプラムとして 10 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20 mg を超えないこととする。