

審議結果報告書

平成 25 年 5 月 31 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エビリファイ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同 OD 錠
3 mg、同 OD 錠 6 mg、同 OD 錠 12 mg、同散 1 %、同内
用液 0.1 %
[一 般 名] アリピプラゾール
[申請者名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 8 月 24 日

[審議結果]

平成 25 年 5 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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、再審査期間は、4 年とすることが適切とされた。

審査報告書

平成 25 年 5 月 8 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]	エビリファイ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同 OD 錠 3 mg、同 OD 錠 6 mg、同 OD 錠 12 mg、同散 1 %、同内用液 0.1 %
[一 般 名]	アリピプラゾール
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 8 月 24 日
[剤 形 ・ 含 量]	エビリファイ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg: 1 錠中にアリピプラゾール 3、6 又は 12 mg を含有する錠剤 同 OD 錠 3 mg、同 OD 錠 6 mg、同 OD 錠 12 mg: 1 錠中にアリピプラゾール 3、6 又は 12 mg を含有する口腔内崩壊錠 同散 1 %: 1 g 中にアリピプラゾール 10 mg を含有する散剤 同内用液 0.1 %: 1 mL 中にアリピプラゾール 1 mg を含有する液剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 25 年 5 月 8 日

[販 売 名] エビリファイ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同 OD 錠 3 mg、同 OD 錠 6 mg、
同 OD 錠 12 mg、同散 1 %、同内用液 0.1 %

[一 般 名] アリピプラゾール

[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 8 月 24 日

[審査結果]

提出された資料から、既存治療で十分な効果が認められないうつ病・うつ状態に対する本剤の有効性は示され、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、併用抗うつ薬の種類を含む本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす因子、長期投与時の有効性及び安全性、錐体外路症状、鎮静及び悪性症候群の発現状況、本剤投与後の体重、耐糖能、脂質代謝及び肝機能パラメータの推移並びに体重増加と代謝パラメータの変動との関係、血中プロラクチン値への影響、自殺及び他害行為に関連する有害事象の発現状況、高齢者における安全性等については、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] 統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）（下線部今回追加）

[用法・用量] 統合失調症
通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 日 6～12 mg を開始用量、1 日 6～24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。
双極性障害における躁症状の改善
通常、成人にはアリピプラゾールとして 12～24 mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、開始用量は 24 mg とし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。
うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）
通常、成人にはアリピプラゾールとして 3 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として 3 mg とし、1 日量は 15 mg を超えないこと。
（下線部今回追加）

審査報告 (1)

平成 25 年 4 月 2 日

I. 申請品目

[販 売 名]	エビリファイ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同 OD 錠 3 mg、同 OD 錠 6 mg、 同 OD 錠 12 mg、同散 1 %、同内用液 0.1 %
[一 般 名]	アリピプラゾール
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 8 月 24 日
[剤 形 ・ 含 量]	エビリファイ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg: 1 錠中にアリピプラゾール 3、6 又は 12 mg を含有する錠剤 同 OD 錠 3 mg、同 OD 錠 6 mg、同 OD 錠 12 mg: 1 錠中にアリピプラゾール 3、6 又は 12 mg を含有する口腔内崩壊錠 同散 1 %: 1 g 中にアリピプラゾール 10 mg を含有する散剤 同内用液 0.1 %: 1 mL 中にアリピプラゾール 1 mg を含有する液剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、 <u>うつ病・うつ状態の補助療法</u> (下線部今回追加)
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	統合失調症 通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 日 6~12 mg を開始用量、1 日 6~ 24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、 症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。 双極性障害における躁症状の改善 通常、成人にはアリピプラゾールとして 12~24 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、開始用量は 24 mg とし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。 <u>うつ病・うつ状態の補助療法</u> <u>通常、成人にはアリピプラゾールとして 3~15 mg を 1 日 1 回経口投与する。</u> <u>なお、開始用量は 3 mg とし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は</u> <u>15 mg を超えないこと。</u> (下線部今回追加)

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。

なお、本申請は新効能に係るものであるが、本薬は薬理作用としてドパミン D₂ 及び D₃ 受容体部分アゴニスト作用、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用を有することが既に明らかとなっており、それらの作用を介して効力を発揮すると考えられること、抗うつ薬の非臨床評価に汎用されているマウス強制水泳試験において、選択的セロトニン再取り

込み阻害剤 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI) 又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor: SNRI) (セルトラリン、パロキセチン、シタロプラム、ベンラファキシン及びミルナシプラン) と本薬を併用投与することにより、各 SSRI 又は SNRI 単独投与時と比較して無動時間が有意に短縮することが報告されていること (Bourin M et al, *Psychopharmacology*, 206:97-107, 2009) から、新たな効力を裏付ける試験は実施されておらず、「非臨床に関する資料」は提出されていない。

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アリピプラゾール (本薬) は、大塚製薬株式会社において開発された非定型抗精神病薬であり、本邦では 2006 年 1 月に錠剤及び散剤が統合失調症の効能・効果で承認され、その後 2012 年 1 月に双極性障害における躁症状の改善の効能効果で承認されている。また、2009 年 1 月に内用液、2012 年 1 月に口腔内崩壊錠がそれぞれ承認されている。

海外においては、2013 年 3 月現在、65 ヶ国以上で承認されており、「大うつ病性障害の補助療法」の効能・効果では、米国を含む 11 の国又は地域で承認されている。なお、欧州においては、「大うつ病性障害の補助療法」の効能・効果で 20 年 月に欧州医薬品庁 (EMA) へ承認申請を行ったが、同適応の承認には長期無作為比較対照再発防止試験の実施が必要であり、本剤による治療が必要な期間を確定するためのデータが不足している等の見解を受け、申請が取り下げられた (「2. (ii) <審査の概略> (7) 本剤の維持投与について」の項参照)。

本邦では、20 年 月より本申請に係る臨床試験が開始され、今般申請者は「うつ病・うつ状態の補助療法」に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本邦において、同様の効能・効果を取得している薬剤はない。

2. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

評価資料として、日本人健康成人を対象とした薬物相互作用試験 (5.3.3.4-01: 031-002 試験) 及び日本人大うつ病性障害 (Major Depressive Disorder; MDD) 患者を対象とした試験 (5.3.5.1-01: 031-001 試験、5.3.5.2-01: 031-002 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした薬物相互作用試験 (参考 5.3.3.4-02: CN138-462 試験、参考 5.3.3.4-03: CN138-463 試験) 及び外国人 MDD 患者を対象とした試験 (参考 5.3.5.1-02: CN138-139 試験、参考 5.3.5.1-03: CN138-163 試験、参考 5.3.5.1-04: CN138-165 試験) の成績が提出された。血漿中本薬未変化体及び OPC-14857 (ヒト主代謝物) 濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法 (定量下限: 0.1~1 ng/mL) によりバリデートされた方法で測定された。

<提出された資料の概略>

(1) 患者における検討

国内 MDD 患者 (薬物動態評価例数 310 例) を対象に、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) ¹⁾ 併用下で、本剤 3~15 mg/日 (3 mg/

¹⁾ パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプラン及びデュロキセチンのうちいずれか 1 剤 (用法・用量固定)。

日固定又は用量可変（5～6週目は用量固定）を1日1回6週間反復経口投与した。本剤投与開始6週後の本剤の用量補正血漿中未変化体濃度は表1のとおりであり、本剤投与後6時間未満及び6時間以上のいずれにおいても併用SSRI又はSNRI間で大きく異ならなかった（5.3.5.1-01）。

表1 本剤とSSRI/SNRI併用時（6週後）の本剤の用量補正血漿中未変化体濃度（ng/mL/mg）

併用SSRI/SNRI	PAR	FLV	SER	MIL	DLX
採血時間: 本剤投与後6時間未満					
評価例数 ^{a)}	14 (1)	19 (1)	28 (0)	5 (0)	10 (0)
平均値 ± 標準偏差 ^{b)}	24.32 ± 13.89	24.32 ± 13.17	16.91 ± 6.76	20.82 ± 5.03	15.60 ± 7.14
採血時間: 本剤投与後6時間以上					
評価例数 ^{a)}	47 (2)	39 (2)	98 (6)	27 (0)	23 (0)
平均値 ± 標準偏差 ^{b)}	21.38 ± 9.97	17.99 ± 10.66	12.02 ± 7.15	12.10 ± 7.16	18.06 ± 8.46

PAR: パロキセチン、FLV: フルボキサミン、SER: セルトラリン、MIL: ミルナシブラン、DLX: デュロキセチン

a) 括弧内は値が定量下限（0.100 ng/mL）未満であった例数

b) 定量下限未満の値は0 ng/mLとして算出されている。

国内MDD患者（薬物動態評価例数65例）を対象に、SSRI又はSNRI¹⁾併用下で、本剤3～15 mg/日（用量可変（48～52週目は用量固定））を1日1回52週間反復経口投与した。試験開始52週後の本剤の用量補正血漿中未変化体濃度は表2のとおりであり、特にパロキセチン（PAR）併用例において個体間のバラツキが大きかったものの、評価例数が2例以下の場合を除き、本剤投与後6時間未満及び6時間以上のいずれにおいても併用SSRI又はSNRI間で顕著な差異は認められなかった（5.3.5.2-01）。

表2 本剤とSSRI/SNRI併用時（52週後）の本剤の用量補正血漿中本薬未変化体濃度（ng/mL/mg）

併用SSRI/SNRI	PAR	FLV	SER	MIL	DLX
採血時間: 本剤投与後6時間未満					
評価例数 ^{a)}	3 (0)	8 (0)	8 (0)	2 (1)	0 (0)
平均値 ± 標準偏差 ^{b)}	24.10 ± 16.61	22.77 ± 7.85	17.63 ± 7.46	0.102	NC
採血時間: 本剤投与後6時間以上					
評価例数 ^{a)}	14 (1)	7 (2)	16 (2)	6 (1)	1 (0)
平均値 ± 標準偏差 ^{b)}	25.45 ± 18.19	11.94 ± 10.83	10.31 ± 6.72	15.25 ± 13.55	23.20

NC: 算出不可、PAR: パロキセチン、FLV: フルボキサミン、SER: セルトラリン、MIL: ミルナシブラン、DLX: デュロキセチン

a) 括弧内は値が定量下限（0.100 ng/mL）未満であった例数

b) 定量下限未満の値は0 ng/mLとして算出されている。

外国人MDD患者（薬物動態評価例数: 各併用例4～51例）を対象に、SSRI又はSNRI²⁾（用法・用量可変）を8週間投与（単独期）した後、同一のSSRI又はSNRI（用法・用量固定）との併用下で、本剤2～20 mg/日³⁾又はプラセボを1日1回6週間反復経口投与（併用期）し、単独期4、6及び8週並びに併用期4、5及び6週に各SSRI又はSNRIの未変化体及び活性代謝物（該当する場合）の血漿中濃度を測定した。単独期に対する本剤併用期の各SSRI又はSNRI血漿中濃度の幾何平均値の比とその90%信頼区間について線形混合効果モデルを用いて解析した結果、評価例数が少ない場合を除き、いずれのSSRI又はSNRIについても幾何平均値の比の点推定値は1.0付近であり、本剤群及びプラセボ群で類似していた。また、各群での幾何平均値の比の90%信頼区間の下限又は上限が1.0を大きく上回る又は下回ることにはなかった。以上より、本剤は本試験で併用されたSSRI又はSNRI及びその活性代謝物の血漿中濃度に大きな影響を与えないと考えられた（参考5.3.5.1-02、参考5.3.5.1-03、参考5.3.5.1-04）。

²⁾ エスシタロプラム、フルオキセチン（国内未承認）、パロキセチン速放性製剤、パロキセチン徐放性製剤、ベンラファキシン徐放性製剤（国内未承認）及びセルトラリンのうちいずれか1剤。

³⁾ エスシタロプラム、ベンラファキシン徐放性製剤又はセルトラリンとの併用: 2～20 mg/日
フルオキセチン、パロキセチン速放性製剤又はパロキセチン徐放性製剤との併用: 2～15 mg/日

(2) 薬物相互作用

1) PAR 及びフルボキサミン (FLV)

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 27 例: CYP2D6 遺伝子型: EM (Extensive Metabolizer) 型 6~7 例/群、IM (Intermediate Metabolizer) 型 7 例/群) を対象に、本剤 3 mg を空腹下で単回経口投与し (I 期)、35 日間の休薬期の後、PAR 併用群では、PAR 20 mg/日を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し⁴⁾、投与 8 日目 (定常状態下) に本剤 3 mg を空腹下で単回経口投与した (II 期)。また、FLV 併用群では、休薬期の後に、フルボキサミンマレイン酸塩を 1 日 2 回 20 日間 (1~3 日目: 50 mg/日、4~20 日目: 100 mg/日) 反復経口投与し⁴⁾、投与 7 日目 (定常状態下) に本剤 3 mg を空腹下で単回経口投与した (II 期)。PAR 及び FLV 併用群における本薬未変化体及び OPC-14857 の薬物動態パラメータは、それぞれ表 3 及び表 4 のとおりであった。

単独投与時と比較して PAR 又は FLV 併用により EM 型で本薬未変化体の血漿中濃度の上昇が認められ、IM 型でも同様の傾向が認められたが、PAR 又は FLV 併用時の血漿中本薬未変化体の濃度推移の分布は、本剤単独投与時の濃度推移の分布の範囲を大幅に超えるものではなかった。なお、OPC-14857 に対する影響は一定ではなかったが、血漿中本薬未変化体及び OPC-14857 濃度をモル換算で合計したときの薬物動態パラメータに対する PAR 又は FLV 併用の影響は、未変化体に対する影響と類似していた (5.3.3.4-01)。

表 3 PAR 併用群における本薬未変化体及び OPC-14857 の薬物動態パラメータ

遺伝子型	投与期	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-336h} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2,z} (h)	CL/F (L/h)
未変化体							
EM 型	I 期	12.60 ± 2.59 (7)	570.7 ± 147.3 (7)	581.9 ± 149.5 (7)	4.0 (1, 6) (7)	60.73 ± 9.19 (7)	5.420 ± 1.251 (7)
	II 期	17.71 ± 4.61 (7)	1219 ± 155.1 (7)	1374 ± 211.1 (7)	2.0 (1, 2) (7)	111.00 ± 15.66 (7)	2.223 ± 0.310 (7)
IM 型	I 期	14.49 ± 3.40 (7)	1171 ± 147.2 (7)	1316 ± 208.9 (7)	3.0 (2, 6) (7)	106.61 ± 18.85 (7)	2.323 ± 0.332 (7)
	II 期	18.14 ± 3.02 (7)	1427 ± 120.2 (7)	1703 ± 192.4 (7)	2.0 (1, 4) (7)	129.00 ± 21.30 (7)	1.783 ± 0.196 (7)
OPC-14857 ^{b)}							
EM 型	I 期	1.296 ± 0.258 (7)	222.6 ± 32.9 (7)	244.1 ± 38.8 (7)	48.0 (24, 72) (7)	86.09 ± 10.71 (7)	
	II 期	0.859 ± 0.130 (7)	215.1 ± 29.6 (7)	294.6 ± 49.1 (5)	72.0 (48, 144) (7)	165.26 ± 27.42 (5)	
IM 型	I 期	0.955 ± 0.175 (7)	233.3 ± 27.2 (7)	328.3 ± 61.8 (4)	72.0 (72, 145) (7)	181.40 ± 77.42 (4)	
	II 期	0.836 ± 0.112 (7)	225.6 ± 21.3 (7)	289.0 (1)	144.0 (72, 144) (7)	123.20 (1)	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 中央値 (最小値, 最大値) (評価例数)

b) 定量下限 (0.100 ng/mL) 未満の値は 0 ng/mL として算出されている。

⁴⁾ 本剤併用投与時以外は食後投与。本剤併用投与時は、本剤と同時に空腹下投与。

表4 FLV 併用群における本薬未変化体及び OPC-14857 の薬物動態パラメータ

遺伝子型	投与期	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-36h} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2, z} (h)	CL/F (L/h)
未変化体							
EM 型	I 期	14.73 ± 2.90 (6)	891.5 ± 150.7 (6)	935.2 ± 173.0 (6)	2.5 (1, 5) (6)	76.53 ± 14.69 (6)	3.300 ± 0.592 (6)
	II 期	20.47 ± 3.96 (6)	1366 ± 226.9 (6)	1528 ± 288.8 (6)	1.5 (1, 5) (6)	109.52 ± 14.32 (6)	2.030 ± 0.459 (6)
IM 型	I 期	15.29 ± 3.44 (7)	1374 ± 356.0 (7)	1538 ± 398.8 (7)	2.0 (1, 6) (7)	105.31 ± 6.76 (7)	2.100 ± 0.686 (7)
	II 期	19.30 ± 3.94 (7)	1977 ± 433.0 (7)	2526 ± 620.4 (7)	3.0 (1, 6) (7)	157.19 ± 19.03 (7)	1.258 ± 0.350 (7)
OPC-14857 ^{b)}							
EM 型	I 期	1.302 ± 0.330 (6)	278.3 ± 66.6 (6)	333.2 ± 86.6 (6)	60.0 (48, 72) (6)	115.03 ± 39.57 (6)	
	II 期	1.572 ± 0.187 (6)	412.2 ± 69.6 (6)	689.7 ± 201.4 (6)	72.0 (72, 72) (6)	227.75 ± 63.22 (6)	
IM 型	I 期	1.231 ± 0.303 (7)	306.0 ± 80.3 (7)	396.5 (2)	144.0 (48, 144) (7)	147.35 (2)	
	II 期	1.160 ± 0.271 (7)	330.0 ± 70.2 (7)	- (0)	144.0 (144, 240) (7)	- (0)	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、-: 算出不可

a) 中央値 (最小値, 最大値) (評価例数)

b) 定量下限 (0.100 ng/mL) 未満の値は 0 ng/mL として算出されている。

2) ベンラファキシン (VEN)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 27 例) を対象に、VEN 徐放性製剤 75 mg/日を空腹下で 1 日 1 回 18 日間反復経口投与し、投与 5 日目から本剤 (5~7 日目: 10 mg/日、8~11 日目: 15 mg/日、12~18 日目: 20 mg/日) を空腹下で 1 日 1 回反復経口投与した (ただし、本剤の忍容性に問題が認められた場合は本剤の減量可)。血漿中 VEN 及び O-デスマチルベンラファキシンの C_{max} 及び AUC_t の VEN 単独投与時 (4 日目) に対する本剤併用時 (18 日目) の幾何平均値の比とその 90% 信頼区間は、VEN では 1.148 [1.083, 1.217] 及び 1.183 [1.130, 1.238]、O-デスマチルベンラファキシンでは 1.017 [0.964, 1.073] 及び 1.024 [0.973, 1.077] であり、本剤の併用は VEN 及び O-デスマチルベンラファキシンの薬物動態に大きな影響を与えないと考えられた (参考 5.3.3.4-02)。

3) エスタロプラム (ECP)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 17 例) を対象に、ECP 10 mg/日を空腹下で 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し、投与 8 日目から 21 日目まで本剤 10 mg/日を空腹下で 1 日 1 回反復経口投与したとき、血漿中シタロプラム⁵⁾ の C_{max} 及び AUC_t の ECP 単独投与時 (7 日目) に対する本剤併用時 (21 日目) の幾何平均値の比とその 90% 信頼区間は 1.04 [0.99, 1.09] 及び 1.07 [1.04, 1.11] であり、本剤の併用は ECP の薬物動態に大きな影響を与えないと考えられた (参考 5.3.3.4-03)。

<審査の概略>

機構は、薬物相互作用試験 (5.3.3.4-01) 成績からは PAR、FLV、デュロキセチン等の CYP2D6 及び又は CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と本剤の薬物相互作用が考えられるが、MDD 患者を対象とする国内臨床試験 (5.3.5.1-01、5.3.5.2-01) において、本剤の血漿中濃度及び安全性が併用 SSRI 又は SNRI の種類別で大きく異なる傾向は認められていないこと (安全性については、「(ii) <審査の概略> (5) 併用する抗うつ薬 (SSRI 又は SNRI) の種類が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について」の項参照) を踏まえると、本剤を 3 mg/日から併用投与し、患者の状態を確認しながら徐々に増量する場合に、

⁵⁾ 用いられた測定法はエナンチオ選択的ではないため、血漿中薬物濃度はシタロプラムとして測定された。ただし、ヒト体内でエスタロプラムは R 体に変換されない。

併用 SSRI 又は SNRI の種類を考慮して本剤の用量を調節する必要性は低いと考える。なお機構は、実臨床においては、既に本剤と抗うつ薬による併用投与が行われている患者に対し、PAR、FLV、デュロキセチン等が切り替えて使用される等の可能性は否定できないことから、CYP2D6 及び/又は CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用に関して、引き続き現行の注意喚起を継続するとともに、製造販売後調査においては、併用抗うつ薬の変更時の安全性について、薬物相互作用の観点から引き続き検討する必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人大うつ病性障害 (MDD) 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■-001 試験) 及び長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-■■-002) の成績が提出され、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薬物相互作用試験 (5.3.3.4-01: 031-■■-002 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、外国人 MDD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1-02: CN138-139、参考 5.3.5.1-03: CN138-163、参考 5.3.5.1-04: CN138-165 試験) 等の試験成績が提出された。

<提出された資料の概略>

(1) 薬物相互作用試験 (5.3.3.4-01: 031-■■-002 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人 (目標症例数 28 例、各群 14 例 (CYP2D6 遺伝子型: IM (Intermediate Metabolizer) 型各群 7 例、EM (Extensive Metabolizer) 型各群 7 例)) を対象に、単独又はパロキセチン (PAR) 若しくはフルボキサミン (FLV) 併用下での本剤の単回投与における安全性及び薬物動態を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。(薬物動態については、「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 3 mg を空腹下で単回経口投与し、35 日間の休薬期の後、PAR 併用群では、PAR 20 mg/日を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し⁴⁾、投与 8 日目に本剤 3 mg を空腹下で単回経口投与すると設定された。また、FLV 併用群では、休薬期の後に、フルボキサミンマレイン酸塩を 1 日 2 回 20 日間 (1~3 日目: 50 mg/日、4~20 日目: 100 mg/日) 反復経口投与し⁴⁾、投与 7 日目に本剤 3 mg を空腹下で単回経口投与すると設定された。なお、本剤単独投与 1 日目から 15 日目までがⅠ期、本剤併用投与 1 日目から 22 日目までがⅡ期とされた。

総投与症例 28 例 (各群 14 例 (IM 型及び EM 型各 7 例)) 全例が安全性解析対象集団であった。投与例のうち中止例は 1 例 (Ⅱ期での FLV 併用群) であり、中止理由はその他 (医師による決定) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、PAR 併用群で 100.0 % (14/14 例) (Ⅰ期 85.7 % (12/14 例)、Ⅱ期 92.9 % (13/14 例))、FLV 併用群で 85.7 % (12/14 例) (Ⅰ期 64.3 % (9/14 例)、Ⅱ期 64.3 % (9/14 例)) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との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、PAR 併用群で 92.9 % (13/14 例) (Ⅰ期 78.6 % (11/14 例)、Ⅱ期 78.6 % (11/14 例))、FLV 併用群で 85.7 % (12/14 例) (Ⅰ期 64.3 % (9/14 例)、Ⅱ期 64.3 % (9/14 例)) に認められた。主な事象は、傾眠 (PAR 併用群 11 例 (Ⅰ期 8 例、Ⅱ期 10 例)、FLV 併用群 8 例 (Ⅰ期 7 例、Ⅱ期 2 例))、悪心 (PAR 併用群 7 例 (Ⅰ期 2 例、Ⅱ期 7 例)、FLV 併用群 6 例 (Ⅰ期 5 例、Ⅱ期 6 例))、浮動性めまい (PAR 併用群 4 例 (Ⅰ期 0 例、Ⅱ期 4 例)、FLV 併用群 3 例 (Ⅰ期 1 例、Ⅱ期 2 例))、倦怠感 (PAR 併用群 2 例 (Ⅰ期 1 例、Ⅱ期 1 例)、FLV 併用群 3 例 (Ⅰ期 2 例、Ⅱ期 1 例))、冷汗 (PAR 併用群 2 例 (Ⅰ期 0 例、Ⅱ期 2 例)、FLV 併用群

0例)、蒼白 (PAR 併用群 1例 (I期 1例、II期 1例)、FLV 併用群 2例 (I期 0例、II期 2例)) 等であった。

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

以上より申請者は、日本人健康成人に対して、PAR 20 mg/日又は FLV 100 mg/日投与下で本剤 3 mg を単回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) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) により MDD と診断され、抗うつ薬治療に対し反応不十分な患者 (表 9 参照) (目標症例数 540 例、各群 180 例) を対象に、本剤を選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) と併用した際の有効性及び安全性を検討するために、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、SSRI/SNRI 治療期として、SSRI 又は SNRI のうち 1 剤⁶⁾ 及びプラセボ (1 日 1 回) を単盲検下で経口投与すると設定され、投与期間は 8 週間と設定された。SSRI/SNRI 治療期に続く二重盲検期では、SSRI/SNRI 治療期で使用した SSRI 又は SNRI を最終用法・用量で継続投与し、本剤 (3 mg/日又は 3~15 mg/日) 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与すると設定され、投与期間は 6 週間と設定された。3 mg/日群では、3 mg/日から開始し、以後同量を継続すると設定され、3~15 mg/日群では、3 mg/日から開始、投与 2 週目から増量基準⁷⁾ に従い増量 (増量間隔 1 週間、増量幅 3 mg/日、最高用量 15 mg/日)、投与 5 週目以降は同量を継続、安全性に問題ある場合は減量幅 3 mg/日で減量可能と設定された⁸⁾。

二重盲検期における総投与症例 586 例 (プラセボ群 195 例、3 mg/日群 197 例、3~15 mg/日群 194 例) 全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS (Full Analysis Set) であった。二重盲検期において、投与症例のうち中止例は 46 例 (プラセボ群 12 例、3 mg/日群及び 3~15 mg/日群各 17 例) であり、主な中止理由は有害事象 (プラセボ群 2 例、3 mg/日群 8 例、3~15 mg/日群 7 例)、被験者による申し出 (プラセボ群 3 例、3 mg/日群及び 3~15 mg/日群各 4 例) 等であった。

主要評価項目である FAS における最終評価時での MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) 合計スコアの SSRI/SNRI 治療期終了時からの変化量は表 5 のとおりであり、3 mg/日群及び 3~15 mg/日群いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した (それぞれ $p < 0.001$ 及び $p = 0.006$ 、投与群を要因、SSRI/SNRI 治療期終了時の MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析 (プラセボ群との比較は 3~15 mg/日群、3 mg/日群の順による閉検定手順))。

⁶⁾ PAR、FLV、セルトラリン、ミルナシプラン又はデュロキセチンのうち、前治療薬 (「適切な抗うつ薬治療」の定義を満たし、同意取得時に投与中の抗うつ薬) と異なる 1 剤を承認用法・用量で投与した。なお、投与 7 週目及び 8 週目は用法・用量を固定した。

⁷⁾ Clinical Global Impression-Global Improvement (CGI-I) スコアが 3~7 であり、忍容性に問題ないと治験責任・分担医師が判断した場合。

⁸⁾ プラセボ群及び 3 mg/日群においても増量基準に従い増量が必要と判断された場合は、プラセボ錠を増量した。

表5 最終評価時における MADRS 合計スコアの変化量 (FAS、LOCF)

	評価例数	SSRI/SNRI 治療期終了時	変化量		
			最終評価時	プラセボとの群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
プラセボ群	195	25.5 ± 0.5	-7.4 ± 0.6		
3 mg/日群	197	25.2 ± 0.5	-10.5 ± 0.6	-3.1 [-4.6, -1.5]	p < 0.001
3~15 mg/日群	194	25.3 ± 0.5	-9.6 ± 0.6	-2.2 [-3.7, -0.6]	p = 0.006

主要解析モデルによる調整済み平均値 ± 標準誤差

a) 投与群を要因、SSRI/SNRI 治療期終了時の MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析 (3~15 mg/日群、3 mg/日群の順による閉検定手順)

二重盲検期における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 60.0 %（117/195 例）、3 mg/日群 71.6 %（141/197 例）及び 3~15 mg/日群 77.8 %（151/194 例）に認められた。死亡例は認められなかった。二重盲検期におけるその他の重篤な有害事象は、プラセボ群 3 例（自殺企図、外傷後頸部症候群、交通事故・頭部損傷・挫傷・皮下出血・靭帯捻挫各 1 例）、3 mg/日群 2 例（背部痛、自殺企図・幻覚・妄想各 1 例）、3~15 mg/日群 3 例（大うつ病、悪性黒色腫、自殺企図各 1 例）に認められ、自殺企図・幻覚・妄想（3 mg/日群）及び大うつ病（3~15 mg/日群）については治験薬との因果関係が否定されていない。

二重盲検期における治験薬との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 35.9 %（70/195 例）、3 mg/日群 56.3 %（111/197 例）及び 3~15 mg/日群 68.0 %（132/194 例）に認められた。主な事象は、アカシジア（プラセボ群 8 例、3 mg/日群 28 例、3~15 mg/日群 71 例）、振戦（プラセボ群 4 例、3 mg/日群 12 例、3~15 mg/日群 20 例）、傾眠（プラセボ群 12 例、3 mg/日群 15 例、3~15 mg/日群 13 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（プラセボ群 1 例、3 mg/日群 14 例、3~15 mg/日群 13 例）、便秘（プラセボ群 2 例、3 mg/日群 6 例、3~15 mg/日群 13 例）、口渇（プラセボ群 3 例、3 mg/日群 8 例、3~15 mg/日群 11 例）、体重増加（プラセボ群 1 例、3 mg/日群 7 例、3~15 mg/日群 11 例）、倦怠感（プラセボ群 7 例、3 mg/日群 2 例、3~15 mg/日群 10 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（プラセボ群 0 例、3 mg/日群 10 例、3~15 mg/日群 8 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び心電図検査では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、投与 6 週後における体重及び BMI の SSRI/SNRI 治療期終了時からの変化量は表 6 のとおりであり、3 mg/日群及び 3~15 mg/日群において体重及び BMI の増加が認められた。

表6 本剤投与 6 週後における体重及び BMI の変化量（安全性解析対象集団、OC）

		SSRI/SNRI 治療期終了時	本剤投与 6 週後	変化量
体重 (kg)	プラセボ群	63.23 ± 13.88 (195)	63.79 ± 14.31 (183)	0.44 ± 1.72
	3 mg/日群	64.41 ± 14.60 (197)	65.79 ± 14.62 (180)	1.76 ± 1.92
	3~15 mg/日群	62.09 ± 14.16 (194)	63.32 ± 13.96 (178)	1.68 ± 2.00
BMI (kg/m ²)	プラセボ群	22.99 ± 3.99 (195)	23.16 ± 4.11(183)	0.16 ± 0.62
	3 mg/日群	23.06 ± 4.36 (197)	23.62 ± 4.35 (180)	0.63 ± 0.69
	3~15 mg/日群	22.80 ± 4.15 (194)	23.29 ± 4.02 (178)	0.61 ± 0.71

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

以上より申請者は、SSRI 又は SNRI に反応不十分な MDD 患者に対して、SSRI 又は SNRI 併用下における本剤 3 mg/日及び 3~15 mg/日のプラセボに対する優越性が検証され、安全性においても大きな問題はないと考えることを説明した。

(3) 国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験) からの継続例⁹⁾ (目標症例数 70 例) 及び新規例¹⁰⁾ (目標症例数 30 例) を対象に、本剤と SSRI 又は SNRI を長期併用した際の安全性及び有効性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 3 mg/日から開始し、投与 2 週目より来院ごとに増量基準¹¹⁾ に従い増量 (増量幅 3 mg/日、最高用量 15 mg/日) し、1 日 1 回経口投与すると設定され、投与期間は 52 週間と設定された。なお、安全性に問題ある場合は減量幅 3 mg/日で減量可能と設定された。併用 SSRI 又は SNRI は、継続例では国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験) で使用した薬剤を、新規例では試験開始前から使用していた薬剤 1 剤を継続投与する (承認用量の範囲内での用量変更は可) と設定された。

総投与症例 155 例 (継続例 122 例、新規例 33 例) 全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。投与症例のうち中止例は 72 例 (継続例 49 例、新規例 23 例) であり、主な中止理由は被験者による中止申出 23 例 (継続例 13 例、新規例 10 例)、有害事象 23 例 (継続例 13 例、新規例 10 例) 等であった。

有効性評価項目である FAS における MADRS 合計スコアの本剤投与開始前からの変化量の推移は表 7 のとおりであった。

表 7 MADRS 合計スコアの変化量の推移 (FAS、LOCF)

	評価例数	投与開始前	変化量			
			6 週後	12 週後	24 週後	52 週後
全集団	155	18.2 ± 9.6	-4.9 ± 8.1	-5.0 ± 8.6	-4.5 ± 9.6	-5.9 ± 9.9
継続例	122	16.4 ± 8.9	-3.0 ± 6.2	-3.3 ± 6.7	-3.0 ± 8.7	-4.6 ± 9.1
新規例	33	24.8 ± 9.3	-11.8 ± 10.5	-11.4 ± 11.5	-9.9 ± 10.7	-10.5 ± 11.2

平均値 ± 標準偏差

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 90.3 % (140/155 例) (継続例 91.0 % (111/122 例)、新規例 87.9 % (29/33 例)) に認められた。死亡が新規例 1 例 (間質性肺疾患・気胸・胃腸出血) に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、継続例に 2 例 (硬膜下血腫及び稽留流産各 1 例)、新規例に 4 例 (基底細胞癌、パーキンソニズム・尿路感染、大腿骨骨折及び肺炎各 1 例) で認められ、稽留流産及びパーキンソニズムについては治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との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 74.2 % (115/155 例) (継続例 73.8 % (90/122 例)、新規例 75.8 % (25/33 例)) に認められた。主な事象は、アカシジア 42 例 (継続例 34 例、新規例 8 例)、体重増加 29 例 (継続例 27 例、新規例 2 例)、傾眠 15 例 (継続例 11 例、新規例 4 例)、振戦 14 例 (継続例 12 例、新規例 2 例)、血中トリグリセリド増加 11 例 (継続例 10 例、新規例 1 例)、ジスキネジー 9 例 (継続例 7 例、新規例 2 例)、倦怠感 8 例 (継続例 6 例、新規例 2 例)、不眠症 7 例 (継続例 3 例、新規例 4 例)、血中クレアチニンホスホキナーゼ (CPK) 増加 5 例 (継続例 3 例、新規例 2 例)、流涎過多 4 例 (継続例 2 例、新規例 2 例)、体位性めまい 4 例 (継続例 2 例、新規例 2 例)、転倒 2 例 (継続例 0 例、新規例 2 例) 等であった。

⁹⁾ 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験) の二重盲検期において治験薬を 4 週間以上投与された被験者。

¹⁰⁾ SSRI 又は SNRI で治療中であるが、表 9 の①の基準を満たす 65 歳以上の MDD 患者。

¹¹⁾ CGI-I スコアが 3~7 であり、忍容性に問題ないと治験責任・分担医師が判断した場合。ただし、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験) で既に CGI-I スコア 3~1 が認められた継続例で、長期投与試験の治験薬投与開始前の状態と比較すると CGI-I スコアが 3 又は 4 であっても、今回のエピソードにおいて十分な改善が認められていると治験責任・分担医師が判断した場合は、増量基準に従った増量は不要とした。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び心電図検査では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、投与 52 週後における体重及び BMI の長期投与試験の本剤投与開始前からの変化量は表 8 のとおりであり、いずれの集団においても本剤投与開始前と比較して体重及び BMI の増加が認められた。

表 8 投与 52 週後における体重及び BMI の変化量（安全性解析対象集団、OC）

		投与開始前	投与 52 週後	変化量
体重 (kg)	全集団	61.64 ± 15.44 (155)	65.44 ± 12.93 (84)	3.66 ± 5.01
	継続例	64.48 ± 15.51 (122)	66.80 ± 12.94 (74)	3.80 ± 5.01
	新規例	51.11 ± 9.61 (33)	55.34 ± 7.43 (10)	2.63 ± 5.22
BMI (kg/m ²)	全集団	23.01 ± 4.34 (155)	24.21 ± 3.58 (84)	1.36 ± 1.90
	継続例	23.38 ± 4.38 (122)	24.36 ± 3.69 (74)	1.41 ± 1.88
	新規例	21.66 ± 3.98 (33)	23.14 ± 2.46 (10)	1.03 ± 2.08

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

以上より申請者は、SSRI 又は SNRI で反応不十分な MDD 患者に対して、本剤 3～15 mg/日を SSRI 又は SNRI と長期併用した際の安全性に大きな問題はなく、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、本剤のうつ病治療における臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本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、MDD の治療の第一選択薬として、軽症から中等症の場合は SSRI 又は SNRI が、重症の場合は SSRI 及び SNRI の他に、三環系及び四環系抗うつ薬が推奨されていること、海外診療ガイドライン¹²⁾ や本邦の治療ガイドライン（日本うつ病学会、気分障害の治療ガイドライン作成委員会、日本うつ病学会治療ガイドライン II. 大うつ病性障害、2012）では、上記の薬剤以外にミルタザピン等も第一選択薬として推奨されていることを説明した。さらに申請者は、日常診療において SSRI 又は SNRI に対して反応が認められる患者の割合は 50～60 %に留まると考えられ¹³⁾、第一選択薬を十分量かつ十分期間、適切に使用しても効果不十分な場合には、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）では、他の抗うつ薬への変更又はリチウムの併用が推奨、そして海外診療ガイドライン¹⁴⁾ や本邦の治療ガイドライン（日本うつ病学会、気分障害の治療ガイドライン作成委員会、日本うつ病学会治療ガイドライン II. 大うつ病性障害、2012）では、それらの選択肢に加えて、本剤を含む非定型抗精神病薬の併用も推奨されていることを説明した。また申請者は、これらのガイドラインにおいて、第一選択薬で効果不十分であった場合の治療選択肢（他の抗うつ薬への変更、リチウムの併用、非定型抗精神病薬や他の抗うつ薬の併用）のうち、優先されるべき治療法は一定していないことを説明した。そして申請者は、他の抗うつ薬への変更については有効性が検証されているものが少なく、リチウムの併用については、催奇形性やリチウム中

¹²⁾ Gelenberg AJ et al, *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, Third edition*, 2010、Suehs B et al, *Texas medication algorithm project procedural manual. Major depressive disorder algorithms*, 2008、Bauer M et al, *World J Biol Psychiatry*, 8: 67-104, 2007

¹³⁾ Bloom FE et al editors, *Psychopharmacology: the Fourth Generation of Progress*, Raven Press LTD, 1081-1097, 1995、Ruhe HG et al, *J Clin Psychiatry*, 67: 1836-1855, 2006、青山洋ら, *臨床精神薬理*, 9: 1793-1802, 2006、Rush AJ et al, *Am J Psychiatry*, 163: 1905-1917, 2006、Cipriani A et al, *Lancet*, 373: 746-758, 2009

¹⁴⁾ Gelenberg AJ et al, *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, Third edition*, 2010、National Institute for Health and Clinical Excellence, *The treatment and management of depression in adults*, 2009、Suehs B et al, *Texas medication algorithm project procedural manual. Major depressive disorder algorithms*, 2008、Bauer M et al, *World J Biol Psychiatry*, 8: 67-104, 2007

毒等の安全性上の問題があることを説明した。その上で申請者は、SSRI 又は SNRI で反応不十分（表 9 参照）な MDD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）において、SSRI 又は SNRI 併用下で本剤のプラセボに対する優越性が検証されたことから、本剤は本邦でのうつ病治療に新たな選択肢を提供するものと考えられることを説明した。

機構は、本剤の単独投与によっても MDD 患者に対して有効性が期待できるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、SSRI 及び SNRI はうつ病のモノアミン仮説の一つであるドパミン神経伝達の低下を改善する作用をほとんど有さないことが、それらによる治療に対し十分に反応しない MDD 患者が残存する一つの要因である可能性が指摘されており（Porcelli S et al, *Progress in Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiatry*, 35:1532-1543, 2011）、SSRI 又は SNRI とドパミン D₂ 及び D₃ 受容体部分アゴニストである本剤を併用することにより、薬理作用を互いに補完すると考えられることから、本剤と SSRI 又は SNRI との併用により有効性が期待できることを説明した。一方で申請者は、MDD に対して本剤単剤での治療が検討された実績はなく、本剤単独投与では、セロトニン再取り込み阻害作用及びノルアドレナリン再取り込み阻害作用が弱く、十分な治療効果が得られない可能性が高いと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承し、国内臨床試験成績等を踏まえると、SSRI 又は SNRI 等の第一選択薬では十分な効果が認められない場合の本剤の併用は、うつ病治療における新たな選択肢の一つになり得ると考える。

(2) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）の試験デザインについて

1) 対象患者について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）で用いた「抗うつ薬治療に対する反応不十分」に関する選択基準（表 9）の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

表 9 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）における「抗うつ薬治療に対する反応不十分」に関する選択基準

以下の基準を満たす 20 歳以上 65 歳未満の MDD 患者。

① 今回の大うつ病エピソードにおいて、「適切な抗うつ薬治療」を 1~3 回行い、いずれの治療においても「反応不十分」。

「適切な抗うつ薬治療」：抗うつ薬の承認用量による 6 週間以上の治療（併用療法の場合は 3 週間以上。ただし、1~3 回の適切な抗うつ薬治療のうち、少なくとも一回は 6 週間以上の治療がなされていること）。

「反応不十分」：抗うつ薬による改善が、患者による自己評価（うつ症状が完全に改善した状態を 100%、全く改善しなかった状態を 0% として 4 段階（「25%未満の改善」、「25%から 49%の改善」、「50%から 75%未満の改善」及び「75%以上の改善」）で評価）により、「25%未満の改善」又は「25%から 49%の改善」。

② スクリーニング期終了時に HAM-D17（Hamilton Rating Scale for Depression, item 17）合計スコアが 18 点以上。

③ SSRI/SNRI 治療期終了時に HAM-D17 合計スコアが 14 点以上、かつスクリーニング期終了時から SSRI/SNRI 治療期終了時までの HAM-D17 合計スコア減少率が 50%未満。

④ SSRI/SNRI 治療期終了時に CGI-I（Clinical Global Impression-Global Improvement、うつ症状の改善度について 8 段階（0: 判定不能、1: 著明改善、2: 中等度改善、3: 軽度改善、4: 不変、5: 軽度悪化、6: 中等度悪化、7: 重度悪化）で評価）スコアが 3~7。

まず申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）の選択基準（表 9）は、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-02: CN138-139 試験、参考 5.3.5.1-03: CN138-163 試験、参考 5.3.5.1-04: CN138-165 試験）を参考に設定しており、「抗うつ薬治療に対する反応」について、スクリーニング時には後方視的に（選択基準①）、二重盲検期への移行時には前方視的に（選択基準③及び④）に評価したことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）の選択基準①では、抗うつ薬による治療は 4~6 週間までに改善が認められなければその後に改善する可能性が低いと報告されていること（Nierenberg AA et al, *Am J Psychiatry*, 157: 1423-1428, 2000、Quitkin FM et al, *Arch Gen Psychiatry*, Sep;53:

785-792, 1996) から、「適切な抗うつ薬治療」の効果判定期間を「6 週間以上」と設定したことを説明した。また申請者は、選択基準①の「反応不十分」について、海外第Ⅲ相試験(参考 5.3.5.1-02: CN138-139 試験、参考 5.3.5.1-03: CN138-163 試験、参考 5.3.5.1-04: CN138-165 試験)では、ATRQ (Antidepressant Treatment Response Questionnaire)¹⁵⁾を用いた後方視的評価により、抑うつ症状の改善が「Less than 25 % improved」及び「Between 25 % and 49 %」を「反応不十分」と設定し、スクリーニング時の選択基準に設定していたことから、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1-01: 031-■■-001 試験)においても、患者による自己評価で「25 %未満の改善」又は「25 %から 49 %の改善」と設定したことを説明した。

さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1-01: 031-■■-001 試験)の二重盲検期への移行基準(選択基準③及び④)については、当該試験の対象である SSRI 又は SNRI 反応不十分例を的確に抽出するために、8 週間の SSRI/SNRI 治療期を設定した上で前方視的に評価したことを説明した。そして申請者は、当該移行基準では、SSRI/SNRI 治療期への移行基準である「HAM-D17 合計スコアが 18 点以上」(選択基準②)の下限スコア 18 点の集団に対して、SSRI 又は SNRI による治療の反応性が「無効」¹⁶⁾に該当するスコアが 14 点以上であること、HAM-D17 合計スコア 14 点以上が「中等症」以上に相当するとされていること(Rush AJ Jr. et al editors, *Handbook of Psychiatric Measures, second edition*, American Psychiatric Publishing, Inc, 2008)を踏まえ、「HAM-D17 合計スコアが 14 点以上」を設定し、さらに SSRI 又は SNRI による治療の反応性が「有効」¹⁶⁾に該当しない「HAM-D17 合計スコアの減少率が 50 %未満」等を設定したことを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1-01: 031-■■-001 試験)における「適切な抗うつ薬治療に対する反応不十分」に関する選択基準の設定に問題はないと考える。なお機構は、実臨床における本剤の投与対象を HAM-D17 合計スコアや過去の抗うつ薬反応に関する質問票を用いた評価等に基づき厳格に規定する必要まではないと考えるものの、製造販売後の適正使用に資するよう、国内第Ⅲ相試験における選択基準について、本剤を使用する医師に対し資材等を使用して十分に情報提供を行う必要があると考える。また機構は、本剤が投与される患者選択の適切性については、製造販売後調査においても確認する必要があると考える。

2) 国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1-01: 031-■■-001 試験)の用法・用量及び投与群の設定について

機構は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1-01: 031-■■-001 試験)における維持用量の範囲を 3~15 mg/日と設定した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、任意漸増法で実施された海外第Ⅲ相試験(参考 5.3.5.1-02: CN138-139 試験、参考 5.3.5.1-03: CN138-163 試験、参考 5.3.5.1-04: CN-138-165 試験)における最終投与量別の最終評価時の MADRS 合計スコアの SSRI/SNRI 治療期終了時からの変化量は表 10 のとおりであり、米国の承認用量である 2~15 mg/日までの用量範囲において、本剤群では 2 mg/日を除き特定の用量に症例数の偏りは認められなかつ

¹⁵⁾ マサチューセッツ総合病院の抗うつ薬反応に関する質問票(Fava M, *Biol Psychiatry*, 53: 649-659, 2003)。前治療薬による改善度を「Less than 25 % improved」、「Between 25 % and 49 %」、「Between 50 % and 75 %」及び「More than 75 % improved」の 4 段階で評価しており、前治療薬に対する反応の程度は「Less than 25 % improved」が非反応、「Between 25 % and 49 %」が部分反応、「Between 50 % and 75 %」及び「More than 75 % improved」が反応と定義されている。

¹⁶⁾ 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、HAM-D17 項目合計スコアの減少が 25 %未満の場合を各治療に対する「無効」、HAM-D17 項目合計スコアの減少が 50 %以上の場合を各治療に対する「有効」の判定基準とされている。

たこと、最終投与量ごとの本剤群の MADRS 合計スコア変化量には大きな差異は認められなかったことから、患者ごとに至適用量にバラツキがあり、また、至適用量にかかわらず本剤の有効性は同様と考えられたことを説明した。その上で申請者は、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-02: CN138-139 試験、参考 5.3.5.1-03: CN138-163 試験、参考 5.3.5.1-04: CN-138-165 試験）の本剤群の MADRS 反応例¹⁷⁾における最終用量は、82.0～96.7 %が 15 mg/日以下であったこと、米国では最終的に開始用量 2～5 mg/日、維持用量 5～15 mg/日として承認されたことを踏まえ、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）における維持用量の範囲を米国での承認用量範囲内である 3～15 mg/日と設定したことを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）における開始用量を 3 mg/日と設定した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国承認用量では 2 mg/日も開始用量に含まれているが、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-02: CN138-139 試験、参考 5.3.5.1-03: CN138-163 試験、参考 5.3.5.1-04: CN-138-165 試験）の本剤群において、投与開始後 2 週間において開始用量（5 mg/日）から 2 mg/日への減量が必要になった被験者の割合は、それぞれ 2.7 %（5/182 例）、2.6 %（5/189 例）及び 2.3 %（4/176 例）と少数であったことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）では、開始用量を 3 mg/日と設定することにより、投与初期に減量が必要になる被験者はさらに少数になると考えられたことから、開始用量を 3 mg/日と設定したことを説明した。

表 10 海外第Ⅲ相試験における最終投与量別の MADRS 合計スコア変化量（FAS、LOCF）

		2 mg/日	5 mg/日	10 mg/日	15 mg/日	20 mg/日
CN138-139 試験 ^{a)} (参考 5.3.5.1-02)	プラセボ群 ^{b)}	-17.0 ± 5.5 (2)	-9.7 ± 2.1 (14)	-5.2 ± 1.8 (24)	-6.6 ± 1.0 (53)	-4.8 ± 0.9 (77)
	本剤群	-9.7 ± 2.1 (12)	-8.0 ± 1.1 (50)	-10.5 ± 1.5 (32)	-9.3 ± 1.1 (49)	-7.6 ± 1.3 (37)
	群間差 ^{c)}	7.3 [-6.0, 20.6]	1.7 [-3.0, 6.4]	-5.3 [-10.0, -0.6]	-2.7 [-5.6, 0.3]	-2.8 [-5.8, 0.3]
CN138-163 試験 ^{a)} (参考 5.3.5.1-03)	プラセボ群 ^{b)}	2.5 ± 4.0 (4)	-8.4 ± 2.3 (19)	-7.4 ± 1.5 (31)	-5.8 ± 1.0 (60)	-4.5 ± 0.8 (66)
	本剤群	-7.9 ± 3.3 (6)	-9.4 ± 1.4 (49)	-9.4 ± 1.1 (60)	-7.9 ± 1.2 (41)	-5.2 ± 1.4 (24)
	群間差 ^{c)}	-10.4 [-22.7, 1.9]	-1.1 [-6.5, 4.4]	-2.0 [-5.6, 1.6]	-2.1 [-5.2, 1.0]	-0.7 [-3.8, 2.5]
CN-138-165 試験 ^{a)} (参考 5.3.5.1-04)	プラセボ群 ^{b)}	-9.8 ± 3.0 (4)	-5.7 ± 1.8 (22)	-9.2 ± 1.5 (34)	-7.0 ± 1.1 (49)	-6.8 ± 1.1 (59)
	本剤群	-12.7 ± 1.8 (10)	-11.3 ± 1.2 (50)	-9.3 ± 1.4 (41)	-11.3 ± 1.1 (52)	-10.5 ± 2.0 (19)
	群間差 ^{c)}	-2.8 [-10.8, 5.1]	-5.6 [-9.9, -1.3]	-0.1 [-4.3, 4.1]	-4.3 [-7.4, -1.1]	-3.7 [-8.3, 0.8]

国内第Ⅲ相試験における主要解析と同様の共分散分析モデルによる調整済み平均値 ± 標準誤差（評価例数）

a) 本剤の開始用量 5 mg/日、維持用量は以下のとおり

エシタロプラム、セルトラリン、ベンラファキシン徐放性製剤併用: 2～20 mg/日

フルオキセチン、PAR 速放性製剤、PAR 徐放性製剤併用: 2～15 mg/日

b) プラセボ錠（2 及び 5 mg 錠）をそれぞれ 2 及び 5 mg に換算（プラセボ群においても、増減量が必要と判断された場合はプラセボ錠（2 又は 5 mg 錠）により増減量を行った）

c) 群間差（本剤群－プラセボ群） [95%信頼区間]

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）を複数の固定用量を比較する試験として実施せず、本剤群として固定用量の 3 mg/日群及び任意漸増の 3～15 mg/日群の二つの本剤投与群を設定した理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、一般に、固定用量並行群間比較法により試験を実施することで、各用量の有効性及び安全性が明確となり、用量反応性の確認も可能となるが、本試験においては、以下の理由から任意漸増法による 3～15 mg/日により維持用量を検討したことを説明した。

- ① 固定用量で実施した場合でも、1つの用量群に併用 SSRI 又は SNRI の種類及び用量が異なる患者が組み入れられるため、本剤そのものの用量反応性に関する情報を得ることは困難と考えられたこと。

¹⁷⁾ SSRI/SNRI 治療期終了時の MADRS 合計スコアから 50 %以上減少した被験者。

- ② 固定用量で実施した場合には、任意漸増法で実施した場合と比較して必要症例数が多くなり、症例数確保の点で実施可能性が低いと考えられたこと。

その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■-001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-02: CN138-139 試験、参考 5.3.5.1-03: CN138-163 試験、参考 5.3.5.1-04: CN-138-165 試験）における開始用量及び増量幅が異なることを踏まえ、日本人における最小有効用量を明確にするために、固定用量の 3 mg/日群を設定したことを説明した。

機構は、用量反応関係の適切な評価の観点からは固定用量での比較試験の実施が望ましいと考えるものの、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■-001 試験）では、3 mg/日群の設定により最小有効用量について一定の情報が取得可能であること、15 mg/日までの用量は本邦で既に統合失調症及び双極性障害躁症状に対して使用されている用量の範囲内であること、試験の実施可能性を考慮すると、このような投与群の設定はやむを得ないものとする。

(3) 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、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■-001 試験）における最終評価時の MADRS 合計スコアの SSRI/SNRI 治療期終了時からの変化量について、背景因子（年齢、性別、体重、BMI、初発年齢、罹病期間、DSM-IV-TR 診断名、抗うつ薬治療歴、SSRI/SNRI 治療期終了時の MADRS 合計スコア）別の部分集団解析結果は表 11 のとおりであり、いずれの部分集団においても本剤各群の MADRS 合計スコア変化量はプラセボ群よりも低下していたことを説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-02: CN138-139 試験、参考 5.3.5.1-03: CN138-163 試験、参考 5.3.5.1-04: CN-138-165 試験）成績に対しても同様の解析を実施したが、本剤の有効性への影響を示唆する因子は特定されなかったことを説明した。以上より申請者は、検討したこれらの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。

表 11 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■■-001 試験) における背景因子別の MADRS 合計スコア変化量 (FAS、LOCF)

		プラセボ群	本剤群			
			3 mg/日群		3~15 mg/日群	
			変化量	群間差 ^{d)}	変化量	群間差 ^{d)}
年齢 ^{a)}	38.0 歳未満	-7.6 ± 0.8 (85)	-11.3 ± 0.9 (82)	-3.6 [-6.0, -1.3]	-9.4 ± 0.8 (101)	-1.8 [-4.1, 0.5]
	38.0 歳以上	-7.2 ± 0.7 (110)	-9.9 ± 0.7 (115)	-2.7 [-4.7, -0.7]	-9.7 ± 0.8 (93)	-2.4 [-4.6, -0.3]
性別	男性	-7.5 ± 0.7 (115)	-10.9 ± 0.7 (124)	-3.3 [-5.3, -1.3]	-9.0 ± 0.8 (101)	-1.4 [-3.6, 0.7]
	女性	-7.2 ± 0.9 (80)	-9.8 ± 0.9 (73)	-2.6 [-5.1, -0.2]	-10.2 ± 0.8 (93)	-2.9 [-5.2, -0.6]
体重 ^{b)}	62.00 kg 未満	-6.1 ± 0.8 (96)	-10.4 ± 0.8 (92)	-4.3 [-6.5, -2.1]	-9.4 ± 0.8 (102)	-3.3 [-5.4, -1.1]
	62.00 kg 以上	-8.6 ± 0.8 (99)	-10.6 ± 0.8 (105)	-1.9 [-4.1, 0.2]	-9.7 ± 0.8 (92)	-1.1 [-3.4, 1.1]
BMI ^{b)}	22.40 kg/m ² 未満	-6.9 ± 0.8 (91)	-10.8 ± 0.8 (96)	-3.9 [-6.3, -1.6]	-9.7 ± 0.8 (102)	-2.8 [-5.1, -0.5]
	22.40 kg/m ² 以上	-7.8 ± 0.7 (104)	-10.1 ± 0.7 (101)	-2.3 [-4.4, -0.2]	-9.4 ± 0.8 (92)	-1.6 [-3.7, 0.5]
初発年齢	34 歳未満	-7.9 ± 0.8 (88)	-10.8 ± 0.9 (81)	-3.0 [-5.4, -0.6]	-9.5 ± 0.8 (107)	-1.6 [-3.9, 0.6]
	34 歳以上	-7.0 ± 0.7 (107)	-10.2 ± 0.7 (116)	-3.2 [-5.3, -1.2]	-9.6 ± 0.8 (87)	-2.6 [-4.8, -0.4]
罹病期間 ^{a)}	27.0 ヶ月未満	-7.9 ± 0.8 (94)	-10.2 ± 0.7 (110)	-2.3 [-4.5, -0.2]	-10.2 ± 0.8 (88)	-2.3 [-4.6, 0.0]
	27.0 ヶ月以上	-7.0 ± 0.8 (101)	-10.7 ± 0.8 (87)	-3.7 [-6.0, -1.4]	-9.1 ± 0.8 (106)	-2.0 [-4.2, 0.1]
DSM-IV-TR 診断名	単一エピソード	-7.5 ± 0.7 (113)	-10.7 ± 0.7 (122)	-3.1 [-5.1, -1.2]	-9.8 ± 0.8 (102)	-2.3 [-4.3, -0.2]
	反復性	-7.1 ± 0.9 (82)	-10.3 ± 0.9 (75)	-3.1 [-5.7, -0.6]	-9.3 ± 0.8 (92)	-2.2 [-4.6, 0.2]
抗うつ薬 治療歴 ^{c)}	1 回	-7.8 ± 0.7 (124)	-10.4 ± 0.7 (130)	-2.6 [-4.6, -0.6]	-9.7 ± 0.7 (119)	-1.9 [-3.9, 0.1]
	2 回	-7.2 ± 1.0 (49)	-9.7 ± 1.0 (53)	-2.5 [-5.3, 0.3]	-9.1 ± 1.0 (54)	-1.9 [-4.7, 0.9]
	3 回	-5.4 ± 1.6 (22)	-13.5 ± 2.0 (14)	-8.1 [-13.3, -2.9]	-10.3 ± 1.7 (21)	-5.0 [-9.6, -0.4]
MADRS 合計スコア ^{b)}	25.0 未満	-5.7 ± 0.6 (87)	-8.1 ± 0.6 (95)	-2.4 [-4.2, -0.7]	-8.2 ± 0.6 (92)	-2.5 [-4.3, -0.7]
	25.0 以上	-8.9 ± 0.9 (108)	-12.6 ± 0.9 (102)	-3.7 [-6.2, -1.3]	-10.8 ± 0.9 (102)	-1.9 [-4.4, 0.5]

主要解析と同様の共分散分析モデルによる調整済み平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

a) 同意取得時

b) SSRI/SNRI 治療期終了時

c) 同意取得時における「適切な抗うつ薬治療」(表 9 参照) の回数

d) 群間差 (本剤群-プラセボ群) [95%信頼区間]

また申請者は、本剤は抗精神病薬に分類されることから、鎮静関連の有害事象¹⁸⁾ の発現の有無が本剤の有効性に及ぼす影響についても検討したが、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■■-001 試験) における最終評価時の MADRS 合計スコアの SSRI/SNRI 治療期終了時からの変化量について、当該事象発現の有無別の部分集団解析結果は表 12 のとおりであり、いずれの部分集団においても本剤各群の MADRS 合計スコア変化量はプラセボ群よりも低下していたこと、本剤各群とプラセボ群との群間差において、3 mg/日群と 3~15 mg/日群とで同様の傾向は認められなかったことから、鎮静関連の有害事象¹⁸⁾ の発現の有無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。

表 12 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■■-001 試験) における鎮静関連の有害事象の発現の有無別の MADRS 合計スコア変化量 (FAS、LOCF)

		プラセボ群	本剤群			
			3 mg/日群		3~15 mg/日群	
			変化量	群間差 ^{a)}	変化量	群間差 ^{a)}
鎮静関連の 有害事象	有り	-7.1 ± 1.7 (18)	-8.7 ± 1.5 (22)	-1.6 [-6.1, 2.9]	-10.8 ± 1.4 (26)	-3.7 [-8.1, 0.6]
	無し	-7.4 ± 0.6 (177)	-10.7 ± 0.6 (175)	-3.3 [-5.0, -1.7]	-9.4 ± 0.6 (168)	-2.0 [-3.7, -0.3]

主要解析と同様の共分散分析モデルによる調整済み平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

a) 群間差 (本剤群-プラセボ群) [95%信頼区間]

機構は、以上について了承し、検討された各背景因子及び鎮静関連の有害事象の発現の有無について、本剤の有効性に大きな影響を及ぼすものではないと考えるが、製造販売後調査においても引き続き検討していく必要があると考える。なお、併用 SSRI 及び SNRI の種類及び投与量が本剤の有効性に及ぼす影響については、「(5) 併用する抗うつ薬 (SSRI 及び SNRI) の種類が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について」の項で議論することとする。

¹⁸⁾ MedDRA PT で鎮静、傾眠、倦怠感及び疲労に該当する事象。

(4) 安全性について

1) MDD、双極性障害躁症状及び統合失調症に対する本剤の安全性プロファイルの異同について

機構は、MDD、双極性障害躁症状及び統合失調症患者における本剤の安全性プロファイルの異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MDD、双極性障害躁症状及び統合失調症患者を対象とした短期投与試験¹⁹⁾における主な有害事象の発現割合は表 13 のとおりであり、各試験での本剤の投与量、投与期間等が異なるため、比較結果の解釈には限界があるが、本剤各群での全有害事象の発現割合に疾患ごとの大きな差異は認められなかったこと、重症度が高度の事象の割合はMDDでは低かったこと（MDD 3 mg/日群: 1.0 %（2/197 例）、MDD 3～15 mg/日群 1.5 %（3/194 例）、双極性障害躁症状本剤群: 7.3 %（9/123 例）、統合失調症本剤群: 22.1 %（53/240 例））を説明した。また申請者は、個別の事象で比較すると、いずれの疾患においても主な有害事象はアカシジア、振戦等であり、疾患により大きく異なるものではなかったことを説明した。

¹⁹⁾ MDD: 031-■■-001 試験 (5.3.5.1-01)
双極性障害躁症状: 031-■■-003 試験
統合失調症: 031-■■-002 試験及び 031-■■-003 試験

表 13 MDD、双極性障害躁症状及び統合失調症患者を対象とした国内短期投与試験における
主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ対照比較試験					実薬対照比較試験
	MDD ^{a)}			双極性障害躁症状 ^{b)}		統合失調症 ^{c)}
	プラセボ群 ^{d)}	3 mg/日群	3～15 mg/日群	プラセボ群 ^{d)}	本剤群	本剤群
開始用量	3 mg/日			24 mg/日		6 mg/日
維持用量	3～15 mg/日	3 mg/日	3～15 mg/日	12～24 mg/日		6～24 mg/日
投与期間	6 週間			3 週間		8 週間
評価例数	195	197	194	125	123	240
全有害事象	60.0 (117)	71.6 (141)	77.8 (151)	65.6 (82)	83.7 (103)	85.8 (206)
アカシジア	4.1 (8)	14.2 (28)	36.6 (71)	5.6 (7)	22.0 (27)	18.8 (45)
鼻咽頭炎	14.4 (28)	15.2 (30)	16.0 (31)	4.0 (5)	4.1 (5)	6.3 (15)
振戦	2.6 (5)	7.1 (14)	10.3 (20)	3.2 (4)	12.2 (15)	19.6 (47)
傾眠	6.7 (13)	9.6 (19)	7.7 (15)	3.2 (4)	4.9 (6)	5.0 (12)
便秘	2.1 (4)	3.6 (7)	7.7 (15)	6.4 (8)	8.1 (10)	8.3 (20)
ALT 増加	1.5 (3)	7.1 (14)	6.7 (13)	0.8 (1)	3.3 (4)	0.0 (0)
口渇	1.5 (3)	5.1 (10)	6.7 (13)	0.8 (1)	0.8 (1)	5.4 (13)
体重増加	0.5 (1)	4.1 (8)	6.2 (12)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.8 (9)
不眠症	1.5 (3)	4.1 (8)	5.2 (10)	9.6 (12)	16.3 (20)	42.9 (103)
倦怠感	4.1 (8)	1.0 (2)	5.2 (10)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.0 (12)
AST 増加	0.5 (1)	5.1 (10)	4.1 (8)	0.0 (0)	2.4 (3)	0.0 (0)
流涎過多	0.0 (0)	1.0 (2)	4.1 (8)	2.4 (3)	7.3 (9)	8.3 (20)
血中 CPK 増加	0.0 (0)	5.1 (10)	3.1 (6)	0.8 (1)	6.5 (8)	0.0 (0)
悪心	5.1 (10)	4.6 (9)	3.1 (6)	4.0 (5)	8.1 (10)	8.8 (21)
下痢	5.1 (10)	3.0 (6)	2.6 (5)	5.6 (7)	7.3 (9)	2.9 (7)
頭痛	7.7 (15)	4.6 (9)	2.1 (4)	7.2 (9)	6.5 (8)	7.5 (18)
発熱	0.0 (0)	0.5 (1)	2.1 (4)	0.8 (1)	0.8 (1)	7.9 (19)
筋固縮	2.1 (4)	2.5 (5)	1.0 (2)	1.6 (2)	4.9 (6)	11.7 (28)
浮動性めまい	3.1 (6)	2.5 (5)	1.0 (2)	4.8 (6)	4.9 (6)	5.4 (13)
易刺激性	0.5 (1)	0.0 (0)	1.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	12.1 (29)
多汗症	1.0 (2)	0.0 (0)	1.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.3 (15)
嘔吐	1.5 (3)	2.5 (5)	0.5 (1)	4.8 (6)	12.2 (15)	8.8 (21)
腹部不快感	1.0 (2)	2.5 (5)	0.5 (1)	4.0 (5)	2.4 (3)	8.3 (20)
歩行障害	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (1)	0.0 (0)	1.6 (2)	6.3 (15)
食欲減退	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (1)	2.4 (3)	14.2 (34)
運動緩慢	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.4 (3)	7.9 (19)
双極 1 型障害	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	7.2 (9)	2.4 (3)	0.0 (0)
躁病	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.6 (7)	2.4 (3)	0.0 (0)
不安	1.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (2)	18.3 (44)
体重減少	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (2)	0.8 (1)	18.8 (45)
激越	0.0 (0)	0.5 (1)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.8 (1)	16.7 (40)
頻脈	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.8 (1)	5.0 (12)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 031-■■-001 試験 (5.3.5.1-01)、b) 031-■■-003 試験、c) 031-■■-002 試験及び 031-■■-003 試験併合

d) プラセボ群は、各投与量に相当するプラセボ錠を投与

また申請者は、MDD、双極性障害躁症状及び統合失調症患者を対象とした長期投与試験²⁰⁾における本剤の有害事象の発現割合はそれぞれ 90.3 % (115/140 例)、88.7 % (86/97 例) 及び 80.9 % (309/382 例) であり、短期試験と同様、各試験での本剤の投与量、投与期間等が異なるため、比較結果の解釈には限界があるものの、MDD 患者での有害事象発現割合は、統合失調症患者と比較してやや高い傾向であったが、双極性障害躁症状患者での有害事象発現割合と大きな差異はなかったことを説明した。また申請者は、個別の事象で比較すると、発現割合が 15 % 以上であった事象は、MDD 患者で鼻咽頭炎 30.3 % (47/155 例)、アカシジア 27.1 % (42/155 例) 及び体重増加 26.5 % (41/155 例)、双極性障害躁症状患者でアカシジア 32.0 % (31/97 例)、体重増加 23.7 % (23/97 例)、傾眠 22.7 % (22/97 例) 及び振戦 19.6 %

²⁰⁾ MDD: 031-■■-002 試験 (5.3.5.2-01)

双極性障害躁症状: 031-■■-005 試験及び 031-■■-001 試験

統合失調症: 01-■■-002 試験、031-■■-001 試験、031-■■-004 試験、031-■■-005 試験及び 031-■■-006 試験

(19/97 例) 並びに統合失調症患者で不眠症 28.8 % (110/382 例)、体重減少 18.1 % (69/382 例) 及び激越 15.7 % (60/382 例) であり、MDD 患者ではアカシジア及び体重増加の発現割合が、統合失調症患者と比較して高い傾向であったが、双極性障害躁症状患者での発現割合と同程度であり、いずれも既知の事象であることを説明した。

以上より申請者は、統合失調症及び双極性障害躁症状患者と比較して MDD 患者で新たな安全性上の懸念はないと考えることを説明した。

機構は、MDD、双極性障害躁症状及び統合失調症患者を対象とした臨床試験では本剤の投与量、投与期間等が異なることから、各試験での有害事象の発現割合に基づき、適応疾患ごとの安全性プロファイルを厳密に比較することは困難であるものの、得られた臨床試験成績からは MDD、双極性障害躁症状及び統合失調症患者における本剤の安全性プロファイルに概ね大きな差異は認められていないものとする。その上で機構は、アカシジアを含む錐体外路症状、体重増加等の重要な有害事象については、次項以降で個別に検討を行った。

2) 錐体外路症状について

機構は、本剤による錐体外路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、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験) における錐体外路症状関連の有害事象²¹⁾ の発現割合は表 14 のとおりであったことを説明した。その上で申請者は、重症度が高度の事象は認められず、多くが軽度の事象であったこと、投与中止に至った錐体外路症状関連の有害事象²¹⁾ の発現割合は、国内第Ⅲ相試験の本剤群で 0.5 % (2/391 例)、国内長期投与試験で 3.9 % (6/155 例) であったことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験) の本剤各群では、錐体外路症状関連の有害事象²¹⁾ の半数以上が投与 21 日目までに発現したことを説明した。なお申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験) における高齢者 (新規例) 及び非高齢者 (国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験) のプラセボ群からの継続例) の錐体外路症状関連の有害事象²¹⁾ の発現割合は、それぞれ 33.3 % (11/33 例) 及び 44.2 % (19/43 例) であり、発現割合の高かった個別事象は各集団でほぼ同様であったことから、高齢者における本剤による錐体外路症状発現のリスクは非高齢者を上回るものではないと考えることを説明した。

²¹⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象

落ち着きのなさ、歯ぎしり、ディスフェミア、アカシジア、振戦、運動緩慢、ジストニー、ジスキネジー、構語障害、運動低下、仮面状顔貌、パーキンソン歩行、パーキンソニズム、構音障害、筋緊張亢進、反射減弱、不随意性筋収縮、遅発性ジスキネジー、舌の麻痺、頭部動揺、眼球回転発作、眼運動障害、顔面痙攣、流涎過多、嚥下障害、筋固縮、筋骨格硬直、筋緊張、歩行障害、四肢不快感、易刺激性、握力低下

表 14 国内臨床試験における錐体外路症状関連の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031- ■■■ -001 試験）			国内長期投与試験 （5.3.5.2-01: 031- ■■■ -002 試験）
	プラセボ群	3 mg/日群	3～15 mg/日群	
評価例数	195	197	194	155
錐体外路症状に 関連する有害事象	9.7 (19)	25.4 (50)	44.8 (87)	41.3 (64)
アカシジア	4.1 (8)	14.2 (28)	36.6 (71)	27.1 (42)
振戦	2.6 (5)	7.1 (14)	10.3 (20)	9.0 (14)
流涎過多	0.0 (0)	1.0 (2)	4.1 (8)	2.6 (4)
ジストニー	0.0 (0)	2.0 (4)	3.1 (6)	4.5 (7)
パーキンソニズム	0.0 (0)	0.0 (0)	2.1 (4)	1.9 (3)
筋骨格硬直	0.5 (1)	0.5 (1)	1.5 (3)	3.9 (6)
ジスキネジー	0.5 (1)	2.5 (5)	1.0 (2)	5.8 (9)
筋固縮	2.1 (4)	2.5 (5)	1.0 (2)	1.9 (3)
易刺激性	0.5 (1)	0.0 (0)	1.0 (2)	0.6 (1)
構語障害	0.0 (0)	0.5 (1)	0.5 (1)	0.6 (1)
構音障害	0.0 (0)	0.5 (1)	0.5 (1)	0.6 (1)
嚥下障害	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (1)	2.6 (4)
歩行障害	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (1)	0.6 (1)
パーキンソン歩行	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (1)	0.0 (0)
落ち着きのなさ	0.5 (1)	0.5 (1)	0.0 (0)	1.9 (3)
四肢不快感	0.0 (0)	0.5 (1)	0.0 (0)	0.6 (1)
筋緊張	0.0 (0)	0.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
握力低下	0.0 (0)	0.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
運動緩慢	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)
顔面痙攣	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)

発現割合（%）（発現例数）

なお申請者は、双極性障害躁症状患者を対象とした国内臨床試験における錐体外路症状関連の有害事象²¹⁾の発現割合は、短期投与試験¹⁹⁾の本剤群で39.0%（48/123例）、長期投与試験²⁰⁾併合成績で49.5%（48/97例）であったこと、統合失調症患者を対象とした国内臨床試験における錐体外路症状関連の有害事象²¹⁾の発現割合は、短期投与試験¹⁹⁾併合成績の本剤群で46.3%（111/240例）、長期投与試験²⁰⁾併合成績で28.0%（107/382例）であったことを説明した。

また申請者は、個別の事象で比較すると、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）の3～15 mg/日群において双極性障害躁症状及び統合失調症患者と比較してアカシジアの発現割合が高い傾向が認められたが（表 13）、国内第Ⅲ相試験で発現したアカシジアはいずれも軽度又は中等度で、投与中止に至った事象は3～15 mg/日群で発現した1例のみであり、投与継続に影響を及ぼすほどのものではなかったことを説明した。

以上より申請者は、統合失調症及び双極性障害躁症状患者と比較し、MDD 患者でのアカシジアを含む錐体外路症状の発現が臨床上大きな問題となる可能性は低く、新たに注意喚起する必要はないと考えることを説明した。

機構は、国内臨床試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験、5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験）において錐体外路症状の発現が認められているものの、多くの症例では投与継続が可能であったことを踏まえると、アカシジアを含む錐体外路症状は忍容可能なリスクと考えられ、添付文書においては、当該リスクは既に注意喚起されていることから新たな対応の必要はないと考える。しかしながら機構は、現時点で本邦のうつ病・うつ状態の患者に対して抗精神病薬の投与経験がないことを踏まえると、錐体外路症状等の非定型抗精神病薬で発現割合の高い有害事象・副作用については十分な注意喚起が必要であり、医師等の医療従事者向けの資材等において、臨床試験での副作用の発現状況等を適切に情報提供し、本剤はうつ病・うつ状態に対する用量においても他の適応疾患と同等のリスクを有することを周知徹底する必要がある。

ると考える。また機構は、錐体外路症状関連の有害事象については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

3) 体重増加並びに体重増加が耐糖能、脂質代謝及び肝機能に及ぼす影響について

① 体重増加について

機構は、本剤による体重増加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、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験）における体重増加（表 6 及び表 8 参照）について、併合成績における本剤投与開始前を起点とした体重変化量及び 7% 以上の体重増加を示した被験者の割合の推移は図 1 のとおりであり、いずれも投与開始 30 週目頃までに増加し、以後は大きな変化はなかったことを説明した。

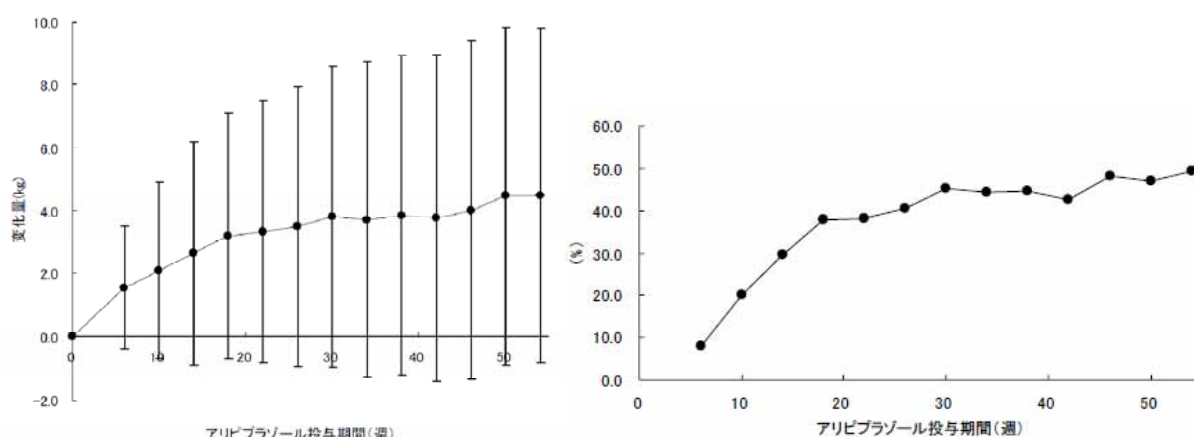


図 1 国内臨床試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験、5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験）併合成績における体重変化量（平均値 ± 標準偏差）（左）及び 7% 以上の体重増加を示した被験者の割合（右）の推移（安全性解析対象集団、OC）

次に申請者は、MDD、双極性障害躁症状及び統合失調症患者を対象とした国内臨床試験における体重変動の状況は表 15 及び表 16 のとおりであり、MDD 患者及び双極性障害躁症状患者では、体重が増加する傾向が認められたが、統合失調症患者では他疾患と比較して体重の変化量は小さい傾向であったこと、7% 以上の体重増加を示した被験者の割合は MDD 患者で高い傾向が認められたことを説明した。

表 15 MDD、双極性障害躁症状及び統合失調症患者を対象とした国内短期投与試験における体重変動（安全性解析対象集団）

		MDD ^{a)}			双極性障害躁症状 ^{b)}		統合失調症 ^{c)}
		プラセボ群	3 mg/日群	3~15 mg/日群	プラセボ群	本剤群	本剤群
体重 ^{d)}	投与開始前 ^{e)}	63.23 ± 13.88 (195)	64.41 ± 14.60 (197)	62.09 ± 14.16 (194)	63.87 ± 13.04 (124)	63.54 ± 12.66 (123)	59.84 ± 10.93 (225)
	変化量 ^{f)} (OC)	0.44 ± 1.72 (183)	1.76 ± 1.92 (180)	1.68 ± 2.00 (178)	-0.44 ± 1.95 (64)	0.03 ± 2.28 (72)	-0.90 ± 2.97 (161)
7%以上の体重増加を示した被験者の割合 ^{g)}		1.6 (3/193)	8.1 (16/197)	10.4 (20/193)	0.0 (0/123)	0.8 (1/120)	3.6 (8/225)

a) 031-■■■-001 試験（5.3.5.1-01）、b) 031-■■■-003 試験、c) 031-■■■-002 試験及び 031-■■■-003 試験併合

d) 平均値 ± 標準偏差 (kg) (評価例数)

e) MDD では SSRI/SNRI 治療期終了時。

f) MDD: 投与 6 週後、双極性障害躁症状: 投与 3 週後、統合失調症: 投与 8 週後

g) 発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

表 16 MDD、双極性障害躁症状及び統合失調症患者を対象とした国内長期投与試験における体重変動（安全性解析対象集団）

		MDD ^{a)}	双極性障害躁症状 ^{b)}	統合失調症 ^{c)}
体重 ^{d)}	投与開始前	61.64 ± 15.44 (155)	62.87 ± 12.64 (97)	61.81 ± 12.09 (358)
	変化量	2.63 ± 4.38 (108)	3.07 ± 4.67 (43)	-0.81 ± 4.37 (296)
	投与 20/24 週後 ^{e)} (OC)	3.66 ± 5.01 (84)		-1.80 ± 5.66 (160)
7 %以上の体重増加を示した被験者の割合 ^{f)}		40.9 (63/154)	33.0 (32/97)	13.7 (49/358)

a) 031-████-002 試験 (5.3.5.2-01)、b) 031-████-005 試験及び 031-████-001 試験併合、c) 01-████-002 試験、031-████-001 試験、031-████-004 試験、031-████-005 試験及び 031-████-006 試験併合

d) 平均値 ± 標準偏差 (kg) (評価例数)

e) 双極性障害躁症状のみ投与 20 週後

f) 発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

機構は、MDD 患者を対象とする臨床試験における体重増加の要因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-████-001 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-████-002 試験) における体重変化量について、背景因子 (年齢、性別、重症度、初発年齢、エピソード回数及び期間、SSRI/SNRI 治療期終了時の体重及び BMI、本剤の最終投与量、治療反応性、投与前の体重減少及び食欲減退の有無)²²⁾ や投与後の食欲減退改善の有無による部分集団解析を行ったが、体重増加に影響する因子は特定できなかったことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-████-001 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-████-002 試験) における最終評価時での BMI 値の本剤投与開始前からの変化量について、本剤投与開始前の BMI 値による部分集団解析を行った結果は表 17 のとおりであり、国内第Ⅲ相試験においては本剤投与開始前の BMI 値にかかわらず変化量に大きな差異はなかったが、国内長期投与試験の継続例においては、日本肥満学会による BMI 基準で標準未満 (22.0 未満) であった被験者での BMI 値の増加が大きく、標準体重に向けて推移する傾向が推察されたことを説明した。

表 17 国内臨床試験における本剤投与開始前の BMI 値別の最終評価時における BMI 値の変化量 (安全性解析対象集団、LOCF)

		本剤投与開始前 ^{a)} の BMI 値 (kg/m ²)			
		18.5 未満	18.5 以上 22.0 未満	22.0 以上 25.0 未満	25.0 以上
国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-████-001 試験)	プラセボ群	0.02 ± 0.41 (16)	0.18 ± 0.52 (66)	0.12 ± 0.56 (53)	0.22 ± 0.78 (58)
	本剤併合群	0.66 ± 0.60 (48)	0.58 ± 0.64 (137)	0.63 ± 0.77 (95)	0.56 ± 0.74 (110)
国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-████-002 試験)	全集団	0.79 ± 1.80 (15)	1.53 ± 1.40 (60)	0.99 ± 1.50 (37)	0.71 ± 2.17 (42)
	継続例	1.53 ± 1.76 (9)	1.71 ± 1.25 (47)	1.34 ± 1.44 (29)	0.83 ± 2.28 (37)
	新規例	-0.33 ± 1.25 (6)	0.86 ± 1.75 (13)	-0.26 ± 0.98 (8)	-0.16 ± 0.61 (5)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 国内第Ⅲ相試験: SSRI/SNRI 治療期終了時、国内長期投与試験: 長期投与試験の本剤投与開始前

また申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-████-001 試験) の本剤併合群及び国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-████-002 試験) の継続例における投与前の食欲減退の有無及び MADRS 反応別の体重変化率の分布及び体重変化量は表 18 のとおりであったことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験では食欲減退の有無にかかわらず、MADRS 反応の有無別で体重変化率の分布及び体重変化量は大きく異ならなかったが、国内長期投与試験では、食欲減退の有無にかかわらず、MADRS 非反応例に比べて反応例で体重変化量が大きくなっており、その差は食欲減退有りの集団で顕著であったこと、食欲減退有りの集団において、MADRS 反応例では非反応例に比べて体重変化率の分布が増加に偏っている

²²⁾ 重症度: DSM-IV-TR による分類

治療反応性: 最終評価時の MADRS 合計スコアが、SSRI/SNRI 治療期終了時と比較して 50 %以上減少と定義。

体重減少: HAM-D17 項目の下位項目「5. 体重減少」のスコアが、SSRI/SNRI 治療期終了時に 1 又は 2 と定義。

食欲減退: MADRS 下位項目「5. 食欲減退」のスコアが、SSRI/SNRI 治療期終了時に 2、4 又は 6 と定義。

ことを説明した。以上より申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験）の継続例では、本剤投与により症状が改善し、結果として体重が増加した被験者が存在していたと考えられ、特に本剤投与開始前に食欲減退があった集団でその傾向が顕著であったと考えられることを説明した。

表 18 国内臨床試験における投与前の食欲減退の有無及び MADRS 反応別の体重の変化（安全性解析対象集団）

投与前の食欲減退 (MADRS 下位項目) ^{a)}		全集団		有り		無し	
		反応	非反応	反応	非反応	反応	非反応
国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031- ■■■ -001 試験）の本剤併合群							
評価例数 ^{c)}		159	231	106	169	53	62
体重 変化率 ^{d), e)}	-7%以下	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	-7%超 0%以下	18.9 (30)	26.4 (61)	22.6 (24)	29.0 (49)	11.3 (6)	19.4 (12)
	0%超 7%未満	75.5 (120)	62.8 (145)	71.7 (76)	60.4 (102)	83.0 (44)	69.4 (43)
	7%以上	5.7 (9)	10.8 (25)	5.7 (6)	10.7 (18)	5.7 (3)	11.3 (7)
体重変化量 (kg) ^{e), f)}		1.73 ± 1.70	1.61 ± 2.11	1.68 ± 1.77	1.53 ± 2.11	1.84 ± 1.58	1.82 ± 2.10
国内長期投与試験（5.3.5.2-01: 031- ■■■ -002 試験）の継続例							
評価例数 ^{c)}		70	52	22	21	48	31
体重 変化率 ^{d), e)}	-7%以下	4.3 (3)	3.8 (2)	0.0 (0)	4.8 (1)	6.3 (3)	3.2 (1)
	-7%超 0%以下	15.7 (11)	21.2 (11)	9.1 (2)	28.6 (6)	18.8 (9)	16.1 (5)
	0%超 7%未満	40.0 (28)	38.5 (20)	54.5 (12)	23.8 (5)	33.3 (16)	48.4 (15)
	7%以上	40.0 (28)	36.5 (19)	36.4 (8)	42.9 (9)	41.7 (20)	32.3 (10)
体重変化量 (kg) ^{e), f)}		4.10 ± 4.72	2.93 ± 4.49	4.74 ± 3.94	2.84 ± 4.82	3.80 ± 5.04	2.99 ± 4.33

- a) 食欲減退有りは、MADRS 下位項目「5. 食欲減退」のスコアが、SSRI/SNRI 治療期終了時に 2、4 又は 6 と定義
b) MADRS 反応は、最終評価時の MADRS 合計スコアが、国内第Ⅲ相試験の SSRI/SNRI 治療期終了時の MADRS 合計スコアから 50%以上減少と定義
c) MADRS 前値の平均と標準偏差に対する評価例数
d) 割合 (%) (該当例数)
e) 国内第Ⅲ相試験: SSRI/SNRI 治療期終了時からの変化、国内長期投与試験: 長期投与試験の本剤投与開始前からの変化
f) 平均値 ± 標準偏差

② 体重増加が耐糖能に及ぼす影響について

機構は、本剤による耐糖能異常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、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験）における耐糖能異常関連の有害事象²³⁾の発現割合は表 19 のとおりであり、国内第Ⅲ相試験の本剤各群ではプラセボ群よりも発現割合が高かったが、国内第Ⅲ相試験の中等度の口渇 3 例、国内長期投与試験の中等度の糖尿病 1 例を除き、すべて軽度の事象であったことを説明した。

²³⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性高血糖昏睡、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、インスリン必要量の増加、ケトン尿、糖尿病網膜症、糖尿病性網膜浮腫、血中ブドウ糖変動、空腹時血中ブドウ糖不良、糖尿病性高浸透圧性昏睡、糖尿病性昏睡、グリコヘモグロビン増加、糖尿、高血糖、耐糖能障害、糖尿病性ケトアシドーシス、2 型糖尿病、1 型糖尿病、コントロール不良の糖尿病、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性、尿中ブドウ糖、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖異常、口渇、多飲症、頻尿、無力症、多尿

表 19 国内臨床試験における耐糖能異常関連の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031- ■■■ -001 試験）			国内長期投与試験 （5.3.5.2-01: 031- ■■■ -002 試験）
	プラセボ群	3 mg/日群	3～15 mg/日群	
評価例数	195	197	194	155
耐糖能異常関連の有害事象	3.1 (6)	7.1(14)	8.2 (16)	6.5 (10)
糖尿病	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)
耐糖能障害	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)
頻尿	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (3)	0.0 (0)
口渇	1.5 (3)	5.1 (10)	6.7 (13)	2.6 (4)
無力症	0.5 (1)	0.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中ブドウ糖増加	1.5 (3)	0.0 (0)	1.0 (2)	1.9 (3)
尿中ブドウ糖陽性	0.5 (1)	1.0 (2)	0.0 (0)	1.3 (2)
グリコヘモグロビン増加	0.5 (1)	0.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合 (%)（発現例数）

また申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験）における HbA_{1c}、随時血糖及び空腹時血糖の変化量は表 20 及び表 21 のとおりであり、本剤投与により HbA_{1c}、随時血糖及び空腹時血糖が増加する傾向は認められなかったことを説明した。

表 20 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）における HbA_{1c}、随時血糖及び空腹時血糖の変動（安全性解析対象集団、OC）

	実測値			変化量		
	プラセボ群	3 mg/日群	3～15 mg/日群	プラセボ群	3 mg/日群	3～15 mg/日群
HbA_{1c} (%)						
SSRI/SNRI 治療期 終了時	4.87 ± 0.33 (195)	4.92 ± 0.37 (197)	4.86 ± 0.33 (194)	/	/	/
投与 6 週後	4.85 ± 0.34 (183)	4.93 ± 0.33 (180)	4.87 ± 0.35 (178)	-0.01 ± 0.18	0.03 ± 0.18	0.01 ± 0.20
随時血糖 (mg/dL)						
SSRI/SNRI 治療期 終了時	100.7 ± 20.8 (161)	104.9 ± 20.3 (156)	99.2 ± 19.2 (145)	/	/	/
投与 6 週後	98.7 ± 18.5 (142)	99.8 ± 14.9 (135)	98.4 ± 17.6 (136)	-0.6 ± 21.6	-3.7 ± 22.6	-0.3 ± 21.8
空腹時血糖 (mg/dL)						
SSRI/SNRI 治療期 終了時	96.4 ± 9.2 (34)	92.3 ± 9.8 (41)	96.1 ± 9.7 (49)	/	/	/
投与 6 週後	96.3 ± 12.2 (41)	96.8 ± 10.6 (45)	95.8 ± 10.8 (42)	-3.8 ± 17.2	-0.4 ± 13.9	-0.8 ± 13.7

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

表 21 国内長期投与試験（5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験）における HbA_{1c}、随時血糖及び空腹時血糖の変動（安全性解析対象集団、OC）

	HbA _{1c} (%)		随時血糖 (mg/dL)		空腹時血糖 (mg/dL)	
	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
投与開始前	4.91 ± 0.36 (154)	/	99.9 ± 17.7 (121)	/	95.4 ± 9.4 (33)	/
投与 24 週後	4.93 ± 0.32 (108)	0.06 ± 0.20	98.9 ± 16.5 (82)	1.4 ± 15.5	98.0 ± 10.9 (26)	3.5 ± 16.8
投与 52 週後	4.89 ± 0.33 (84)	0.02 ± 0.25	104.1 ± 18.2 (67)	7.3 ± 19.1	99.8 ± 17.9 (17)	5.9 ± 20.3

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

機構は、体重増加が耐糖能に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）の 3～15 mg/日群での耐糖能異常関連の有害事象²³⁾の発現割合は、体重増加²⁴⁾有りの集団では 5.0 %（1/20 例）、無しの集団では 8.6 %（15/174 例）、国内長期投与試験（5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験）での発現割合は、体重増加有りの集団では 3.2 %（2/63 例）、無しの集団では 8.8 %（8/91 例）であり、体重増加の有無で耐糖能異常関連の有害事象²³⁾の発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験）における体重増加²⁴⁾の有無別の HbA_{1c}、随時血糖及び空腹時血糖の変化量（表 22 及び表 23）を提示し、国内第Ⅲ相試験では体重増加の

²⁴⁾ 本剤投与開始前と比較して 7 % 以上の体重増加。

有無による大きな差異は認められなかったこと、国内長期投与試験では、体重増加²⁴⁾ 有りの集団で投与 52 週後の随時血糖がやや増加傾向であったものの、HbA_{1c} 及び空腹時血糖では体重増加の有無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 22 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■■-001 試験) における HbA_{1c}、随時血糖及び空腹時血糖の変動 (安全性解析対象集団、OC)

	プラセボ群		本剤群			
	有り	無し	3 mg/日群		3~15 mg/日群	
体重増加 ^{a)}	有り	無し	有り	無し	有り	無し
HbA_{1c} (%)						
SSRI/SNRI 治療期終了時	4.43 ± 0.15 (3)	4.88 ± 0.33 (192)	4.86 ± 0.26 (16)	4.92 ± 0.38 (181)	4.76 ± 0.28 (20)	4.87 ± 0.33 (174)
投与 6 週後	4.33 ± 0.15 (3)	4.86 ± 0.33 (180)	4.88 ± 0.23 (16)	4.94 ± 0.34 (164)	4.73 ± 0.29 (19)	4.89 ± 0.36 (159)
変化量	-0.10 ± 0.20	-0.01 ± 0.18	0.03 ± 0.18	0.03 ± 0.19	-0.02 ± 0.16	0.02 ± 0.20
随時血糖 (mg/dL)						
SSRI/SNRI 治療期終了時	90.0 ± 2.8 (2)	100.9 ± 20.9 (159)	103.9 ± 21.3 (11)	105.0 ± 20.3 (145)	94.3 ± 12.3 (14)	99.8 ± 19.8 (131)
投与 6 週後	90.5 ± 3.5 (2)	98.8 ± 18.6 (140)	107.7 ± 23.0 (11)	99.0 ± 13.9 (124)	102.8 ± 21.6 (16)	97.8 ± 17.0 (120)
変化量	0.5 ± 6.4	-0.6 ± 21.8	3.8 ± 23.6	-4.4 ± 22.5	8.1 ± 22.4	-1.4 ± 21.5
空腹時血糖 (mg/dL)						
SSRI/SNRI 治療期終了時	91.0 (1)	96.6 ± 9.2 (33)	82.8 ± 10.4 (5)	93.6 ± 9.1 (36)	90.3 ± 7.0 (6)	96.9 ± 9.8 (43)
投与 6 週後	76.0 (1)	96.8 ± 11.9 (40)	87.4 ± 11.5 (5)	98.0 ± 10.0 (40)	89.3 ± 4.2 (3)	96.3 ± 11.0 (39)
変化量	-15.0	-3.5 ± 17.3	4.6 ± 4.7	-1.1 ± 14.6	4.0 ± 7.8	-1.2 ± 14.1

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 本剤投与開始前と比較して 7% 以上の体重増加

表 23 国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-■■■■-002 試験) における HbA_{1c}、随時血糖及び空腹時血糖の変動 (安全性解析対象集団、OC)

	体重増加 ^{a)} 有り		体重増加 ^{a)} 無し	
	実測値	変化量	実測値	変化量
HbA_{1c} (%)				
投与開始前	4.79 ± 0.32 (63)	—	4.99 ± 0.36 (91)	—
投与 24 週後	4.86 ± 0.30 (55)	0.07 ± 0.22	5.00 ± 0.32 (53)	0.05 ± 0.17
投与 52 週後	4.83 ± 0.31 (46)	0.03 ± 0.27	4.97 ± 0.33 (38)	0.00 ± 0.23
随時血糖 (mg/dL)				
投与開始前	94.5 ± 13.2 (52)	—	104.0 ± 19.5 (69)	—
投与 24 週後	95.4 ± 12.9 (46)	1.4 ± 14.4	103.3 ± 19.5 (36)	1.3 ± 16.9
投与 52 週後	105.0 ± 19.0 (40)	9.2 ± 19.2	102.8 ± 17.2 (27)	4.5 ± 18.9
空腹時血糖 (mg/dL)				
投与開始前	93.5 ± 7.2 (11)	—	96.3 ± 10.4 (22)	—
投与 24 週後	97.2 ± 9.0 (9)	0.9 ± 22.8	98.5 ± 12.1 (17)	4.9 ± 13.2
投与 52 週後	98.8 ± 5.0 (6)	6.2 ± 2.9	100.4 ± 22.4 (11)	5.7 ± 25.6

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 本剤投与開始前と比較して 7% 以上の体重増加

③ 体重増加が脂質代謝に及ぼす影響について

機構は、本剤による脂質代謝異常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、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■■-001 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-■■■■-002 試験) における脂質代謝異常関連の有害事象²⁵⁾ の発現割合は表 24 のとおりであり、国内第Ⅲ相試験では本剤各群ではプラセボ群よりも発現割合が高く、国内長期投与試験での発現割合は、国内第Ⅲ相試験の本剤各群と比較して高かったが、いずれの事象も軽度又は中等度であったことを説明した。

²⁵⁾ MedDRA HLGT で「脂質検査」及び「脂質代謝障害」に含まれる事象。

表 24 国内臨床試験における脂質代謝異常関連の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031- ■■■ -001 試験）			国内長期投与試験 （5.3.5.2-01: 031- ■■■ -002 試験）
	プラセボ群	3 mg/日群	3～15 mg/日群	
評価例数	195	197	194	155
脂質代謝異常関連の有害事象	2.1 (4)	3.0 (6)	6.7 (13)	11.6 (18)
高脂血症	0.5 (1)	0.0 (0)	1.5 (3)	1.9 (3)
高トリグリセリド血症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (1)	1.3 (2)
高コレステロール血症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)
脂質代謝障害	0.0 (0)	0.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中トリグリセリド増加	1.0 (2)	2.0 (4)	4.1 (8)	7.7 (12)
血中コレステロール増加	0.5 (1)	0.5 (1)	1.0 (2)	0.0 (0)

発現割合（%）（発現例数）

機構は、本剤による体重増加が脂質代謝に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）の3～15 mg/日群での脂質代謝異常関連の有害事象²⁵⁾の発現割合は、体重増加²⁴⁾有りの集団では5.0%（1/20例）、無しの集団では6.9%（12/174例）であり、体重増加の有無別での発現割合に差異は認められなかったが、国内長期投与試験（5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験）での発現割合は、体重増加有りの集団では17.5%（11/63例）、無しの集団では7.7%（7/91例）であり、体重増加有りの集団での発現割合が高い傾向が認められたことを説明した。なお申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験）における体重増加有りの集団で発現した有害事象の多くは血中トリグリセリド増加（9/63例）10件であったが、うち5件は本剤投与終了翌日までに回復していたことを説明した。

④ 体重増加が肝機能に及ぼす影響について

機構は、本剤による肝機能異常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、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験）における肝機能異常関連の有害事象²⁶⁾の発現割合はの表25のとおりであり、国内第Ⅲ相試験では本剤各群でプラセボ群と比較して発現割合が高く、国内長期投与試験では、国内第Ⅲ相試験の本剤各群と比較して発現割合が高かったが、いずれの事象も軽度又は中等度であったことを説明した。

表 25 国内臨床試験における肝機能異常関連の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031- ■■■ -001 試験）			国内長期投与試験 （5.3.5.2-01: 031- ■■■ -002 試験）
	プラセボ群	3 mg/日群	3～15 mg/日群	
評価例数	195	197	194	155
肝機能異常関連の有害事象	1.5 (3)	9.6 (19)	9.8 (19)	12.9 (20)
肝機能異常	0.0 (0)	1.0 (2)	1.0 (2)	1.3 (2)
脂肪肝	0.0 (0)	1.0 (2)	1.0 (2)	0.6 (1)
ALT 増加	1.5 (3)	7.1 (14)	6.7 (13)	5.8 (9)
AST 増加	0.5 (1)	5.1 (10)	4.1 (8)	3.9 (6)
γ-GTP 増加	0.5 (1)	3.0 (6)	2.6 (5)	4.5 (7)
血中 ALP 増加	0.0 (0)	1.0 (2)	2.1 (4)	2.6 (4)
血中ビリルビン増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)

発現割合（%）（発現例数）

機構は、本剤による体重増加が肝機能に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）の3～15 mg/日群での肝機能異常関連の有害事象²⁶⁾の発現割合は、体重増加²⁴⁾有りの集団では15.0%（3/20例）、無しの集団では9.2%（16/174例）、国内長期投与試験（5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験）での発現割合は、体重増加有りの集団では17.5%

²⁶⁾ MedDRA SMQ で「肝障害」（広域）に該当する事象。

(11/63 例)、無しの集団では 9.9% (9/91 例) であり、いずれの試験においても体重増加有りの集団での発現割合が高い傾向が認められたが、国内長期投与試験の体重増加有りの集団で 5% 以上発現し、かつ体重増加無しの集団と比べて発現割合が高かったのは ALT、AST 又は γ -GTP 増加であり、その多くは本剤投与期間中に回復していたことを説明した。

機構は、国内臨床試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験、5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験) で認められた本剤による体重増加について、申請者からは MDD の症状改善による可能性が説明されているが、本剤投与前の食欲減退の有無、本剤投与による MADRS 反応の有無にかかわらず、7% 以上体重が増加した症例が認められていること (表 18 参照) を踏まえると、臨床症状の改善とは関連性が低い体重増加も存在する可能性が考えられ、統合失調症患者を対象とする国内臨床試験成績とは必ずしも一貫していないが、本剤投与による体重増加のリスクが示唆されているものとする。その上で機構は、国内臨床試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験、5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験) 成績から明確に結論づけることは困難であるが、体重増加と脂質代謝異常及び肝機能異常関連の有害事象の発現については一定の傾向が示唆されていることも踏まえると、現在の添付文書において既に注意喚起されているように、本剤投与時には体重の変動を注意深く観察し、本剤投与後に体重変動が認められた場合は、患者の代謝パラメータを慎重に観察し合併症の可能性を十分に精査することが重要と考える。なお機構は、国内臨床試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験、5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験) においては本剤の耐糖能への影響は示されていないが、これらの臨床試験においては耐糖能異常を有する患者は除外されており、耐糖能異常を有する患者に対する投与は引き続き慎重に判断する必要があると考える。その上で機構は、本剤投与後の体重、耐糖能、脂質代謝及び肝機能パラメータの推移並びに体重増加と代謝パラメータの変動との関係については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると、双極性障害躁症状患者を対象とする臨床試験においても体重増加の傾向が認められていることも踏まえると、今後集積する日本人での製造販売後データ等に基づき、本剤投与による体重増加リスクについて適応疾患を問わず幅広く検討する必要があると考える。

4) 鎮静関連の有害事象について

機構は、本剤による鎮静関連の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、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験) における鎮静関連の有害事象¹⁸⁾ の発現割合は表 26 のとおりであり、いずれも軽度又は中等度の事象であり、大半が投与継続可能であったこと、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験) では投与 14 日後までの発現が多かったことを説明した。

表 26 国内臨床試験における鎮静関連の有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031- ■■■ -001 試験)			国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031- ■■■ -002 試験)
	プラセボ群	3 mg/日群	3~15 mg/日群	
評価例数	195	197	194	155
鎮静関連の有害事象	9.2 (18)	11.2 (22)	13.4 (26)	16.8 (26)
傾眠	6.7 (13)	9.6 (19)	7.7 (15)	12.3 (19)
鎮静	0.0 (0)	0.5 (1)	1.0 (2)	0.0 (0)
倦怠感	4.1 (8)	1.0 (2)	5.2 (10)	5.2 (8)
疲労	0.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

なお申請者は、双極性障害躁症状患者を対象とした国内臨床試験における鎮静関連の有害事象¹⁸⁾の発現割合は、短期投与試験¹⁹⁾の本剤群で7.3% (9/123例)、長期投与試験²⁰⁾併合成績で32.0% (31/97例)であったこと、統合失調症患者を対象とした国内臨床試験における鎮静関連の有害事象¹⁸⁾の発現割合は、短期投与試験¹⁹⁾併合成績の本剤群での9.2% (22/240例)、長期投与試験²⁰⁾併合成績で8.4% (32/382例)であったことを説明した。

機構は、以上について了承し、国内臨床試験成績を踏まえると、MDD患者において本剤による鎮静関連の有害事象が臨床上大きな問題となる可能性は低く、新たな注意喚起は不要と考えるが、鎮静関連の有害事象は患者のQOLにも関わる事象であることを踏まえると、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

5) 血中プロラクチン値への影響について

機構は、本剤の血中プロラクチン値への影響について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■■-001 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-■■■■-002 試験) における血清中プロラクチン値の変動は表 27 のとおりであり、血清中プロラクチン値の平均値の上昇は認められず、いずれの試験においても基準値の範囲内であったことを説明した。

表 27 国内臨床試験における血清中プロラクチン値の変動 (安全性解析対象集団、OC)

	国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031- ■■■■ -001 試験)			国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031- ■■■■ -002 試験)
	プラセボ群	本剤群		
		3 mg/日群	3~15 mg/日群	
投与開始前 ^{a)}	13.692 ± 9.125 (195)	13.688 ± 10.696 (197)	14.968 ± 14.806 (194)	18.313 ± 41.508 (155)
投与後 ^{b)}	13.998 ± 8.344 (183)	9.530 ± 10.991 (180)	9.609 ± 13.446 (178)	9.588 ± 14.340 (84)
変化量	0.145 ± 6.367	-4.308 ± 11.753	-5.536 ± 17.385	-6.264 ± 34.885

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 国内第Ⅲ相試験: SSRI/SNRI 治療期終了時、国内長期投与試験: 長期投与試験の本剤投与開始前

b) 国内第Ⅲ相試験: 投与 6 週後、国内長期投与試験: 投与 52 週後

次に申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■■-001 試験) における血中プロラクチン増加関連の有害事象²⁷⁾の発現割合は、プラセボ群 0% (0/195例)、3 mg/日群 1.0% (2/197例)、3~15 mg/日群 1.0% (2/194例)であり、いずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。さらに申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-■■■■-002 試験) における血中プロラクチン増加関連の有害事象²⁷⁾の発現割合は 1.3% (2/155例)であり、本剤の長期投与により発現割合が増加する傾向は認められなかったことを説明した。なお申請者は、双極性障害躁症状患者を対象とした国内臨床試験における血中プロラクチン増加関連の有害事象²⁷⁾は、短期投与試験¹⁹⁾の本剤群では認められず、長期投与試験²⁰⁾併合成績では 2.1% (2/97例)に認められたこと、統合失調症患者を対象とした国内臨床試験における血中プロラクチン増加関連の有害事象²⁷⁾は、短期投与試験¹⁹⁾の本剤群では認められず、長期投与試験²⁰⁾併合成績では 0.5% (2/382例)に認められたことを説明した。

機構は、以上について了承し、MDD患者における本剤の血中プロラクチン値への影響については、統合失調症及び双極性障害躁症状患者に対するリスクと大きな差異はないと考えられ、新たな注意喚起

²⁷⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

無月経、血中プロラクチン増加、乳房分泌、乳房腫大、乳房腫脹、勃起不全、乳汁漏出症、女性化乳房、高プロラクチン血症、乳汁分泌障害、リビドー減退、リビドー消失、希発月経、女性オルガズム障害、性機能不全、不規則月経、月経障害、月経遅延

は不要と考えるが、血中プロラクチン値への影響は、非定型抗精神病薬で発現割合の高い有害事象・副作用であることから、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

6) 自殺及び他害行為に関連する有害事象について

機構は、本剤による自殺関連有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MDD 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験²⁸⁾ 併合成績における自殺関連有害事象²⁹⁾ の発現割合は、プラセボ群と本剤併合群で差異が認められなかったこと、国内外長期投与試験³⁰⁾ 併合成績からは、本剤の投与期間延長により発現割合が増加する傾向は認められなかったことを説明した（表 28）。なお申請者は、双極性障害躁症状患者を対象とした国内臨床試験¹⁹⁾ ²⁰⁾ では自殺関連有害事象²⁹⁾ は認められず、統合失調症患者を対象とした国内臨床試験における自殺関連有害事象²⁹⁾ は、短期投与試験¹⁹⁾ 併合成績の本剤群で 1.3 %（3/240 例）、長期投与試験²⁰⁾ 併合成績で 1.0 %（4/382 例）に認められたことを併せて説明した。

表 28 国内外臨床試験における自殺関連有害事象の発現割合

	国内外第Ⅲ相試験 ^{a)}		国内外長期投与試験 ^{b)}
	プラセボ群	本剤併合群	
評価例数	733	938	1149
自殺関連の有害事象	0.68 (5)	0.43 (4)	0.70 (8)
自殺念慮	0.41 (3)	0.21 (2)	0.52 (6)
自殺企図	0.14 (1)	0.21 (2)	0.0 (0)
自傷行動	0.14 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
企図的過量投与	0.0 (0)	0.0 (0)	0.17 (2)

発現割合 (%)（発現例数）

a) 国内: 5.3.5.1-01: 031-■■-001 試験、海外: 参考 5.3.5.1-02: CN138-139 試験、参考 5.3.5.1-03: CN138-163 試験、参考 5.3.5.1-04: CN-138-165 試験

b) 国内: 5.3.5.2-01: 031-■■-002 試験、海外: 参考 5.3.5.2-02: CN-138-164 試験

また申請者は、MDD 患者を対象とした国内外臨床試験における MADRS の下位項目である「自殺思考」スコアの悪化例³¹⁾ は、国内外第Ⅲ相試験²⁸⁾ 併合成績のプラセボ群で 23.1 %（166/720 例）、本剤併合群で 15.6 %（145/931 例）であったことを説明した。

さらに申請者は、FDA による抗うつ薬の成人対象プラセボ対照二重盲検試験のメタ解析 (Stone M et al, *BMJ*, 339: b2880, 2009) では、SSRI 及び SNRI の自殺関連有害事象³²⁾ のプラセボに対するオッズ比及びその 95 %信頼区間は、それぞれ 0.86 [0.69, 1.06] 及び 0.81 [0.56, 1.19] であり、本剤の国内外臨床試験における自殺関連有害事象²⁹⁾ のプラセボに対するオッズ比及びその 95 %信頼区間は、0.62 [0.17, 2.33] であったことを踏まえると、SSRI 又は SNRI と本剤を併用することにより、SSRI 又は SNRI 単独投与時と比較して自殺関連有害事象の発現リスクが高くなることはないと考えられることを説明した。

以上より申請者は、MDD 患者に本剤を投与することにより自殺のリスクを増大させる可能性は低いと考えることを説明した。

²⁸⁾ 国内: 5.3.5.1-01: 031-■■-001 試験、海外: 参考 5.3.5.1-02: CN138-139 試験、参考 5.3.5.1-03: CN138-163 試験、参考 5.3.5.1-04: CN-138-165 試験

²⁹⁾ MedDRA SMQ で「自殺/自傷」及び PT で企図的多剤過量投与、企図的薬剤誤用に該当する事象。

³⁰⁾ 国内: 5.3.5.2-01: 031-■■-002 試験、海外: 参考 5.3.5.2-02: CN-138-164 試験

³¹⁾ 投与開始前から投与終了・中止までに 1 度でも MADRS の「自殺思考」項目スコアが悪化した被験者。

³²⁾ 「completed suicide」、「suicide attempt」、「preparatory acts towards imminent suicidal behaviour」及び「suicidal ideation」に分類される事象。

機構は、抗うつ薬においては、うつ病・うつ状態の患者に対する投与時の自殺リスクについて、添付文書において注意喚起が記載されていることを踏まえ、本剤投与時の自殺リスクの注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、上述のように国内外臨床試験成績からは、本剤投与時の自殺関連有害事象の発現リスクが高くなる可能性は低いと考えるものの、自殺念慮、自殺企図等の自殺関連事象はうつ病の主要な症状の一つであることを考慮し、添付文書の重要な基本的注意及びその他の注意の項において、うつ病・うつ状態に対して本剤を投与する際の自殺関連有害事象の発現に関する注意喚起を追加することを説明した。

機構は、本剤による他害行為関連の有害事象の発現状況及び注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MDD 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験²⁸⁾ 併合成績において、他害行為関連の有害事象³³⁾ はプラセボ群では 0.27 % (2/733 例) に認められたが、本剤併合群では認められなかったこと、国内外長期投与試験³⁰⁾ においても他害行為関連の有害事象³³⁾ は認められなかったことを説明した。なお申請者は、双極性障害躁症症状患者を対象とした国内臨床試験における他害行為関連の有害事象³³⁾ は、短期投与試験¹⁹⁾ の本剤群では認められず、長期投与試験²⁰⁾ 併合成績では 1.0 % (1/97 例) に認められたこと、統合失調症患者を対象とした国内臨床試験における他害行為関連の有害事象³³⁾ は、短期投与試験¹⁹⁾ の本剤群では認められず、長期投与試験²⁰⁾ 併合成績では 0.8 % (3/382 例) に認められたことを説明した。

以上より申請者は、MDD 患者に本剤を投与することにより他害行為のリスクを増大させる可能性は低く、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、国内外臨床試験成績からは、MDD 患者に SSRI 又は SNRI の併用下で本剤を投与した場合の自殺関連有害事象の発現リスクは示唆されていないが、臨床試験では自殺の危険性が高いと判断された患者は除外されていること等を踏まえると、国内外臨床試験における自殺関連有害事象の発現リスクに関する検討内容には限界があると考え。その上で機構は、うつ病・うつ状態に対する本剤の投与対象は、既存の抗うつ薬の投与対象に含まれると考えられることから、本剤の添付文書においても、うつ病・うつ状態に対する本剤投与時の自殺関連有害事象の発現リスクについて既存の抗うつ薬と同等の記載を行うとともに、患者及びその家族等に対して十分に注意喚起する必要があると考える。また機構は、他害行為関連の有害事象については、国内外臨床試験成績等を踏まえると、現時点で明らかなリスクは示唆されていないが、既存の抗うつ薬でのリスクを情報提供し併せて注意喚起することが適切と考える。なお機構は、自殺及び他害行為関連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引き続き検討する必要があると考える。

7) 悪性症候群について

機構は、本剤による悪性症候群のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

³³⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

間欠性爆発性障害、境界性人格障害、近親相姦、好戦的態度、攻撃性、行為障害、殺人、殺人念慮、児童虐待、身体的虐待、身体的暴行、性的虐待、精神病質人格、敵意、怒り、反社会性人格障害、反社会的行動、暴力関連症状

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験）における悪性症候群関連の有害事象³⁴⁾の発現割合は表 29 のとおりであり、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）の3～15 mg/日群で発現した血中CPK増加の1例で重症度が高度であった以外は、いずれも軽度又は中等度であったことを説明した。

表 29 国内臨床試験における悪性症候群関連の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031- ■■■ -001 試験）			長期投与試験 （5.3.5.2-01: 031- ■■■ -002 試験）
	プラセボ群	3 mg/日群	3～15 mg/日群	
評価例数	195	197	194	155
悪性症候群関連の有害事象	7.2 (14)	16.8 (33)	23.2 (45)	23.9 (37)
振戦	2.6 (5)	7.1 (14)	10.3 (20)	9.0 (14)
ジストニー	0.0 (0)	2.0 (4)	3.1 (6)	4.5 (7)
構音障害	0.0 (0)	0.5 (1)	0.5 (1)	0.6 (1)
動悸	0.5 (1)	0.5 (1)	1.0 (2)	0.6 (1)
頻脈	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)
流涎過多	0.0 (0)	1.0 (2)	4.1 (8)	2.6 (4)
嚥下障害	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (1)	2.6 (4)
多汗症	1.0 (2)	0.0 (0)	1.0 (2)	1.3 (2)
筋固縮	2.1 (4)	2.5 (5)	1.0 (2)	1.9 (3)
筋肉痛	0.5 (1)	0.5 (1)	1.0 (2)	0.6 (1)
発熱	0.0 (0)	0.5 (1)	2.1 (4)	1.3 (2)
疲労	0.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)
血中CPK増加	0.0 (0)	5.1 (10)	3.1 (6)	3.2 (5)
白血球増加	0.0 (0)	0.0 (0)	1.0 (2)	0.6 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

なお申請者は、双極性障害躁症状患者を対象とした国内臨床試験における悪性症候群関連の有害事象³⁴⁾の発現割合は、短期投与試験¹⁹⁾の本剤群で30.1% (37/123例)、長期投与試験²⁰⁾併合成績で45.4% (44/97例)であったこと、統合失調症患者を対象とした国内臨床試験における悪性症候群関連の有害事象³⁴⁾の発現割合は、短期投与試験¹⁹⁾併合成績の本剤群で35.8% (86/240例)、長期投与試験²⁰⁾併合成績で23.3% (89/382例)であったことを説明した。

機構は、以上について了承し、MDD患者における本剤による悪性症候群のリスクは、統合失調症及び双極性障害躁症状患者におけるリスクと大きな差異はないと考えられ、新たな注意喚起は不要と考えるが、悪性症候群の重篤性を考慮すると、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

8) 高齢者における安全性について

機構は、高齢者（65歳以上）における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、高齢者については、国内長期投与試験（5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験）の新規例として33例を組入れ、安全性及び有効性について検討したことを説明した。その上で申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験）における有害事象の発現割合は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）からの継続例（非高齢者）で91.0% (111/122例)、新規例（高齢者）で87.9% (29/33例)であり、発現割合に差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2-01:

³⁴⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

悪性症候群、発熱、意識障害、筋固縮、振戦、ジストニー、構音障害、嚥下障害、流涎過多、多汗症、頻脈、動悸、血圧変動、尿閉、ミオクローヌス、呼吸不全、ミオグロビン尿、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、白血球数増加、横紋筋融解、筋力低下、疲労、筋肉痛

031-002 試験)における有害事象の発現時用量分布は表 30 のとおりであり、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び初回減量に至った有害事象の発現時用量の分布は、新規例(高齢者)及び国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1-01: 031-001 試験)のプラセボ群からの継続例(非高齢者)との間で大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 30 国内長期投与試験(5.3.5.2-01: 031-002 試験)における有害事象の発現時用量の分布(安全性解析対象集団)

		投与量				
		3 mg/日	6 mg/日	9 mg/日	12 mg/日	15 mg/日
重篤な有害事象 ^{a)}	継続例(非高齢者) ^{d)}	0.0 (0/43)	0.0 (0/34)	0.0 (0/25)	0.0 (0/21)	0.0 (0/15)
	新規例(高齢者)	0.0 (0/33)	12.0 (3/25)	7.1 (1/14)	0.0 (0/10)	0.0 (0/6)
投与中止に至った有害事象 ^{b)}	継続例(非高齢者) ^{d)}	11.6 (5/43)	2.9 (1/34)	4.0 (1/25)	4.8 (1/21)	0.0 (0/15)
	新規例(高齢者)	18.2 (6/33)	16.0 (4/25)	0.0 (0/14)	0.0 (0/10)	0.0 (0/6)
初回減量に至った有害事象 ^{c)}	継続例(非高齢者) ^{d)}	0.0 (0/43)	21.2 (7/33)	9.1 (2/22)	15.8 (3/19)	30.8 (4/13)
	新規例(高齢者)	0.0 (0/33)	8.0 (2/25)	21.4 (3/14)	33.3 (3/9)	33.3 (2/6)

発現割合(%) (発現例数/対象例数)

a) 対象例数: 一度でもその用量を経験したことのある患者数、投与量: 発現時の投与量

b) 対象例数: 一度でもその用量を経験したことのある患者数、投与量: 有害事象による投与中止時の投与量

c) 対象例数: 初回減量までにその用量を投与された患者数、投与量: 初回減量時の用量

d) 国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1-01: 031-001 試験)のプラセボ群からの継続例

機構は、提示された臨床試験成績からは、高齢者において重大な安全性上の懸念が生じる可能性は高くないと考えるが、臨床試験において検討された高齢者の症例数は限られていることを踏まえると、高齢者の安全性については製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

(5) 併用する抗うつ薬(SSRI及びSNRI)の種類が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について

1) 有効性に及ぼす影響について

機構は、併用SSRI及びSNRIの種類が本剤の有効性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1-01: 031-001 試験)において、併用SSRI及びSNRIの1日平均投与量はいずれの投与群においても治験実施計画書で規定された用量³⁵⁾の上限と同程度であり、また3~15 mg/日群での本剤の最終投与量は併用SSRI及びSNRIの種類によって大きく異ならなかったことを説明した。さらに申請者は、国内外第Ⅲ相試験²⁸⁾における最終評価時のMADRS合計スコアのSSRI/SNRI治療期終了時からの変化量について、併用SSRI及びSNRIの種類別の部分集団解析結果は表31及び表32のとおりであり、いずれの集団においても本剤各群のMADRS合計スコア変化量はプラセボ群よりも低下していたことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1-01: 031-001 試験)の開始時にはエスシタロプラム(平成23年4月本邦承認)は本邦では承認されておらず、当該試験では併用可能なSSRIには設定されていなかったが、エスシタロプラムも併用可能であった海外第Ⅲ相試験において、エスシタロプラムを併用した場合と他のSSRI又はSNRIを併用した場合で有効性が大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、併用SSRI及びSNRIの種類によって本剤の有効性が大きく異なることはないと考えられることを説明した。

³⁵⁾ パロキセチン: 20~40 mg/日、フルボキサミン: 50~150 mg/日、セルトラリン: 25~100 mg/日、ミルナシプラン: 25~100 mg/日、デュロキセチン: 40~60 mg/日。いずれも本邦で承認されている成人における通常用量。

表 31 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-001 試験）における併用 SSRI/SNRI の種類別の MADRS 合計スコア変化量（FAS、LOCF）

併用 SSRI/SNRI	プラセボ群	本剤群			
		3 mg/日群		3～15 mg/日群	
		変化量	群間差 ^{a)}	変化量	群間差 ^{a)}
PAR	-9.3 ± 1.1 (41)	-9.6 ± 1.1 (47)	-0.3 [-3.4, 2.9]	-10.3 ± 1.5 (25)	-0.9 [-4.6, 2.8]
FLV	-8.2 ± 1.1 (46)	-10.0 ± 1.3 (35)	-1.8 [-5.1, 1.5]	-8.9 ± 1.2 (36)	-0.7 [-4.0, 2.6]
SER	-6.4 ± 1.0 (69)	-11.3 ± 1.0 (68)	-4.9 [-7.6, -2.1]	-10.7 ± 0.9 (88)	-4.3 [-6.8, -1.7]
MIL	-4.8 ± 1.6 (24)	-8.7 ± 1.6 (24)	-3.9 [-8.5, 0.6]	-6.4 ± 1.5 (27)	-1.7 [-6.1, 2.8]
DLX	-8.1 ± 1.9 (15)	-12.3 ± 1.6 (23)	-4.2 [-9.3, 0.9]	-9.3 ± 1.8 (18)	-1.2 [-6.5, 4.1]

主要解析と同様の共分散分析モデルによる調整済み平均値 ± 標準誤差（評価例数）、PAR: パロキセチン、FLV: フルボキサミン、SER: セルトラリン、MIL: ミルナシبران、DLX: デュロキセチン
a) 群間差: 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

表 32 海外第Ⅲ相試験における併用 SSRI/SNRI の種類別の MADRS 合計スコア変化量（FAS、LOCF）

	併用 SSRI/SNRI	変化量		群間差 ^{b)}
		プラセボ群	本剤群 ^{a)}	
CN138-139 試験 (参考 5.3.5.1-02)	PAR	-5.55 ± 2.15 (13)	-8.27 ± 1.82 (18)	-2.72 [-8.55, 3.10]
	SER	-5.22 ± 1.16 (35)	-9.26 ± 1.14 (36)	-4.05 [-7.30, -0.80]
	ESC	-4.29 ± 1.21 (50)	-9.20 ± 1.17 (54)	-4.91 [-8.26, -1.57]
	FLU	-8.11 ± 1.53 (23)	-10.75 ± 1.44 (26)	-2.64 [-6.87, 1.59]
	VEN	-6.74 ± 1.06 (51)	-7.54 ± 1.11 (47)	-0.80 [-3.86, 2.25]
CN138-163 試験 (参考 5.3.5.1-03)	PAR	-3.45 ± 1.69 (14)	-10.48 ± 1.83 (12)	-7.03 [-12.19, -1.86]
	SER	-6.40 ± 1.35 (39)	-9.48 ± 1.49 (32)	-3.08 [-7.14, 0.98]
	ESC	-5.63 ± 1.18 (49)	-7.33 ± 1.06 (61)	-1.70 [-4.87, 1.48]
	FLU	-4.62 ± 1.59 (29)	-6.33 ± 1.65 (27)	-1.70 [-6.43, 3.02]
	VEN	-5.84 ± 1.14 (53)	-10.07 ± 1.14 (53)	-4.23 [-7.43, -1.02]
CN138-165 試験 (参考 5.3.5.1-04)	PAR	-9.39 ± 1.81 (20)	-10.71 ± 2.25 (13)	-1.33 [-7.25, 4.60]
	SER	-7.37 ± 1.63 (30)	-12.09 ± 1.95 (21)	-4.72 [-9.82, 0.39]
	ESC	-7.42 ± 1.12 (52)	-10.65 ± 1.04 (60)	-3.24 [-6.27, -0.20]
	FLU	-7.04 ± 1.68 (24)	-13.32 ± 1.48 (31)	-6.28 [-10.77, -1.78]
	VEN	-6.01 ± 1.32 (43)	-9.30 ± 1.23 (49)	-3.29 [-6.89, 0.30]

国内第Ⅲ相試験における主要解析と同様の共分散分析モデルによる調整済み平均値 ± 標準誤差（評価例数）、PAR: パロキセチン、SER: セルトラリン、ESC: エシタロプラム、FLU: フルオキセチン（国内未承認）、VEN: ベンラファキシリン（国内未承認）

- a) 開始用量 5 mg/日、増量幅 5 mg/日、維持用量は以下範囲
ESC、SER、VEN 徐放性製剤（国内未承認）の併用: 2～20 mg/日
FLU、PAR（速放性製剤及び徐放性製剤）: 2～15 mg/日
b) 群間差: 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

2) 安全性に及ぼす影響について

機構は、併用 SSRI 及び SNRI の種類が本剤の安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外第Ⅲ相試験²⁸⁾ 及び国内外長期投与試験³⁰⁾ における併用 SSRI 及び SNRI³⁶⁾ の種類別での有害事象の発現状況は表 33 及び表 34 のとおりであり、ミルナシبران、デュロキセチン、ブプロピオン及びミルタザピンについては症例数が限られており十分な考察は困難であるものの、全有害事象及び重篤な有害事象の発現割合について、併用 SSRI 及び SNRI の種類別で大きな差異は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、国内臨床試験で併用可能と設定されていなかったエシタロプラムを含めて、併用 SSRI 及び SNRI の種類によって本剤の安全性は大きく異なることはないことを説明した。

³⁶⁾ 海外臨床試験ではミルタザピン（ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬）も含む。

表 33 国内臨床試験における併用 SSRI/SNRI の種類別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

併用 SSRI/ SNRI	評価 例数	有害事象		重篤な有害事象		投与中止に至った有害事象		減量に至った有害事象	
		プラセボ群	本剤併合群	プラセボ群	本剤併合群	プラセボ群	本剤併合群	プラセボ群	本剤併合群
国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031- ■■■■ -001 試験）									
PAR	41/72 ^{a)}	61.0 (25)	76.4 (55)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.4 (1)	9.7 (7)
FLV	46/71 ^{a)}	52.2 (24)	80.3 (57)	4.3 (2)	2.8 (2)	2.2 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	15.5 (11)
SER	69/156 ^{a)}	62.3 (43)	69.9 (109)	0.0 (0)	0.6 (1)	1.4 (1)	1.9 (3)	2.9 (2)	14.1 (22)
MIL	24/51 ^{a)}	62.5 (15)	74.5 (38)	4.2 (1)	3.9 (2)	0.0 (0)	9.8 (5)	12.5 (3)	11.8 (6)
DLX	15/41 ^{a)}	66.7 (10)	80.5 (33)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.4 (1)	0.0 (0)	9.8 (4)
国内長期投与試験（5.3.5.1-02: 031- ■■■■ -002 試験）									
PAR	43		90.7 (39)		2.3 (1)		18.6 (8)		37.2 (16)
FLV	33		84.8 (28)		3.0 (1)		6.1 (2)		42.4 (14)
SER	59		91.5 (54)		5.1 (3)		10.2 (6)		23.7 (14)
MIL	18		94.4 (17)		5.6 (1)		27.8 (5)		33.3 (6)
DLX	2		100.0 (2)		0.0 (0)		50.0 (1)		50.0 (1)

発現割合（%）（発現例数）、PAR: パロキセチン、FLV: フルボキサミン、SER: セルトラリン、MIL: ミルナシبران、DLX: デュロキセチン

a) プラセボ群における評価例数/本剤併合群における評価例数

表 34 海外臨床試験における併用 SSRI/SNRI の種類³⁶⁾別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

併用 SSRI/ SNRI ³⁶⁾	評価 例数	有害事象		重篤な有害事象		投与中止に至った有害事象		減量に至った有害事象	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-02: CN138-139 試験、参考 5.3.5.1-03: CN138-163 試験、参考 5.3.5.1-04: CN-138-165 試験）併合									
PAR	48/44 ^{a)}	68.8 (33)	86.4 (38)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.2 (2)	2.3 (1)	8.3 (4)	20.5 (9)
SER	107/90 ^{a)}	57.0 (61)	81.1 (73)	1.9 (2)	0.0 (0)	0.9 (1)	1.1 (1)	3.7 (4)	24.4 (22)
ESC	154/178 ^{a)}	66.2 (102)	83.7 (149)	0.0 (0)	1.1 (2)	1.3 (2)	5.1 (9)	8.4 (13)	30.3 (54)
FLU	79/84 ^{a)}	63.3 (50)	78.6 (66)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.6 (3)	10.1 (8)	25.0 (21)
VEN	150/151 ^{a)}	68.0 (102)	79.5 (120)	1.3 (2)	1.3 (2)	2.0 (3)	4.6 (7)	8.0 (12)	23.2 (35)
海外長期投与試験（参考 5.3.5.2-02: CN138-164 試験）									
PAR	91		92.3 (84)		3.3 (3)		16.5 (15)		39.6 (36)
SER	172		84.9 (146)		4.7 (8)		19.8 (34)		34.9 (60)
ESC	277		92.4 (256)		4.7 (13)		25.3 (70)		38.3 (106)
FLU	147		85.0 (125)		2.7 (4)		15.0 (22)		27.2 (40)
VEN	251		89.2 (224)		4.0 (10)		23.9 (60)		42.6 (107)
DLX	7		85.7 (6)		0.0 (0)		14.3 (1)		57.1 (4)
MIR	3		100.0 (3)		33.3 (1)		66.7 (2)		33.3 (1)
BUP	46		97.8 (45)		4.3 (2)		23.9 (11)		45.7 (21)

発現割合（%）（発現例数）、PAR: パロキセチン、SER: セルトラリン、ESC: エスシタロプラム、FLU: フルオキセチン（国内未承認）、VEN: ベンラファキシン（国内未承認）、DLX: デュロキセチン、MIR: ミルタザピン、BUP: プロピオン（国内未承認）

a) プラセボ群における評価例数/本剤併合群における評価例数

機構は、以上について了承し、併用 SSRI 及び SNRI の種類は本剤の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼすものではないと考える。なお機構は、一部の SSRI 及び SNRI については臨床試験で検討された症例数が限られていること、併用 SSRI 及び SNRI の種類が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は実臨床でも有益な情報となり得ることから、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

(6) 効能・効果について

機構は、申請効能・効果の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-001 試験）において SSRI 又は SNRI の併用下で本剤の有効性が検証されたこと、米国では「Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder」との効能・効果で承認されていることを踏まえ、効能・効果（案）を「うつ病・うつ状態の補助療法」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項で、SSRI 又は SNRI と併用して使用するよう注意喚起することとしたことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-001 試験）は、SSRI 又は SNRI で「反応不十分」である MDD の患者が対象であったことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、過去の治療において、SSRI 又は SNRI による適切な治療を行っても十分な効果の得られない場合に使用するよう注意喚起を設定したことを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）の対象は SSRI 又は SNRI で十分な効果が認められなかった患者であること、第一選択薬とされる抗うつ薬と比較して本剤は錐体外路症状の発現等のリスクを有することを踏まえると、本剤の臨床的位置付けを効能・効果において明示する必要があると考える。なお機構は、申請効能・効果では、本剤の臨床的位置付け及び併用投与であることを併せて「補助療法」と規定されているが、国内外ガイドライン³⁷⁾では、本剤を含む非定型抗精神病薬と SSRI、SNRI 等の抗うつ薬との併用について「抗うつ効果増強療法」又は「Augmentation（又は Augment）」と記載されていることを踏まえると、「補助療法」との用語は現時点で統一的な医学用語として確立されているとは言い難く、効能・効果を「補助療法」と設定することは適切ではないと考える。その上で機構は、本剤の臨床的位置付けについては、効能・効果において、既存治療で十分な効果が認められない場合に限る旨を明示し、既存治療の内容について効能・効果に関連する使用上の注意の項で規定すること、SSRI 又は SNRI との併用については、用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載し注意喚起することが適切と考える。

以上を踏まえ機構は、本剤の効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意及び用法・用量に関連する使用上の注意は、以下のとおりとすることが適切と考えるが、最終的な記載については、専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。

[効能・効果]

うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤と併用して投与すること。[うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。（〔臨床成績〕の項参照）]

(7) 用法・用量について

1) 開始用量について

機構は、本剤の開始用量を 3 mg/日と設定す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、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）において、本剤の開始用量は、3 mg/日群及び 3～15 mg/日群ともに本剤 3 mg/日と設定したこと（「(1) 2) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）の用法・用量及び投与群の設定について」の項参照）、投与 7 日までの有害事象の発現割合は、

³⁷⁾ 日本うつ病学会. 気分障害の治療ガイドライン作成委員会, 日本うつ病学会治療ガイドライン II. 大うつ病性障害, 2012, Gelenberg AJ et al, *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, Third edition*, 2010, National Institute for Health and Clinical Excellence, *The treatment and management of depression in adults*, 2009, Suehs B et al, *Texas medication algorithm project procedural manual. Major depressive disorder algorithms*, 2008, Bauer M et al, *World J Biol Psychiatry*, 8: 67-104, 2007

プラセボ群で 12.8 % (25/195 例)、3 mg/日群で 18.3 % (36/197 例)、3～15 mg/日群で 15.5 % (30/194 例) であり、当該期間では有害事象による投与中止例は認められなかったことから、本剤 3 mg/日の忍容性に問題はなく、開始用量を 3 mg/日と設定することは適切と考えることを説明した。

2) 維持用量について

機構は、本剤の維持用量を 3～15 mg/日と設定す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、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験) における最終評価時の MADRS 合計スコアの SSRI/SNRI 治療期終了時からの変化量を最終投与量別に示した結果は表 35 のとおりであり、3～15 mg/日群及び 3 mg/日群とも、最終投与量の増加により MADRS 合計スコア変化量は小さくなる傾向が認められ、最終投与量の増加と MADRS 合計スコア変化量の本剤各群とプラセボ群との群間差との間に相関は認められなかったことを説明した。

表 35 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験) における最終投与量別の MADRS 合計スコア変化量 (FAS、LOCF)

最終投与量 ^{a)}	プラセボ群	3 mg/日群		3～15 mg/日群	
		変化量	群間差 ^{b)}	変化量	群間差 ^{b)}
3 mg/日	-5.9 ± 2.9 (8)	-13.3 ± 1.4 (34)	-7.4 [-13.9, -0.9]	-12.7 ± 1.5 (32)	-6.7 [-13.3, -0.2]
6 mg/日	-13.3 ± 1.6 (21)	-12.4 ± 1.3 (34)	0.9 [-3.3, 5.0]	-12.4 ± 1.2 (40)	0.9 [-3.1, 4.9]
9 mg/日	-11.2 ± 1.7 (25)	-11.9 ± 1.5 (30)	-0.7 [-5.1, 3.8]	-10.6 ± 1.6 (28)	0.6 [-4.0, 5.3]
12 mg/日	-9.5 ± 1.3 (33)	-10.4 ± 1.4 (27)	-0.9 [-4.7, 2.9]	-9.3 ± 1.3 (31)	0.2 [-3.4, 3.9]
15 mg/日	-4.9 ± 0.6 (108)	-7.6 ± 0.8 (72)	-2.7 [-4.7, -0.7]	-5.8 ± 0.8 (63)	-0.9 [-3.0, 1.2]

主要解析と同様の共分散分析モデルによる調整済み平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

a) プラセボ群及び 3 mg/日群: プラセボ錠 1 錠を本剤 3 mg に換算

b) 群間差: 本剤群 - プラセボ群 [95 % 信頼区間]

また申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験) の 3～15 mg/日群及び国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験) における有害事象の発現時の用量分布は表 36 のとおりであり、国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験) において初回減量に至った有害事象は用量増加に伴い発現割合が高くなる傾向が認められたが、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、いずれの試験においても本剤の用量増加に伴い発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験) の 3～15 mg/日群における最終投与量別及び国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験) における最頻投与量別の有害事象の発現割合は表 37 のとおりであり、最終又は最頻投与量が高くなるに伴い発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-■■■-002 試験) において 3～9 mg/日までは最頻投与量の増加に伴い中等度の事象の発現割合が高くなる傾向が認められたものの、高度の事象の発現割合はいずれの投与量でも同様であったことを説明した。

表 36 国内臨床試験における有害事象の発現時の用量の分布 (安全性解析対象集団)

		投与量				
		3 mg/日	6 mg/日	9 mg/日	12 mg/日	15 mg/日
国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031- ■■■ -001 試験) ^{a)}	重篤な有害事象 ^{b)}	0.0 (0/194)	0.0 (0/175)	0.7 (1/138)	1.0 (1/99)	1.6 (1/64)
	投与中止に至った有害事象 ^{c)}	0.0 (0/194)	0.0 (0/175)	2.2 (3/138)	1.0 (1/99)	1.6 (1/64)
	初回減量に至った有害事象 ^{d)}	0.0 (0/194)	5.7 (10/175)	12.3 (17/138)	5.1 (5/99)	1.6 (1/64)
国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031- ■■■ -002 試験)	重篤な有害事象 ^{b)}	0.0 (0/155)	2.4 (3/127)	1.1 (1/92)	0.0 (0/63)	0.0 (0/40)
	投与中止に至った有害事象 ^{c)}	7.7 (12/155)	5.5 (7/127)	2.2 (2/92)	1.6 (1/63)	0.0 (0/40)
	初回減量に至った有害事象 ^{d)}	0.0 (0/155)	11.1 (14/126)	18.6 (16/86)	19.0 (11/58)	27.8 (10/36)

発現割合 (%) (発現例数/対象例数)

a) 本剤 3～15 mg/日群の成績

b) 対象例数: 一度でもその用量を経験したことのある患者数、投与量: 発現時の投与量

c) 対象例数: 一度でもその用量を経験したことのある患者数、投与量: 有害事象による投与中止例の最終投与量

d) 対象例数: 初回減量までにその用量を投与された患者数、投与量: 初回減量時の用量

表 37 国内臨床試験における最終又は最頻投与量別の有害事象発現割合（安全性解析対象集団）

		最終又は最頻投与量 ^{a)}				
		3 mg/日	6 mg/日	9 mg/日	12 mg/日	15 mg/日
国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031- -001 試験) ^{b)}	評価例数	32	40	28	31	63
	有害事象	78.1 (25)	87.5 (35)	82.1 (23)	71.0 (22)	73.0 (46)
	軽度	40.6 (13)	70.0 (28)	46.4 (13)	61.3 (19)	66.7 (42)
	中等度	37.5 (12)	17.5 (7)	28.6 (8)	6.5 (2)	6.3 (4)
	高度	0.0 (0)	0.0 (0)	7.1 (2)	3.2 (1)	0.0 (0)
国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031- -002 試験)	評価例数	49	43	21	17	25
	有害事象	91.8 (45)	90.7 (39)	85.7 (18)	94.1 (16)	88.0 (22)
	軽度	65.3 (32)	55.8 (24)	42.9 (9)	88.2 (15)	32.0 (8)
	中等度	24.5 (12)	34.9 (15)	38.1 (8)	5.9 (1)	52.0 (13)
	高度	2.0 (1)	0.0 (0)	4.8 (1)	0.0 (0)	4.0 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 国内第Ⅲ相試験: 最終投与量、国内長期投与試験: 最頻投与量

b) 本剤 3~15 mg/日群の成績

以上より申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031- -001 試験）は任意漸増法で実施されているため、用量反応関係や増量効果について明確に結論付けることは困難であるが、3~15 mg/日の範囲で安全性上の重大な懸念はないと考えることから、維持用量を 3~15 mg/日と設定することは適切と考えることを説明した。

機構は、提示された国内臨床試験成績から、本剤 3 mg/日を開始用量と設定することに問題はないと考える。また機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031- -001 試験）は任意漸増法で実施されているため、増量効果及び用量依存的な安全性リスクを検討することは困難と考えるが、実臨床においては低用量から投与を開始し、患者の症状を観察しながら増量することにより至適用量を見出す方法で治療が行われることを考慮すると、本剤 3 mg/日の固定用量群及び 3~15 mg/日の可変用量群の有効性が確認され、可変用量群での安全性が確認されたことから、本剤を 3 mg で投与を開始し、症状に応じて最大 15 mg/日まで投与するような用法・用量を、以下のように設定することは可能と考える。なお、最終的な記載については、専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。

[用法・用量]

通常、成人にはアリピプラゾールとして 3 mg を 1 日 1 回経口投与し、症状により 1 日量として 15 mg まで増量する。なお、増量幅は 1 日量として 3 mg とし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 15 mg を超えないこと。

(8) 本剤の維持投与について

機構は、欧州における審査時に、本剤の維持投与における有効性を示すための長期無作為化比較対照再発防止試験の実施が求められていること等を踏まえ、本剤の維持療法に係る検討状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、欧州での承認申請時には、MDD 患者対象の試験として米国で実施された 3 つの第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-02: CN138-139 試験、参考 5.3.5.1-03: CN138-163 試験、参考 5.3.5.1-04: CN-138-165 試験）及び非盲検非対照長期投与試験（参考 5.3.5.2-02: CN-138-164 試験）の成績を提出したが、EMA から本剤の最適/最短の治療期間を確立するために長期無作為化比較対照再発防止試験の実施が必要との見解が提示され、申請者は当該試験を市販後に実施することを提案したが受け入れられなかったこと、また、第Ⅲ相試験の対象患者が EMA の考える「治療抵抗性うつ病」に合致していないと追加で指摘されたこ

と (European Medicine Agency, *Withdrawal assessment report for Abilify*, EMA/CHMP/520673/2009, 2010) を踏まえ、欧州での臨床開発は中止され、新たな長期無作為化比較対照再発防止試験は実施されていないことを説明した。一方で申請者は、米国では、長期投与時の安全性データとして非盲検非対照長期投与試験 (参考 5.3.5.2-02: CN-138-164 試験) による申請が受け入れられたことを説明した。

機構は、本剤の治療期間及び反応例に対する中止時期について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-■■-002 試験) では、非盲検非対照試験における検討ではあるものの、投与 4 週後までに MADRS 合計スコアが減少し、その後 52 週間維持されたこと、また国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■-001 試験) の本剤群からの継続例のうち、MADRS 反応例³⁸⁾ 33 例及び MADRS 寛解例³⁹⁾ 23 例についても、本剤の有効性は 52 週間維持されていることから、日本人における本剤の長期投与時の有効性は確認されていると考えることを説明した。その上で申請者は、非定型抗精神病薬の投与期間については、海外診療ガイドライン (Gelenberg AJ et al, *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, Third edition*, 2010) では「第二世代抗精神病薬による増強療法で効果があった場合に、増強療法をいつまで継続すべきかについては明確にはなっていない。」と記載され、国内診療ガイドライン (日本うつ病学会. 気分障害の治療ガイドライン作成委員会, *日本うつ病学会治療ガイドライン II. 大うつ病性障害*, 2012) では、「非定型抗精神病薬を長期間使用することの臨床上的是非は明らかではない。」と記載されているが、海外診療ガイドライン¹⁴⁾ においては、抗うつ薬による薬物治療に関して、概ね寛解後 4~9 ヶ月治療を継続すべきとされていることを説明した。以上より申請者は、国内外において本剤による再発予防効果に関するデータはないが、本剤においても他の抗うつ薬による治療と同様に、再発防止の観点から寛解後も本剤の投与を継続することが妥当と考えることを説明した。

機構は、本剤の長期無作為化比較対照再発防止試験の試験成績は得られていないが、国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-■■-002 試験) において本剤の長期投与時の安全性が確認されていること、実臨床において治療反応例における投与中止時期を明確に規定することは困難と考えられることを踏まえると、本剤を医療現場に提供することに支障はないものとする。しかしながら機構は、国内長期投与試験成績に基づく有効性の主張には限界があり、本剤の維持投与の有効性を積極的に支持するデータは現時点で国内外のいずれにおいても得られていないこと、MDD に対する非定型抗精神病薬の維持療法に係る試験成績は限られていることを、医師等の医療従事者向け資料等を用いて適切に情報提供すべきと考える。また、製造販売後調査においては、長期の観察期間を設定した上で、有効性の推移や本剤の投与期間に関する情報を収集し、本剤治療反応例に対する継続的な投与の適切性について十分に検討する必要があると考える。

(9) 製造販売後の対応について

機構は、SSRI 又は SNRI で十分な効果が認められない患者に対し、本剤の併用が新たな治療選択肢の一つとなることに異論はないが (「(1) 本剤のうつ病治療における臨床的位置付けについて」の項参照)、このような臨床的位置付けで本邦において承認された薬剤はこれまでに存在しないこと、本剤の

³⁸⁾ SSRI/SNRI 治療期終了時から MADRS 合計スコアが 50%以上減少した被験者。

³⁹⁾ SSRI/SNRI 治療期終了時から MADRS 合計スコアが 50%以上減少かつ 10 点以下であった被験者。

安全性プロファイルは既存の抗うつ薬とは異なることを踏まえると、製造販売後には本剤が安易に併用されないよう適用対象を慎重に選択するとともに、本剤投与時に想定される副作用及びその対処法について、医療現場に対して周知徹底する必要があると考える。したがって、国内外のガイドラインにおいて SSRI 及び SNRI により十分な効果が認められないと判断するための目安とされている抗うつ薬の用量、投与期間、臨床症状を解説し、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-001 試験）における患者選択に関する情報、本剤を含む非定型抗精神病薬に高頻度に認められる副作用、潜在的风险等を記載した医師等の医療従事者向け資料を作成するとともに、関連学会とも連携したセミナー等の実施により、本剤の適正使用について十分な啓発を行う必要があると考える。また機構は、本剤が投与されるうつ病・うつ状態の患者に対しては、既に投与されている SSRI 又は SNRI と併用して使用するよう周知徹底するのみならず、本剤を含む非定型抗精神病薬に高頻度に認められる副作用及び対処法等を記載した患者向け資料を作成し、十分な情報提供を行う必要があると考える。

また機構は、併用 SSRI 及び SNRI の種類を含む本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす因子、長期投与時の有効性及び安全性、錐体外路症状、鎮静及び悪性症候群の発現状況、本剤投与後の体重、耐糖能、脂質代謝及び肝機能パラメータの推移並びに体重増加と代謝パラメータの変動との関係、血中プロラクチン値への影響、自殺及び他害行為に関連する有害事象の発現状況、高齢者における安全性等については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

なお機構は、適正使用推進のための方策及び製造販売後調査において検討すべき事項については、専門協議における議論を踏まえてさらに検討したいと考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障は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（5.3.5.1-01、5.3.5.2-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、既存治療で十分な効果が認められないうつ病・うつ状態に対する本剤の有効性は示され、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。国内外ガイドラインにおいて、第一選択薬である SSRI 又は SNRI で十分な効果が得られないうつ病患者に対し、非定型抗精神病薬の併用は治療選択肢の一つとされていることから、本剤は本邦におけるうつ病治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、効能・効果及び関連する使用上の注意の記載の適切性については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。また、併用 SSRI 及び SNRI の種類を含む本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす因子、長期投与時の有効性及び安全性、錐体外路症状、鎮静及び悪性症候群の発現状況、本剤投与後の体重、耐糖能、脂質代謝及び肝機能パラメータの推移並びに体重増加と代謝パラメータの変動との関係、血中プロラクチン値への影響、自殺及

び他害行為に関連する有害事象の発現状況、高齢者における安全性等については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

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 25 年 5 月 8 日

I. 申請品目

[販 売 名]	エビリファイ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同 OD 錠 3 mg、同 OD 錠 6 mg、 同 OD 錠 12 mg、同散 1 %、同内用液 0.1 %
[一 般 名]	アリピプラゾール
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 8 月 24 日

II. 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たが、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) 効能・効果について

本剤の効能・効果を「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」とする機構の考え方は専門協議においても支持された。

なお、専門委員より、本剤と併用する抗うつ薬は選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）のみとされているが、以下の点を踏まえると、本剤と併用可能な抗うつ薬を SSRI 及び SNRI に限定しないことが望ましいとの意見が出された。

- 本邦の臨床現場においては、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤（Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant; NaSSA）等もうつ病治療における第一選択薬又は第二選択薬として使用されており、本剤と併用可能な抗うつ薬を SSRI 及び SNRI に限定した場合、臨床現場に混乱が生じる可能性が懸念されること。
- 臨床試験において十分な検討が可能な併用抗うつ薬の種類には限界があること。

このため機構は、SSRI 又は SNRI 以外の抗うつ薬と本剤を併用したときの有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤と SSRI 又は SNRI 以外の抗うつ薬を併用したときの有効性及び安全性を検討した試験成績はないものの、米国においては SSRI 又は SNRI と併用した試験成績を基に「Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder」との効能・効果で承認されており、添付文書において併用抗うつ薬の種類は

特に限定されていないこと、国内外診療ガイドライン⁴⁰⁾においても、本剤を含む非定型抗精神病薬と併用する抗うつ薬の種類を限定する記載はないことを説明した。また申請者は、NaSSA、三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬等についても、セロトニン及び/又はノルアドレナリン再取り込み阻害作用若しくはアドレナリン α_2 受容体拮抗作用により、SSRI 及び SNRI と同様にセロトニン及び/又はノルアドレナリンによる神経伝達を促進する作用を有すること(田中千賀子ら編, *NEW 薬理学(改訂第6版)*, 南江堂, 2011)を説明し、いずれも本剤の薬理プロファイルと異なるプロファイルを有することから、薬理作用からは、SSRI 又は SNRI 以外の抗うつ薬との併用時にも本剤のうつ病に対する有効性が得られる可能性はあると考えることを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報(2011年1月1日~2011年12月31日、推定投与患者数 1126333 人年)において報告件数の多かった有害事象は、SSRI 又は SNRI 併用患者では体重増加、振戦、アカシジア、遅発性ジスキネジー、不眠症等、NaSSA 併用患者では、霧視、落ち着きのなさ、浮動性めまい、錐体外路障害、不眠症、自殺企図等、三環系・四環系抗うつ薬等併用患者では、体重増加、遅発性ジスキネジー、嘔吐、振戦、悪心、傾眠等であったことを説明した。その上で申請者は、SSRI 又は SNRI 併用患者で報告件数の多い有害事象は、NaSSA 又は三環系・四環系抗うつ薬等併用患者でも報告件数が多い傾向であったこと、NaSSA 又は三環系・四環系抗うつ薬等併用患者で報告された主な事象はいずれも SSRI 又は SNRI 併用患者でも報告されている事象であったことから、海外製造販売後安全性情報からは、SSRI/SNRI 以外の抗うつ薬と本剤を併用した際に特段懸念される安全性上のリスクはないと考えられることを説明した。

機構は、SSRI 又は SNRI 以外の抗うつ薬と本剤を併用したときの安全性に関する情報は限られるが、海外製造販売後安全性情報からは、併用抗うつ薬の種類別の安全性に大きな差異は示唆されていないことを踏まえると、安全性上の大きな懸念はないものとする。また機構は、第一選択薬と位置付けられる既存の抗うつ薬はいずれもモノアミン伝達系への作用を有すること、うつ病治療薬に対する反応は個々の患者ごとに異なり、患者の反応を慎重に観察しながら治療薬の選択が行われることを踏まえると、SSRI 又は SNRI 以外の抗うつ薬と本剤を併用した場合にも有効性を期待できる一部の患者は存在するものとする。その上で機構は、現時点で本邦において、第一選択薬で十分な効果が認められないうつ病患者に対する有効な薬物治療の選択肢はきわめて限られていること、海外承認状況、国内外診療ガイドライン⁴⁰⁾における記載からは、本剤と併用可能な抗うつ薬を限定することによる臨床現場の混乱は否定できないと考えられることも考慮し、本剤と併用可能な抗うつ薬については原則として SSRI 又は SNRI を推奨するものの、医療現場においては SSRI 又は SNRI 以外の抗うつ薬で十分な効果が認められない場合にも本剤の投与が許容されることが適切と判断した。なお機構は、併用した際の有効性及び安全性が確認されているのは SSRI 及び SNRI のみであることを医療現場に十分に情報提供する必要があり、SSRI 又は SNRI 以外の抗うつ薬と本剤を併用した際の安全性及び有効性については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

以上の議論を踏まえ、機構は、効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意及び用法・用量に関連する使用上の注意を以下のとおりに修正するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

⁴⁰⁾ 日本うつ病学会. 気分障害の治療ガイドライン作成委員会, *日本うつ病学会治療ガイドライン II. 大うつ病性障害*, 2012, Gelenberg AJ et al, *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, Third edition*, 2010, National Institute for Health and Clinical Excellence, *The treatment and management of depression in adults*, 2009, Suehs B et al, *Texas medication algorithm project procedural manual. Major depressive disorder algorithms*, 2008, Bauer M et al, *World J Biol Psychiatry*, 8: 67-104, 2007

[効能・効果]

うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。[うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。（〔臨床成績〕の項参照）]

(2) 用法・用量について

本剤の用法・用量については、① 国内第Ⅲ相試験（5.3.5-01: 031-■■■-001 試験）の3～15 mg/日群と3 mg/日群の有効性を比較すると、主要評価項目である MADRS 合計スコアの変化量（審査報告（1）表5参照）だけでなく、ほとんどの副次評価項目においても、3～15 mg/日群と比較して3 mg/日群で有効性が一貫して高い傾向が認められていること、② 3～15 mg/日群では3 mg/日群を上回る錐体外路症状等の安全性リスクが認められていることから、3 mg/日より高用量に増量したときのリスクを上回るベネフィットは示されていないとの意見が専門委員より出された。

これらの意見を踏まえ専門協議において、本剤の用法・用量についてさらに検討した。その結果、海外においても MDD に対する用量反応性を検討した臨床試験成績が存在しないこと等を踏まえると、本剤の増量効果の議論は困難であり、本剤の推奨用量を3 mg/日のみとすることが適切と結論された。一方で、国内第Ⅲ相試験（5.3.5-01: 031-■■■-001 試験）で本剤3～15 mg/日群の有効性は示され、当該用量での短期及び長期投与時の安全性は確認されていること、海外において本剤は15 mg/日までの用量が承認されており、本邦の医療現場において15 mg/日までの増量を制限すべきではないと考えられたことから、最大用量として15 mg/日を設定することは許容可能と結論された。

以上の議論を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を以下のとおりに修正するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

[用法・用量]

通常、成人にはアリピプラゾールとして3 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として3 mgとし、1日量は15 mgを超えないこと。

(3) 製造販売後調査について

機構は、既存治療で十分な効果が認められないうつ病・うつ状態の患者を対象として、併用抗うつ薬の種類を含む本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす因子、長期投与時の有効性及び安全性、錐体外路症状、鎮静及び悪性症候群の発現状況、本剤投与後の体重、耐糖能、脂質代謝及び肝機能パラメータの推移並びに体重増加と代謝パラメータの変動との関係、血中プロラクチン値への影響、自殺及び他害行

為に関連する有害事象の発現状況、高齢者における安全性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、上記事項を検討するため、既存治療で十分な効果が認められないうつ病・うつ状態の患者を対象に、目標症例数として1000例、1症例あたり最長1年間を観察期間とした特定使用成績調査を実施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、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。

Ⅲ. 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。なお、再審査期間は4年とすることが適切と判断する。

[効能・効果] 統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）（下線部今回追加）

[用法・用量] 統合失調症
通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12 mgを開始用量、1日6～24 mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30 mgを超えないこと。

双極性障害における躁症状の改善

通常、成人にはアリピプラゾールとして12～24 mgを1日1回経口投与する。なお、開始用量は24 mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30 mgを超えないこと。

うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

通常、成人にはアリピプラゾールとして3 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として3 mgとし、1日量は15 mgを超えないこと。

（下線部今回追加）