

審議結果報告書

平成 21 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

- [販 売 名] ①レメロン錠 15mg
 ②リフレックス錠 15mg
- [一 般 名] ミルタザピン
- [申 請 者] ①日本オルガノン株式会社（現、シェリング・プラウ株式会社）
 ②明治製菓株式会社
- [申請年月日] 平成 19 年 7 月 3 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 5 月 29 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

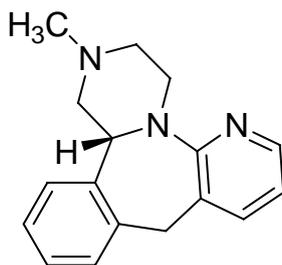
平成 21 年 5 月 8 日

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]	① レメロン錠 15 mg、② リフレックス錠 15 mg
[一般名]	ミルタザピン
[申請者名]	① シェリング・プラウ株式会社（申請時: 日本オルガノン株式会社）、 ② 明治製菓株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 7 月 3 日
[剤型・含量]	1 錠中にミルタザピン 15 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]	



及び鏡像異性体

分子式：C₁₇H₁₉N₃

分子量：265.35

化学名：

(日本名) (14bRS)-1,2,3,4,10,14b-ヘキサヒドロ-2-メチルピラジノ[2,1-a]ピリド[2,3-c][2]ベンザゼピン

(英名) (14bRS)-1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-2-methylpyrazino[2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazepine

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 21 年 5 月 8 日

[販売名] ① レメロン錠 15 mg、② リフレックス錠 15 mg
[一般名] ミルタザピン
[申請者名] ① シェリング・プラウ株式会社（申請時: 日本オルガノン株式会社）、
② 明治製菓株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 7 月 3 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及び安全性は示されたと判断する。また、性別・年齢と本剤の有効性及び安全性との関係、体重増加及び食欲亢進等の発現状況、精神神経系（鎮静関連の有害事象、自殺関連事象及び他害行為を含む）、消化器系及び血液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さらに検討が必要であると考えます。

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、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、成人にはミルタザピンとして 1 日 15 mg を初期用量とし、15～30 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 45 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 15 mg ずつ行うこと。

審査報告 (1)

平成 21 年 3 月 17 日作成

I. 申請品目

[販売名]	① レメロン錠 15 mg、② リフレックス錠 15 mg
[一般名]	ミルタザピン
[申請者名]	① シェリング・プラウ株式会社（申請時: 日本オルガノン株式会社）、 ② 明治製菓株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 7 月 3 日
[剤型・含量]	1 錠中にミルタザピン 15 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、成人にはミルタザピンとして 1 日 15 mg を初期用量とし、15～30 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 45 mg を超えない範囲で適宜増減する。就寝前に投与することが望ましい。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

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ミルタザピン（本薬）は、オランダ・オルガノン社で開発され、四環系抗うつ薬であるミアンセリン塩酸塩（テトラミド[®]錠）のベンゼン A 環をピリジンに置換した化合物であり、シナプス前 α_2 アドレナリン受容体、セロトニン 5-HT₂ 及び 5-HT₃ 受容体に対して阻害作用を有する。海外では、1994 年 3 月より臨床試験が開始され、1994 年 3 月にオーストリア及びオランダで承認されて以来、2009 年 3 月現在、93 ヶ国で承認されている。

本邦においては、1994 年 3 月より日本オルガノン株式会社により第 I 相臨床試験が開始されたが、日本人健康成人を対象とした単回・反復投与試験（参考 5.3.3.1.1: 大谷義男ら、*基礎と臨床*, 24: 745-757, 1990）において肝酵素の上昇が認められたことから一時開発が中断された。その後、海外臨床試験成績を検討した結果、肝酵素の上昇は認められたものの一過性の事象であり、投与継続中又は中止後に正常に回復したこと、黄疸、肝炎及び薬剤誘発性発熱は認められなかったこと、肝臓領域の医学専門家より本剤の肝機能に及ぼす影響について、安全性上特段の問題はないと判断されたことから、開発が再開されることとなった。また、2009 年 3 月から明治製菓株式会社と共同で開発されている。今般申請者は、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。

なお、平成 20 年 7 月 1 日に日本オルガノン株式会社はシェリング・プラウ株式会社と合併し、シェリング・プラウ株式会社となったことから、以降のレメロン錠 15 mg の製造販売承認申請については、シェリング・プラウ株式会社へ承継されている。

2. 品質に関する資料

原薬であるミルタザピンは、N.V.Organon 社（オランダ）により MF 登録番号 219MF10237 として登録されている。原薬に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

<提出された資料の概略>

（１）製剤

製剤は、原薬と崩壊剤、結合剤、滑沢剤、流動化剤、賦形剤及びコーティング層（コーティング剤、可塑剤、着色剤）からなる黄色のフィルムコート錠であり、申請製剤は原薬を 15 mg 含有する。添加物はいずれも日局及び薬添規収載品であり、新規添加物は使用されていない。包装形態は、透明 PTP（透明ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔）包装である。

本剤の開発に際して、海外で行われた初期の臨床試験ではカプセル剤及びコーティングを施していない素錠（旧製剤）が用いられ、後期の臨床試験ではコーティング錠（開発製剤）が用いられているが、申請製剤とは [REDACTED]（[REDACTED]剤）及び [REDACTED] の処方量が異なっており、国内臨床試験では、第 I 相臨床試験（参考 5.3.3.1.1）では開発製剤が、その他の試験では申請製剤が用いられている。また、カプセル剤、旧製剤及び開発製剤については生物学的同等性試験が実施され、 $AUC_{0-\infty}$ については生物学的同等性が示されたものの、 C_{max} については生物学的同等性が示されなかった（「4. 臨床に関する資料、（i）生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の項参照）。なお、製剤設計において、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] について検討されている。

製剤の製造工程は、工程 A（[REDACTED]工程）、工程 B（[REDACTED]工程）、工程 C（[REDACTED]工程）、工程 D（[REDACTED]工程）、工程 E（[REDACTED]工程）、工程 F（[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]）、工程 G（[REDACTED]工程）、工程 H（[REDACTED]工程）、工程 I（[REDACTED]工程）、工程 J（[REDACTED]工程）、工程 K（[REDACTED] [REDACTED]）、工程 L（[REDACTED]工程）からなり、審査の過程において工程 [REDACTED] 及び工程 [REDACTED] が重要工程と設定され、工程 [REDACTED] においては工程管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（薄層クロマトグラフィー<TLC>）、純度試験（類縁物質<液体クロマトグラフィー（HPLC）>）、含量均一性試験、崩壊性、溶出性¹⁾、含量（HPLC）が設定されている。類縁物質の規格値については、類縁物質 1*、類縁物質 2* 及び類縁物質 3*（原薬の合成工程又は保存中に生成する分解物）、その他の類縁物質（個々）及び類縁物質総量（類縁物質 4* 及び類縁物質 5* を除く²⁾）について設定され、審査の過程で類縁物質総量は実測値を踏まえ [REDACTED] %以下に変更されている。

製剤の安定性について、実生産スケールで製造された 3 ロットの白色 PTP 包装品（不透明白色ポリ塩化ビニルフィルム/[REDACTED]アルミ箔包装: 海外市販包装）を用いて、長期保存試験（5°C、25°C/60 %RH、30°C/40 %RH 及び 30°C/75 %RH、36 ヶ月）、加速試験（40°C/75 %RH、6 ヶ月）及び苛酷試験（光<無包装又は不透明白色 PTP 包装（海外市販包装）、総照度 120 万 lx・h+総近紫外放射エネルギー200 W・h/m²）が実施された。これらの試験では、性状（外観）、含量、類縁物質、溶出性、崩壊性が測定項目であった。また、透明 PTP 包装品（透明ポリ塩化ビニルフィルム/[REDACTED]アルミ箔包装: 申請包装）を用いて、長期保存試験（5°C、25°C/60 %RH 及び 30°C/75 %RH、24 ヶ月）、加速試験（40°C/75 %RH、

¹⁾ 溶出性試験は [REDACTED] いる。

²⁾ 類縁物質 4* 及び類縁物質 5* は、[REDACTED]、製剤では規格として設定されていない。

6ヶ月)及び苛酷試験(光<無包装又は透明PTP包装、総照度120万lx・h+総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上)が実施された。これらの試験では、性状(外観)、確認試験、含量、類縁物質、溶出性、崩壊性、製剤均一性(含量均一性)が測定項目であった。両製剤の長期保存試験及び加速試験成績について、いずれの測定項目についても開始時からの明確な経時的変化は認められず、規格の範囲内であった。また、苛酷試験(光)では、無包装条件下で性状(外観)の変化(錠剤の退色)がわずかに認められたが、白色PTP包装品及び透明PTP包装品については、いずれの項目についても規格の範囲内であった。なお、透明PTP包装品の長期保存試験については、36ヶ月まで継続中である。以上の安定性試験成績から、申請製剤の貯法、有効期間は透明PTP包装で、室温3年間と設定された。

<審査の概略>

(1) 製剤

機構は、製剤に関する苛酷試験(温度及び湿度)が実施されていないが、温度及び湿度が本剤の安定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、本剤の開発過程において、処方適合性を確認するために本剤1ロット(バッチ: [REDACTED] <開発製剤>)を用いて苛酷条件下(30~70°C/成り行き湿度又は75%RH)で6ヶ月間保存したときの含量及び類縁物質について測定した結果、70°C/成り行き湿度下で5又は6ヶ月保存時に含量の低下が認められたが、その程度はわずか([REDACTED]%)であり規格の範囲内であったこと、類縁物質の含有量に変化は認められなかったこと及びこれまでに実施された安定性試験成績から本剤は安定な製剤であると考えられたことから、苛酷試験(温度及び湿度)を追加で実施する必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上の回答を了承し、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

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

数値については特に記載のない限り、平均値 ± 標準誤差で記載している。

(1) 効力を裏付ける試験

1) アドレナリン受容体に対する作用

in vitro 受容体結合試験において、本薬のアドレナリン α_{1A} 、 α_{1B} 及び α_2 受容体に対する結合親和性 (pK_i^3) は、6.4、6.1 及び 6.9~7.0⁴⁾ であり、(R)-ミルタザピン (R体) 及び(S)-ミルタザピン (S体) の α_2 受容体に対する pK_i^3 は、それぞれ 5.6⁴⁾ 及び 7.2~7.3⁴⁾ であった。また、*in vitro* におけるノルアドレナリン取り込み阻害作用の pK_i^3 は、本薬、R体及びS体でそれぞれ 5.5~5.8⁴⁾、5以下及び5.5であった(4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.4: de Boer T et al, *Neuropharmacology*, 27: 399-408, 1988)。

³⁾ 阻害定数の負対数。

⁴⁾ 2回の試験で得られた値。

ラット輸精管の電気刺激収縮作用に対するアゼペキソールによる抑制作用は、本薬により拮抗され、その $pA_2^5)$ は 6.82 ± 0.03 であった (4.2.1.1.3)。

高濃度カリウム刺激 (26 mM) によるラット大脳皮質切片からのノルアドレナリン遊離を検討した結果、本薬 (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$)、フェントラミン (10 $\mu\text{mol/L}$) 及びミアンセリン (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) はノルアドレナリン遊離を濃度依存的に促進した。また S 体 (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) はノルアドレナリン遊離を濃度依存的に促進したが、R 体 (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) は有意な影響を及ぼさなかった (4.2.1.1.4)。

ノルアドレナリン (0.1 $\mu\text{mol/L}$ から $10^{0.05}$ 倍のステップで累積的に添加) によるラット輸精管の収縮反応は、本薬及びその光学異性体により抑制され、本薬、R 体及び S 体の $pA_2^5)$ は、それぞれ 5.8 ± 0.1 、 5.32 ± 0.08 及び 6.01 ± 0.09 であった (4.2.1.1.2)。

イソプレナリン (0.3 nmol/L から $10^{0.05}$ 倍のステップで累積的に添加) による β_1 受容体を介したモルモット右心房の心拍数増加作用は、本薬 (30 $\mu\text{mol/L}$) によって拮抗されず、 $pA_2^5)$ は 4.5 未満であった。また、モルモット気管のフルトレニウム誘発収縮に対するイソプレナリン (0.3 nmol/L から $10^{0.05}$ 倍のステップで累積的に添加) による β_2 受容体を介した弛緩作用に対し、本薬 (0.1~30 $\mu\text{mol/L}$) は非競合的に抑制作用を示したが、その $pD_2^6)$ は 4 であり、ほとんど拮抗作用を有さないと考えられている (4.2.1.1.3)。

クロニジン (0.3 mg/kg) の皮下投与 (s.c.) により誘発されるラット瞳孔散大は、本薬 (1~32 mg/kg, s.c.) 及び S 体 (1~30 mg/kg, s.c.) により抑制され、その ED_{50} はそれぞれ 3 及び 1.8 mg/kg であった。一方、R 体 (1~30 mg/kg, s.c.) はクロニジン誘発瞳孔散大に対して拮抗作用を示さなかった (4.2.1.1.2)。

2) セロトニン受容体に対する作用

in vitro 受容体結合試験において、本薬のセロトニン 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT₂、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₃、5-HT_{4c/4d/4e} 及び 5-HT_{5A} 受容体に対する $pKi^3)$ はそれぞれ 5.20、5.27、5.3、7.88、8.1~8.3、7.7~8.4、6.8~8.10、5 以下及び 6.6 であった。また、R 体及び S 体の 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT₂ 及び 5-HT₃ に対する $pKi^3)$ は R 体でそれぞれ 5.03、5.2 以下、7.23 及び 8.62 であり、S 体でそれぞれ 5.23、5.50、8.38 及び 7.05 であった。また、*in vitro* におけるセロトニン再取り込み阻害作用の $pKi^3)$ は、本薬、R 体及び S 体いずれも 5.0 未満であり、阻害作用を示さなかった (4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.5: de Boer T, *J Clin Psychiatry*, 57: 19-25, 1996、4.2.1.1.6: Kooyman AR et al, *Neuropharmacology*, 33: 501-507, 1994)。

セロトニン (1 $\mu\text{mol/L}$) による 5-HT_{2C} 受容体刺激を介したブタ脈絡叢切片中におけるミオイノシトールリン酸の蓄積は、本薬により抑制され、その IC_{50} は 100~200 nmol/L⁴⁾ であった (4.2.1.1.1)。

マウス神経芽細胞 (N1E-115) におけるセロトニン (5 $\mu\text{mol/L}$) により誘発される 5-HT₃ 受容体を介した一過性内向き電流を検討した結果、本薬、R 体及び S 体はセロトニン誘発内向き電流を抑制し、 IC_{50} はそれぞれ 76 ± 18 、 6 ± 1 及び 870 ± 110 nmol/L であった (4.2.1.1.6)。

セロトニン受容体作動薬 10195CERM (0.5 mg/kg, s.c.) により誘発される 5-HT_{2A} 受容体を介したラット首振り運動及び 5-HT_{2C} 受容体を介したラット陰茎勃起は、本薬 (0.1~10 mg/kg, s.c.) により抑制され、首振り行動及び陰茎勃起に対する ED_{50} は、それぞれ 0.2 及び 0.6 mg/kg であった (4.2.1.1.3)。

本薬 (1.0~4.6 mg/kg, s.c.) により、ラット下唇引き込み行動が誘発されたが、5-HT_{1A} 受容体作動薬である 8-ヒドロキシ-2-(ジプロピルアミノ) テトラリン (8-OH-DPAT: 0.22 mg/kg, s.c.) よりも弱

⁵⁾ 用量反応曲線を 2 倍高用量側に移動させるのに必要な拮抗薬の濃度の負対数。

⁶⁾ 50%有効濃度 (EC_{50}) の負対数。

かった。また、本薬又は8-OH-DPATによる作用は5-HT_{1A}受容体拮抗薬であるピンドロール(10 mg/kg、s.c.)により有意に抑制された(4.2.1.1.7: Berendsen HH et al, *Psychopharmacology*, 133: 275-282, 1997)。

3) ヒスタミン受容体に対する作用

in vitro 結合試験において、本薬のモルモット、ラット及びヒト H₁ 受容体に対する pK_i³⁾ は、それぞれ 8.9 ± 0.05、9.3 ± 0.2 及び 9.2 であった。また、ラット H₁ 受容体に対する R 体及び S 体の pK_i³⁾ は、それぞれ 9.2 ± 0.3 及び 9.5 ± 0.1 であった(4.2.1.1.1、4.2.1.1.2)。

ヒスタミン(10 nmol/L から 3.2 倍のステップで累積的に添加)による H₁ 受容体刺激を介したモルモット回腸の収縮反応は、本薬、R 体及び S 体のいずれによっても抑制され、その pA₂⁵⁾ は、それぞれ 9.94 ± 0.07、9.44 ± 0.07 及び 10.0 ± 0.1 であった(4.2.1.1.2)。

ヒスタミン(10 nmol/L から 3.2 倍のステップで累積的に添加)による H₂ 受容体刺激を介したモルモット右心房の心拍数増加作用に対する本薬、R 体及び S 体の pA₂⁵⁾ はそれぞれ 5 未満、5 未満、5.1 であり、ほとんど拮抗作用を示さなかった(4.2.1.1.2)。

4) ノルアドレナリン作動性及びセロトニン作動性神経伝達に対する作用

ラットを用いて海馬における 3,4-ジヒドロキシフェニル-酢酸(DOPAC)及びセロトニン遊離に対する本薬及びミアンセリンの作用を *in vivo* マイクロダイアリス法により検討した結果、本薬(2 及び 5 mg/kg、s.c.)による DOPAC 遊離作用は、投与約 90 分後で最大(投与前値の 180 %以上)となり投与 150 分後まで維持され、セロトニン遊離作用は、投与後 60 分以内に最大(投与前の 175 %以上)となり、その後減少した。一方、ミアンセリン(2 及び 5 mg/kg、s.c.)による DOPAC 遊離作用は、投与 150 分後に最大(投与前の 130~160 %)となったが、セロトニン遊離作用に対しては有意な影響を及ぼさなかった(4.2.1.1.8)。

ラット青斑核ノルアドレナリン作動性神経細胞における自発放電の発火頻度に対する影響を検討した結果、本薬(250 µg/kg)の静脈内投与(i.v.)により自発放電の発火頻度を 36 ± 5 %増加させ、クロニジン(0.5~5 µg/kg、i.v.)による自発放電の発火頻度の抑制作用を減弱させた。また、ラット背側縫線核セロトニン作動性神経細胞における自発放電の発火頻度に対する影響を検討した結果、本薬(10~250 µg/kg、i.v.)により自発放電の発火頻度は用量依存的に増大した。また、6-ヒドロキシドパミン(120 µg)の脳室内投与によりノルアドレナリン作動性神経を損傷したラットでは、本薬による自発放電の発火頻度の増大作用は消失したが、ピンドロール(15 mg/kg、s.c.)の投与では、本薬の作用は消失しなかった(参考 4.2.1.1.9: Haddjeri N et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 277: 861-871, 1996)。

5) 抗うつ薬評価試験系における作用

3 週間以上隔離飼育されたマウスを対面させた際の攻撃行動に対する本薬の作用を検討した結果、本薬(4.6~22 mg/kg、p.o.及び 0.46~22 mg/kg、s.c.)は、対面時 5 分間における攻撃行動時間を抑制し、ED₅₀はそれぞれ 5 (p.o.) 及び 0.8 mg/kg (s.c.) であった(4.2.1.1.3)。

ラットを用いて、低反応率分化強化(Differential reinforcement of low rates of responding: DRL) 72 スケジュールにおける反応数(レバー押し回数)及び獲得率([獲得強化数/反応数] × 100)に対する影響を検討した結果、本薬(1.25~20 mg/kg)又はイミプラミン(1.25~20 mg/kg)を腹腔内投与(i.p.)したとき、本薬は 20 mg/kg で反応数を有意に減少させ、5 及び 20 mg/kg で獲得率を有意に増大させた。またイミプラミンは 5 及び 20 mg/kg で反応数を有意に減少させ、20 mg/kg で獲得率を有意に増大させた(4.2.1.1.10: Andrews JS et al, *Drug Dev Res*, 32: 58-66, 1994)。

両側嗅球の摘出により亢進したラットの運動量は、本薬（0.5～2.0 mg/kg/日、s.c.）の12日間反復投与により抑制された。また、運動量亢進に対する抑制作用は、S体（1及び2 mg/kg/日、s.c.）では認められたが、R体（1及び2 mg/kg/日、s.c.）では認められなかった（参考4.2.1.1.11: O'Connor WT et al, *Neuropharmacology*, 25: 267-270, 1986）。

ラットに本薬（2.5 mg/kg/日、i.p.）を単回、7又は14日間反復投与し、強制水泳課題における無動時間を検討した結果、本薬は溶媒投与群と比較して単回投与では差が認められなかったが、反復投与により有意に短縮した（参考4.2.1.1.12: Nowakowska E et al, *Pol J Pharmacol*, 51: 463-469, 1999）。

6) 睡眠-覚醒行動に対する作用

ラットにおける睡眠-覚醒行動に対する本薬（0.003～32.0 mg/kg、i.p.）、リタンセリン（3.0及び10.0 mg/kg、i.p.）、ケタンセリン（1.0～10.0 mg/kg、i.p.）、MDL100907（5-HT_{2A}受容体拮抗薬、0.01～0.1 mg/kg、i.p.）、SB242084（5-HT_{2C}受容体拮抗薬、0.32及び3.2 mg/kg、i.p.）、ジフェンヒドラミン（1.0～10.0 mg/kg、i.p.）又はゾルピデム（1.0～10.0 mg/kg、i.p.）の影響について検討した結果、本薬は0.01～3.2 mg/kgで、投与0.5～2時間後に深睡眠を一過性に増加させたが、この作用は10 mg/kg以上で消失した。また、本薬は0.32 mg/kg以上の用量でレム睡眠を減少させた。深睡眠の有意な増加は、ゾルピデム、ジフェンヒドラミン、ケタンセリン及びMDL100907で認められ、軽度の増加がリタンセリンでも認められたが、SB242084では認められなかった（4.2.1.1.1）。

7) 本薬代謝物の薬理学的作用（4.2.1.1.3、4.2.1.1.13）

in vitro 結合試験において、本薬の代謝物（N-脱メチル体、8-ヒドロキシ体、8-ヒドロキシ-N-脱メチル体、N-酸化体及びN-脱メチル体の硫酸抱合体）の α_2 受容体に対する $pK_i^{(3)}$ は、それぞれ6.8、6.3、5.9、5未満及び5未満であった。また、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用の $pK_i^{(3)}$ は、N-脱メチル体、8-ヒドロキシ体、8-ヒドロキシ-N-脱メチル体及びN-酸化体でそれぞれ5.1、5.1、5.3及び5.0未満であった。

ノルアドレナリン（0.3 μ mol/Lから $10^{0.05}$ 倍のステップで累積的に添加）によるラット輸精管の収縮に対する抑制作用について、N-脱メチル体の $pA_2^{(5)}$ は、 6.26 ± 0.05 であった。

クロニジン（0.3 mg/kg、s.c.）により誘発されるラット瞳孔散大に対するED₅₀は、N-脱メチル体、8-ヒドロキシ体、8-ヒドロキシ-N-脱メチル体、N-酸化体及びN-脱メチル体の硫酸抱合体で32 mg/kg（s.c.）より大きく、8-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体で22 mg/kg（s.c.）より大きかった。

in vitro 受容体結合試験において、N-脱メチル体、8-ヒドロキシ体、8-ヒドロキシ-N-脱メチル体及びN-酸化体の5-HT₂受容体に対する $pK_i^{(3)}$ は、それぞれ7.8、7.3、6.4及び6未満であった。また、N-脱メチル体のセロトニン再取り込み阻害作用の $pK_i^{(3)}$ は、5未満であった。

トリプタミン-D誘発痙攣に対する本薬（0.22～2.2 mg/kg、s.c.）及びその代謝物の影響について検討した結果、本薬、N-脱メチル体及びN-酸化体のED₅₀はそれぞれ1、10及び2 mg/kgであり、8-ヒドロキシ体、8-ヒドロキシ-N-脱メチル体及び8-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体のED₅₀はそれぞれ22、10及び10 mg/kgより大きかった。

ヒスタミン（0.03 μ mol/Lから3.2倍のステップで累積的に添加）によるモルモット回腸の収縮に対する抑制作用について、N-脱メチル体の $pA_2^{(5)}$ は 9.00 ± 0.09 であった。

本薬（0.32～22 mg/kg、i.p.）及びN-脱メチル体（3.2～32 mg/kg、i.p.）は、ラットにおける深睡眠を増加させ、レム睡眠時間を減少し、最小有効用量はそれぞれ0.3及び3 mg/kgであった。

(2) 副次的薬理試験

1) その他の受容体に対する作用

in vitro 受容体結合試験により、本薬のムスカリン性アセチルコリン (M_1 及び M_2) 受容体並びにドパミン (D_1 及び D_2) 受容体に対する結合親和性を検討した結果、 $pK_i^{3)}$ はそれぞれ 5.8 ± 0.03 及び 6.0 ± 0.07 並びに 5.8 及び 5.6 であった。また、各種受容体、イオンチャネル、神経栄養因子、神経ペプチド等に対する本薬 ($10 \mu\text{mol/L}$) の結合親和性を検討した結果、電位依存性 K^+ チャネル、 Na^+ チャネル及びトロンボキサンチン A_2 に対する結合阻害率は、それぞれ 30.4 、 49.5 及び 34.2% であったが、その他の受容体等に対してほとんど結合親和性を示さなかった (4.2.1.1.1、4.2.1.1.5: de Boer T, *J Clin Psychiatry*, 57: 19-25, 1996)。

アセチルコリン ($0.03 \mu\text{mol/L}$ から $10^{0.05}$ 倍のステップで累積的に添加) によるモルモット回腸の収縮に対する本薬、R 体及び S 体の $pA_2^{5)}$ は、それぞれ 6.2 ± 0.2 、 6.3 ± 0.1 及び 4.5 未満であり、本薬及び R 体により拮抗された (4.2.1.1.2)。

マウスにおいてアポモルヒネ (1.0 mg/kg, s.c.) により誘発されるよじ登り行動は、本薬 ($2.2 \sim 22 \text{ mg/kg, s.c.}$) により抑制される傾向が認められたが、 4.6 mg/kg 群以外では溶媒投与群と比較して有意な変化は認められなかった (参考 4.2.1.3.1)。

(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、hERG 電流及びイヌ摘出心臓プルキンエ線維の活動電位に対する本薬の影響は、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 号審査管理課長通知) に準拠した試験として GLP に準拠して実施されたが、海外における本薬の開発時期が古く、その他の試験 (中枢神経系及び心血管系に対する作用) については、安全性薬理試験ガイドラインが発出される以前に GLP 非準拠で実施された試験であり、参考資料として提出された。機構は、本薬の開発時期等を考慮し、GLP 非準拠で実施された試験成績ではあるものの、参考として評価することは可能と判断した。

1) 中枢神経系に対する作用 (参考 4.2.1.3.1)

マウスに本薬 ($32 \sim 320 \text{ mg/kg, i.p.}$) を投与したとき、 32 及び 100 mg/kg 群でそれぞれ投与 1 及び 4 時間後まで体温の低下が認められ、 100 mg/kg 群では、自発運動の低下、振戦等が認められた。 320 mg/kg 群では、自発運動の低下、間代性痙攣、呼吸数減少及びチアノーゼ等が認められ、 $4/6$ 例が死亡した。

マウスに本薬 ($4.6 \sim 46 \text{ mg/kg, s.c.}$) を投与したとき、 14 及び 46 mg/kg 群で自発運動量の抑制及びアンフェタミンにより誘発される活動亢進の抑制が認められ、その ED_{50} はそれぞれ約 15 及び 50 mg/kg であった。

ラットに本薬 ($4.6 \sim 46 \text{ mg/kg, s.c.}$) を投与したとき、 10 及び 22 mg/kg 群で自発運動量の増加が認められ、 4.6 mg/kg 投与群で探索行動の減少が認められたが、用量依存的な変化は認められなかったことから、本薬投与による影響ではないと考えられている。

マウスに本薬 ($3.2 \sim 32 \text{ mg/kg, s.c.}$) を投与し、ヘキソバルビタールによる睡眠時間に対する影響について検討したとき、 10 及び 32 mg/kg 群で睡眠時間の延長が認められた。

マウスに本薬 ($4.6 \sim 46 \text{ mg/kg, i.p.}$) を投与し、電撃誘発痙攣に対する影響について検討したとき、 4.6 及び 10 mg/kg 群で軽度の抑制作用が認められ、 22 及び 46 mg/kg 群で軽度の増強作用が認められた。

マウスに本薬 (4.6~46 mg/kg, p.o.) を投与し、鎮痛作用について検討したとき、22 及び 46 mg/kg 群で、投与 30~60 分後に熱板上での逃避潜時の延長が認められた。

2) 心血管系に対する作用

覚醒ウサギに本薬 (0.1~10 mg/kg, i.v.) を投与したとき、いずれの用量群においても拡張期血圧及び心拍数に影響は認められなかった。また、10 mg/kg 群において、ノルアドレナリンによる血圧上昇及びイソプレナリンによる心拍数増加に対して抑制作用が認められた (参考 4.2.1.3.2)。

麻酔ネコに本薬 (0.1~10 mg/kg, i.v.) を 1 時間持続投与したとき、10 mg/kg 群において拡張期血圧及び心拍数が低下し、迷走神経刺激による血圧低下及び頸動脈結紮による血圧上昇に対する抑制作用が認められた (参考 4.2.1.3.2)。

麻酔イヌに本薬 (0.1~10 mg/kg, i.v.) を投与したとき、1 mg/kg 群で心拍数の減少、心筋収縮力の低下及び末梢血管抵抗の増大が認められ、10 mg/kg 群で心拍数、一回拍出係数の減少、心係数の減少、心筋収縮力の低下、末梢血管抵抗の増大、大腿動脈及び総頸動脈の血流量の低下が認められた (参考 4.2.1.3.2)。

麻酔イヌに本薬、イミプラミン又はミアンセリン (いずれも 30 mg/kg/h, i.v.) を持続投与し、各薬物の心毒性について検討したとき、本薬群では投与開始 5 時間以内に 4/5 例が死亡し、それまでに心拍数、血圧、心拍出量及び心筋収縮力の低下が認められ、心電図では QT 間隔の延長が認められたが、心拍数で補正した QTc 間隔に顕著な影響は認められなかった。イミプラミン群では投与開始後約 2 時間ですべて死亡し、それまでに心拍数の増加、血圧、心拍出量及び心筋収縮力の低下が認められ、心電図では PQ 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔の延長が認められた。ミアンセリン群では投与開始 5 時間後以内に 2/5 例が死亡し、それまでに血圧、心拍出量及び心筋収縮力の低下が認められ、心電図では QT 間隔の延長が認められたが、QTc 間隔に変化は認められなかった。最終計測時の血中薬物濃度は本薬、イミプラミン及びミアンセリン投与群でそれぞれ 7.25~20.76、3.78~11.05 及び 8.66~16.01 µg/mL、死亡した個体での最終血中薬物濃度はそれぞれ 16.98~20.76、3.78~11.05 及び 15.33~16.01 µg/mL であった (参考 4.2.1.3.3)。

イヌ摘出心臓プルキンエ線維の活動電位に対する本薬 (0.1~10 µmol/L) の影響について検討した結果、1 及び 10 µmol/L 群で各活動電位持続時間 (APD₅₀、APD₇₀ 及び APD₉₀) の短縮が認められ、10 µmol/L では V_{max} 及び活動電位振幅 (APA) の減少が認められたが、いずれの濃度でも APD の延長、早期後脱分極及び遅延後脱分極は認められなかった (4.2.1.3.4)。

hERG 電流に対する本薬 (0.1~10 µmol/L) の影響について検討した結果、本薬は濃度依存的に hERG 電流を抑制し、その IC₅₀ は 7.9 µmol/L であった (4.2.1.3.5)。

< 審査の概略 >

(1) 本薬の作用機序について

機構は、本薬は α₂ 受容体阻害作用をはじめとして種々の受容体に対する作用を有しているが、本薬の抗うつ作用の発現に関与する作用機序について、既存の抗うつ薬と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の作用機序として、ノルアドレナリン (NA) 作動性神経終末に存在する α₂ 自己受容体に対する拮抗作用により DOPAC 及び NA 遊離量を増加させ、NA 神経伝達を増強すると考えられること (Devoto P et al, *Eur J Pharmacol*, 487: 105-111, 2004) を説明した。また申請者は、セロトニン作動

性神経に存在する α_1 受容体刺激を介した発火促進と神経終末にある α_2 ヘテロ受容体刺激を介したセロトニンの遊離抑制によりセロトニン神経伝達は制御されているが (Baraban JM et al, *Neuropharmacology*, 19: 355-363, 1980、Mongeau R et al, *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 347: 266-272, 1993)、本薬の α_2 自己受容体拮抗作用により、シナプス間隙で増加した NA が α_1 受容体刺激作用を示すこと、本薬が α_2 ヘテロ受容体に対して拮抗作用を示すことにより、セロトニン作動性神経の発火促進及びセロトニン遊離を促進すると考えられることを説明した。さらに申請者は、本薬はセロトニン 5-HT₂ 及び 5-HT₃ 受容体を拮抗することにより、結果として 5-HT₁ 受容体への刺激を増強すると考えられることを踏まえると、本薬はモノアミン再取り込み阻害を作用機序とする既存の多くの抗うつ薬と異なり、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant; NaSSA) として位置付けられることを説明した。その上で申請者は、うつ病の治療効果にノルアドレナリン作動性神経系とセロトニン作動性神経系が異なる機序で寄与している可能性が示唆されているが (Delgado PL, *J Clin Psychiatry*, 65 Suppl 4: 25-30, 2004)、本薬は両神経系において、神経伝達を促進させることで治療効果を増強すると考えられることを説明した。また申請者は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI) の投与初期には、セロトニン作動性神経の細胞体や樹状突起に存在する 5-HT_{1A} 自己受容体及び神経終末に存在する 5-HT_{1D} 自己受容体を介したフィードバック機構により、セロトニン神経の神経発火及びセロトニン遊離が抑制されるため、シナプス間隙でのセロトニン増加は軽微であるが、長期投与によりこれらの自己受容体の脱感作が起こり、セロトニン遊離量が増大することで SSRI の臨床効果が発現すると考えられているが (Stahl SM, *Neuroscientific Basis and Practical Applications. 3rd edition*, Cambridge University Press, 2008、Westenberg HG, *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 17: 4-8, 1999)、本薬は α_2 受容体拮抗作用によりセロトニン神経伝達を促進し、セロトニン遊離量を増加させるため、SSRI と比較してより早期に抗うつ効果が発現すると考えられることを説明し、実際にラットを用いた電気生理学試験において、パロキセチンを反復投与したときには、投与 2 日後に背側縫線核セロトニン神経細胞の自発放電が抑制され、投与 21 日後に正常の活動レベルまで回復したが、本薬を反復投与したときには、投与 2 日後に背側縫線核セロトニン神経細胞の自発放電の増加傾向が認められ、投与 21 日後には顕著な増加が認められていること (Besson A et al, *Eur Neuropsychopharmacol*, 10: 177-188, 2000)、臨床試験でもフルボキサミンを対照とした 9902 試験 (5.3.5.1.2) において、本薬はフルボキサミンよりも早期から有意な抗うつ作用を発現することが示唆されていることを説明した。

機構は、本薬の作用機序については、現在得られている知見をもとに適切に考察されているものと考え、以上の説明について了承するが、臨床効果における他の抗うつ薬との差異については、臨床試験成績も踏まえて判断する必要があると考える。

(2) 本薬の安全性について

機構は、安全性薬理試験において心抑制作用や hERG 電流への影響、活動電位への影響等が認められているが、これらの作用が臨床で認められる可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、イヌに本薬を静脈内投与したとき、心機能への影響が認められた投与量 (1 mg/kg) における血漿中未変化体濃度は約 310 ng/mL であり、臨床最大用量を投与した際 (45 mg 投与時の個別症例における C_{max} (最大値) : 264 ng/mL (5.3.3.1.2: 22525 試験)) の 1.2 倍であったこと、ウサギ及びネコでは 10 mg/kg の静脈内投与で心血管系への影響が認められたが、ウサギ及びネコにおける静脈内投与

時の薬物動態を測定しておらず、安全域の算出はできなかったこと、hERG 電流の抑制に関する IC₅₀ は 7.9 μmol/L であり、ヒトにおける C_{max} より算出された血漿中タンパク非結合型濃度 (83 nmol/L) の約 95 倍高値であったこと、日本人を対象とした臨床試験における心電図検査において临床上問題となるような不整脈、QT 間隔及び QTc 間隔の延長は認められていないことを説明し、イヌにおける静脈内投与試験成績から、心血管系に影響を与える濃度はヒトの臨床最大用量を投与したときの血漿中薬物濃度と大きな差異は認められないが、その他の非臨床試験及び臨床試験成績を踏まえると、本薬の臨床用量で安全性上問題が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、非臨床試験及び臨床使用において、呼吸器系に認められている所見を整理した上で、呼吸器系に関する安全性薬理試験を実施していないことの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非臨床試験で認められた呼吸器系の所見は、致死量又は致死量に近接した用量を投与したときに一般状態の悪化に付随して認められた所見であり、本薬の呼吸機能への直接的な影響はないと考えられたこと、臨床試験では海外第 I 相試験 (参考 5.3.3.1.3: ■020 試験) で本剤 30 及び 45 mg 投与による呼吸数への影響は認められていないこと、海外プラセボ対照試験⁷⁾ で認められた呼吸困難の発現率は、本剤群で 1.6 % (13/827 例)、プラセボ群で 0.5 % (3/564 例) であり、両群の発現率に有意な差は認められていないこと、海外市販後データ (1994 年 9 月 1 日～2008 年 9 月 1 日) において、呼吸器系の有害事象は全有害事象の 2.4 % (394/16375 件) であり、当該期間に投与された推定症例数 (約 3860 万人) を考慮すると発現頻度は低いと考えられることを説明し、本剤投与による呼吸器系への影響はほとんどないと考えられ、呼吸器系に関する安全性薬理試験を実施しなくとも本剤の安全性については担保できると考えることを説明した。

機構は、臨床試験において食欲亢進及び体重増加が認められているが、これらの有害事象の発現機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、抗うつ薬による食欲亢進及び体重増加の発現機序として、H₁ 受容体及び 5-HT_{2C} 受容体への拮抗作用の関与が考えられており、非臨床試験において、H₁ 受容体作動薬投与により摂食が抑制され、H₁ 受容体ノックアウトマウスで摂食量と体重の増加が認められていること (Masaki T et al, *Trends Pharmacol Sci*, 27: 279-284, 2006)、臨床において、アミトリプチリンやドキセピン等 H₁ 受容体への親和性が高い三環系抗うつ薬で特に顕著な体重増加が認められると報告されていること (Zimmermann U et al, *J Psychiatr Res*, 37: 193-220, 2003、Frazer A, *J Clin Psychopharmacol*, 17 Suppl 1: 2-18, 1997) を説明した。また 5-HT_{2C} 受容体に関しては、受容体刺激により摂食が抑制されること (Halford JC et al, *Curr Drug Targets*, 6: 201-213, 2005、Rosenzweig-Lipson S et al, *Brain Res*, 1073-1074: 240-251, 2006、Thomsen WJ et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 325: 577-587, 2008)、5-HT_{2C} 受容体ノックアウトマウスで摂食量と体重の増加が認められること (Miller KJ et al, *Mol Interv*, 5: 282-291, 2005) を説明し、本薬についても同様の作用機序により体重増加が発現することが考えられるが、H₁ 受容体及び 5-HT_{2C} 受容体に対する親和性と臨床における体重増加発現率及び平均体重増加量が必ずしも相関していないことから、両受容体への拮抗作用のみでは食欲亢進及び体重増加を十分に説明することは困難であり、その他の因子が関与している可能性もあると考えることを説明した。

⁷⁾ 003-002 試験 (参考 5.3.5.1.3)、003-003 試験 (参考 5.3.5.1.4)、003-008 試験 (参考 5.3.5.1.5)、003-042 試験 (参考 5.3.5.1.6)、■023 試験 (参考 5.3.5.1.7)、■050 試験 (参考 5.3.5.1.8)、■027 試験 (参考 5.3.5.1.9)、003-020 試験 (参考 5.3.5.1.11)、003-021 試験 (参考 5.3.5.1.12)、003-022 試験 (参考 5.3.5.1.13)、003-023 試験 (参考 5.3.5.1.14) 及び 003-024 試験 (参考 5.3.5.1.15) の 12 試験の併合解析。

機構は、本薬投与による心血管系及び呼吸器系への影響は、現時点で特に大きな問題はないと考えるが、本剤の安全性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。また、本薬投与による食欲亢進及び体重増加の発現については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える（「4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性成績の概要、＜審査の概略＞（5）本剤の安全性について」の項参照）。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。血漿中未変化体濃度はガスクロマトグラフィー-窒素リン検出法（GC-NPD法）によってバリデートされた方法で測定された（定量下限：マウス、ラット及びウサギ血漿 2 ng/mL、イヌ血漿 0.2 ng/mL）。³H-ミルタザピン（³H 標識体（本薬））及び¹⁴C-ミルタザピン（¹⁴C 標識体（本薬））を用いた試験における血漿中放射能濃度は、液体シンチレーションカウンターを用いて測定された（定量下限：1 Bq）。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 ± 標準偏差で示されている。

（1）吸収

雌雄マウスに本薬 20、100 及び 200 mg/kg⁸⁾ を単回経口投与したとき、投与 0.5～2.5 時間後に最高血漿中未変化体濃度（C_{max}）（雄でそれぞれ 176、2098 及び 8430 ng/mL、雌でそれぞれ 173、2074 及び 7000 ng/mL）に達し、0.75～2.51 時間の消失半減期（t_{1/2}）で消失した。0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-last}）は、雄でそれぞれ 129、3353 及び 19218 ng·h/mL、雌でそれぞれ 127、3048 及び 24647 ng·h/mL であり、C_{max} 及び AUC_{0-last} は投与量の増加の割合を上回って上昇した（4.2.2.2.1）。

雌雄ラットに本薬 10、40 及び 120 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、雌で高値を示した。

表 ラットに単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	性	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
10	雄	106±65	0.3±0.1	1.19±0.38	174±91
	雌	305±79	0.4±0.4	2.44±1.33	850±141
40	雄	214±108	2.2±3.0	4.90±0.95	1160±263
	雌	1047±669	0.5±0.6	4.09±2.34	3910±2356
120	雄	543±208	0.3±0.1	6.96 ^{a)}	2287±1113
	雌	1534±673	1.1±1.2	5.56 ^{b)}	11800±7521

a) n=2, b) n=1

また、本薬（雄及び雌でそれぞれ 8.4 及び 8.6 mg/kg）を単回静脈内投与したとき（4.2.2.2.3）の AUC_{0-∞}（雄及び雌でそれぞれ 1500 及び 3000 ng·h/mL）から算出した雌雄ラットにおけるバイオアベイラビリティ（BA）は、10、40 及び 120 mg/kg 経口投与時で、雄でそれぞれ 9.7、16.2 及び 10.7 %、雌でそれぞれ 24.4、28.0 及び 28.2 %であった（4.2.2.2.2）。

⁸⁾ 2 mg/kg も検討されたが、ほとんどの測定時点で定量下限未満であったため、パラメータは算出できなかった。

雌雄ウサギに本薬 10 及び 40 mg/kg⁹⁾ を単回経口投与したとき、投与 0.5~1.9 時間後に C_{max} (雄でそれぞれ 86 ± 69 及び 467 ± 272 ng/mL、雌でそれぞれ 53 ± 34 及び 635 ± 252 ng/mL) に達し、2.3~5.8 時間の t_{1/2} で消失した。AUC_{0-last} は雄でそれぞれ 131 ± 49 及び 1650 ± 590 ng·h/mL、雌でそれぞれ 212 ± 159 及び 2696 ± 814 ng·h/mL であり、投与量の増加の割合を上回って上昇し、雌で高値を示した(4.2.2.2.4)。

雌雄イヌに本薬 5、20 及び 80 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1.2~2.7 時間後に C_{max} (雄でそれぞれ 14 ± 12、129 ± 93 及び 1245 ± 682 ng/mL、雌でそれぞれ 9 ± 10、96 ± 106 及び 989 ± 222 ng/mL) に達し、3.2~10.5 時間の t_{1/2} で消失した。AUC_{0-24h} は雄でそれぞれ 24 ± 15、401 ± 254 及び 8746 ± 7019 ng·h/mL、雌でそれぞれ 20 ± 14、274 ± 182 及び 5560 ± 1086 ng·h/mL であった。検討した用量範囲では C_{max} 及び AUC_{0-24h} に線形性は認められず、薬物動態に性差は認められなかった。また、本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき(4.2.2.2.3)の AUC_{0-∞} (雄及び雌でそれぞれ 505 及び 445 ng·h/mL) から算出した 5、20 及び 80 mg/kg 経口投与時の BA は、雄でそれぞれ 0.9、3.9 及び 21.4 %、雌でそれぞれ 0.9、3.0 及び 15.4 %であった(4.2.2.2.5)。

雌雄 WU 系ラットに本薬 2 mg (雄及び雌でそれぞれ 8.4 及び 8.6 mg/kg に相当) を単回静脈内投与したとき、雄及び雌における血漿中未変化体濃度の AUC_{0-∞} はそれぞれ 1500 ± 700 及び 3000 ± 1000 ng·h/mL、α 相の半減期 (t_{1/2α}) はそれぞれ 0.2 ± 0.1 及び 0.4 ± 0.2 時間、β 相の半減期 (t_{1/2β}) はそれぞれ 1.7 ± 0.8 及び 2.0 ± 0.8 時間、全身クリアランス (CL) はそれぞれ 1.6 ± 0.6 及び 0.7 ± 0.2 L/h であり、雌では雄と比較して CL は低く、t_{1/2} は延長した。また、WU 系ラットより水酸化代謝能が低い雌性 DA 系ラットに本薬 1 mg (約 5.7 mg/kg に相当) を静脈内投与したとき、血漿中未変化体の AUC_{0-∞} は 3700 ± 800 ng·h/mL、t_{1/2α} 及び t_{1/2β} はそれぞれ 0.6 ± 0.2 及び 4.0 ± 2.0 時間、CL は 0.3 ± 0.1 L/h であり、WU 系ラットよりも CL は低く t_{1/2} は延長した(4.2.2.2.3)。

雄性ラットに本薬 (ラセミ体) 又は各エナンチオマー (R 体及び S 体) 2 mg を単回静脈内投与したとき、R 体では S 体と比較して t_{1/2} は長く (α 相: 0.3 ± 0.1 及び 0.2 ± 0.1 時間、β 相: 2.2 ± 0.2 及び 1.3 ± 0.2 時間)、CL は高値を示した (それぞれ 1.9 ± 0.2 及び 1.4 ± 0.1 L/h) (4.2.2.2.6)。

in vitro において、雌雄ラットの摘出肝臓における本薬 (ラセミ体)、各エナンチオマー (R 体及び S 体) の CL を測定したとき、エナンチオマー間で CL に大きな差は認められなかった(4.2.2.2.6)。

雌雄イヌに本薬 1 及び 2 mg/kg¹⁰⁾ を単回静脈内投与したとき、雄 (1 mg/kg) 又は雌 (1 及び 2 mg/kg) でそれぞれ AUC_{0-∞} は 505 又は 445 及び 920 ng·h/mL、t_{1/2α} は 0.64 又は 0.46 及び 0.35 時間、t_{1/2β} は 5.31 又は 2.60 及び 3.61 時間、CL は 26 又は 27 及び 25 L/h であり、薬物動態パラメータに明らかな性差は認められなかった(4.2.2.2.3)。

雌雄イヌに本薬 1 mg/kg 又は各エナンチオマー (R 体又は S 体) 4 mg/kg を単回静脈内投与したとき、雄では各エナンチオマーの薬物動態パラメータに明確な差異は認められなかった。なお、雌では S 体を投与した注射部位に血腫が認められ、異常値を示したことから比較はされていない(4.2.2.2.6)。

雌雄マウスに本薬 20 及び 200 mg/kg/日⁸⁾ を 1 日 1 回 14 日間反復強制経口投与、又は 1 日 1 回 14 日間混餌投与した後で同用量を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-last} は雄で高値を示した。反復投与時の血漿中未変化体濃度は単回投与時よりも低く、この要因として代謝酵素の誘導が示唆されている(4.2.2.2.1)。

⁹⁾ 2.5 mg/kg も検討されたが、ほとんどの測定時点で定量下限未満であったため、パラメータは算出できなかった。

¹⁰⁾ 2 mg/kg は雌性のみで検討された。

表 マウスに本薬を1日1回14日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg/日)	性	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	
強制 経口投与	20	雄	70	0.5	NR	79
		雌	28	0.5	NR	40
	200	雄	1812	0.5	5.69	1609
		雌	337	0.5	4.03	527
混餌投与	20	雄	46	1	NR	82
		雌	54	0.5	NR	63
	200	雄	943	1	4.44	1275
		雌	303	0.5	1.21	420

NR: 算出せず

雌雄ラットに本薬 10、40 及び 120 mg/kg/日を 1 日 1 回 29 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、雄と比較して雌で血漿中未変化体濃度は高かった。雌雄ともに反復投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は単回投与時と比較して 10 mg/kg/日群では上昇したが、40 及び 120 mg/kg/日群では低下した (4.2.2.2.2)。

表 ラットに本薬を1日1回29日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg/日)	性	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
10	雄	171 ± 89	1.0 ± 0.5	1.92 ^{a)}	521 ± 246
	雌	427 ± 192	0.8 ± 0.7	3.38 ± 1.97	1081 ± 345
40	雄	296 ± 173	0.8 ± 0.7	1.33 ± 0.16	940 ± 524
	雌	895 ± 245	0.6 ± 0.6	5.21 ^{a)}	2928 ± 1239
120	雄	498 ± 235	1.2 ± 1.2	1.54 ± 0.58	2204 ± 1186
	雌	1321 ± 735	1.9 ± 2.7	1.82 ^{a)}	3862 ± 797

a) n=2

雌雄ウサギに本薬 10 及び 40 mg/kg/日⁹⁾ を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は雌雄ともに投与 0.33~2.20 時間後に C_{max} (雄でそれぞれ 65 及び 795 ± 527 ng/mL、雌で 268 及び 958 ± 400 ng/mL) に達し、3.58~4.71 時間の t_{1/2} で消失した。AUC_{0-last} は雄でそれぞれ 143 及び 3015 ± 707 ng·h/mL、雌でそれぞれ 675 及び 6770 ± 3113 ng·h/mL であった。AUC_{0-last} 及び C_{max} は反復投与により上昇し、用量の増加の割合を上回って上昇した。また、AUC_{0-last} は雄と比較して雌で高値を示した (4.2.2.2.4)。

雌雄イヌに本薬 5、20 及び 80 mg/kg/日を 1 日 1 回 29 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 0.7~2.3 時間後に C_{max} (雄でそれぞれ 8 ± 5、33 ± 13 及び 502 ± 289 ng/mL、雌でそれぞれ 8 ± 6、58 ± 45 及び 525 ± 275 ng/mL) に達し、4.0~32.4 時間の t_{1/2} で消失した。AUC_{0-24h} は雄でそれぞれ 17 ± 6、101 ± 22 及び 1623 ± 964 ng·h/mL、雌でそれぞれ 24 ± 1、144 ± 59 及び 2015 ± 1036 ng·h/mL であった。反復投与により C_{max} 及び AUC_{0-24h} は低下し、検討した用量範囲における線形性は認められなかった。また、薬物動態に明確な性差は認められなかった (4.2.2.2.5)。

腎臓摘出手術及び偽手術を施した雄性ラットに本薬 2 mg を単回静脈内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、腎摘出群では t_{1/2} の延長及び CL の低下が認められた (4.2.2.7.1)。

表 腎摘出ラットにおける血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	AUC _{0-∞} (mg·h/L)	CL (L/h)
腎摘出群	0.35 ± 0.15	2.52 ± 1.80	2.83 ± 1.42	0.89 ± 0.47
偽手術群	0.19 ± 0.10	1.47 ± 0.93	1.97 ± 1.07	1.30 ± 0.73

(2) 分布

雌雄有色ラットに³H 標識体 (本薬) 5 mg を単回又は 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、単回投与後の組織中放射能濃度は投与 24 時間後に肝臓、腎臓、眼球で高値を示した。いずれの組織においても反復投与により放射能濃度は上昇し、多くの組織では投与 21 日目には定常状態に達していると考え

えられたが、脳、眼球（雄のみ）、皮膚、心臓及び肺では投与 21 日目においても上昇しており、蓄積が認められた（4.2.2.3.1）。

雄性ラットに ^3H 標識体（本薬）1 mg を単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、血漿中及び脳内における放射能は経口投与時で投与 60 分後に C_{\max} に達し、血漿中放射能の増減に伴って脳内放射能も増減した。脳内では未変化体及び N-脱メチル体が検出された（4.2.2.3.2）。

in vitro において、マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿に本薬又は ^3H 標識体（本薬）を 0.002~2 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加して、平衡透析法により検討したタンパク結合率は、いずれの動物種においても濃度によらずほぼ一定で、70.8~85.7%であった（4.2.2.3.3）。

in vitro において雄性ラットの血漿に本薬の各エナンチオマー（R 体及び S 体）を 0.001~1 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加して、平衡透析法により検討したタンパク非結合率は、R 体及び S 体でそれぞれ 29.0 及び 31.6%であった（4.2.2.2.6）。

in vitro における ^3H 標識体（本薬）、 ^3H -ミアンセリン及び ^{14}C -クロロキン¹¹⁾ のメラニン結合率はそれぞれ 66~93、51~83 及び 84~98%であった。合成メラニンとの結合部位に対する親和性は、 ^3H 標識体（本薬）及び ^3H -ミアンセリンで ^{14}C -クロロキンよりも約 1.9 及び 5 倍低かった。また、クロロキンと異なり合成メラニンと結合した本薬の大部分はリン酸緩衝液及びメタノールで回収されたことから、メラニンとの結合は可逆的であり、塩基性薬物による静電的相互作用と考えられている（4.2.2.3.4、参考 4.2.2.3.5: Ings RM, *Drug Metab Rev*, 15: 1183-1212, 1984）。

妊娠 18 日目の雌性ラットに ^3H 標識体（本薬）6.2 mg を単回経口投与したとき、投与量の 0.027~0.044%が胎児へ移行した。母動物、胎児ともに代謝物として N-脱メチル体、8-ヒドロキシ体、8-ヒドロキシ-N-脱メチル体、N-酸化体及び 8-ヒドロキシ-O-抱合体が認められ、代謝物のプロファイルは類似していた（4.2.2.3.6）。

（3）代謝

雄性マウス、雌雄ラット、雌雄モルモット、雌雄ウサギ及び雌雄イヌに本薬又は ^3H 標識体（本薬）を 20 mg/kg（マウスでは 40 mg/kg）を単回経口投与したとき、尿中における主な代謝物は 8-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体及び 8-ヒドロキシ-N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体であり、モルモットでは 4 級アミンのグルクロン酸抱合体も認められた。糞中における主な代謝物は 8-ヒドロキシ体及び 8-ヒドロキシ-N-脱メチル体であり、イヌでは N-脱メチル体、ウサギではさらに 8-ヒドロキシ-N-酸化体、N-酸化体及び 8-ヒドロキシ体も検出された。また、胆管カニュレーションを施した雄性ラットに ^3H 標識体（本薬）5.5 mg を静脈内投与したとき、胆汁中には主に 8-ヒドロキシ体及びそのグルクロン酸抱合体が認められた（4.2.2.3.2）。

雌雄ラットに本薬の各エナンチオマー（R 体及び S 体）1 mg をそれぞれ単回経口投与したとき、8-ヒドロキシ-N-脱メチル体は S 体投与時に、N-酸化体は R 体投与時にのみ検出された。また、雌雄ラットに本薬（ラセミ体）80 mg/kg を単回経口投与したとき、尿中 8-ヒドロキシグルクロン酸抱合体は、雄で S 体よりも R 体が多く存在したが、雌では S 体と R 体の存在比に大きな差はなかった。雌雄ラッ

¹¹⁾ クロロキンは、*in vivo* で有毒な色素沈着を引き起こすことが知られている（Casarett LJ, Klaassen CD, Doull J editors, *Cassaret & Doull's Toxicology 6th edition*, 666、Ings RM, *Drug Metab Rev*, 15: 1183-1212, 1984、Bernstein HN, *Surv Ophthalmol*, 12: 415-447, 1967）。

トに 8-ヒドロキシ体（ラセミ体）40 mg/kg を単回経口投与したとき、雌雄ともに尿中 8-ヒドロキシ体グルクロン酸抱合体の S 体及び R 体はほぼ同程度であった（4.2.2.2.6）。

雌雄イヌに本薬の各エナンチオマー40 mg をそれぞれ単回静脈内投与したとき、血漿中の主な代謝物として 8-ヒドロキシグルクロン酸抱合体及び 8-ヒドロキシ-N-脱メチルグルクロン酸抱合体が認められた。8-ヒドロキシグルクロン酸抱合体は各エナンチオマーからそれぞれ 1 種類のジアステレオマーとして検出されたことから、代謝過程において代謝物のラセミ化は起こらないと考えられている。また、雌性イヌに本薬（ラセミ体）20 mg/kg を単回経口投与したとき、尿中において未変化体、8-ヒドロキシ体、N-脱メチル体及び 8-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体では R 体よりも S 体が多く存在し、N-酸化体では S 体よりも R 体が多く存在した（4.2.2.2.6）。

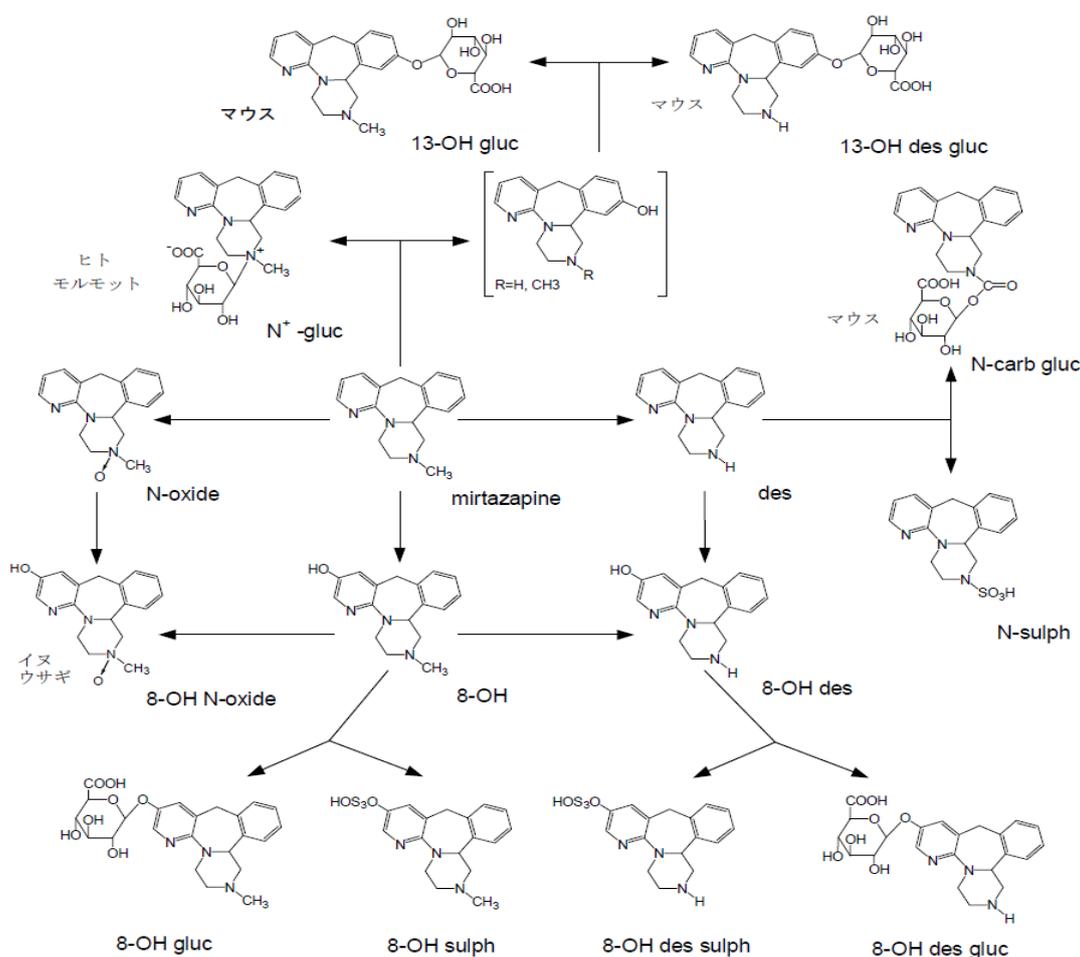


図 本薬の推定代謝経路
 [] で示した化合物は推定中間代謝物であり、同定はされていない。種特異的な代謝物には動物種を記載した。

雄性マウスに本薬 200 mg/kg/日を 4 又は 28 日間混餌投与したとき、本薬群は陰性対照群と比較してミクロソームタンパク、細胞質タンパク及びチトクローム P450 (CYP) 含量が増加し、アニリンヒドロキシラーゼ、アミノピリン-N-デメチラーゼ、7-エトキシマリン-O-デエチラーゼ及びグルタチオン-S-トランスフェラーゼの酵素活性が上昇した（4.2.2.4.1）。

雌雄ラットに本薬 80 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与したとき、投与 1 日後において本薬群は陰性対照群と比較して雌雄ともに相対肝重量、相対ミクロソームタンパク含量及び CYP 含量の増加が認められた。雌性ラットでは投与 1 日後において 7-エトキシマリン-O-デエチラーゼ、アニリンヒ

ドロキシラーゼ及びアミノピリン-N-デメチラーゼの酵素活性が上昇したが、これらの酵素活性は最終投与後4～8日以内に正常値に回復した(4.2.2.4.2)。

雄性ラットに本薬60 mg/kg/日を4又は14日間混餌投与したとき、本薬群は対照群と比較して相対肝重量及びCYP含量が増加し、7-エトキシマリン-O-デエチラーゼ及びp-ニトロフェノール-UDP-グルクロニルトランスフェラーゼの酵素活性が上昇した(4.2.3.7.3.3)。

(4) 排泄

雄性マウスに³H標識体(本薬)40 mg/kgを単回経口投与したとき、投与72時間後までに投与放射能の52%が尿中に排泄された(4.2.2.3.2)。

雌雄ラットに³H標識体(本薬)5 mgを単回経口投与したとき、投与6日後までに投与放射能の33～38%が尿中に、50～59%が糞中に排泄された(4.2.2.3.1)。

雌雄ラットに³H標識体(本薬)20 mg/kgを単回経口投与したとき、投与72時間後までに投与放射能の41～62%が尿中に、57～60%が糞中に排泄された(4.2.2.3.2)。

雌雄モルモット³H標識体(本薬)20 mg/kgを単回経口投与したとき、投与72時間後までに投与放射能の52～60%が尿中に排泄された(4.2.2.3.2)。

雌性ウサギに³H標識体(本薬)20 mg/kgを単回経口投与したとき、投与72時間後までに投与放射能の62～77%が尿中に、16%が糞中に排泄された(4.2.2.3.2)。

雌雄イヌに³H標識体(本薬)20 mg/kgを単回経口投与したとき、投与72時間後までに投与放射能の45～47%が尿中に、41～42%が糞中に排泄された(4.2.2.3.2)。

雌雄ラットに³H標識体(本薬)5 mg/日を1日1回21日間反復経口投与したとき、最終投与6日後までに最終投与日の投与放射能の28～33%が尿中に、56～57%が糞中に排泄された(4.2.2.3.1)。

分娩後15日目の授乳ラットに³H標識体(本薬)5.4 mgを単回経口投与し、投与後5時間哺乳させたとき、乳仔及びその胃内容物に放射能が検出されたことから、本薬及びその代謝物は乳汁中に移行することが示唆されている(4.2.2.3.6)。

<審査の概略>

(1) 本薬の組織蓄積性とヒトにおける安全性について

機構は、本薬はメラニン含有組織に蓄積することが示されていることから、メラニン含有組織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、*in vitro*において、本薬の合成メラニンへの結合は可逆的であることが示されており(4.2.2.3.4)、メラニンとの結合が可逆的な化合物は毒性を生じないことが示唆されていること(参考4.2.2.3.5: Ings RM, *Drug Metab Rev*, 15: 1183-1212, 1984)、メラニンとの結合の程度は*in vivo*で有毒な色素沈着を誘発するクロロキンよりも弱かったことを説明し、イヌを用いた反復投与毒性試験(参考4.2.3.2.6、4.2.3.2.8)の病理組織学的検査においても、脳、眼及び皮膚において本薬に関連した毒性所見は認められず、眼科学的検査においても本薬に関連した毒性は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外臨床試験において、プラセボ対照比較試験¹²⁾のメタ解析(投与期間: 12週間以上、

¹²⁾ メタ解析の対象試験は以下の20試験。

003-002試験(参考5.3.5.1.3)、003-003試験(参考5.3.5.1.4)、003-008試験(参考5.3.5.1.5)、003-020試験(参考5.3.5.1.11)、003-021試験(参考5.3.5.1.12)、003-022試験(参考5.3.5.1.13)、003-023試験(参考5.3.5.1.14)、003-024試験(参考5.3.5.1.15)、

大うつ病以外を対象とした試験も含む)の結果、色素沈着、聴器毒性、眼毒性に関連する有害事象の発現率に本剤群とプラセボ群で有意な差は認められていないことから、本薬とメラニンの結合が臨床問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、メラニン含有組織以外で放射能が高値を示す組織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、分布試験においては肝臓、小腸、肺、心臓、腎臓及び脂肪組織において高値の放射能又は蓄積性が認められているが、非臨床試験、臨床試験及び海外市販後データから本薬による有害事象の発現が小腸、肺及び脂肪組織で特に高い傾向は認められていないことを説明した。また申請者は、肝臓について、ラット 13 週間反復毒性試験(参考 4.2.3.2.1)において肝重量の増加及び肝細胞の肥大が認められ、イヌ 52 週間反復投与毒性試験(4.2.3.2.8)において ALP 及び ALT (GPT) の上昇を伴う肝重量の増加等が認められているが、これらは傷害性の肝機能障害と異なる変化であり、回復性が確認されていることから肝薬物代謝酵素誘導に伴う生体の適応反応の範囲内の変化であると考えられることを説明し、国内プラセボ対照用量検討試験(5.3.5.1.1: 001 試験)においては、ALT (GPT) の増加(プラセボ群 1.4 % (1/70 例)、本剤群 13.8 % (29/210 例))及び AST (GOT) の増加(プラセボ群 1.4 % (1/70 例)、本剤群 8.6 % (18/210 例))が認められているが、これらは投与初期に一過性に認められたものであり、投与を中止することなく回復していることから、安全性上特に大きな問題となるものではないと考えることを説明した。さらに申請者は、心臓について、ウサギ及びネコ(いずれも 10 mg/kg)での心血管系に関する安全性薬理試験(参考 4.2.1.3.2)において α_1 及び β_1 受容体拮抗作用及び自律神経反射に対する抑制作用、イヌ(1 mg/kg)において心拍数の減少、心筋収縮力の低下等が認められており(参考 4.2.1.3.2)、これらの事象が認められたイヌにおける血漿中薬物濃度(310 ng/mL)は臨床最大用量投与時の血漿中濃度(日本人に 45 mg を反復投与したときの個別症例における C_{max} (最大値): 264 ng/mL)の約 1.2 倍であり、非臨床試験から推察される安全域は狭いものの、国内外臨床試験及び市販後データにおいて心血管系に関する安全性上の懸念は認められていないことを説明した。また申請者は、腎臓について、ラット 52 週間反復投与毒性試験(4.2.3.2.3)では近位尿細管に空胞及び褐色色素沈着が認められたが、組織的損傷はなく腎機能は正常で、投与終了後に正常に回復したこと、国内外臨床試験及び市販後データにおいて腎臓に関連した有害事象の発現率が特に高い傾向は認められていないことを説明した。以上を踏まえ申請者は、放射能濃度が高値を示した組織において、安全性上問題となる重篤な有害事象が高率に発現する可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、非臨床試験成績、臨床試験成績及び海外市販後データから、本薬の投与により蓄積性が認められている組織での有害事象の発現率が他の組織よりも高い傾向は認められておらず、認められた有害事象も投与中又は投与中止後に回復していることから、安全性上特に大きな問題はないと考えるが、本剤の安全性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。

(2) ヒトにおける肝薬物代謝酵素誘導について

機構は、本薬は非臨床試験において酵素誘導を起こすことが示されているが、ヒトで酵素誘導が生じる可能性について、申請者に説明を求めた。

003-042 試験(参考 5.3.5.1.6)、003-045 試験、003-046 試験、003-048 試験、22530 試験、80035 試験、81011 試験、■023 試験(参考 5.3.5.1.7)、■050 試験(参考 5.3.5.1.8)、84062 試験、■027 試験(参考 5.3.5.1.9)及び 88032 試験

申請者は、マウスでは本薬 20 mg/kg/日の反復投与時に血漿中未変化体濃度が低下したこと、ラットでは本薬 60 及び 80 mg/kg/日の反復投与時に肝薬物代謝酵素の誘導が認められたことを説明し、マウス及びラットに本剤（マウス: 20 mg/kg/日、ラット: 40 及び 120 mg/kg/日）を投与した際の AUC は、それぞれ 59.5、1824 及び 2941 ng·h/mL (4.2.2.2.1、4.2.2.2.2) であり、臨床最大用量である 45 mg を日本人健康成人男性に反復投与したときの AUC_{0-24h} (1147 ± 288 ng·h/mL) よりも低値を示す場合もあったことから、ヒトで酵素誘導が起こる可能性は否定できないと考えることを説明した。その上で申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 002 試験) において効果不十分により用量を増加した症例の割合は、92 日以上投与された患者で 12.9 % (12/93 例)、183 日以上投与された患者で 6.0 % (5/83 例)、274 日以上投与された患者で 4.0 % (3/75 例) であり、効果不十分となった要因が血中薬物濃度の低下によるものかは不明であるが、本剤の長期投与により増量が必要となる症例の割合は高くないと考えられること、うつ病患者に本剤を長期投与したとき、投与 1、4、8 及び 24 週後のトラフ値に差が認められず、個体内変動係数は約 20 % で個体内におけるトラフ濃度の変動は大きなものではなかったことが報告されており (Reis M et al, *Ther Drug Monit*, 27: 469-477, 2005)、健康成人を対象とした単回及び 7 日間反復投与試験 (参考 5.3.3.3.3: 003-006 試験) において、反復投与後の血中薬物濃度は単回投与時と比較して低下する傾向は認められなかったことから、本剤を長期投与した際に肝薬物代謝酵素の誘導及び血中薬物濃度の低下が起こる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、非臨床試験では臨床最大用量よりも低い AUC で薬物代謝酵素の誘導が認められていることから、ヒトにおいて本剤投与により薬物代謝酵素が誘導される可能性は否定できないと考えるが、本剤投与によるヒトでの影響については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。なお、本剤を長期投与した際の有効性及び安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス及びラット単回投与毒性試験及びラット及びイヌ 13 週間反復投与毒性試験については、GLP 非準拠で実施され、参考資料として提出された。

(1) 単回投与毒性試験

マウス (雌雄各 6 例/群) に本薬 500、550、625、700、775、850 及び 930 mg/kg (雄) 又は 550、600、650、725、800、880 及び 1000 mg/kg (雌) を経口投与したとき、雄で 500 mg/kg 以上、雌で 550 mg/kg 以上の群で死亡例が認められた。すべての本薬投与群で投与 30 分後から緩徐呼吸、強制呼吸、立毛、運動失調、自発運動低下、眼瞼下垂、筋攣縮、後肢の痙縮又は痙攣が認められた。以上より、概略の致死量は雄で 500 mg/kg、雌で 550 mg/kg と考えられている (参考 4.2.3.1.1)。

ラット (雌雄各 6~14 例/群) に本薬 400、500、600、700 及び 800 mg/kg (雄) 又は 250、281、316、356 及び 400 mg/kg (雌) を経口投与したとき、雄では 400 mg/kg 以上、雌では 281 mg/kg 以上の群で死亡例が認められた。すべての本薬投与群で、投与 60 分後から運動失調、自発運動低下、眼瞼下垂、正向反射の消失、筋攣縮、振戦、強制呼吸、緩徐呼吸、流涎、散瞳、流涙、口周囲出血、立毛、円背位、体温低下又は痙攣が認められた。また、剖検では死亡例で肺の灰白色巣及び腎臓の嚢胞形成等、生存例で肝臓の限局性の黄色褐色巣及び腎臓の皮質表面の小白色巣が認められた。以上より、概略の致死量は雄で 400 mg/kg、雌で 281 mg/kg と考えられている (参考 4.2.3.1.2)。

イヌ（雌雄各 1 例/群）に本薬 40、60、80 及び 100 mg/kg を経口投与したとき、死亡例は認められず、40 mg/kg 以上の群で軟便、60 mg/kg 以上の群で振戦、自発運動の低下等が認められた。また、100 mg/kg 群で体重減少、摂餌量減少及び頻脈等が認められた。以上より、概略の致死量は 100 mg/kg 以上と考えられている（参考 4.2.3.1.6）。

（2）反復投与毒性試験

ラット（雌雄各 20～30 例/群）に本薬 10、40 及び 120 mg/kg/日¹³⁾ を 13 週間反復経口投与したとき、120 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 2 例に死亡例が認められたが、雄 1 例については投与過誤によるもの、雌 2 例については 1 例が死因不明であり、残る 1 例は化膿性膀胱炎によるもので、偶発的な所見と考えられており本薬との関連性は否定されている。一般状態について、120 mg/kg/日群の雌で投与 2 日目に散瞳、流涎、流涙及び眼瞼下垂等の急性症状が認められた。40 mg/kg/日以上群で肝重量の増加、120 mg/kg/日群で体重増加抑制及び小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。40 mg/kg/日以上群の雌及び 120 mg/kg/日群の雄で腎重量の増加及び近位尿細管上皮細胞の空胞化が認められた。10 mg/kg/日以上群の雄で甲状腺重量の増加、40 mg/kg/日以上群の雄で甲状腺濾胞細胞の肥大が認められ、120 mg/kg/日群の雌で副腎重量の増加が認められた。認められたすべての所見は 4 週間の休薬後に回復又は回復傾向を示した。以上より、無毒性量は 40 mg/kg/日と考えられている（参考 4.2.3.2.1）。

ラット（雌雄各 30～40 例/群）に本薬 2.5、20 及び 120 mg/kg/日を 52 週間反復混餌投与したとき、20 mg/kg/日群の雌雄各 2 例、120 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 3 例で死亡例が認められたが、いずれも本薬との関連性は否定されている。2.5 mg/kg/日以上群の雌及び 120 mg/kg/日群の雄において摂餌量の増加、120 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められた。病理組織学的検査において、20 mg/kg/日以上群で近位尿細管上皮細胞の空胞化及び尿細管の褐色色素沈着が認められた。すべての所見は 5 週間の休薬後に回復又は回復傾向を示した。以上より、無毒性量は 20 mg/kg/日と考えられている（4.2.3.2.3）。

イヌ（雌雄各 3～5 例/群）に本薬 5、20 及び 80 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき、本薬投与によると考えられる死亡例は認められなかった。一般状態について、20 mg/kg/日以上群で嘔吐、自発運動の低下及び体躯振戦等の急性症状が認められ、80 mg/kg/日群の雄で活動性の亢進、体重減少等が認められた。すべての本薬投与群で肝臓重量の増加、前立腺重量の低下、前立腺腺房構造の萎縮及び精巣又は精巣上体重量の低下、80 mg/kg/日群で精子形成の低下とこれに伴う精巣上体内精子数の減少が認められた。なお、前立腺及び精巣に対する影響はイヌ 13 週間反復投与試験（参考 4.2.3.2.7）及びイヌ 52 週間反復投与試験（4.2.3.2.8）において再現性が得られなかったことから、季節的な変動及びイヌの月齢に関連した偶発的な変化であると考えられている。以上より、無毒性量は 80 mg/kg/日と考えられている（参考 4.2.3.2.6）。

イヌ 13 週間反復経口投与試験（参考 4.2.3.2.6）で認められた前立腺への本薬の影響について検討するため、イヌ（雄 4 例/群）に本薬 20 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき、前立腺の臓器重量及び病理組織学的検査に異常は認められず、前立腺の DNA 量、DNA 生合成及び酵素活性に異常は認められなかった（参考 4.2.3.2.7）。

イヌ（雌雄各 6～8 例/群）に本薬 2.5、15 及び 80 mg/kg/日を 52 週間反復経口投与したとき、本薬投与によると考えられる死亡例は認められなかった。一般状態について、すべての本薬投与群で軟便及

¹³⁾ 120 mg/kg/日群の雌 1 例で、痙攣による上顎切歯損傷が認められたため安楽死させている。

び下痢、80 mg/kg/日群で嘔吐、流涎、振戦等の急性症状及び体重増加抑制が認められた。80 mg/kg/日群で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低下、骨髄検査における赤芽球系対顆粒球系比（E/M比）の増加傾向、ALP及びALT（GPT）の上昇を伴う肝臓重量の増加及び肝細胞の肥大が認められた。すべての所見は5週間の休薬後に回復した。以上より、無毒性量は80 mg/kg/日と考えられている（4.2.3.2.8）。

（3）遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（4.2.3.3.1.1）、チャイニーズハムスター細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験（4.2.3.3.1.2）及びラット小核試験（4.2.3.3.2.1）が実施され、いずれの結果も陰性と判断されている。

（4）がん原性試験

マウス（雌雄各50例/群）に本薬2、20及び200 mg/kg/日を18ヶ月間混餌投与したとき、20 mg/kg/日以上群で肝臓の結節・腫瘍の発現頻度の増加、200 mg/kg/日群の雄で肝細胞腫瘍の増加及び肝小葉中心部の細胞における滑面小胞体の増生が認められたが、マウスにおいては薬物代謝酵素誘導をもたらすような増殖性刺激に対する感受性が高く（伊藤信行編、*標的器官の毒性病理II 消化器系 最新毒性病理学*、中山書店、149-171、1994）、本薬により肝ミクロソーム酵素の誘導が認められていること（4.2.2.4.1）、その他の腫瘍の発現頻度に対照群との差は認められず、遺伝毒性試験が陰性であったこと、XPA^{-/-}/P53^{+/-}トランスジェニックマウスを用いた試験（参考4.2.3.4.2.1）では、非腫瘍性及び増殖性病変は自然発生病変の背景データの範囲内であり、腫瘍発現数に用量依存性を示す傾向は認められなかったことから、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと考えられている（4.2.3.4.1.1）。

ラット（雌雄各50例/群）に本薬2、20及び60 mg/kg/日を24ヶ月間混餌投与したとき、60 mg/kg/日群の雄で甲状腺濾胞細胞における腺腫・嚢胞腺腫及びがんの発生頻度が対照群と比較して高率に認められたが、甲状腺濾胞細胞の腫瘍の発現頻度は肝ミクロソーム酵素を誘導する薬物により種特異的に増加することが報告されていること（Cavalieri RR et al, *Pharmacol Rev*, 33: 55-80, 1981、McClain RM et al, *Toxicol Appl Pharmacol*, 94: 254-265, 1988、Oppenheimer JH et al, *J Clin Invest*, 47: 1399-1406, 1968、Schwartz HL et al, *Nature*, 221: 1262-1263, 1969）、肝薬物代謝酵素を誘導する薬剤によるラット甲状腺濾胞細胞腫瘍の発現は種特異的な変化であることが知られていること（Hill RN et al, *Fundam Appl Toxicol*, 12: 629-697, 1989、Dellarco VL et al, *Crit Rev Toxicol*, 36: 793-801, 2006）、本薬により肝薬物代謝酵素が誘導され、血清中のT₄値の低下及びTSH値の上昇が生じることが示されていることから（参考4.2.3.7.3.1、参考4.2.3.7.3.2、4.2.3.7.3.3、資料の概略は「（6）その他の毒性試験：ラット肝薬物代謝酵素及び甲状腺ホルモンに及ぼす影響」の項参照）、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと考えられている（4.2.3.4.1.2）。

（5）生殖発生毒性試験

1）受胎能及び着床までの初期胚発生並びに出生前及び出生後の発生に関する試験

ラット（雌雄各40例/群）に本薬2.5、15及び100 mg/kg/日を雄は交配9週間前から交配期間中、雌は交配2週間前から妊娠7日（G7群）、妊娠13日（G13群）又は出産後28日（L28群）まで反復経

口投与したとき、親動物に死亡例は認められず¹⁴⁾、100 mg/kg/日群の雄で体重増加抑制が認められた。15 mg/kg/日以上群の雌で発情前期又は発情期の延長による平均性周期の延長並びに発情休止期の延長、2.5 及び 15 mg/kg/日群の雌で平均交配所要日数の延長が認められたが、交尾能及び受胎能への影響は認められなかった。G13 群の 2.5 及び 100 mg/kg/日群で着床前胚損失率の増加、L28 群で F₁ 出生児の生後 24 時間生存率の有意な低下が認められた。以上より、親動物の一般状態に関する無毒性量は雄で 15 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日、親動物の生殖能に関する無毒性量は雌雄ともに 100 mg/kg/日、胚・胎児の発生に関する無毒性量は 100 mg/kg/日、出生児の無毒性量は 15 mg/kg/日と考えられている (4.2.3.5.1.1)。

2) 胚・胎児発生に関する試験

ラット (31~33 例/群) に本薬 2.5、15 及び 100 mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与したとき、親動物では 15 mg/kg/日群 1 例において、投与初日に右胸部の皮膚に腫脹 (乳腺腺腫) が認められたため安楽死させたが、投与初日の発現であり、高用量群では認められていないことから、本薬との関連性は否定されている。100 mg/kg/日群において体重増加抑制、妊娠期間の延長及び着床後胚損失率の増加が認められた。15 mg/kg/日群で平均胎児体重の増加、100 mg/kg/日群で平均胎児体重の減少及び平均胎盤重量の増加が認められた。以上より、母動物の一般状態及び生殖能に関する無毒性量は 15 mg/kg/日、胚・胎児の発生に関する無毒性量は 15 mg/kg/日、出生児の無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられている (4.2.3.5.2.1)。

ウサギ (15~23 例/群) に本薬 2.5、10 及び 40 mg/kg/日を妊娠 6 日から 18 日まで反復経口投与したとき、母動物において本薬投与に起因すると考えられる毒性は認められなかった。40 mg/kg/日群の胎児で後肢形成不全及び第 5 胸骨分節の欠損が認められたが、後肢形成不全は、中足骨小型として同腹児の 3 例 (母動物 1 例) に認められたのみであること、第 5 胸骨分節の欠損は、一般にウサギでは第 5 胸骨分節の未骨化又は不完全骨化が高頻度に認められることから (Fritz H, *Teratology*, 11: 313-319, 1975、Taylor P, *Practical Teratology*, London Academic press, 77-100, 1986、Szabo KT, *Congenital Malformations in Laboratory and Farm Animals*, San Diego Academic press, 144-183, 1989)、発生の過程で一時的に生じた変化と考えられており、毒性的意義は乏しいと判断されている。以上より、母動物の一般状態、生殖能及び胚・胎児の発生に関する無毒性量はそれぞれ 40 mg/kg/日と考えられている (4.2.3.5.2.4)。

3) 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

ラット (20~24 例/群) に本薬 2.5、15 及び 100 mg/kg/日を妊娠 17 日から出産後 28 日まで反復経口投与したとき、2.5 及び 100 mg/kg/日群の親動物各 1 例で死亡例が認められたが、2.5 mg/kg/日群の 1 例の死亡例は安楽死であり、剖検により子宮角に梗塞が認められたが、高用量群では認められず、他の生殖発生毒性試験でも認められなかったこと、100 mg/kg/日群の 1 例は投与過誤であったことから、いずれも本薬との関連性は否定されている。また、100 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められた。F₁ 動物では、100 mg/kg/日群で出生後 24 時間及び出生 1 週間後の新生児の死亡率の増加、体重増加抑制、面正向反射の遅延及び妊娠時体重の低下が認められた。以上より、母動物の一般状態に関する無毒性量は 15 mg/kg/日、生殖能に関する無毒性量は 100 mg/kg/日、F₁ 動物に関する無毒性量は 15 mg/kg/日と考えられている (4.2.3.5.3.1)。

¹⁴⁾ 100 mg/kg/日群の雄 1 例で頸部に腫脹 (血腫) が認められたため安楽死させた。

(6) その他の毒性試験: ラット肝薬物代謝酵素及び甲状腺ホルモンに及ぼす影響

雄性ラット(6例/群)に本薬60及び120 mg/kg/日(混餌投与)又はフェノバルビタール(PB)75 mg/kg/日(強制経口投与)を28日間反復経口投与したとき、本薬群及びPB群ともに肝薬物代謝酵素活性の上昇が認められ、本薬120 mg/kg/日群及びPB群で投与14日目におけるT₄値の低下が認められた(参考4.2.3.7.3.1)。

雄性ラット(6例/群)に本薬60 mg/kg/日を14日間混餌投与したとき、投与4及び14日目に肝重量、チトクロームP450量の増加、7-エトキシマリン-O-デエチラーゼ及びp-ニトロフェノール-UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ活性の上昇並びにT₄値の低下が認められた(4.2.3.7.3.3)。

雄性ラット(50例/群)に本薬60 mg/kg/日(混餌及び強制経口投与)又はPB75 mg/kg/日(強制経口投与)を92日間反復経口投与したとき、本薬群で投与14及び28日目、PB群で投与4及び14日目にTSHの上昇が認められ、本薬群及びPB群で投与4日目にT₃値の低下、PB群で投与4及び14日目にT₄値の低下が認められたが、本薬群ではT₄値の低下は認められなかった(参考4.2.3.7.3.2)。

<審査の概略>

機構は、がん原性試験において、野生型マウス(CD-1系統)で認められた腫瘍発生頻度の増加がトランスジェニックマウスで認められなかった要因及びマウスとラットで認められた腫瘍の種類が異な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、2系統のマウスにおける腫瘍発現頻度の差異について、本薬は薬物代謝酵素を誘導することが示されており(4.2.2.4.1)、一般にマウスの肝臓は薬物代謝酵素を誘導する薬物刺激に対して感受性が高いこと(伊藤信行編、*標的器官の毒性病理II 消化器系 最新毒性病理学*, 中山書店, 149-171, 1994)、肝細胞腺腫及び肝細胞がんの自然発症率は特にCD-1マウス及びB6C3F1マウスの雄で高く、C57BL/6マウスで低いことが報告されており(Mohr U et al editors, *Pathology of the aging mouse, Volume 2*, ILSI Press, 228-233, 1996)、がん原性試験で用いたXPA^{-/-}/P53^{+/+}トランスジェニックマウスはC57BL/6由来であることから、種/系統/性別による腫瘍の自然発症率の相違が一因と考えられることを説明した。また申請者は、ラットとマウスで認められた腫瘍の種類が異なった要因は、ラットで認められた甲状腺濾胞細胞腫瘍は、肝薬物代謝酵素が誘導され、甲状腺ホルモンのクリアランスが上昇したことで、TSHの分泌が亢進し甲状腺が刺激されたことが要因と考えられるが、マウスでは肝薬物代謝酵素を誘導する薬物でも甲状腺ホルモンのクリアランスには影響を与えないと報告されており(Viollon-Abadie C et al, *Toxicol Appl Pharmacol*, 155: 1-12, 1999)、甲状腺における催腫瘍効果はラット特異的と考えられることを説明した。

機構は、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生並びに出生前及び出生後の発生に関する試験(4.2.3.5.1.1)において、本薬15 mg/kg/日以上群で発情休止期の延長が認められているが、発情休止期の延長は受胎能の低下に結びつく変化と考えられることから、当該所見を毒性所見と判断しなかった理由及び本薬との関連性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬の投与により発情休止期の延長が認められた機序は明確にはなっていないが、精子が確認された雌動物数及び妊娠動物数は対照群と比較して差は認められなかったことから、本薬が受胎能に与える影響は低いと考え、毒性所見としなかったことを説明した。また申請者は、ラットの発情周期は黄体形成ホルモン(LH)、卵巣刺激ホルモン(FSH)、エストロゲン及びプロゲステロン等

のホルモンによりコントロールされていること、LH 及び FSH の分泌には性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) が、LH の分泌にはセロトニンが重要な役割を担っていること (Vitale ML et al, *Endocr Rev*, 14: 480-493, 1993)、セロトニン 5-HT₂ 受容体アンタゴニストが GnRH 及び LH の分泌を抑制すること (Tanaka E et al, *Life Sci*, 52: 669-676, 1993、Fink G et al, *J Neuroendocrinol*, 11: 63-69, 1999)、本薬はセロトニン 5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} 受容体に対する拮抗作用を有することから、本薬の 5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} 受容体の拮抗作用により、LH 及び FSH の分泌を抑制することで、発情休止期が延長した可能性が考えられることを説明した。

機構は、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において、F₁ 動物で認められた所見 (出生後 24 時間及び出生 1 週間後死亡率の増加、出生児体重変化の低値) と本薬との関連性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬 100 mg/kg/日群の母動物の妊娠時体重にわずかな低下傾向が認められているものの、授乳時体重は回復しており、一般状態に異常が認められていないことから、母動物の哺育状態には影響していないと考えられることを説明し、本薬は胎盤透過性及び乳汁移行性があるため、母動物に本薬を高用量で暴露した結果、直接本薬が胎児/出生児に作用し、毒性が発現したと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本薬投与による出生児に対する影響については、機序が不明であることから、妊婦、産婦及び授乳婦に投与する場合は注意が必要であると考え。なお、妊婦、産婦及び授乳婦に投与した場合の影響については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学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、参考資料としてバイオアベイラビリティに関する試験 (参考 5.3.1.1.1: AA024*試験)、食事の影響に関する試験 (参考 5.3.1.1.2: 003-012 試験) 及び生物学的同等性に関する試験 (参考 5.3.1.2.1: AA003*試験) の成績が提出された。血漿中未変化体濃度はガスクロマトグラフィー-窒素リン検出法 (GC-NPD)、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) -蛍光検出法又はガスクロマトグラフィー-質量分析法 (GC/MS) によりバリデートされた方法で測定された (定量下限: 0.1~0.5 ng/mL)。¹⁴C 標識体 (本薬) 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: 1Bq)。¹³C 標識体 (本薬) は GC/MS により測定された (定量下限: 0.5 ng/mL)。また、薬物動態パラメータは特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。なお、以下の試験では、申請製剤以外に、カプセル、コーティングを施していない錠 (旧製剤)、滑沢剤及びコーティング層の処方異なるコーティング錠 (開発製剤) が用いられている。

(1) バイオアベイラビリティ (BA)

外国人健康成人男性 8 例を対象として、1 日目に本剤 15 mg 錠 (開発製剤) 1 錠を単回経口投与及び ¹³C 標識体 (本薬) 3.5 mg を単回静脈内投与 (同時投与) したとき、AUC_{0-∞} はそれぞれ 215.8 ± 46.5 及び 101.3 ± 10.7 ng·h/mL であり、単回経口投与時の BA は 49.7 % であった。4 日間の休薬期間の後、本剤 15 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、最終投与日に ¹³C 標識体 (本薬) 3.5 mg を単回静

脈内投与（同時投与）したとき、経口投与時及び静脈内投与時の AUC_{0-24h} はそれぞれ 252.3 ± 48.2 及び 123.6 ± 19.0 ng·h/mL であり、反復経口投与時の BA は 47.8 %であった（参考 5.3.1.1.1）。

（2）食事の影響

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 19 例）を対象として、本剤 15 mg 錠（開発製剤）1 錠を空腹時又は高脂肪食摂食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が交叉比較法により検討された。空腹時投与に対する食後投与の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、それぞれ 1.05 [0.89, 1.25] 及び 1.14 [1.06, 1.24] で、90 %信頼区間が 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が、空腹時投与及び食後投与の t_{max} はそれぞれ 1.64 及び 2.37 時間であり、食後投与時に延長が認められた（参考 5.3.1.1.2）。

（3）生物学的同等性

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 22 例）を対象として、本剤 30 mg 錠（開発製剤）1 錠、15 mg 錠（開発製剤）2 錠、5 mg 錠（旧製剤）6 錠又は 5 mg カプセル 6 カプセル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。30 mg 錠 1 錠に対する 15 mg 錠 2 錠、5 mg 錠 6 錠又は 5 mg カプセル 6 カプセルの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ、15 mg 錠で 1.10 [0.94, 1.29] 及び 0.98 [0.90, 1.06]、5 mg 錠で 1.15 [0.99, 1.35] 及び 1.01 [0.93, 1.10]、5 mg カプセルで 0.99 [0.85, 1.16] 及び 0.96 [0.88, 1.04] であり、5 mg 錠及び 15 mg 錠の C_{max} については同等性が示されなかった（参考 5.3.1.2.1）。

<審査の概略>

（1）旧製剤及び開発製剤を用いた試験成績の申請製剤への外挿可能性について

機構は、食事の影響を検討した試験や内因性要因、外因性要因を検討した試験で用いられた製剤は、申請製剤と処方異なることから、申請製剤におけるこれらの因子が薬物動態に与える影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の海外における開発時期は古く、食事の影響を検討した試験（参考 5.3.1.1.2: 003-012 試験）は 19 年 に実施されており、製剤の処方変更に関する詳細な検討が求められていなかったことを説明した。その上で申請者は、食事の影響を検討した試験（参考 5.3.1.1.2: 003-012 試験）で用いた製剤（開発製剤）と申請製剤における相違は、 の %増加（各製剤における含量はそれぞれ %及び %）及び の変更（ mg/錠から mg/錠）であり、 ~ %を含有する素錠において、pH の試験液における溶出挙動は類似していたこと、申請製剤処方において、pH 又は pH の試験液における溶出挙動に の有無は影響しなかったこと、生理的 pH が含まれる pH 、 、 及び の試験液における申請製剤の溶出挙動を検討した結果、これらの pH の範囲では溶出が非常に速く、製剤の溶出性が吸収過程の律速となる可能性は低いと考えられたことから、申請製剤は開発製剤と同様に食事の影響を受けないと判断したことを説明した。

また申請者は、旧製剤、カプセル剤及び開発製剤の生物学的同等性を検討した試験（参考 5.3.1.2.1: AA03*試験）では、 C_{max} において生物学的同等性は示せなかったものの、同等性の基準からの逸脱は小さく、 $AUC_{0-\infty}$ ではいずれの剤形についても生物学的に同等であったこと、当該試験に使用した製剤

の溶出試験 (pH ■■■) における溶出率は、いずれも同様 (■■■分以内に■■■%以上) であったことを説明した。その上で申請者は、製剤形態及び処方製剤間の相違は、消化管からの薬物の吸収過程に影響を与える可能性を有するが、その後の消失過程に影響を及ぼす可能性は低いと考えられ、旧製剤又は開発製剤を用いた内因性要因 (肝機能、腎機能、年齢、性別及び代謝酵素) 及び外因性要因 (薬物相互作用) を検討した試験では、いずれも薬剤が吸収された後の影響について検討することを目的としたものであり、申請製剤との厳密な生物学的同等性が示されていない場合でもこれらの試験成績をもとに本剤の薬物動態学的プロファイルを判断することは可能と考えることを説明した。

機構は、食事の影響については、原則として申請製剤で検討すべきと考えるが、本剤の開発が長期にわたっており、海外における開発時期、処方変更の内容及びそれに対する検討結果等を踏まえ、申請製剤は開発製剤と同様に食事の影響をほとんど受けないと判断することは可能と考える。なお、内因性及び外因性要因を検討した試験で得られた情報についても、使用された製剤間の厳密な同等性は示されていないが、薬物動態の類似性は示唆されており、特殊集団での薬物動態及び薬物動態学的相互作用に関する参考情報として評価することは可能と考えるが、申請製剤での有効性及び安全性については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

(ii) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、海外在住日本人及び外国人の健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1.2: 22525 試験) の成績が提出された。また、参考資料として日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験 (参考 5.3.3.1.1: 大谷義夫ら, *基礎と臨床*, 24: 745-757, 1990)、海外で実施された健康成人での第 I 相試験 (参考 5.3.3.1.3: ■■■020 試験、参考 5.3.3.1.4: BB003*試験、参考 5.3.3.1.5: 003-011 試験)、マスバランス試験 (4.2.2.3.2: SDGRR2290 試験)、エナンチオマーの薬物動態試験 (参考 5.3.3.1.6: 22501 試験)、特別な集団に関する試験 (参考 5.3.3.3.1: ■■■007 試験、参考 5.3.3.3.2: 22503 試験、参考 5.3.3.3.3: 003-006 試験、参考 5.3.3.3.4: E-1600 試験)、薬物相互作用試験 (参考 5.3.3.4.1: 22509 試験、参考 5.3.3.4.2: 22512 試験、参考 5.3.3.4.3: ■■■148 試験、参考 5.3.3.4.4: 22511 試験、参考 5.3.3.4.5: 22513 試験、参考 5.3.3.4.6: 22528 試験、参考 5.3.3.4.7: 22514 試験、参考 5.3.3.4.8: 22533 試験、参考 5.3.3.4.9: 22510 試験、参考 5.3.4.1.1: 22534 試験、参考 5.3.4.1.2: ■■■147 試験) 及び薬力学試験 (参考 5.3.4.1.3: BB024*試験、参考 5.3.4.1.4: ■■■021 試験) に関する試験の成績が提出された。その他ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験成績 (5.3.2.1.1、5.3.2.2.1、5.3.2.2.2、5.3.2.2.3、5.3.2.3.1) も提出された。なお、薬物動態パラメータは特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に ^3H 標識体 (本薬) を $0.01\sim 10\ \mu\text{g}/\text{mL}$ となるよう添加したとき、*in vitro* (平衡透析法) でのヒト血漿タンパク非結合率は $14.2\sim 16.7\%$ であった。ヒト肝ホモジネートとヒト血漿に ^3H 標識体 (本薬) を $0.01\sim 10\ \mu\text{g}/\text{mL}$ となるよう添加したとき、*in vitro* (平衡透析法) でのヒト血漿中に対する肝ホモジネート中の ^3H 標識体 (本薬) の濃度比は 2.8 であり、血漿タンパクより肝タンパクへの結合が強かった (5.3.2.1.1)。

ヒト血液に本薬及び³H 標識体 (本薬) を 10~200 ng/mL となるよう添加したとき、*in vitro* における血漿中放射能濃度に対する全血中放射能濃度の割合は 0.97、赤血球へ分配した放射能の割合は 0.41 であった (5.3.2.3.1)。

8 種のヒト CYP 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) 発現系ミクロソームを用いて、³H 標識体 (本薬) の代謝物の生成速度を検討したとき、8-ヒドロキシ体の生成に関する酵素活性は CYP2D6 で最も高く、N-脱メチル体では CYP1A2、N-酸化体では CYP1A2 及び CYP2C9 における活性が高かった。またこれら 8 種の CYP 分子種の特異的基質を用い、ヒト肝ミクロソームにおける ³H 標識体 (本薬) の代謝に関与する CYP 分子種を検討したとき、8-ヒドロキシ体の生成は CYP2D6 活性と、N-脱メチル体及び N-酸化体の生成は CYP3A4 活性と相関が高かったことから、本薬の代謝には主にこれらの CYP 分子種が関与すると考えられている (5.3.2.2.1)。

ヒト CYP2C19 発現系ミクロソームを用いて、本薬及び³H 標識体 (本薬) の代謝における CYP2C19 の関与を検討したとき、N-脱メチル体とわずかに 8-ヒドロキシ-N-脱メチル体の生成が認められた。また、CYP2C19 の特異的阻害薬 (トラニルシプロミン) を用い、ヒト肝ミクロソームにおける本薬及び³H 標識体 (本薬) の代謝における CYP2C19 の関与を検討したとき、N-脱メチル体の生成は高濃度 (50 µmol/L) のトラニルシプロミンにより約 25~45 %阻害された (5.3.2.2.3)。

3 種の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A) 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による CYP 分子種の活性阻害について検討したとき、本薬は各 CYP 分子種に対して競合的に阻害したが、その Ki 値はそれぞれ 159、41.1 及び 210 µmol/L であり、臨床最大用量 (45 mg) を投与した際の個別症例における C_{max} の最大値 (0.99 µmol/L) のそれぞれ 161、42 及び 212 倍であったことから、临床上問題となる可能性は低いと考えられている (5.3.2.2.2)。

(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 4 例を対象として、本剤 (2.5、5 及び 15 mg 錠 (旧製剤: 2.5 及び 5 mg 錠、開発製剤: 15 mg 錠) 又は 2、3.75 及び 7.5 mg カプセル (開発製剤 15 mg 錠を粉碎し、乳糖を加えて 2 号カプセルに封入したもの) を使用) 7.5、15 及び 30 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 1.1~1.4 時間後に C_{max} (それぞれ 17.3 ± 2.9、38.1 ± 5.8 及び 76.4 ± 17.0 ng/mL) に達し、t_{1/2α} は 4.9~5.6 時間、t_{1/2β} は 23.3~32.7 時間であり、AUC_{0-∞} はそれぞれ 205.0 ± 26.1、477.2 ± 115.5 及び 1006.3 ± 116.4 ng·h/mL であった。また、本剤 15 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与し、各投与前及び最終投与 24、48 及び 72 時間後に測定した血漿中未変化体濃度から、反復投与時の t_{1/2} は単回投与時と類似していると考えられている (参考 5.3.3.1.1: 大谷義夫ら、*基礎と臨床*, 24: 745-757, 1990)。

日本人及び外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数はそれぞれ 9 及び 13 例) を対象として、本剤 (申請製剤 15 mg 錠を使用) 15、30 及び 45 mg を 1 日 1 回 9 日間ごとに漸増し、27 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。また、血漿中未変化体のトラフ濃度の推移から、投与 7 日以内に定常状態に達すると考えられている (5.3.3.1.2)。

表 日本人及び外国人健康成人に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体及びN-脱メチル体の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	例数	未変化体				N-脱メチル体			
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
日本人	15	9	43.4 ± 9.44	1.5	—	393 ± 84.6	11.3 ± 2.86	2	—	126 ± 40.5
	30	9	83.2 ± 27.5	1.5	—	778 ± 178	25.9 ± 7.04	2	—	300 ± 59.4
	45	9	146 ± 49.8	1.5	23.2 ± 6.06	1147 ± 288	39.1 ± 13.9	1.5	24.2 ± 5.89	437 ± 106
外国人	15	13	30.6 ± 7.77	1.5	—	282 ± 50.8	12.2 ± 4.33	1.5	—	137 ± 33.4
	30	13	63.8 ± 16.8	1.5	—	553 ± 96.4	26.5 ± 10.0	1.5	—	288 ± 75.2
	45	12	102 ± 37.5	1.5	25.7 ± 7.95	786 ± 176	38.3 ± 18.0	1.75	23.9 ± 7.77	416 ± 146

—: 算出せず、a) 中央値

<外国人における成績>

外国人健康成人男性（各群 6 例）を対象として、本剤（旧製剤 2.5、10 及び 20 mg 錠を使用）30 及び 45 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の AUC_{0-∞}はそれぞれ 459 ± 136 及び 808 ± 285 ng·h/mL、t_{1/2}はそれぞれ 15.0 ± 1.8 及び 14.2 ± 2.7 時間であった（参考 5.3.3.1.3）。

外国人健康成人 6 例を対象として、本剤（10 mg カプセルを使用）20 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与（8 日目のみ ¹⁴C 標識体（本薬）20 mg を投与）したとき、放射能投与 168 時間後までに投与放射能の 68.2%が尿中に、13.2%が糞中に排泄された。血漿中では主に 8-ヒドロキシ-N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体、8-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体、4 級 N-グルクロン酸抱合体及び N-脱メチル体が認められ、尿中では主に 8-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体及び 4 級 N-グルクロン酸抱合体が、糞中では主に N-酸化体が認められた（4.2.2.3.2）。

外国人健康成人男性 6 例を対象として、本剤（¹³C で標識した R 体及び非標識の S 体をそれぞれ 7.5 mg 含むカプセル剤）15 mg を単回経口投与したとき、血漿中 R 体及び S 体濃度はそれぞれ投与後 1.4 及び 1.3 時間に C_{max}（それぞれ 22.2 ± 3.1 及び 15.3 ± 6.2 ng/mL）に達し、18.0 及び 9.9 時間の t_{1/2}で消失した。AUC_{0-∞}はそれぞれ 196 ± 42 及び 69 ± 28 ng·h/mL であり、S 体と比較して R 体の t_{1/2}は約 2 倍長く、AUC_{0-∞}は約 2.8 倍大きかった（参考 5.3.3.1.6）。

外国人健康成人男性 6 例を対象として、本剤（旧製剤 2.5、5、10 及び 20 mg 錠を使用）15、30、45、60 及び 80 mg を 1 日 1 回 3 又は 4 日間反復経口投与したとき、投与量に関係なく t_{max} は約 2 時間であり、AUC_{0-24h}はそれぞれ 294 ± 100、618 ± 205、908 ± 308、1135 ± 247 及び 1797 ± 446 ng·h/mL と投与量に比例して上昇した（参考 5.3.3.1.4）。

外国人健康成人男性 30 例を対象として、本剤（開発製剤 15 mg 錠を使用）15、30、45、60 及び 75 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、投与 2.2~3.1 時間後に C_{max}（それぞれ 38.9 ± 12.0、80.3 ± 24.0、113.3 ± 28.7、158.4 ± 40.6 及び 181.3 ± 43.5 ng/mL）に達し、AUC_{0-24h}はそれぞれ 409 ± 116、900 ± 254、1350 ± 353、1793 ± 447 及び 2149 ± 476 ng·h/mL であり、C_{max} 及び AUC_{0-24h}ともに用量相関性を示した（参考 5.3.3.1.5）。

（3）内因性要因の検討

1) 肝機能の影響

軽度～中等度の肝機能障害を有する外国人高齢男性（60 歳以上）及び外国人健康高齢男性（各群 8 例）を対象として、本剤（開発製剤 15 mg 錠を使用）15 mg を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、肝機能障害高齢者では健康高齢者と比較して t_{1/2}の延長、AUC_{0-∞}の上昇及び CL の低下が認められた（参考 5.3.3.3.1）。

表 肝機能障害高齢者及び健康高齢者における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL (mL/h/kg)
肝機能低下高齢者	46.4 ± 20.2	1.63 ± 1.21	44.0 ± 14.8	762 ± 325	325 ± 138
健康高齢者	40.6 ± 13.8	1.45 ± 0.73	31.6 ± 7.5	486 ± 161	487 ± 177

2) 腎機能の影響

腎機能障害を有する外国人成人 38 例を対象として、本剤（開発製剤 15 mg 錠を使用）15 mg を単回経口投与し、クレアチニンクリアランス（Ccr (mL/min/1.73 m²)）により 4 群（正常: 80 以上、軽度: 40 ~ 79、中等度: 11~39 及び重度: 10 以下）に分類して、腎機能の影響が検討された。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、軽度の腎機能障害患者においては正常群と差異は認められなかったが、中等度及び重度の腎機能障害患者では正常群よりも高い AUC_{0-∞}を示し、重度の腎機能障害患者では正常群と比較して CL の低下及び t_{1/2}の延長が認められた（参考 5.3.3.3.2）。

表 腎機能ごとの単回経口投与時における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

腎機能	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL (L/h/kg)
正常	10	33.6 ± 15.1	1.5 ± 0.6	32.8 ± 6.7	379.6 ± 153.1	0.60 ± 0.21
軽度	10	31.8 ± 12.5	1.5 ± 0.3	34.2 ± 6.0	390.4 ± 138.5	0.59 ± 0.22
中等度	8	48.5 ± 25.6	1.3 ± 0.5	36.0 ± 5.2	584.3 ± 148.6	0.40 ± 0.10
重度	10	60.0 ± 34.9	1.5 ± 1.2	42.1 ± 10.7	818.8 ± 263.1	0.30 ± 0.11

3) 年齢及び性別の影響

外国人健康成人（薬物動態評価例数: 男女各 9 例）及び外国人健康高齢者（薬物動態評価例数: 男女各 8 例）を対象として、本剤（旧製剤 5 mg 錠を使用）20 mg を単回又は 1 日 1 回 7 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、高齢者での C_{max} 及び AUC は非高齢者よりも高く、t_{1/2}は延長する傾向が認められた。また、男性と比較して女性で AUC は高値を示し、t_{1/2}は延長した（参考 5.3.3.3.3）。

表 外国人健康成人及び高齢者における単回及び反復経口投与時における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

		例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ^{a)} (ng·h/mL)
単回投与	非高齢男性	9	32.1 ± 8.1	1.67 ± 0.65	21.7 ± 4.2	355.3 ± 119.2
	非高齢女性	9	36.9 ± 11.3	1.72 ± 1.00	37.7 ± 13.3	672.8 ± 247.5
	高齢男性	8	48.4 ± 20.1	1.59 ± 0.74	32.2 ± 15.4	647.3 ± 293.8
	高齢女性	8	45.6 ± 20.2	2.03 ± 1.64	40.6 ± 12.8	770.4 ± 269.9
反復投与	非高齢男性	9	45.9 ± 24.3	1.33 ± 0.43	22.1 ± 3.7	386.5 ± 170.3
	非高齢女性	9	59.9 ± 21.4	2.33 ± 1.62	35.4 ± 13.7	768.9 ± 233.6
	高齢男性	8	51.6 ± 29.4	2.41 ± 1.66	31.1 ± 15.1	692.9 ± 357.3
	高齢女性	8	62.0 ± 27.6	2.31 ± 1.43	39.0 ± 10.8	860.0 ± 238.3

a): 単回投与 AUC_{0-∞}、反復投与 AUC_{0-24h}

4) CYP2D6 遺伝子型の影響

外国人健康成人（CYP2D6 Extensive Metabolizer (EM) 及び Poor Metabolizer (PM) 各 7 例）を対象として、EM には本剤（申請製剤 15 mg 錠を使用）15 mg、PM には本剤（申請製剤 15 mg 錠を半分に分割したのものを使用）7.5 mg をそれぞれ単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び脱メチル体の薬物動態パラメータは EM 群と PM 群で同程度であり、有意差は認められなかった（参考 5.3.3.3.4）。

(4) 薬物相互作用

1) リチウム

外国人健康成人男性 12 例を対象として、炭酸リチウム 600 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、10 日目に本剤（申請製剤 15 mg 錠を使用）30 mg を単回経口投与したとき、本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（本剤及び炭酸リチウム併用時/本剤単独投与時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.05 [0.87, 1.27] 及び 1.02 [0.99, 1.06] であり、 C_{max} の 90 %信頼区間が 0.80~1.25 の範囲を外れていたが逸脱はわずかであること、 $AUC_{0-\infty}$ の 90 %信頼区間は 0.80~1.25 の範囲にあったことから、臨床上問題となる可能性は低いと考えられている。血漿中リチウム濃度について、炭酸リチウム単独投与時と本剤及び炭酸リチウム併用時で大きな差が認められなかったことから、本剤はリチウムの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられている。また、炭酸リチウム単独投与時と本剤と炭酸リチウム併用時において、心理測定検査、BLVAS 測定及び AD-ACL スコアの結果に明確な差は認められなかった（参考 5.3.3.4.1）。

2) アミトリプチリン

外国人健康成人（薬物動態解析例数 23 例（男性 11 例、女性 12 例））を対象として、本剤（申請製剤 15 mg 錠をカプセル充てんしたものを使用、1~3 日目 15 mg、4~9 日目 30 mg）及びアミトリプチリン（1 日目 25 mg、2 及び 3 日目 50 mg、4~9 日目 75 mg）をそれぞれ単独又は併用にて 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したとき、本剤の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（本剤及びアミトリプチリン併用時/本剤単独投与時）とその 90 %信頼区間は、男性でそれぞれ 1.36 [1.17, 1.57] 及び 1.17 [1.10, 1.24]、女性でそれぞれ 0.90 [0.81, 1.01] 及び 0.95 [0.86, 1.04] であり、男性における C_{max} に影響が認められた。血漿中アミトリプチリン濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（本剤及びアミトリプチリン併用時/アミトリプチリン単独投与時）とその 90 %信頼区間は、男性でそれぞれ 1.23 [1.09, 1.39] 及び 1.03 [0.92, 1.16]、女性でそれぞれ 0.77 [0.66, 0.90] 及び 0.87 [0.79, 0.96] であり、本剤併用により男性では C_{max} が 23 %上昇したが、女性では C_{max} 及び AUC_{0-24h} がそれぞれ 23 及び 13 %減少した。また、本剤及びアミトリプチリンの併用により、眠気の増加や鎮静、主観的な精神能力の減退感が認められた。なお、申請者は、これらの事象についてはいずれも軽度であり、臨床的意義も明確でないため、現時点で注意喚起の必要はないと考える旨を説明した（参考 5.3.3.4.2）。

3) ジアゼパム

外国人健康成人 12 例を対象として、本剤（開発製剤 15 mg 錠をカプセルに充填したものを使用）15 mg 及びジアゼパム 15 mg をそれぞれ単独又は併用にて単回経口投与したとき、投与 1.5 時間後の本剤の血漿中未変化体濃度は本剤単独投与時及びジアゼパム併用時でそれぞれ 34 ± 4.8 及び 16 ± 4.0 ng/mL であり、ジアゼパムの併用により低値を示したが、投与 3、4.5 及び 6 時間後では差は認められなかった。血漿中ジアゼパム濃度は本剤の併用により影響を受けなかった。また、本剤及びジアゼパムの併用により、精神運動機能に対する相加的な効果及び学習獲得能力の減退が認められた（なお、本事象については、添付文書の併用注意の項で注意喚起されている）（参考 5.3.3.4.3）。

4) パロキセチン

外国人健康成人（薬物動態評価例数 20 例）を対象として、本剤（申請製剤 15 mg 錠を使用、1~3 日目 15 mg、4~9 日目 30 mg）又はパロキセチン（1~3 日目 20 mg、4~9 日目 40 mg）をそれぞれ単独又は併用にて 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したとき、本剤の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（パロキセチン併用時/単独投与時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.09 [0.95, 1.26] 及び 1.18 [1.12, 1.24] であり、パロキセチン併用により高値を示す傾向が認められた。血漿中パロキセチン濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（本剤併用時/単独投与時）とその 90 %信頼区間は、

それぞれ 0.98 [0.91, 1.06] 及び 1.01 [0.94, 1.08] であり、本剤併用による影響を受けなかった。また、本剤及びパロキセチンの併用により、薬力学作用に対する影響は認められなかった（参考 5.3.3.4.4）。

5) シメチジン

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 12 例）を対象として、シメチジン 800 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 14 日間反復経口投与し、6～12 日目に本剤（申請製剤と同様の処方 30 mg 錠を使用）30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、本剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（シメチジン併用時/単独投与時）とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.24 [1.06, 1.44] 及び 1.64 [1.52, 1.76] であり、シメチジン併用により高値を示した（なお、本事象については、添付文書の併用注意の項で注意喚起されている）。また、血漿中シメチジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（本剤併用時/単独投与時）とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 0.96 [0.86, 1.11] 及び 0.92 [0.88, 0.97] であり、本剤併用による影響を受けなかった（参考 5.3.3.4.5）。

6) ケトコナゾール

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 22 例）を対象として、本剤（申請製剤と同様の処方 30 mg 錠を使用）30 mg を単回経口投与又はケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 7 日間（初日は 1 日 1 回のみ）反復経口投与し、4 日目に本剤 30 mg を単回経口投与したとき、本剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（ケトコナゾール併用時/単独投与時）とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.42 [1.22, 1.64] 及び 1.52 [1.39, 1.67] であり、ケトコナゾール併用により高値を示した（なお、本事象については、添付文書の併用注意の項で注意喚起されている）（参考 5.3.3.4.6）。

7) カルバマゼピン (CBZ)

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 20 例）を対象として、1 日目に CBZ 200 mg を単回経口投与、4～7 日目までは CBZ 200 mg、8～31 日目までは CBZ 400 mg を 1 日 2 回反復経口投与し、22 及び 23 日目は本剤（申請製剤 15 mg 錠を使用）15 mg、24～28 日目は本剤 30 mg を 1 日 1 回反復経口投与（A 群）又は 1 及び 2 日目に本剤 15 mg、3～31 日目までは本剤 30 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、8 日目に CBZ 200 mg を単回経口投与、11～14 日目までは CBZ 200 mg、15～28 日目までは CBZ 400 mg を 1 日 2 回（ただし 28 日目は 1 日 1 回）反復経口投与（B 群）したとき、A 群における本剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間（CBZ による誘導後（A 群 28 日目）/誘導前（B 群 8 日目）投与時）はそれぞれ 0.60 [0.48, 0.76] 及び 0.41 [0.32, 0.51] であり、CBZ の反復投与により低値を示した（なお、本事象については、添付文書の併用注意の項で注意喚起されている）。また、血漿中 CBZ 濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（本剤と CBZ 併用時（B 群 28 日目）/CBZ 単独（A 群 21 日目）投与時）とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.05 [0.93, 1.19] 及び 1.02 [0.90, 1.16] であり、本剤併用による影響を受けなかった。なお、薬力学作用については、併用による影響は認められなかった（参考 5.3.3.4.7）。

8) フェニトイン (PHT)

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 16 例）を対象として、1～17 日目まで PHT 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、11 及び 12 日目に本剤（申請製剤 15 mg 錠を使用）15 mg、13～17 日目は本剤 30 mg を 1 日 1 回反復経口投与（A 群）又は 1 及び 2 日目に本剤 15 mg、3～17 日目に本剤 30 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、8～17 日目まで PHT 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与（B 群）したとき、本剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間（本剤と PHT 併用時（B 群 17 日目）/本剤単独（B 群 7 日目）投与時）はそれぞれ 0.70 [0.65, 0.77] 及び 0.54 [0.47, 0.61] であ

り、PHT 併用により低値を示した（なお、本事象については、併用注意の項で注意喚起されている）。また、血漿中 PHT 濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間（本剤と PHT 併用時（A 群 17 日目）/PHT 単独（A 群 10 日目）投与時）は、それぞれ 0.97 [0.89, 1.06] 及び 0.99 [0.92, 1.07] であり、本剤併用による影響を受けなかった（参考 5.3.3.4.8）。

9) リスペリドン

統合失調症及びうつ病を有する外国人患者（薬物動態評価例数 6 例）を対象として、リスペリドン 1~3 mg を 1~4 週間 1 日 2 回反復経口投与した後、本剤（申請製剤 15 mg 錠を使用）15 mg を 4 日間投与後、本剤 30 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、本剤併用前後により血漿中リスペリドン濃度の平均トラフ濃度に有意な差は認められなかった（参考 5.3.3.4.9）。

10) ワルファリン

外国人健康成人男性 16 例を対象として、1~21 日目にワルファリン（1 及び 2 日目は 15 mg、3~14 日目はプロトロンビン時間が 1.4~2.0 INR になるよう個々に調節し、15 日目以降は 14 日目の投与量に固定）を 1 日 1 回反復経口投与し、15 及び 16 日目に本剤（申請製剤 15 mg 錠を使用）15 mg、17~21 日目に本剤 30 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、本剤の併用によりプロトロンビン時間は、 1.6 ± 0.1 INR から 1.8 ± 0.3 INR へ有意に延長した（なお、本事象については、添付文書の併用注意の項で注意喚起されている）（参考 5.3.4.1.1）。

11) エタノール

外国人健康成人男性（薬物動態解析例数 8 例）を対象として、1~3 及び 8 日目は本剤（旧製剤 15 mg 錠を使用）15 mg、4~7 日目は本剤 30 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、1 及び 8 日目の本剤投与 30 分後にエタノール 60 g を単回経口投与したとき、本剤の血漿中未変化体濃度はエタノールの併用により高くなる傾向が認められた。血漿中エタノール濃度の AUC は、本剤の単回投与併用時では本剤非併用時と類似していたが、本剤反復投与後（投与 8 日目）の併用時では本剤非併用時よりもわずかに低値を示した。また、プラセボ群と比較して本剤単独投与群あるいは本剤及びエタノール併用群において最大眼球移動速度が有意に減少し、この効果は本剤単独投与群よりも本剤及びエタノール併用群でより強く、長時間認められた（なお、本事象については、添付文書の併用注意の項で注意喚起されている）（参考 5.3.4.1.2）。

（4）薬力学試験

1) 睡眠に及ぼす影響

外国人健康成人男性 6 例を対象として、本剤（10 mg カプセルを使用）30 mg 又はプラセボを 21 時に単回経口投与し、本剤の睡眠に及ぼす影響について、脳波を指標として交叉比較法で検討したとき、本剤投与によりステージ 1（入眠期）の時間が有意に減少し、ステージ 3（中等度睡眠期）の時間が有意に増加した（それぞれ $p < 0.01$ 及び $p < 0.05$ 、対応のある t 検定）。また、睡眠時間が有意に増加し（ $p < 0.01$ 、対応のある t 検定）、消灯（23 時 45 分）からステージ 1 及び最初のステージ 2（軽睡眠期）までの時間は有意に短縮し（それぞれ $p < 0.001$ 及び $p < 0.01$ 、対応のある t 検定）、夜間覚醒時間が有意に減少したことから（ $p < 0.01$ 、対応のある t 検定）、本剤は睡眠時間を増やし、深い睡眠を誘発すると考えられている。また、投与翌日の 11 時に行った心理測定検査では本剤投与による影響は認められなかった（参考 5.3.4.1.3）。

2) メラトニン分泌への影響

外国人健康成人 10 例を対象として、本剤（旧製剤 10 mg 錠を使用）30 mg 又はプラセボを 18 時に単回経口投与し、夜間メラトニン分泌に対する影響を交叉比較法にて検討したとき、本剤投与時においてプラセボ投与時と比較して血漿中メラトニン濃度の有意な上昇が認められたが、わずかな上昇であり、臨床的意義はないと考えられている（投与 5、6 及び 7 時間後でそれぞれ $p < 0.03$ 、 $p < 0.01$ 及び $p < 0.02$ 、対応のある t 検定）（参考 5.3.4.1.4）。

< 審査の概略 >

（1）本剤の薬物動態における性差について

機構は、薬物動態の性差を検討した海外臨床試験（参考 5.3.3.3.3: 003-006 試験）では、男性よりも女性において血漿中未変化体濃度が高値を示していることから、本剤の薬物動態に性差が認められた要因について申請者に説明を求めた。

申請者は、003-006 試験（参考 5.3.3.3.3）において、非高齢者では血漿中未変化体濃度が男性よりも女性で高値を示したものの、高齢者で性差はほとんど認められていないこと、アミトリプチリンとの相互作用試験（参考 5.3.3.4.2: 22512 試験）においても血漿中未変化体濃度が男性より女性で高い傾向が認められたが、女性が組み入れられたその他の臨床薬理試験（参考 5.3.3.3.2: 22503 試験、参考 5.3.3.4.3: ■148 試験及び参考 5.3.3.4.4: 22511 試験）では著しい性差は認められていないことを説明した。その上で申請者は、003-006 試験成績（参考 5.3.3.3.3）から、本剤は高齢者で血漿中未変化体濃度が上昇することが示唆されており、性差が認められた非高齢者集団では、組み入れられた症例の年齢（平均値 ± 標準誤差）が男性（ 33 ± 6 歳）よりも女性（ 40 ± 8 歳）で高く、非高齢女性群では 40 歳以上の症例が多く組み入れられ、これらの症例では血漿中未変化体濃度が高値を示していたことから、このことが薬物動態において性差が生じた一因ではないかと考えられること、血清クレアチニン値及び AST（GOT）を指標として腎機能及び肝機能と薬物動態パラメータとの関係を検討したが、性差を説明できる明確な影響は確認できなかったことを説明した。また申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1: 001 試験、5.3.5.1.2: 9902 試験、5.3.5.2.1: 002 試験）では、体重増加が女性で多く認められる等、いくつかの有害事象の発現に性差が認められたが（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、< 審査の概略 >（5）本剤の安全性について」の項参照）、ほとんどの有害事象について性差は認められておらず、全体の有害事象発現率にも大きな性差は認められなかったことを説明した。

機構は、003-006 試験（参考 5.3.3.3.3）において、非高齢者の薬物動態に性差が認められた要因については明確になっておらず、認められた差異の臨床的意義については、臨床試験における安全性等を踏まえて判断する必要があると考える（「(iii) 有効性及び安全性成績の概要、< 審査の概略 >（5）本剤の安全性について」の項参照）。なお、性差及び年齢が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査等においてさらに検討する必要があると考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

有効性及び安全性に関する評価資料として、うつ病患者を対象とした国内臨床試験 3 試験（5.3.5.1.1: 001 試験、5.3.5.1.2: 9902 試験及び 5.3.5.2.1: 002 試験）の成績が、安全性に関する評価資料として日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1.2: 22525 試験）の成績が提出された。また、

参考資料として、国内第 I 相試験（参考 5.3.3.1.1）及び海外で実施された臨床試験成績が提出された。
なお、以下の臨床試験では、全て申請製剤が使用されている。

（1）日本人と外国人の反復漸増投与比較試験（5.3.3.1.2: 22525 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）

日本人及び外国人健康成人男性（目標症例数：各人種 14 例）を対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された（薬物動態は、「（ii）臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 15 mg（1～9 日目）、30 mg（10～18 日目）及び 45 mg（19～27 日目）又はプラセボを 1 日 1 回夜（21 時頃）に経口投与すると設定された。

総投与症例数は、日本人 11 例（本剤群 9 例、プラセボ群 2 例）、外国人 15 例（本剤群 13 例¹⁵⁾、プラセボ群 2 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、日本人では本剤群の 15 mg 投与時 100 %（9/9 例）、30 mg 投与時 66.7 %（6/9 例）、45 mg 投与時 44.4 %（4/9 例）又はプラセボ群 50.0 %（1/2 例）であった。また、外国人では本剤群の 15 mg 投与時 69.2 %（9/13 例）、30 mg 投与時 61.5 %（8/13 例）、45 mg 投与時 53.8 %（7/13 例）又はプラセボ群 100.0 %（2/2 例）であった。なお、死亡及び重篤な有害事象は日本人及び外国人ともに認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、日本人では本剤群の 15 mg 投与時 100.0 %（9/9 例）、30 mg 投与時 55.6 %（5/9 例）、45 mg 投与時 33.3 %（3/9 例）、プラセボ群 50.0 %（1/2 例）、外国人では本剤群の 15 mg 投与時 69.2 %（9/13 例）、30 mg 投与時 46.2 %（6/13 例）及び 45 mg 投与時 46.2 %（6/13 例）、プラセボ群 100.0 %（2/2 例）に認められ、主な事象は疲労（日本人：本剤群 [15 mg 投与時 8 例、30 mg 投与時 2 例及び 45 mg 投与時 2 例]、プラセボ群 1 例、外国人：本剤群 [15 mg 投与時 6 例、30 mg 投与時 3 例及び 45 mg 投与時 2 例]、プラセボ群 1 例）、頭痛（日本人：本剤群 [15 mg 投与時 1 例、30 mg 投与時 1 例及び 45 mg 投与時 1 例]、プラセボ群 0 例、外国人：本剤群 [15 mg 投与時 2 例、30 mg 投与時 2 例及び 45 mg 投与時 3 例]、プラセボ群 2 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数）については、一過性の血圧低下又は上昇が認められたが、日本人及び外国人とも試験期間を通じて変化は認められなかった。体重及び心電図については、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人及び外国人健康成人男性に本剤 15～45 mg を 1 日 1 回 9 日間ごとに漸増し、27 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）フルボキサミン対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902 試験<2000 年 10 月～2002 年 2 月>）

DSM-IV により大うつ病性障害と診断された患者（目標症例数各群 100 例、合計 200 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、フルボキサミン（FLV）対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

¹⁵⁾ 1 例において、被験者の都合により 45 mg 投与 1 日目（20 日目）に試験を中止した。

用法・用量は、前治療として併用禁止薬の投与又は併用禁止療法が実施されている場合には2週～3ヶ月間の休薬期間¹⁶⁾の後、ダブルダミー法により、本剤群は開始用量15 mg、中間用量30 mg、最大用量45 mgを1日1回夜(21時頃)経口投与、FLV群は開始用量50 mg、中間用量100 mg、最大用量150 mgを1日2回朝及び夜(21時頃)に分割経口投与することとし、有効性が十分ではなく(HAM-D総スコア(17項目)がベースラインから20%以上減少)忍容性に問題がない場合は、1週間ごとに漸増、忍容性に問題がある場合は、開始用量までの範囲で減量が可能、投与期間は6週間と設定された。

総投与症例数203例(本剤群101例、FLV群102例)のうち、原資料紛失によりGCP不適合と判定された9例を除く194例(本剤群96例、FLV群98例)が安全性解析対象であり、主要評価項目の欠測例1例を除く193例(本剤群95例、FLV群98例)がITT(Intent-to-Treat)集団であり、有効性解析対象であった。

ITTにおける最終評価時の本剤群及びFLV群の1日投与量(平均値±標準偏差)はそれぞれ23.7±10.8 mg及び92.9±40.6 mgであり、最終評価時の投与量分布は、本剤群で15 mg 55.8%(53/95例)、30 mg 30.5%(29/95例)、45 mg 13.7%(13/95例)であり、FLV群で50 mg 40.8%(40/98例)、100 mg 32.7%(32/98例)、150 mg 26.5%(26/98例)であった。

主要評価項目であるITTでの最終評価時におけるベースラインからのHAM-D合計スコア(17項目)の変化量(平均値±標準偏差)は、本剤群で-13.8±7.3、FLV群で-11.7±8.1であり、変化量の差(最小二乗平均値)とその95%信頼区間は、-2.20[-4.35, -0.04]であった(p=0.046、投与群及び地域を固定効果とした分散分析¹⁷⁾)。

各評価時期におけるベースラインからのHAM-D合計スコア(17項目)の経時推移は下図のとおりであった。

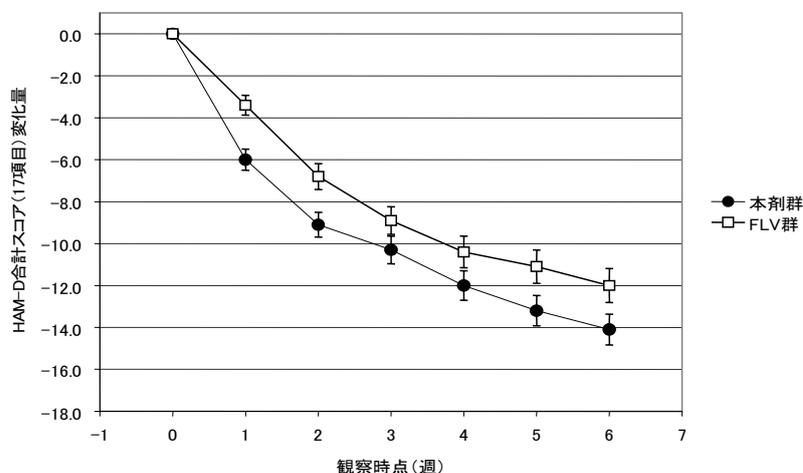


図 HAM-D合計スコア(17項目)変化量の推移(平均値±標準誤差、ITT、LOCF)

¹⁶⁾ 電気痙攣療法、神経遮断薬(デポ製剤)及び他の治験薬を使用していた場合は3ヶ月、モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤及びリチウムを使用していた場合は3週間、その他の向精神薬(催眠鎮静剤・抗不安剤、抗てんかん薬、興奮剤・覚醒剤、抗パーキンソン剤、精神神経用剤及びその他の中枢神経用剤)を使用していた場合は2週間の休薬期間が設定された。

¹⁷⁾ 本試験の主要目的は、本試験(5.3.5.1.2: 9902試験)と海外臨床試験(参考5.3.5.1.27: 22532試験)の成績を併合し、フルボキサミンに対する本剤の非劣性を検証することであった。2試験をそれぞれ独立した試験成績として評価した経緯、本試験成績の評価については、「(2)本剤の有効性について、1)FLV対照比較試験(5.3.5.1.2: 9902試験)における本剤の有効性評価について」の項参照。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 80.2 %（77/96 例）、FLV 群 77.6 %（76/98 例）で認められた。死亡例は認められなかったが、その他の重篤な有害事象が、本剤群 1 例（腸管虚血）、FLV 群 1 例（自殺念慮）に認められ、いずれも因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 78.1 %（75/96 例）、FLV 群 68.4 %（67/98 例）に認められ、主な事象は傾眠（本剤群 42 例、FLV 群 21 例）、口渇（本剤群 20 例、FLV 群 14 例）、倦怠感（本剤群 13 例、FLV 群 3 例）、便秘（本剤群 12 例、FLV 群 14 例）、悪心（本剤群 2 例、FLV 群 12 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体重）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、本剤 15～45 mg の有効性は FLV 50～150 mg と比較して、少なくとも同等であり、安全性についても特に問題はないと考えられることを説明した。

（3）プラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験＜2004 年 11 月～2005 年 12 月＞）

DSM-IV により大うつ病性障害と診断された患者（目標症例数各群 60 例、合計 240 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、併用禁止薬が前治療として使用されている場合には 2 週間の休薬期間¹⁸⁾の後、本剤 15、30、45 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、就寝前に経口投与し（開始用量は 15 mg とし、15 mg 群は同量を継続、30 及び 45 mg 群は投与開始 1 週後に 30 mg へ増量し、30 mg 群は同量を継続、45 mg 群は投与開始 2 週後に 45 mg まで増量し、以後は同量を継続）、投与期間は 6 週間と設定された。

総投与症例数 280 例（15 mg 群 69 例、30 mg 群 70 例、45 mg 群 71 例及びプラセボ群 70 例）全例が安全性解析対象であり、対象外疾患 1 例及び有効性評価欠測 9 例を除外した 270 例（15 mg 群 65 例、30 mg 群 66 例、45 mg 群 69 例及びプラセボ群 70 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¹⁹⁾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-D 合計スコア（17 項目）の変化量（平均値 ± 標準偏差）は下表のとおりであり、プラセボ群に対して 30 mg 群では統計学的に有意な減少が認められた（ $p = 0.0065$ 、投与群を固定効果、投与開始時の HAM-D 合計スコア（17 項目）を共変量とした共分散分析）。また、本剤各投与群及びプラセボ群における用量反応関係について、15 mg 群から効果ありと判定された。

表 最終評価時における HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量（FAS、LOCF）

投与群	例数	HAM-D 合計スコア（17 項目）			プラセボ群との差		p 値 ^{a)}
		ベースライン	最終評価時	変化量	差	95 %信頼区間	
プラセボ群	70	22.5 ± 3.6	12.1 ± 8.1	-10.4 ± 7.5	-	-	-
15 mg 群	65	23.2 ± 4.5	9.9 ± 7.7	-13.3 ± 6.8	-2.8	[-5.3, -0.4]	
30 mg 群	66	22.5 ± 3.3	8.8 ± 6.6	-13.8 ± 6.9	-3.4	[-5.8, -1.0]	0.0065
45 mg 群	69	22.1 ± 3.2	10.2 ± 7.8	-11.9 ± 7.6	-1.6	[-4.2, 0.9]	

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を固定効果、投与開始時の HAM-D 合計スコア（17 項目）を共変量とした共分散分析

¹⁸⁾ モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤及び気分安定薬（炭酸リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン）を使用している場合は 2 週間の休薬期間が設定された。

¹⁹⁾ 主要解析計画として、プラセボ群と本剤 30 mg 群の群間比較を実施し、群間差が認められた場合、用量反応関係について、最大対比法を用いて検討することと計画された。

表 最大対比法による用量反応関係

用量反応パターン	対比係数	F 値	p 値
15 mg 群から効果あり	3 -1 -1 -1	6.79	0.0097
30 mg 群から効果あり	1 1 -1 -1	1.74	0.1878
直線関係	3 1 -1 -3	2.13	0.1454
30 mg 群のみ効果あり	1 1 -3 1	3.56	0.0602
45 mg 群のみ効果なし*	1 -1 -1 1	6.47	0.0115

* 開鍵後に設定された対比係数

各評価時期におけるベースラインからの HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量の推移は下図のとおりであった。

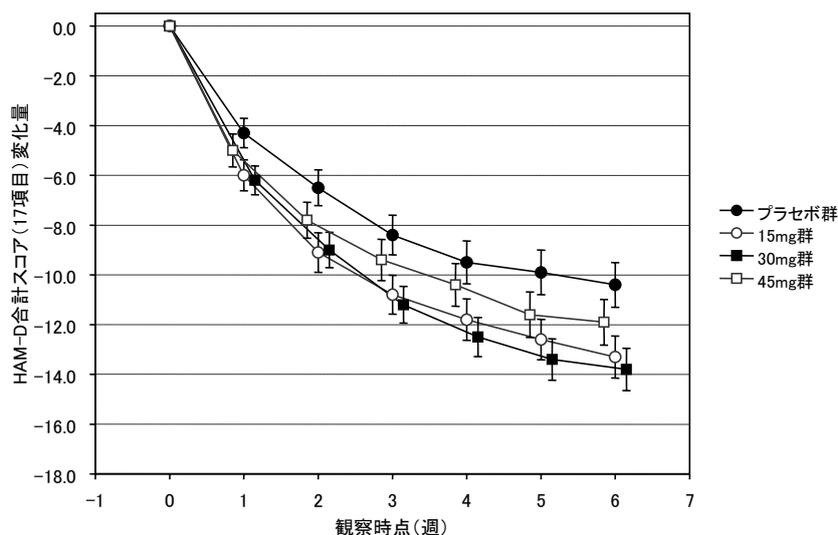


図 HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量の推移図（平均値 ± 標準誤差、FAS、LOCF）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 81.4 %（57/70 例）、15 mg 群 91.3 %（63/69 例）、30 mg 群 88.6 %（62/70 例）、45 mg 群 87.3 %（62/71 例）で認められた。死亡例は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（顔面痙攣）、15 mg 群 1 例（ALT（GPT）増加及び AST（GOT）増加）が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 67.1 %（47/70 例）、15 mg 群 85.5 %（59/69 例）、30 mg 群 80.0 %（56/70 例）及び 45 mg 群 80.3 %（57/71 例）で認められ、主な事象は傾眠（プラセボ群 21 例、15 mg 群 31 例、30 mg 群 38 例及び 45 mg 群 30 例）、口渇（プラセボ群 10 例、15 mg 群 13 例、30 mg 群 11 例及び 45 mg 群 18 例）、倦怠感（プラセボ群 1 例、15 mg 群 11 例、30 mg 群 10 例及び 45 mg 群 9 例）、ALT（GPT）増加（プラセボ群 1 例、15 mg 群 8 例、30 mg 群 12 例及び 45 mg 群 7 例）、便秘（プラセボ群 3 例、15 mg 群 5 例、30 mg 群 10 例及び 45 mg 群 11 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数）について、臨床上問題となる変動は認められなかった。また、体重については、本剤投与群で投与前と比較して増加が認められた。

心電図については、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、うつ病患者において、プラセボに対する本剤 30 mg の優越性が検証され、本剤 45 mg までの安全性にも問題がないと考えられることを説明した。

（4）長期継続投与試験（5.3.5.2.1: 002 試験<2004 年 12 月～2006 年 12 月>）

プラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1：001 試験）を完了し、治験終了（投与 6 週）時に、有効性（CGI <Clinical Global Impression>）が「やや良くなった」以上と評価）及び安全性上問題がないと考えられた患者を対象（目標症例数 70 例）に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 15 mg（1 日 1 回就寝前投与）を開始用量とし、2 週目以降は患者の状態に応じて適宜増減可能（ただし、1 回の増量幅は 15 mg）、最大用量は 45 mg と設定され、投与期間は 52 週間と設定された。

総投与症例数 109 例全例が安全性解析対象であり、HAM-D（17 項目）未評価 2 例を除外した 107 例が FAS であり、有効性解析対象であった。

FAS における最終評価時の本剤の 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は 29.2 ± 12.5 mg であり、最終評価時の投与量分布は、15 mg で 37.4 %（40/107 例）、30 mg で 30.8 %（33/107 例）及び 45 mg で 31.8 %（34/107 例）であった。

有効性評価項目の HAM-D 合計スコア（17 項目）の推移は下表及び下図のとおりであり、本試験開始時で 10.2 ± 6.5（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、最終評価時で 6.5 ± 7.7（LOCF）であった。

表 HAM-D（17 項目）合計スコアの変化量（FAS、OC）

時期（評価例数）	合計スコア	変化量
投与開始前（107）	10.2 ± 6.5	
投与 12 週（97）	5.7 ± 4.9	-3.9 ± 5.6
投与 24 週（83）	4.1 ± 4.1	-5.2 ± 5.2
投与 52 週（71）	4.0 ± 5.2	-5.5 ± 6.4

平均値 ± 標準偏差

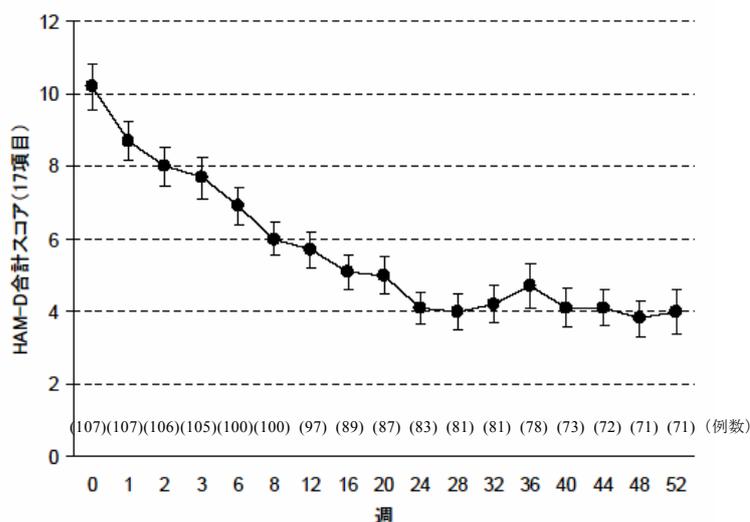


図 HAM-D（17 項目）合計スコアの推移（平均値 ± 標準誤差、FAS、OC）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 95.4 %（104/109 例）で認められた。死亡例は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は、3 例（足骨折、ALT（GPT）増加・AST（GOT）増加、交通事故各 1 例）が認められ、足骨折の 1 例は因果関係が否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 79.8 %（87/109 例）で認められた。主な事象は、傾眠 46 例、口渇 18 例、体重増加 15 例、倦怠感 11 例、γ-GTP 増加 10 例、ALT（GPT）増加 9 例、便秘 7 例等であった。

バイタルサイン（血圧、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。体重については、52週間投与完了例（71例）では投与開始前と比較して、最終評価時で 1.1 ± 3.6 kg の増加が認められた。

以上より申請者は、本剤 15～45 mg の長期投与における有効性及び安全性に特に問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

（1）本剤の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、本剤はノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬（Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant: NaSSA）に分類される薬剤であり、三環系抗うつ薬（Tricyclic antidepressant: TCA）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor: SNRI）及びドパミン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬²⁰⁾（Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor: NDRI）とは異なる作用機序を有すること（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験の概要、<審査の概略>（1）本薬の作用機序について」の項参照）を説明し、TCA については、有効性は高いものの、抗コリン作用や心血管系の副作用が多く、過量投与時の致死的な毒性が治療上の大きな問題と考えられており（稲田俊也編集、*精神疾患の薬物治療ガイド*、星和書店、39-55、2008、木村裕治ら、*最新精神医学*、13: 413-419、2008、野村健介ら、*臨床精神薬理*、8: 1687-1695、2005、Blackburn T et al, *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, Chapter 6.03: 45-83, 2007、Rosenzweig-Lipson S et al, *Pharmacol Ther*, 113: 134-153, 2007）、現在では SSRI が軽症及び中等症のうつ病に対する第1選択薬として位置付けられていること（本橋伸高編、*気分障害の薬物治療アルゴリズム*、じほう、2003）、しかしながら、投与初期の嘔気や嘔吐等の消化器症状、睡眠障害や不安の増悪、性機能障害や服薬中止時の離脱症状等の臨床上的問題も報告されており（Sadock BJ and Sadock VA editors, *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, 8th edition*, Lippincott Williams & Wilkins, 2890, 2004、渡辺昌祐、*SSRI のすべて*、ライフ・サイエンス、2003）、抗うつ薬の効果発現が遅いことも重要な課題となっていること（中村純、*臨床精神薬理*、11: 1741-1747, 2008）を説明した。その上で申請者は、国内臨床試験及び海外臨床試験（参考5.3.5.1.26: 003-901試験、参考5.3.5.1.27: 22532試験、参考5.3.5.1.28: E-1559試験、参考5.3.5.1.29: E-1569試験）の併合解析結果から、本剤の有効性は SSRI と同程度で、効果発現については SSRI よりも早いことが示唆されていること、安全性に関しては、SSRI と比較して倦怠感、傾眠等の鎮静関連の有害事象及び体重増加等の有害事象が多かったものの、特に臨床問題となるものではなく、悪心、下痢等の消化器症状については SSRI よりも少ない傾向が認められていること（「（5）本剤の安全性について」の項参照）を説明し、本剤は海外治療アルゴリズムにおいても SSRI、SNRI 等と同様に第1選択薬として位置付けられていること（Suehs BT et al, *Texas medication algorithm project procedural manual: major depressive disorder algorithms*, The Texas Department of State Health Service, 2008）から、本邦においても同様の臨床的位置付けになると考えられると説明した。

²⁰⁾ NDRI としてプロピオンがあるが、国内未承認である。

機構は、本剤は新規の作用機序を有しており、国内プラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験）においてプラセボに対する本剤 30 mg の優越性が検証されていることから、本邦のうつ病治療において、新たな選択肢を提供するものとする。

（2）本剤の有効性について

1）FLV 対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902 試験）における本剤の有効性評価について

機構は、FLV 対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902 試験）の試験計画を説明した上で、本剤と FLV の有効性について比較し、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、FLV 対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902 試験）は、海外 22532 試験（参考 5.3.5.1.27）と同一の治験実施計画により実施され、当初の計画では、これら 2 つの試験成績を併合した集団を解析対象集団とし、主要評価項目である HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量に関する非劣性限界値を $\Delta=2.0$ として、本剤の FLV に対する非劣性を検証することが主要目的であったが、国内 FLV 対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902 試験）成績及び海外 22532 試験（参考 5.3.5.1.27）成績について、治療群と民族を因子とした交互作用を分散分析で検討した結果、ITT 解析では有意な交互作用が認められなかったものの（ $p=0.075$ ）、PPS（Per Protocol Set）解析においては、下表のように、統計学的に有意な交互作用（ $p=0.011$ ）が認められたことを説明した。

表 国内 9902 試験及び海外 22532 試験における HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量

		投与群	例数	変化量	交互作用		
					推定値	両側 95% 信頼区間	p 値
ITT	9902 試験	FLV 群	98	-11.71 ± 0.77	-2.73	[-5.73, 0.28]	0.075
		本剤群	95	-13.77 ± 0.78			
	22532 試験	FLV 群	104	-15.06 ± 0.75			
		本剤群	101	-14.39 ± 0.76			
PPS	9902 試験	FLV 群	88	-13.00 ± 0.77	-4.28	[-7.55, -1.01]	0.011
		本剤群	79	-15.62 ± 0.82			
	22532 試験	FLV 群	79	-14.94 ± 0.82			
		本剤群	64	-13.28 ± 0.91			

最小二乗平均値 ± 標準誤差

その上で申請者は、国内で実施した FLV 対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902 試験）での最終評価時における HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤群で -13.8 ± 7.3 、FLV 群で -11.7 ± 8.1 であり、変化量の差（最小二乗平均値）とその 95% 信頼区間は、 $-2.20 [-4.35, -0.04]$ であったことから、日本人集団においては、本剤 15~45mg の有効性は FLV 50~150 mg と少なくとも同等であることが示唆されたと考えていることを説明した。

機構は、国内 FLV 対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902 試験）及び海外 22532 試験（参考 5.3.5.1.27）において、PPS では統計学的に有意な交互作用が認められ、ITT では交互作用が認められなかったことから、これら 2 つの試験を併合して解析した結果については評価困難であるとするが、国内 FLV 対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902 試験）での最終評価時における HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量から、日本人においては、本剤の有効性は FLV と同等であることが示唆されたとする申請者の見解について、特に大きな問題はないと考える。また、国内 FLV 対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902 試験）実施後に国内で実施されたプラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験）の成績も踏まえると、本剤の有効性については示されているものとする。

2）本剤の有効性評価に影響を及ぼす要因について

機構は、本剤の有効性評価に影響を及ぼす患者背景について申請者に説明を求めた。

申請者は、プラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験）での最終評価時における HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量について、患者背景によるサブグループ解析結果は下表のとおりであり、サブグループによっては症例数が少ないため、明確に結論付けることは困難であるが、各患者背景（性別、年齢、体重、ベースラインの HAM-D 合計スコア（17 項目）及び DSM 診断名）が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられることを説明した。

表 患者背景による最終評価時における HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量（001 試験、FAS）

		プラセボ群	本剤群		
			15 mg 群	30 mg 群	45 mg 群
性別	男性	-9.5 ± 7.8 (39)	-14.0 ± 4.8 (30)	-12.4 ± 6.8 (34)	-10.2 ± 7.2 (32)
	女性	-11.5 ± 7.0 (31)	-12.8 ± 8.2 (35)	-15.3 ± 6.7 (32)	-13.4 ± 7.8 (37)
年齢（歳）	65 歳未満	-10.5 ± 7.3 (67)	-13.5 ± 6.8 (64)	-13.8 ± 6.9 (64)	-12.4 ± 7.6 (65)
	65 歳以上	-8.3 ± 12.5 (3)	-3.0 (1)	-11.5 (2)	-5.0 ± 4.7 (4)
体重 ^{a)} (kg)	58.15 kg 以下	-10.4 ± 8.3 (36)	-13.5 ± 7.1 (35)	-13.8 ± 7.4 (28)	-12.1 ± 7.6 (36)
	58.15 kg 超	-10.4 ± 6.6 (34)	-13.2 ± 6.6 (30)	-13.7 ± 6.6 (38)	-11.7 ± 7.8 (33)
ベースライン HAM-D 合計スコア ^{b)}	22 点以下	-9.9 ± 5.3 (37)	-12.4 ± 5.0 (35)	-13.1 ± 6.1 (38)	-11.2 ± 7.3 (40)
	22 点超	-10.9 ± 9.4 (33)	-14.4 ± 8.4 (30)	-14.8 ± 7.8 (28)	-12.9 ± 8.0 (29)
DSM 診断名	単一エピソード	-9.7 ± 7.6 (45)	-13.2 ± 6.8 (47)	-14.3 ± 6.2 (43)	-11.7 ± 7.6 (45)
	反復性	-11.6 ± 7.2 (25)	-13.7 ± 7.1 (18)	-12.9 ± 8.0 (23)	-12.3 ± 7.7 (24)

平均値 ± 標準偏差（例数）

a) 中央値（58.15 kg）により層別

b) 中央値（22 点）により層別

機構は、検討された患者背景について、年齢については高齢者の評価例数が少なく、本剤の有効性評価に及ぼす影響は明確にはなっていないが、申請者が実施した患者背景による最終評価時における HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量に特に大きな差は認められず、これらの要因が有効性評価に及ぼす影響は大きなものではないと考える。

（3）前治療抗うつ薬及び併用向精神薬が有効性評価に及ぼした影響について

機構は、国内 2 試験（5.3.5.1.1: 001 試験及び 5.3.5.1.2: 9902 試験）の成績から、前治療の抗うつ薬が有効性評価に及ぼした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 2 試験（5.3.5.1.1: 001 試験及び 5.3.5.1.2: 9902 試験）において、最終評価時の HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量における前治療抗うつ薬の有無別の結果は下表のとおりであり、いずれの試験においても前治療の抗うつ薬なしの群で変化量が大きい傾向が認められたが、前治療抗うつ薬の有無と投与群には統計学的に有意な交互作用は認められなかったことを説明した（001 試験: $p = 0.2402$ 、9902 試験: $p = 0.9395$ ）。

表 前治療抗うつ薬有無別の最終評価時における HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量（001 試験: FAS、9902 試験: ITT）

	投与群	前治療抗うつ薬なし ^{a)}		前治療抗うつ薬あり ^{a)}		交互作用 ^{b)}
		例数	変化量	例数	変化量	
001 試験	プラセボ群	57	-11.1 ± 7.8	13	-7.5 ± 5.0	$p = 0.2402$
	15 mg 群	54	-14.1 ± 5.9	11	-9.6 ± 9.6	
	30 mg 群	54	-14.4 ± 6.2	12	-11.1 ± 9.3	
	45 mg 群	56	-13.4 ± 6.3	13	-5.4 ± 9.3	
9902 試験	本剤群	89	-14.0 ± 7.3	6	-9.7 ± 8.1	$p = 0.9395$
	FLV 群	89	-12.2 ± 8.1	9	-6.6 ± 5.7	

平均値 ± 標準偏差

a) 治験薬投与開始前 30 日以内に使用した抗うつ薬

b) 001 試験: 投与群と前治療薬有無を固定効果、投与開始前の HAM-D 合計スコア（17 項目）を共変量とした共分散分析モデルを用いた投与群と前治療薬有無の交互作用

9902 試験: 投与群、地域と前治療薬有無を固定効果とした分散分析モデルを用いた投与群と前治療薬有無の交互作用

機構は、国内 2 試験（5.3.5.1.1: 001 試験及び 5.3.5.1.2: 9902 試験）の成績から、併用された向精神薬²¹⁾が有効性評価に及ぼした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 2 試験（5.3.5.1.1: 001 試験及び 5.3.5.1.2: 9902 試験）において、最終評価時の HAM-D 合計スコア（17 項目）における向精神薬の併用の有無別の結果は下表のとおりであり、いずれの試験においても向精神薬の併用薬なしの群で変化量が大きい傾向が認められたが、向精神薬の併用の有無と投与群には統計学的に有意な交互作用は認められなかったことを説明した（001 試験: $p = 0.3864$ 、9902 試験: $p = 0.1265$ ）。

表 向精神薬の併用有無別の最終評価時における HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量（001 試験: FAS、9902 試験: ITT）

	投与群	向精神薬の併用なし		向精神薬の併用あり		交互作用 ^{a)}
		例数	変化量	例数	変化量	
001 試験	プラセボ群	45	-10.8 ± 7.8	25	-9.7 ± 7.0	$p = 0.3864$
	15 mg 群	47	-13.8 ± 6.2	18	-12.2 ± 8.3	
	30 mg 群	46	-15.1 ± 6.2	20	-10.8 ± 7.6	
	45 mg 群	47	-13.7 ± 7.2	22	-8.1 ± 7.3	
9902 試験	本剤群	62	-14.6 ± 6.9	33	-12.1 ± 8.0	$p = 0.1265$
	FLV 群	65	-13.8 ± 7.3	33	-7.6 ± 8.1	

平均値 ± 標準偏差

a) 001 試験: 投与群と併用薬有無を固定効果、投与開始前の HAM-D 合計スコア（17 項目）を共変量とした共分散分析モデルを用いた投与群と併用薬有無の交互作用

9902 試験: 投与群、地域と併用薬有無を固定効果とした分散分析モデルを用いた投与群と併用薬有無の交互作用

機構は、前治療の抗うつ薬又は併用向精神薬を用いていた症例は少数であることから、これらの薬剤の影響について結論付けることは困難であるが、前治療抗うつ薬又は併用向精神薬の有無のそれぞれの割合は、各試験の群間で大きく異なっておらず、001 試験での本剤群における HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量が用量間で異なる傾向も認められていないことから、前治療抗うつ薬及び併用向精神薬が本剤の有効性評価に及ぼした影響は大きなものではないと考える。

（4）本剤の用法・用量について

機構は、本剤の開始用量及び維持用量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、海外での用法・用量を参考として任意漸増により実施された FLV 対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902 試験）で本剤の開始用量を 15 mg として実施したところ、忍容性が良好であったこと、固定用量により実施されたプラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験）においても本剤の開始用量を 15 mg と設定して実施したところ、忍容性も良好であったことから、本邦での開始用量についても 15 mg と設定したことを説明した。また申請者は、プラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験）での最終評価時における HAM-D 合計スコア（17 項目）のプラセボ群との差（共分散分析モデルを用いた最小二乗平均値）は、15 mg 群で-2.8、30 mg 群で-3.4 であり、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められており（それぞれ $p = 0.0243$ 、 $p = 0.0065$ 、投与群を固定効果、投与開始時の HAM-D 合計スコア（17 項目）を共変量とした共分散分析）、任意漸増法で実施された長期投与試験（5.3.5.2.1: 002 試験）では、最終評価時の投与量分布及び投与終了（中止）時の HAM-D 合計スコア（17 項目）、HAM-D

²¹⁾ 001 試験（5.3.5.1.1）においては、向精神薬として超短時間型催眠鎮静剤の併用可能と設定され、トリアゾラム、酒石酸ゾルピデム、ゾピクロンが使用された。

9902 試験（5.3.5.1.2）においては、以下が併用可能な向精神薬として設定された。

- ・ ベースラインの 14 日前から用量変更がないベンゾジアゼピン系薬剤（治験期間中は投与量を変更しない）
- ・ 睡眠障害や不安症状の治療を目的としたロラゼパム（最大用量 2 mg/日）の緊急使用

寛解率²²⁾ 及び CGI 改善率²³⁾ は下表のとおりであり、多くの症例において本剤 15 又は 30 mg で有効性が示されたことから、本剤の維持用量を 15 及び 30 mg と設定したことを説明した。

表 最終投与量別の用量分布及び有効性 (002 試験、FAS、107 例)

	15 mg	30 mg	45 mg
最終投与量分布	37.4 % (40 例)	30.8 % (33 例)	31.8 % (34 例)
HAM-D 合計スコア (17 項目)	3.0 ± 3.9 (40 例)	6.2 ± 6.4 (33 例)	11.0 ± 9.7 (34 例)
HAM-D 寛解率	90.0 % (36/40 例)	72.7 % (24/33 例)	44.1 % (15/34 例)
CGI 改善率	62.5 % (25/40 例)	57.6 % (19/33 例)	44.1 % (15/34 例)

機構は、本剤の用量反応性について申請者に説明を求めた。

申請者は、プラセボ対照用量検討試験 (5.3.5.1.1: 001 試験) における最終評価時の HAM-D 合計スコア (17 項目) の変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、プラセボ群-10.4 ± 7.5、15 mg 群-13.3 ± 6.8、30 mg 群-13.8 ± 6.9、45 mg 群-11.9 ± 7.6 であり、15 mg 群及び 30 mg 群ではプラセボ群と比較して HAM-D 合計スコア (17 項目) は有意に減少したが (それぞれ $p=0.0243$ 及び $p=0.0065$)、45 mg 群では統計学的な有意差は認められなかったこと ($p=0.2028$)、また本剤の用量反応関係について最大対比法により検討した結果、用量反応パターンとしては「15 mg 群から効果あり」(対比係数 3, -1, -1, -1) 及び「45 mg 群は効果なし」(対比係数 1, -1, -1, 1) がいずれも統計学的に有意な差が認められており (それぞれ $p=0.0097$ 及び $p=0.0115$)、最大対比法のみでは用量反応関係を評価することは困難であったことを説明した。

機構は、プラセボ対照用量検討試験 (5.3.5.1.1: 001 試験) での最終評価時における HAM-D 合計スコア (17 項目) の変化量について、プラセボ群と比較して本剤 45 mg 群で統計学的な有意差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、プラセボ対照用量検討試験 (5.3.5.1.1: 001 試験) の本剤投与群で投与開始後 1 週間までの 1 日用量は、全ての群において 15 mg であったが、この期間における HAM-D 合計スコア (17 項目) の変化量は、15 mg 群-6.0 ± 5.0、30 mg 群-6.2 ± 4.7、45 mg 群-5.0 ± 5.5 と 45 mg 群における変化量が小さく、本剤各群の投与終了 (中止) 時期と HAM-D 合計スコア (17 項目) の変化量の関係は下図のとおりであり、本剤 45 mg 群において投与期間が 7 日以内の症例で HAM-D 合計スコア (17 項目) の増加例が多く分布していたことが、LOCF での 45 mg 群の有効性評価に影響を及ぼしたものと考えたことを説明した。

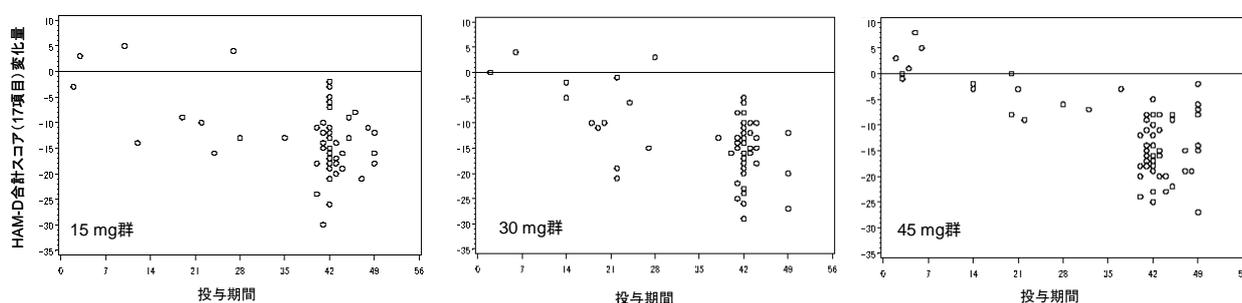


図 投与終了 (中止) 時期と HAM-D 合計スコア (17 項目) の変化量

²²⁾ 投与終了 (中止) 時の HAM-D 合計スコア (17 項目) が 7 以下となった患者の割合。

²³⁾ 投与終了 (中止) 時の CGI が「非常に良くなった」「良くなった」と評価された患者の割合。

また申請者は、早期中止例（投与期間 7 日以下）13 例の内訳は、効果不十分に関係した中止²⁴⁾ が 7 例（プラセボ群 1 例、30 mg 群 1 例、45 mg 群 5 例）、有害事象に関連した中止²⁵⁾ が 5 例（プラセボ群 1 例、15 mg 群 2 例、30 mg 群 1 例、45 mg 群 1 例）、その他が 1 例（プラセボ群、飲酒中止困難による中止）であり、45 mg 群において効果不十分に関係した中止が多かった以外は、各群の中止理由に大きな差異はなく、各群の早期中止例の患者背景とも差異がないことから、早期中止例が有効性評価に影響したのは偶発的な問題と考えられることを説明した。その上で申請者は、早期中止例を除外した各投与群における HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量の推移は下表のとおりで、最終評価時における変化量は各用量群で同程度であり、本剤群ではプラセボ群に対し統計学的に有意な減少が認められたことを説明し（15、30 及び 45 mg 群でそれぞれ $p = 0.0220$ 、 $p = 0.0044$ 及び $p = 0.0269$ ）、プラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験）において、45 mg 群で 15 mg 群及び 30 mg 群と比較して HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量が小さかった要因として、早期中止例が影響したと考えられ、本剤の反応性は 15、30 及び 45 mg 群とも同程度と考えられることを説明した。

表 早期中止例（13 例）を除外した各評価時期における HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量（001 試験、LOCF）

	プラセボ群 (67 例)	15 mg 群 (63 例)		30 mg 群 (64 例)		45 mg 群 (63 例)	
	変化量	変化量	差と 95 % 信頼区間 ^{a)}	変化量	差と 95 % 信頼区間 ^{a)}	変化量	差と 95 % 信頼区間 ^{a)}
1 週後	-4.4 ± 5.0	-6.2 ± 4.9	-1.5 [-3.1, 0.2]	-6.4 ± 4.5	-1.9 [-3.5, -0.3]	-5.8 ± 5.1	-1.4 [-3.2, 0.3]
2 週後	-6.7 ± 6.0	-9.4 ± 6.2	-2.4 [-4.5, -0.3]	-9.4 ± 5.6	-2.6 [-4.6, -0.6]	-8.7 ± 5.2	-2.1 [-4.0, -0.1]
3 週後	-8.6 ± 6.7	-11.1 ± 6.1	-2.3 [-4.5, -0.0]	-11.6 ± 5.6	-2.9 [-5.0, -0.8]	-10.6 ± 5.9	-2.0 [-4.2, 0.2]
4 週後	-9.8 ± 7.2	-12.2 ± 6.5	-2.1 [-4.5, 0.2]	-13.0 ± 6.0	-3.1 [-5.3, -0.8]	-11.7 ± 6.1	-1.9 [-4.2, 0.4]
5 週後	-10.2 ± 7.5	-13.0 ± 6.2	-2.6 [-5.0, -0.2]	-13.9 ± 6.3	-3.6 [-5.9, -1.2]	-12.9 ± 6.4	-2.8 [-5.2, -0.4]
6 週後 (最終評価時)	-10.7 ± 7.4	-13.8 ± 6.5	-2.8 [-5.3, -0.4]	-14.3 ± 6.4	-3.5 [-5.8, -1.1]	-13.3 ± 6.3	-2.7 [-5.1, -0.3]

平均値 ± 標準偏差

a) プラセボ群との差: 投与群を固定効果、投与開始前の HAM-D 合計スコア（17 項目）を共変量とした共分散分析モデルを用いたプラセボに対する最小二乗平均値の差

機構は、本剤 30 mg から 45 mg への増量効果について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、長期投与試験（5.3.5.2.1: 002 試験）における 52 週投与完了例（72 例）のうち、投与期間中に本剤 45 mg に増量された 33 例について、増量直前及び最終評価時の CGI を比較した結果は下表のとおりであり、45 mg への増量により CGI が改善した割合は 78.8 %（26/33 例）、不変であった割合は 15.2 %（5/33 例）、悪化した割合は 6.1 %（2/33 例）であったことから、本剤 30 mg から 45 mg へ増量することにより、改善効果が示唆されると考えることを説明した。

表 本剤 30mg から 45mg へ増量した症例における増量直前及び最終評価時の CGI（002 試験）

		最終評価時の CGI							計
		非常に良くなった	良くなった	やや良くなった	変化なし	やや悪くなった	悪くなった	非常に悪くなった	
増量直前の CGI	非常に良くなった	2	0	0	0	0	0	0	2
	良くなった	6	2	1	0	0	0	0	9
	やや良くなった	3	0	0	0	0	1	0	4
	変化なし	5	5	2	1	0	0	0	13
	やや悪くなった	2	0	0	1	0	0	0	3
	悪くなった	0	0	0	1	0	0	0	1
	非常に悪くなった	0	0	0	0	1	0	0	1
計		18	7	3	3	1	1	0	33

太枠部分:改善例、網掛け部分:悪化例、それ以外:不変例

²⁴⁾ 「原疾患の悪化」、「自殺スコア悪化」、「うつ症状発現による同意撤回」及び「改善が感じられないため他治療を希望し同意撤回」を含む。

²⁵⁾ 「有害事象発現」及び「有害事象による同意撤回」を含む。

以上を踏まえ申請者は、プラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験）における本剤 45 mg 群の有効性は 15 mg 群及び 30 mg 群と同程度であると考えており、長期投与試験（5.3.5.2.1: 002 試験）において、本剤 30 mg から 45 mg への増量効果が示唆されていることから、本剤の最大用量を 45 mg と設定することは妥当と考えることを説明した。

機構は、本剤の各用量と安全性との関係について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、プラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験）において、用量依存的に発現頻度が増加した有害事象は、便秘及び血中コレステロール増加であり、各用量群における便秘及び血中コレステロール増加の発現頻度は下表のとおりであったこと、最大用量である 45 mg に増量後に発現したのは、便秘で 4/12 例、血中コレステロール増加で 5/6 例であったこと、血中コレステロール増加はすべてが軽度であったこと、便秘は本剤 45 mg 群で 2 例が中等度であったが、これらの事象は投与 1 週後及び投与 3 週後に各 1 例ずつ発現しており、45 mg へ増量した後に発現したのは 1 例のみであったことから、本剤投与により認められた便秘では、用量依存的に発現率の増加及び重症度が悪化する傾向は認められていないこと、血中コレステロール増加では、用量依存的に発現率が増加する傾向が認められているが、投与継続により総コレステロール値が増加する傾向は認められていないこと、重症度は用量依存的に悪化する傾向は認められていないと考えられることを説明し、本剤 45 mg の安全性について、15 mg 及び 30 mg と比較して特に大きな問題はないと考えることを説明した。

表 プラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験）における各用量群の有害事象発現頻度

	プラセボ群	15 mg 群	30 mg 群	45 mg 群
評価例数	70	69	70	71
全有害事象発現率	81.4 (57)	91.3 (63)	88.6 (62)	87.3 (62)
用量依存的に増加した有害事象				
便秘	4.3 (3)	7.2 (5)	14.3 (10)	16.9 (12)
血中コレステロール増加	0.0 (0)	2.9 (2)	4.3 (3)	8.5 (6)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、本剤の開始用量を 15 mg とすることに大きな問題はないと考えるが、プラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験）において、本剤投与初期に有害事象による早期中止例が認められていることから、本剤の投与初期には患者の状態を注意深く観察することが必要であると考え。また機構は、本剤の維持用量について、用量反応関係は明確ではないものの、プラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験）の結果から、プラセボと比較して統計学的な有意差が認められている 15 mg 及び 30 mg を維持用量として設定することは妥当と考える。そして機構は、本剤の 1 日最高用量に関して、通常は 15 mg 又は 30 mg で投与することが前提であるが、長期投与試験（5.3.5.2.1: 002 試験）において、本剤 45 mg へ増量した際の増量効果が示唆されており、安全性の観点からは血中コレステロール増加の発現頻度が用量依存的に増加する傾向が認められているものの、投与継続により総コレステロール値が増加する傾向は認められていないこと、45 mg までの用量において安全性上特に大きな問題は認められていないことを踏まえると、1 日最高用量を 45 mg と設定することは可能と考える。

さらに機構は、申請用法・用量において、「就寝前に投与することが望ましい」とされており、服用時期について特に規定されていないことについて、国内 3 試験（5.3.5.1.1: 001 試験、5.3.5.1.2: 9902 試験及び 5.3.5.2.1: 002 試験）では、本剤の服用時期を就寝前又は夜と設定した上で実施されており、鎮静関連の有害事象（疲労、倦怠感、鎮静及び傾眠等）が認められていること等を踏まえ、本剤の服用時期について再度検討するよう申請者に求めたところ、申請者は本剤の服用時期を就寝前と規定する旨を説明し、機構は了承した。

(5) 本剤の安全性について

1) 本剤の鎮静関連の有害事象（疲労、倦怠感、鎮静及び傾眠）について

機構は、本剤の鎮静作用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3試験（5.3.5.1.1: 001試験、5.3.5.1.2: 9902試験及び5.3.5.2.1: 002試験）における鎮静作用に関連する有害事象（疲労、倦怠感、鎮静及び傾眠）の発現頻度は下表のとおりであり、傾眠が最も多く認められたが、プラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001試験）での傾眠の発現頻度に用量依存性は認められず、いずれの事象も多くが軽度であったことを説明した。

表 鎮静作用関連の有害事象発現頻度

	001試験				プラセボ群	9902試験		002試験
	本剤群					本剤群	FLV群	本剤群
	15 mg群	30 mg群	45 mg群	合計				
評価例数	69	70	71	210	70	96	98	109
疲労	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
倦怠感	17.4 (12)	14.3 (10)	12.7 (9)	14.8 (31)	2.9 (2)	14.6 (14)	3.1 (3)	10.1 (11)
鎮静	2.9 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.9 (1)
傾眠	44.9 (31)	54.3 (38)	43.7 (31)	47.6 (100)	30.0 (21)	43.8 (42)	21.4 (21)	42.2 (46)

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、国内3試験（5.3.5.1.1: 001試験、5.3.5.1.2: 9902試験及び5.3.5.2.1: 002試験）の併合結果における傾眠発現時期別の件数の推移は下表のとおりであり、全ての初回発現事象のうち、投与1週までに80.9%（152/188件）、投与3週までに93.6%（176/188件）が発現しており、本剤の投与初期に多く発現していたが、初回以外の発現時期は観察期間全体に分布していたことを説明した。また傾眠の持続期間は、1～7日間で22.9%（46/201件）、8～14日間で12.4%（25/201件）、15～28日間で20.4%（41/201件）であり、傾眠は必ずしも一過性の事象ではなかったことを説明した。

表 国内3試験（001試験、9902試験及び002試験）併合データにおける評価時期ごとの傾眠の発現件数の推移

発現時期	1週	2週	4週	6週	8週	12週	24週	52週	52週～	合計
評価例数	415	381	356	340	136	100	86	72	19	-
初回発現	152	8	2	3	0	2	1	0	0	188
初回発現以外	3	0	0	0	1	0	1	1	0	13
合計	155	8	2	3	1	2	2	1	0	201

さらに申請者は、海外で実施された短期投与試験の併合解析結果において、鎮静作用に関連する有害事象（疲労、倦怠感、鎮静及び傾眠）の発現頻度は下表のとおりであり、本剤群での発現頻度は、各事象ともプラセボ群と比較して高かったが、SSRI群、TCA群及びその他の薬剤群における発現頻度と同程度であったことを説明した。

表 海外臨床試験併合データにおける本剤及び他の抗うつ薬による鎮静作用関連の有害事象発現頻度

	プラセボ対照試験 ²⁶⁾		SSRI 対照試験 ²⁷⁾		TCA 対照試験 ²⁸⁾		その他の試験 ²⁹⁾	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	SSRI 群	本剤群	TCA 群	本剤群	その他
評価例数	827	564	439	439	785	795	276	278
全有害事象発現率	80.4 (665)	66.1 (373)	66.1 (290)	66.3 (291)	72.0 (565)	81.1 (645)	63.8 (176)	70.1 (195)
鎮静作用関連の有害事象発現率	49.8 (412)	19.7 (111)	25.7 (113)	20.7 (91)	31.7 (249)	35.7 (284)	26.1 (72)	30.6 (85)
疲労	6.7 (55)	4.3 (24)	11.8 (52)	9.6 (42)	12.9 (101)	14.7 (117)	14.1 (39)	16.2 (45)
倦怠感	0.2 (2)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.5 (2)	0.0 (0)	0.8 (6)	0.4 (1)	0.4 (1)
鎮静	16.4 (136)	5.0 (28)	3.6 (16)	3.0 (13)	7.8 (61)	8.1 (64)	9.1 (25)	10.1 (28)
傾眠	30.8 (255)	12.6 (71)	12.5 (55)	9.6 (42)	18.6 (146)	22.3 (177)	12.7 (35)	15.5 (43)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、本剤投与により鎮静作用に関連する有害事象が認められており、特に傾眠については発現頻度が高いものの、多くの事象は軽度であり、ほとんどの症例で本剤の投与継続中に回復していること等を踏まえると、現時点で特に大きな問題はないと考える。なお、鎮静作用関連の有害事象（疲労、倦怠感、鎮静及び傾眠）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。

2) 本剤による体重増加及び食欲亢進について

機構は、本剤による体重増加及び食欲亢進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3試験（5.3.5.1.1: 001 試験、5.3.5.1.2: 9902 試験及び5.3.5.2.1: 002 試験）における体重増加及び食欲亢進関連の有害事象（神経性過食症、過食、食欲亢進及び食物欲求）の発現頻度は下表のとおりであり、いずれの事象においても本剤群で発現率が高かったことを説明した。

表 体重増加及び食欲亢進関連の有害事象の発現頻度

	001 試験				プラセボ群	9902 試験		002 試験
	本剤群					本剤群	FLV 群	本剤群
	15 mg 群	30 mg 群	45 mg 群	合計				
評価例数	69	70	71	210	70	96	98	109
体重増加	8.7 (6)	2.9 (2)	9.9 (7)	7.1 (15)	0.0 (0)	6.3 (6)	0.0 (0)	14.7 (16)
食欲亢進関連	5.8 (4)	4.3 (3)	9.9 (7)	6.7 (14)	1.4 (1)	2.1 (2)	0.0 (0)	4.6 (5)

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、国内3試験（5.3.5.1.1: 001 試験、5.3.5.1.2: 9902 試験及び5.3.5.2.1: 002 試験）の併合解析において、体重増加の発現時期別の例数の推移は下図のとおりであり、食欲亢進関連の有害事象は投与開始1週までに57.1%（12/21件）、投与開始3週までに95.2%（20/21件）が初めて発現し、投与開始初期に多かったが、体重増加は全発現のうち投与開始1週までに16.2%（6/37件）、投与開始3週までに37.8%（14/37件）が発現し、その後も同程度の発現頻度で推移し、体重増加及び食欲亢進関連の有害事象の発現時期には差異が認められたこと、これらの事象は投与期間中継続した症例が多く、再発は食欲亢進関連で2件認められたのみであったことを説明した。

²⁶⁾ 003-002 試験（参考 5.3.5.1.3）、003-003 試験（参考 5.3.5.1.4）、003-008 試験（参考 5.3.5.1.5）、003-042 試験（参考 5.3.5.1.6）、
 ■023 試験（参考 5.3.5.1.7）、■050 試験（参考 5.3.5.1.8）、■027 試験（参考 5.3.5.1.9）、003-020 試験（参考 5.3.5.1.11）、003-021
 試験（参考 5.3.5.1.12）、003-022 試験（参考 5.3.5.1.13）、003-023 試験（参考 5.3.5.1.14）及び 003-024 試験（参考 5.3.5.1.15）の
 12 試験の併合解析。

²⁷⁾ 003-901 試験（参考 5.3.5.1.26）、22532 試験（参考 5.3.5.1.27）、E-1559 試験（参考 5.3.5.1.28）及び E-1569 試験（参考 5.3.5.1.29）
 の 4 試験の併合解析（SSRI: パロキセチン、フルボキサミン）。

²⁸⁾ 003-020 試験（参考 5.3.5.1.11）、003-021 試験（参考 5.3.5.1.12）、003-022 試験（参考 5.3.5.1.13）、003-024 試験（参考 5.3.5.1.15）、
 ■047 試験（参考 5.3.5.1.16）、■072 試験（参考 5.3.5.1.17）、■042 試験（参考 5.3.5.1.18）、■146 試験（参考 5.3.5.1.19）、■013
 試験（参考 5.3.5.1.20）、E-1563 試験（参考 5.3.5.1.21）及び ■028 試験（参考 5.3.5.1.22）の 11 試験の併合解析（TCA: アミトリ
 プチリン、クロミプラミン）。

²⁹⁾ 003-023 試験（参考 5.3.5.1.14）、■028 試験（参考 5.3.5.1.22）、■004 試験（参考 5.3.5.1.23）、■004-2 試験（参考 5.3.5.1.24）及
 び ■031 試験（参考 5.3.5.1.25）の 5 試験の併合解析（その他の薬剤群: マプロチリン、トラゾドン、ジアゼパム）。

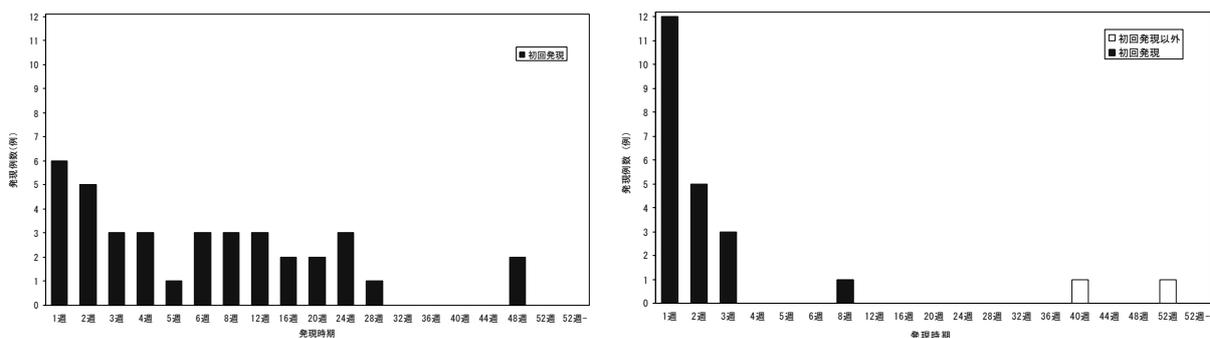


図 国内3試験 (001試験、9902試験及び002試験) 併合結果における有害事象発現時期別例数
左図: 体重増加、右図: 食欲亢進関連事象

機構は、本剤による体重増加に影響を及ぼす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2試験 (5.3.5.1.1: 001試験及び5.3.5.1.2: 9902試験) における最終評価時の体重変化率及び変化量について、投与開始前 HAM-D 下位項目症状「体重減少」の有無及び HAM-D 反応の有無別の結果は下表のとおりであり、HAM-D 反応例³⁰⁾ での体重変化率及び体重変化量は、HAM-D 無反応例よりも大きな傾向が認められたこと、HAM-D 反応例で開始前 HAM-D 下位項目症状「体重減少」が「なし」の集団及び「あり」の集団における体重が増加した症例の割合は、それぞれ 79.8% (99/124例) 及び 83.6% (61/73例) であり、開始前に体重減少が認められた症例で体重増加が多く認められたことを説明した。

表 国内2試験 (001試験及び9902試験) 併合解析における最終評価時の体重変化 (001試験: FAS、9902試験: ITT)

開始前 HAM-D (体重減少)		なし		あり	
		反応	無反応	反応	無反応
HAM-D 反応		反応	無反応	反応	無反応
評価例数		124	56	73	42
体重変化率	7%以上減少	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.4 (1)
	0%超7%未満減少	15.3 (19)	32.1 (18)	11.0 (8)	35.7 (15)
	変化なし	4.8 (6)	8.9 (5)	4.1 (3)	11.9 (5)
	0%超7%未満増加	73.4 (91)	53.6 (30)	69.9 (51)	45.2 (19)
	7%以上増加	6.5 (8)	5.4 (3)	13.7 (10)	4.8 (2)
	欠損	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)
体重変化量 (kg)		1.4 ± 1.7 (124)	0.5 ± 2.2 (56)	2.0 ± 1.8 (72)	0.3 ± 1.9 (42)

体重変化率: 発現率 (%) (例数) 体重変化量: 平均値 ± 標準偏差

また申請者は、国内2試験 (5.3.5.1.1: 001試験及び5.3.5.1.2: 9902試験) における最終評価時の体重変化率及び体重変化量について、食欲亢進関連の有害事象の有無別の結果は下表のとおりであり、食欲亢進関連の有害事象ありの集団は少数例であり十分な検討はできないものの、体重変化率及び体重変化量は、食欲亢進に関連する有害事象がなしの集団よりもありの集団で大きかったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤による体重増加は、うつ病症状の改善に起因するものと考えられることを説明した。

³⁰⁾ 最終評価時の HAM-D 合計スコア (17項目) が投与開始前と比較して 50%以上減少した症例を HAM-D 反応例と定義した。

表 国内 2 試験（001 試験及び 9902 試験）併合解析における食欲亢進に関連する有害事象の有無別による最終評価時の体重変化率及び体重変化量（001 試験: FAS、9902 試験: ITT）

		食欲亢進に関連する有害事象	
		なし	あり
評価例数		290	16
体重 変化率	7%以上減少	0.3 (1)	0.0 (0)
	0%超 7%未満減少	21.4 (62)	0.0 (0)
	変化なし	7.2 (21)	0.0 (0)
	0%超 7%未満増加	64.1 (186)	56.3 (9)
	7%以上増加	5.5 (16)	43.8 (7)
	欠損	1.4 (4)	0.0 (0)
体重変化量 (kg)		1.1 ± 1.9 (286)	3.3 ± 1.7 (16)

体重変化率: 発現率 (%) (例数)
 体重変化量: 平均値 ± 標準偏差

機構は、男性と比較して女性で体重増加及び食欲亢進に関連する有害事象が多く認められている要因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、体重増加の有害事象は、プラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験）では男性 2.0%（2/99 例）及び女性 11.7%（13/111 例）に認められ、FLV 対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902 試験）では男性 4.3%（2/47 例）及び女性 8.2%（4/49 例）に認められたことを説明した。その上で申請者は、食欲亢進に関連する有害事象の性別ごとの発現頻度は、プラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験）では男性で 2.0%（2/99 例）及び女性で 10.8%（12/111 例）、FLV 対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902 試験）では男性で 0.0%（0/47 例）及び女性で 4.1%（2/49 例）に認められており、女性で食欲亢進が多く認められたことが体重増加における性差を生じた一因と考えていること、しかしながら、HAM-D 反応³⁰⁾の有無及び開始前 HAM-D 下位項目症状「体重減少」の有無別の体重変化率及び体重変化量について、特に性別で大きな差異は認められておらず、明確な要因は明らかとなっていないことを説明した。

機構は、本剤及び他の抗うつ薬による体重増加及び食欲亢進に関連する有害事象の発現頻度について比較し説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外試験併合解析における体重増加及び食欲亢進関連の有害事象（食欲亢進、神経性過食症、食物欲求、空腹及び過食）の発現頻度は下表のとおりであり、本剤群での発現頻度は、プラセボ群、SSRI 群及びその他の薬剤群と比較して有意に高かった（それぞれ $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 及び $p = 0.022$ 、Fisher の直接確率計算法（両側））が、TCA 群とは統計学的な有意差は認められなかった（ $p = 0.758$ 、Fisher の直接確率計算法（両側））ことを説明した。

表 海外臨床試験併合データにおける本剤及び他の抗うつ薬による体重増加及び食欲亢進関連の有害事象発現頻度

	プラセボ対照試験 ²⁶⁾		SSRI 対照試験 ²⁷⁾		TCA 対照試験 ²⁸⁾		その他の試験 ²⁹⁾	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	SSRI 群	本剤群	TCA 群	本剤群	その他
評価例数	827	564	439	439	785	795	276	278
体重増加	11.5 (95)	2.0 (11)	10.5 (46)	2.7 (12)	9.2 (72)	7.4 (59)	6.2 (17)	1.1 (3)
食欲亢進関連の有害事象合計	15.1 (125)	3.2 (18)	5.9 (26)	1.1 (5)	6.6 (52)	6.2 (49)	9.8 (27)	4.7 (13)
食欲亢進	15.0 (124)	3.2 (18)	5.0 (22)	1.1 (5)	5.4 (42)	4.5 (36)	9.8 (27)	4.7 (13)
神経性過食症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.1 (9)	1.5 (12)	0.0 (0)	0.0 (0)
食物欲求	0.0 (0)	0.0 (0)	0.7 (3)	0.0 (0)	0.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
空腹	0.1 (1)	0.0 (0)	0.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
過食	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、本剤による体重増加が脂質代謝及び糖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、国内臨床試験での血中コレステロール増加は、プラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験）での本剤 15 mg 群で 2.9 % (2/69 例)、30 mg 群で 4.3 % (3/70 例)、45 mg 群で 8.5 % (6/71 例)、FLV 対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902 試験）での本剤群で 2.1 % (2/96 例)、長期投与試験（5.3.5.2.1: 002 試験）での本剤群で 1.8 % (2/109 例) で認められているが、対照群（001 試験: プラセボ群、9902 試験: FLV 群）では認められなかったこと、これらの症例のうち体重増加の有害事象が認められた症例は、短期間投与試験（001 試験及び 9902 試験）で 23.1 % (3/13 例)、長期投与試験では 0 % (0/2 例) であったことを説明し、血中コレステロール増加が認められた症例数が少ないため明確に結論付けることは困難であるが、本剤投与により脂質代謝異常を伴う体重増加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、国内臨床試験で高血糖及び糖尿病に関連する有害事象³¹⁾ はプラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験）で 1 例、FLV 対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902 試験）で 2 例及び長期投与試験（5.3.5.2.1: 002 試験）で 2 例に認められているが、このうち体重増加を伴ったのは各試験で 1 例ずつであったことから、本剤投与により耐糖能異常を伴う体重増加が生じる可能性も低いと考えることを説明した。また申請者は、海外臨床試験³²⁾ において、本剤投与群（2039 例）では脂質代謝異常は認められず、耐糖能異常は 0.1 % (2/2039 例) に認められたが、これらの症例では体重増加は認められていないこと、海外長期投与試験(003-041: 参考 5.3.5.1.10)では耐糖能異常の有害事象が 0.5 % (2/418 例) に認められ、このうち 1 例に体重増加が認められているが、発現例数が少なく関連性を検討することはできなかったことを併せて説明した。

機構は、申請者が主張するように、本剤による体重増加がうつ病症状の改善や食欲亢進に起因している可能性はあると考えるが、本剤投与前に体重低下が認められていない症例及び本剤投与後に食欲亢進に関連する有害事象が認められていない症例においても体重増加が認められていることから、本剤による体重増加の要因は明確になっていないと考える。また機構は、本剤による体重増加と耐糖能異常及び脂質代謝異常との関連について、国内 3 試験（5.3.5.1.1: 001 試験、5.3.5.1.2: 9902 試験及び 5.3.5.2.1: 002 試験）では、糖代謝関連の臨床検査は尿糖のみ、脂質代謝関連の臨床検査では総コレステロールのみが評価されており、十分に検討されたとは言えないと考えるが、現時点では特に大きな問題はないと考える。なお、本剤投与時、特に長期投与時の体重増加、食欲亢進関連の有害事象、脂質代謝異常及び耐糖能異常の発現については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

3) 本剤による肝機能障害について

機構は、本剤と他の抗うつ薬で肝機能障害の発現頻度に差異がないか、国内外臨床試験における発現状況を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外臨床試験の併合解析を実施した結果、肝機能障害に関連する有害事象³³⁾ の発現頻度は下表のとおりであり、本剤群での肝機能障害に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群、SSRI 群及び TCA 群とほぼ同様であり、臨床的に問題となる差異は認められなかったことを説明した。

³¹⁾ MedDRA 標準検索式 (Standardised MedDRA Queries Ver.9.0) の「高血糖/糖尿病の発症」(狭域)で検索。

³²⁾ 003-002 試験 (参考 5.3.5.1.3)、003-003 試験 (参考 5.3.5.1.4)、003-008 試験 (参考 5.3.5.1.5)、003-020 試験 (参考 5.3.5.1.11)、003-021 試験 (参考 5.3.5.1.12)、003-022 試験 (参考 5.3.5.1.13)、003-023 試験 (参考 5.3.5.1.14)、003-024 試験 (参考 5.3.5.1.15)、003-042 試験 (参考 5.3.5.1.6)、003-901 試験 (参考 5.3.5.1.26)、22532 試験 (参考 5.3.5.1.27)、■028 試験 (参考 5.3.5.1.22)、■047 試験 (参考 5.3.5.1.16)、■023 試験 (参考 5.3.5.1.7)、■050 試験 (参考 5.3.5.1.8)、■004 試験 (参考 5.3.5.1.23)、■004-2 試験 (参考 5.3.5.1.24)、■027 試験 (参考 5.3.5.1.9)、■031 試験 (参考 5.3.5.1.25)、■042 試験 (参考 5.3.5.1.18)、■146 試験 (参考 5.3.5.1.19)、■013 試験 (参考 5.3.5.1.20)、E-1559 試験 (参考 5.3.5.1.28)、E-1563 試験 (参考 5.3.5.1.21)、E-1569 試験 (参考 5.3.5.1.29) の 26 試験。

³³⁾ MedDRA 標準検索式 (Standardised MedDRA Queries Ver.9.0) の「肝障害」(広域)で検索。

表 海外臨床試験併合データにおける本剤及び他の抗うつ薬による肝障害に関連する有害事象の発現頻度

	プラセボ対照試験 ²⁶⁾		SSRI 対照試験 ²⁷⁾		TCA 対照試験 ²⁸⁾		その他の試験 ²⁹⁾	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	SSRI 群	本剤群	TCA 群	本剤群	その他
評価例数	827	564	439	439	785	795	276	278
肝障害関連の有害事象発現頻度	0.8 (7)	1.2 (7)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (4)	0.4 (3)	0.4 (1)	0.4 (1)
ALT (GPT) 異常	0.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
ALT (GPT) 増加	0.7 (6)	0.9 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (2)	0.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
AST (GOT) 異常	0.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
AST (GOT) 増加	0.5 (4)	0.9 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.1 (1)	0.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中 ALP 増加	0.0 (0)	0.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
γ-GTP 異常	0.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
肝酵素上昇	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (2)	0.0 (0)	0.4 (1)	0.0 (0)
黄疸	0.0 (0)	0.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
肝機能検査値異常	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.4 (1)

発現率 (%) (発現例数)

また、申請者は、国内臨床試験における肝機能障害に関連する有害事象の発現頻度は、下表のとおりであり、国内臨床試験において海外臨床試験よりも肝機能障害に関連する有害事象は多く認められており、特に ALT (GPT) 増加及び AST (GOT) 増加は、プラセボ群又は FLV 群よりも本剤群で多く認められていることを説明した。

表 国内臨床試験 (001 試験、9902 試験) における本剤及び他の抗うつ薬による肝障害に関連する有害事象の発現頻度

	001 試験				プラセボ群	9902 試験	
	本剤群					本剤群	FLV 群
	15 mg 群	30 mg 群	45 mg 群	合計			
評価例数	69	70	71	210	70	96	98
肝障害関連の有害事象発現頻度	17.4 (12)	22.9 (16)	14.1 (10)	18.1 (38)	2.9 (2)	10.4 (10)	2.0 (2)
ALT (GPT) 増加	14.5 (10)	17.1 (12)	9.9 (7)	13.8 (29)	1.4 (1)	8.3 (8)	2.0 (2)
AST (GOT) 増加	8.7 (6)	7.1 (5)	9.9 (7)	8.6 (18)	1.4 (1)	5.2 (5)	1.0 (1)
血中 ALP 増加	2.9 (2)	2.9 (2)	2.8 (2)	2.9 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
γ-GTP 異常	7.2 (5)	8.6 (6)	7.0 (5)	7.6 (16)	0.0 (0)	3.1 (3)	2.0 (2)
血中ビリルビン増加	1.4 (1)	0.0 (0)	1.4 (1)	1.0 (2)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
肝機能異常	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)
脂肪肝	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
尿中ウロビリリン陽性	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、本剤による体重増加の有無と肝機能障害関連の有害事象の発現の関係について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内 2 試験 (5.3.5.1.1: 001 試験及び 5.3.5.1.2: 9902 試験) での体重増加の有無別による肝機能障害に関連する有害事象の発現頻度は下表のとおりであり、体重増加がなかった集団と比較して体重増加があった集団で肝機能障害に関連する有害事象が多く発現したことを説明した。また申請者は、国内 2 試験 (5.3.5.1.1: 001 試験及び 5.3.5.1.2: 9902 試験) で認められた肝機能障害関連の有害事象は、重度の事象はなく大部分が軽度 (44/48 例) であり、中等度の事象 (4/48 例) はいずれも体重増加がなかった集団で認められたことを説明した。

表 国内2試験（001試験及び9902試験）における体重増加の有無別の肝機能障害関連の有害事象発現頻度（安全性解析対象）

体重増加関連の有害事象		なし		あり	
		評価例数	発現頻度	評価例数	発現頻度
001試験	プラセボ群	70	2.9 (2)	0	0.0 (0)
	15 mg 群	63	17.5 (11)	6	16.7 (1)
	30 mg 群	68	22.1 (15)	2	50.0 (1)
	45 mg 群	64	12.5 (8)	7	28.6 (2)
	本剤群合計	195	17.4 (34)	15	26.7 (4)
9902試験	本剤群	90	6.7 (6)	6	66.7 (4)
併合解析結果 (001試験、9902試験)	本剤群合計	285	14.0 (40)	21	38.1 (8)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、国内臨床試験では海外臨床試験よりも肝機能障害に関する有害事象が多く認められていること、関連する臨床検査値の増加（上昇）についても、国内臨床試験での本剤群ではプラセボ群又はFLV群よりも多い傾向が認められていること、体重増加関連の有害事象が認められた患者では肝機能障害関連の有害事象が多く認められていることを踏まえると、本剤投与時の肝機能障害について、十分に注意する必要があると考えており、これらの事象の発現状況及び体重増加と肝機能障害の関連性については製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

4) 本剤による消化器系有害事象について

機構は、本剤による消化器系の有害事象の発現頻度について、SSRIと比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内2試験（5.3.5.1.1: 001試験及び5.3.5.1.2: 9902試験）及びSSRIを対照とした海外臨床試験の併合解析（参考5.3.5.1.26: 003-901試験、参考5.3.5.1.27: 22532試験、参考5.2.5.1.28: E-1559試験及び参考5.3.5.1.29: E-1569試験）における消化器系の有害事象の発現頻度は下表のとおりであり、SSRIに特徴的な有害事象である悪心の発現頻度は、FLV対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902試験）ではFLV群よりも本剤群で低く、SSRIを対照とした海外臨床試験の併合解析においても同様の結果であったこと、悪心以外の消化器系の各有害事象の発現頻度は、FLV対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902試験）におけるFLV群、SSRIを対照とした海外臨床試験の併合解析におけるSSRI群と各試験の本剤群で大きな差異はなかったことを説明した。

表 国内2試験（001試験、9902試験）及びSSRI対照海外臨床試験における消化器系の有害事象の発現頻度（安全性解析対象）

	001試験				プラセボ群	9902試験		SSRI対照試験併合 ²⁷⁾	
	本剤群					本剤群	FLV群	本剤群	SSRI群
	15 mg 群	30 mg 群	45 mg 群	合計					
評価例数	69	70	71	210	70	96	98	439	439
消化器系有害事象合計	20.3 (14)	24.3 (17)	31.0 (22)	25.2 (53)	24.3 (17)	20.8 (20)	42.9 (42)	18.5 (81)	33.5 (147)
腹痛	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.5 (1)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)	1.1 (5)	1.6 (7)
上腹部痛	1.4 (1)	1.4 (1)	2.8 (2)	1.9 (4)	5.7 (4)	0.0 (0)	5.1 (5)	1.1 (5)	2.5 (11)
便秘	7.2 (5)	14.3 (10)	16.9 (12)	12.9 (27)	4.3 (3)	12.5 (12)	15.3 (15)	5.5 (24)	5.9 (26)
下痢	5.8 (4)	0.0 (0)	4.2 (3)	3.3 (7)	11.4 (8)	2.1 (2)	8.2 (8)	6.8 (30)	10.3 (45)
消化不良	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.0 (2)	1.8 (8)	3.0 (13)
悪心	5.8 (4)	5.7 (4)	4.2 (3)	5.2 (11)	8.6 (6)	3.1 (3)	14.3 (14)	5.2 (23)	16.6 (73)
レッチング	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (3)	4.1 (4)	0.2 (1)	0.0 (0)
胃不快感	4.3 (3)	0.0 (0)	8.5 (6)	4.3 (9)	5.7 (4)	2.1 (2)	6.1 (6)	1.1 (5)	0.9 (4)
嘔吐	0.0 (0)	2.9 (2)	2.8 (2)	1.9 (4)	0.0 (0)	1.0 (1)	2.0 (2)	1.1 (5)	2.7 (12)
下腹部痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.7 (3)	0.2 (1)

発現率 (%) (発現例数)

SSRI: パロキセチン及びフルボキサミン、FLV: フルボキサミン

機構は、国内外の臨床試験成績から、本剤投与による消化器系の有害事象を SSRI と比較すると、悪心及び下痢については本剤群で低い傾向が認められ、その他の事象についても同様であり、これらの事象が本剤の臨床使用において大きな問題となることはないと考えるが、本剤投与による消化器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引き続き検討が必要と考える。

5) 本剤と自殺関連の有害事象について

機構は、抗うつ薬では自殺リスクが示唆されていることから、本剤による自殺関連の有害事象の発現状況及びそのリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、自殺関連の有害事象（自殺、自殺念慮、自傷行為）は、プラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験）においては、本剤群及びプラセボ群の両群ともに認められなかったこと、FLV 対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902 試験）においては、本剤群では認められず、FLV 群では 2.0 %（2/98 例）に自殺念慮が認められたこと、長期投与試験（5.3.5.2.1: 002 試験）においては、自殺に関連する有害事象は認められていないことを説明した。また申請者は、海外短期投与試験の併合解析による自殺関連の有害事象（自殺、自傷、自殺念慮及び潜在的な自傷行為）の発現頻度は下表のとおりであり、本剤、プラセボ及び他の抗うつ薬の間で自殺リスクに明確な差異は認められなかったことを説明した。

表 海外短期投与試験における自殺関連の有害事象の発現リスク

		例数	自殺関連有害事象の総数 (Y)	投与 (T) (100 人・年)	リスク (Y/T)	95 % 信頼区間 ^{a)}	p 値 ^{b)}
プラセボ 対照試験 ³⁴⁾	本剤群	906	25	1.08	23.2	[15.0, 34.3]	0.32
	プラセボ群	645	12	0.74	16.3	[8.4, 28.5]	
SSRI 対照試験 ²⁷⁾	本剤群	439	7	0.48	14.4	[5.8, 29.7]	0.12
	SSRI 群	439	2	0.47	4.3	[0.5, 15.4]	
TCA 対照試験 ²⁸⁾	本剤群	785	11	0.78	14.2	[7.1, 25.4]	0.50
	TCA 群	795	8	0.78	10.3	[4.4, 20.3]	
その他 の試験 ²⁹⁾	本剤群	276	6	0.27	21.9	[8.0, 47.7]	1.00
	その他	278	6	0.27	21.8	[8.0, 47.5]	

a) Poisson 分布に基づいた正確な信頼区間

b) Poisson 分布に基づいたリスクの正確な検定 (Mid-p 値)

機構は、国内外の臨床試験結果から、本剤による自殺関連の有害事象の発現リスクは、現時点で他の薬剤よりも高いものではないと考えるが、海外短期間投与試験では SSRI よりも本剤群でのリスクが高いという傾向が認められており、本剤を長期に投与した際の安全性については明確になっていないことから、当該事項については、引き続き製造販売後調査において検討が必要と考える。

6) 本剤と無顆粒球症及び好中球減少症について

機構は、本剤による無顆粒球症及び好中球減少症の発現状況と発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験において、無顆粒球症及び好中球減少症の発現は認められなかったこと、海外臨床試験では 3 例（003 試験、0146 試験及び 003-010 試験で各 1 例）において好中球減少症（好中球数：500 / μ L 以下）の発現が認められたこと、海外市販後データ（1994 年 9 月 1 日～2007 年 9 月 1 日）では、無顆粒球症 55 例、好中球減少症（好中球数：500 / μ L 以下）32 例（計 87 例）の発現が報告されており、これら 87 例のうち 34 例については血液障害の原因となる慢性疾患の併発（悪性腫瘍 14

³⁴⁾ 003-002 試験（参考 5.3.5.1.3）、003-003 試験（参考 5.3.5.1.4）、003-008 試験（参考 5.3.5.1.5）、003-042 試験（参考 5.3.5.1.6）、023 試験（参考 5.3.5.1.7）、050 試験（参考 5.3.5.1.8）、027 試験（参考 5.3.5.1.9）、009-041 試験（参考 5.3.5.1.10）の二重盲検期、003-020 試験（参考 5.3.5.1.11）、003-021 試験（参考 5.3.5.1.12）、003-022 試験（参考 5.3.5.1.13）、003-023 試験（参考 5.3.5.1.14）及び 003-024 試験（参考 5.3.5.1.15）の 13 試験の併合解析。

例、自己免疫疾患 6 例、血液障害 6 例、慢性腎疾患 6 例、腎不全 1 例、HIV 2 例（悪性腫瘍と血液障害を合併している症例 1 例を含む）が確認されていることを説明した。また申請者は、海外市販後データ（1994 年 9 月 1 日～2007 年 9 月 1 日）に基づき、90 %が未報告と仮定して無顆粒球症及び重度の好中球減少症の発現頻度を推定すると 0.044 例/1000 人年（95 %信頼区間 [0.040, 0.048]）となり、原因不明の重度の好中球減少症の自然発現頻度として報告されている値（0.047/1000 人年（95 %信頼区間 [0.042, 0.053]）（Petitti DB et al, *J Clin Epidemiol*, 57: 1182-1187, 2004））と比較して高値ではなかったこと、抗うつ薬による重度の好中球減少症の発現頻度は、抗うつ薬全体で 0.01 %、TCA で 0.02 %、本薬で 0.00 %（95 %信頼区間 [0.00, 0.08]）と報告されていること（Stübner S et al, *Pharmacopsychiatry*, 37 suppl 1: S70-S78, 2004）を説明し、本剤による無顆粒球症及び好中球減少症の発現リスクは他の抗うつ薬と比較しても高くないと考えられることを説明した。

機構は、本剤による無顆粒球症及び好中球減少症の発現リスクについて、現時点で特に大きな問題はないと考えるが、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検討が必要と考える。

7) 本剤投与中止による離脱症状及び反跳現象について

機構は、本剤投与中止後の離脱症状及び反跳現象の発現状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内 3 試験（5.3.5.1.1: 001 試験、5.3.5.1.2: 9902 試験及び 5.3.5.2.1: 002 試験）及び海外臨床試験では、離脱症状及び反跳現象の評価は実施していないため、明確に結論付けることは困難であるが、海外で実施した再発予防試験（参考 5.3.5.1.10: 003-041 試験）において、本剤投与後に二重盲検期に本剤を継続投与（継続群）又はプラセボを投与（中止群）することとされており、二重盲検期の投与開始 2 週間以内に離脱症状が疑われる有害事象（浮動性めまい、激越、不安、頭痛及び悪心）は、継続群 3.8 %（3/79 例、頭痛 3 例）、中止群 9.9 %（8/81 例、頭痛 8 例及び悪心 1 例）であり中止群で高い傾向が認められたが、両群間で有意な差は認められなかったこと、プラセボ対照用量検討試験（5.3.5.1.1: 001 試験）及び長期投与試験（5.3.5.2.1: 002 試験）において、本剤の投与中止後に離脱症状及び反跳現象が疑われる有害事象は認められなかったこと、FLV 対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902 試験）では、本剤又は FLV 投与中止後 14 例又は 12 例で有害事象が認められたが、因果関係が否定されなかった有害事象はそれぞれ 7 例又は 5 例と同程度であったこと、このうち離脱症状及び反跳現象が疑われる有害事象は、本剤群で悪心及び不安・不眠症が各 1 例、FLV 群で浮動性めまい 1 例のみであり、本剤投与により特定の離脱症状及び反跳現象が発現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、海外市販後データ（1994 年 9 月 1 日～2008 年 9 月 1 日）では、本剤が投与された約 3860 万例中 25 例に薬剤離脱症候群、64 例で離脱症候群及び 2 例で新生児薬物離脱症候群が報告されており、主な症状は、浮動性めまい、激越、不安、頭痛及び吐気であったが、ほとんどの症状は軽度で自然治癒していることを説明した。

機構は、国内外の臨床試験で離脱症状及び反跳現象に関連する評価が実施されていないため、明確ではないものの、海外再発予防試験（参考 5.3.5.1.10: 003-041 試験）で本剤中止により離脱症状が疑われる症例が多く認められていること、FLV 対照比較試験（5.3.5.1.2: 9902 試験）で離脱症状及び反跳現象が疑われる症例が少数例認められていること等を考慮すると、本剤の投与中止時には、患者の状態を慎重に観察する必要があると考える。なお、本剤投与中止時の離脱症状・反跳現象の発現状況については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された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: 001 試験、5.3.5.1.2: 9902 試験、5.3.5.2.1: 002 試験)に対して GCP 実地調査を実施し、その結果、9902 試験(5.3.5.1.2)が実施された一部の治験実施医療機関において、原資料(診療録)が保存されていない症例が認められ、得られた試験成績の信頼性が確認できないことから、該当する 12 症例(無作為化前に除外された 3 例を含む)について GCP 不適合とすることとした。

また、一部の治験実施機関において、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等に係る治験継続の可否に関する治験審査委員会の運営が手順書に従った運営がなされていない事例、治験実施計画書からの逸脱(増量規定の不遵守等)等が認められた。このことに関して治験依頼者は、手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたい状況であったことが認められた。

以上の結果から、GCP 不適合とした 12 症例について承認申請資料から削除した上で、審査を行うことについては支障のないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤のうつ病・うつ状態に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。なお、本剤の安全性、特に体重増加及び食欲亢進関連の有害事象の発現状況と肝機能障害等との関連性、傾眠等の鎮静関連及び自殺関連の有害事象の発現状況等については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

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

審査報告 (2)

平成 21 年 5 月 8 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

（1）製造販売後調査について

機構は、うつ病・うつ状態の患者を対象として、性別、年齢と本剤の有効性及び安全性、本剤の長期投与時の有効性及び安全性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 6 週間及び離脱症状及び反跳現象を検討するため、本剤投与終了後 4 週間のフォローアップ期間を含めた合計 10 週間として、目標症例数 3,000 例の使用成績調査並びに 1 症例あたりの観察期間を本剤投与後 1 年間及び本剤投与終了後 4 週間のフォローアップ期間とした目標症例数 300 例の特定使用成績調査を実施することを説明した。その上で申請者は、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、性別、年齢と本剤の有効性及び安全性の関係、体重増加及び食欲亢進関連の有害事象の発現状況並びに肝機能障害、脂質代謝異常及び耐糖能異常の発現状況とこれら有害事象の関連性、精神神経系（鎮静関連の有害事象、自殺関連事象、他害行為等を含む）、消化器系、血液障害（無顆粒球症、好中球減少症等）、痙攣発作等の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。

（2）本剤の性差について

機構は、非臨床試験では動物種により本薬の血漿中薬物濃度が雄よりも雌で高く、海外臨床試験においても血漿中薬物濃度は男性よりも女性で高いという結果が得られており、臨床試験でも本剤の薬物動態に性差が認められていることから、これまでに得られている本剤の性差に関する情報を整理した上で、本剤の有効性及び安全性への影響を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非臨床試験において、マウス、ラット及びウサギで性差が認められており、イヌでは認められていないこと、マウス及びラットでは性特異的又は優先的に発現している CYP 分子種（例：マウスでは雄で CYP2D11 及び CYP2D12、雌で CYP2A4 及び CYP2A5 が特異的に発現、ラットでは雄で CYP2C11 及び CYP2C18、雌で CYP2C12 及び CYP2C19 が特異的に発現）の存在が報告されていること（Mugford CA et al, *Drug Metab Rev*, 30: 441-498, 1998）、ウサギにおける性差の要因は明らかではないが Flavin-containing monooxygenase (FMO) 活性は雌よりも雄で 2 倍高いとの報告があること（Mugford CA et al, *Drug Metab Rev*, 30: 441-498, 1998）から、非臨床試験で認められた性差は、本薬の代謝に関与する薬物代謝酵素の雌雄間での差異によるものと考えられるが、ヒトでは発現している代謝酵素の種

類が異なっており、他の要因（胃内排泄速度、筋肉量、肝血流量等）も関与していると考えられ、非臨床試験での結果を単純に外挿することは出来ず、ヒトで性差が認められた要因は明確になっていないことを説明した。また申請者は、臨床試験において、003-006 試験（参考 5.3.3.3.3）及び 22512 試験（参考 5.3.3.4.2）では、男性より女性で血漿中未変化体濃度が高値を示しているが、女性が組み入れられたその他の臨床薬理試験（参考 5.3.3.3.2: 22503 試験、参考 5.3.3.4.3: ■148 試験及び参考 5.3.3.4.4: 22511 試験）では著しい性差が認められていないことを説明した（詳細は、「審査報告（1）、4. 臨床に関する資料、（ii）臨床薬理の概要、＜審査の概略＞（1）本剤の薬物動態における性差について」の項参照）。

その上で申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1: 001 試験、5.3.5.1.2: 9902 試験及び 5.3.5.2.1: 002 試験）において、男女のいずれかで発現率が高かった有害事象は以下のとおりであり、総有害事象発現率に性差は認められなかったが、体重増加及び食欲亢進については、全ての臨床試験で女性における発現率が高く、便秘についても 9902 試験以外の 2 試験で、女性における発現率が高かったこと、それ以外の事象については、試験間で一定の傾向は認められず、男女間で明らかな差異はないと考えることを説明した。なお申請者は、体重増加及び食欲亢進が女性で多く認められる要因については明確になっていない旨を併せて説明した（詳細は、「審査報告（1）、4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（5）本剤の安全性について、2）本剤による体重増加及び食欲亢進について」の項参照）。

表 国内臨床試験（001 試験、9902 試験及び 002 試験）における性別での有害事象発現状況（%）

有害事象	001 試験				9902 試験				002 試験	
	本剤群		プラセボ群		本剤群		フルボキサミン群		本剤群	
	男性 (99)	女性 (111)	男性 (39)	女性 (31)	男性 (47)	女性 (49)	男性 (60)	女性 (38)	男性 (58)	女性 (51)
総発現率	89.9 (89)	88.3 (98)	76.9 (30)	87.1 (27)	78.7 (37)	81.6 (40)	80.0 (48)	73.7 (28)	93.1 (54)	98.0 (50)
調節障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
便秘	6.1 (6)	18.9 (21)	2.6 (1)	6.5 (2)	12.8 (6)	12.2 (6)	11.7 (7)	21.1 (8)	3.4 (2)	11.8 (6)
胃不快感	1.0 (1)	7.2 (8)	7.7 (3)	3.2 (1)	0 (0)	4.1 (2)	10.0 (6)	0 (0)	1.7 (1)	3.9 (2)
倦怠感	18.2 (18)	11.7 (13)	5.1 (2)	0 (0)	10.6 (5)	18.4 (9)	3.3 (2)	2.6 (1)	15.5 (9)	3.9 (2)
末梢性浮腫	1.0 (1)	5.4 (6)	0 (0)	3.2 (1)	0 (0)	0 (0)	1.7 (1)	0 (0)	0 (0)	3.9 (2)
AST 増加	9.1 (9)	8.1 (9)	2.6 (1)	0 (0)	4.3 (2)	6.1 (3)	1.7 (1)	0 (0)	6.9 (4)	2.0 (1)
γ-GTP 増加	7.1 (7)	8.1 (9)	0 (0)	0 (0)	4.3 (2)	2.0 (1)	3.3 (2)	0 (0)	5.2 (3)	15.7 (8)
体重増加	2.0 (2)	11.7 (13)	0 (0)	0 (0)	4.3 (2)	8.2 (4)	0 (0)	0 (0)	6.9 (4)	23.5 (12)
食欲亢進	1.0 (1)	7.2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.8 (4)
頭痛	7.1 (7)	5.4 (6)	15.4 (6)	19.4 (6)	10.6 (5)	14.3 (7)	11.7 (7)	13.2 (5)	5.2 (3)	13.7 (7)

（ ）例数

さらに申請者は、海外プラセボ対照臨床試験²⁶⁾において、総有害事象発現率は男性 84.3 % (237/281 例) 及び女性 85.1 % (325/382 例) であり、発現率に差異は認められなかったこと、体重増加及び食欲亢進は、男性でそれぞれ 11.0 % (31/281 例) 及び 9.3 % (26/281 例)、女性でそれぞれ 16.0 % (61/382 例) 及び 23.3 % (89/382 例) であり、女性で発現率は高かったが、その他の事象について性差は認められなかったこと、海外市販後データ（1994 年 9 月 1 日～2009 年 4 月 1 日）において、神経系障害（傾眠、浮動性めまい等）、全身障害及び投与局所の様態（浮腫、疲労等）、精神障害（激越、不眠症、不安等）、臨床検査（体重増加、肝酵素上昇等）及び胃腸障害（悪心、下痢、嘔吐等）の有害事象は、ほとんどの場合に男性よりも女性で多く発現しているが、有害事象報告の総数も女性で多く（男性: 6250 件、女性: 11692 件、性別不明 636 件）、男性と比較して女性でうつ病の発症率が 2 倍程度高いとの報告（DSM-IV-TR、Alonso J et al, *Acta Psychiatr Scand*, 109 (Suppl.420): 21-27, 2004）、英国における本剤の処方率は男性よりも女性で 59 %高いとの報告（Biswas PN et al, *J Psychopharmacol*, 17: 121-126,

2003)等を踏まえると、本剤の性別ごとの投与対象患者数の違いが、海外市販後データにおける有害事象の発現例数に影響している可能性もあると考えることを説明した。

機構は、本剤の薬物動態は女性で高値を示す傾向が認められ、国内外臨床試験成績及び海外市販後データ等を踏まえると、体重増加及び食欲亢進をはじめ、便秘等の他の有害事象についても女性で多く発現する可能性があることに留意する必要があると考える。しかしながら機構は、本剤は15 mg から開始し、患者の症状に応じて漸増していくことを踏まえると、現時点で特に性別による用量調節を行う必要はなく、投与量が必要最小限となるよう、患者ごとに症状を慎重に観察することが重要であると考え。なお、本剤の安全性における性差については、製造販売後調査でさらに検討することが必要であると考え。

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、本剤を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、成人にはミルタザピンとして1日15 mgを初期用量とし、15～30 mgを1日1回就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日45 mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として15 mgずつ行うこと。