

サインバルタカプセル 20mg, 同 30mg

## CTD 第 2 部 資料概要

### 2.5 臨床に関する概括評価

塩野義製薬株式会社

## 2.5 目次

2.5 臨床に関する概括評価	2.5-6
2.5.1 製品開発の根拠	2.5-6
2.5.1.1 薬理学的分類	2.5-6
2.5.1.2 目標適応症及びその臨床的／病態的側面	2.5-6
2.5.1.3 科学的背景	2.5-6
2.5.1.4 臨床開発計画	2.5-10
2.5.1.5 主要評価指標	2.5-31
2.5.1.6 国内臨床試験の取り扱い	2.5-31
2.5.1.7 海外臨床データの利用計画	2.5-32
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	2.5-34
2.5.2.1 BA	2.5-34
2.5.2.2 製剤の開発	2.5-34
2.5.2.3 生物学的同等性	2.5-35
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	2.5-37
2.5.3.1 薬物動態	2.5-37
2.5.3.1.1 健康被験者	2.5-37
2.5.3.1.2 ポピュレーションPK解析	2.5-38
2.5.3.2 内因性要因	2.5-39
2.5.3.2.1 年齢	2.5-39
2.5.3.2.2 性別	2.5-40
2.5.3.2.3 腎機能障害	2.5-40
2.5.3.2.4 肝機能障害	2.5-40
2.5.3.2.5 授乳中女性	2.5-41
2.5.3.3 外因性要因	2.5-41
2.5.3.3.1 食事	2.5-41
2.5.3.3.2 喫煙	2.5-41
2.5.3.3.3 薬物相互作用	2.5-42
2.5.3.3.4 投与時間	2.5-43
2.5.3.4 薬力学	2.5-43
2.5.4 有効性の概括評価	2.5-45
2.5.4.1 対象となった患者集団の特性	2.5-46
2.5.4.2 有効性評価指標	2.5-46
2.5.4.3 有効性成績	2.5-47
2.5.4.3.1 国内臨床試験（評価試験）	2.5-47
2.5.4.3.2 国内臨床試験（低用量試験）	2.5-55
2.5.4.3.3 海外臨床試験	2.5-56

2.5.4.4	効果の維持	2.5-59
2.5.4.5	用量反応	2.5-59
2.5.5	安全性の概括評価	2.5-60
2.5.5.1	患者の人口統計学的特性	2.5-61
2.5.5.2	曝露の程度	2.5-61
2.5.5.3	有害事象	2.5-62
2.5.5.4	比較的良好に見られる有害事象	2.5-62
2.5.5.5	重篤な有害事象	2.5-64
2.5.5.6	その他の重要な有害事象等	2.5-64
2.5.5.7	有害事象の予防, 軽減, 管理方法	2.5-65
2.5.5.7.1	特定の集団	2.5-66
2.5.5.7.2	特定の有害事象	2.5-69
2.5.5.8	世界における市販後使用経験	2.5-70
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	2.5-71
2.5.6.1	ベネフィット	2.5-71
2.5.6.2	リスク	2.5-73
2.5.6.3	医療上の有用性	2.5-76
2.5.6.4	申請する用法・用量	2.5-77
2.5.7	参考文献	2.5-80
2.5.7.1	製品開発の根拠	2.5-80
2.5.7.2	生物薬剤学に関する概括評価	2.5-83
2.5.7.3	臨床薬理に関する概括評価	2.5-83
2.5.7.4	有効性の概括評価	2.5-83
2.5.7.5	安全性の概括評価	2.5-84
2.5.7.6	ベネフィットとリスクに関する結論	2.5-84

## 2.5 略号一覧表

略号	略号内容
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-12hr</sub>	投与後 0 から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-24hr</sub>	投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-48hr</sub>	投与後 0 から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	投与後 0 から最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-τ</sub>	投与後 0 から投与間隔経過後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	投与後 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	生物学的利用率 (バイオアベイラビリティ)
BE	生物学的同等性
Cav	平均血漿中濃度
CGI-改善度	臨床的全般改善度
CL/F	見かけの全身クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
Cmin	最小血漿中濃度
CYP	薬物代謝酵素 cytochrome P450 (チトクローム P450)
DALYs	障害調整生存年数
DLX	デュロキセチン
DSM-IV	精神疾患の分類と診断の手引き, 第 4 版
ECT	電気けいれん療法
ESC	エシタロプラム
F	生物学的利用率 (バイオアベイラビリティ)
FAS	最大の解析対象集団
FDA	《米国》食品医薬品局
FLX	フルオキセチン
GBR	ベネフィットとリスクを加味した有用性
HAM-D	Hamilton のうつ病評価尺度
HAM-D17	Hamilton のうつ病評価尺度 17 項目 : 01 抑うつ気分, 02 罪業感, 03 自殺, 04 入眠障害, 05 熟眠障害, 06 早朝睡眠障害, 07 仕事と活動, 08 精神運動抑制, 09 精神運動興奮, 激越, 10 精神的不安, 11 身体的不安, 12 身体症状, 消化器系, 13 身体症状, 一般的, 14 生殖器症状, 15 心気症, 16 体重減少, 17 病識
HAM-D5	HAM-D 項目 : 01, 02, 10, 11, 16
HPMC	ヒプロメロース
5-HT	セロトニン

略号	略号内容
IM	塩酸イミプラミン
ITT	割り付け通りの解析対象集団
LOCF	Last Observation Carried Forward
$\lambda_z$	終末相の消失速度定数
MI	塩酸ミアンセリン
NA	ノルアドレナリン
PAR	塩酸パロキセチン水和物
PBO	プラセボ
PD	薬力学
PET	陽電子放射断層撮像
PK	薬物動態
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団
QTcF	Fridericia の補正 QT
SIADH	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SIGH-D	ハミルトンうつ病評価尺度のための構造化面接指針
SNRI	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
SSRI	選択的セロトニン再取り込み阻害剤
$t_{1/2}$	消失半減期
$t_{1/2}(\beta)$	$\beta$ 相 (消失相) における消失半減期
TCA	三環系抗うつ薬
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
TR	塩酸トラゾドン
VAS	視覚的アナログスケール
VEN	ベンラファキシン

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1 薬理学的分類

デュロキセチン塩酸塩〔化学名：(+)-(S)-N-Methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamine monohydrochloride〕は、米国イーライリリー社で合成され、*in vitro*、*ex vivo* 及び *in vivo* でセロトニン (5-HT) 及びノルアドレナリン (NA) の再取り込みを共に強く阻害するセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) に分類される医薬品である。

#### 2.5.1.2 目標適応症及びその臨床的／病態的側面

デュロキセチン塩酸塩の目標適応症は、「うつ病・うつ状態」である。

うつ病は、精神的な症状である抑うつ気分（うつ状態）、興味・喜びの喪失、不安、焦燥、絶望感、自殺念慮、罪業感等を主症状として、睡眠障害、食欲不振、全身の倦怠感、疲労感、腰痛、頭痛、頻脈、便秘等のさまざまな身体的な症状を伴う精神疾患である。うつ病の成因は、現在も明らかにされていないが、脳内神経細胞終末からの神経伝達物質である、5-HT、NA 等のモノアミンの欠乏により、シナプス伝達が低下し発症するとのモノアミン仮説が、うつ病発症の基本理論の一つとなっている<sup>1)</sup>。うつ病は、これらの精神症状及び身体症状により休息も十分にとれず、寛解した後も再発や再燃が多くみられ、最悪の場合自殺を引き起こすこともあるため、専門の医療機関において早期に適切な治療を受けることが重要である。

#### 2.5.1.3 科学的背景

##### (1) うつ病について

現在、我が国では日常的・社会的にストレスが増加し、自殺による年間死亡者数は、1998年以降連続して3万人を超過しており<sup>2)</sup>、自殺既遂者のうち70%がうつ病を有していたと推測されている<sup>3)</sup>。また、疫学調査によると、国内におけるうつ病の生涯有病率は6.5%と報告されており<sup>4)</sup>、一方、海外の調査方法は国内と異なるものの、生涯有病率は男性で5~12%、女性で10~25%と報告されている<sup>5)</sup>。このように、国内における生涯有病率は海外と比較して低いものの、近年、国内におけるうつ病患者の数が増加しており、社会的関心が高くなっている。

一般的にうつ病の罹病期間は平均で5~6ヵ月と言われており、1年を超える患者も10%以上みられる。その間、本人は精神的・身体的な苦痛にさいなまれて、仕事、学業、家事、日常生活等に多大な悪影響がみられ、Quality of Life (QOL) が著しく低下し、家族や周りの人にとっても、患者に対する気苦労から精神的な悩みを抱えることとなる<sup>6)</sup>。また、世界保健機構 (WHO) の調査によると、うつ病は、機能障害の程度で調整した生存期間の指標である障害調整生存年数 (DALYs) において、1995年には全疾患の第5位であったが、2020年には第2位に位置すると予測される。これは、ただちにうつ病の増加を意味するものではないが、うつ病は重大な疾患であることが理解される<sup>7)</sup>。

このような背景から、本疾患に対する治療の重要性は非常に高いものと考えられる。

## (2) 抗うつ薬について

うつ病に対する基本的な治療は、薬物治療と精神療法であるが、薬物治療に用いられる抗うつ薬はその薬理学的な特徴により、第一世代から第四世代の4つに分類される。以下にそれぞれの世代の薬が開発された経緯とそれらの特徴について示す。

### 〔第一世代〕

1950年代後半に、三環系抗うつ薬 (TCA) のイプロニアジド及びイミプラミンが見出された。これらのTCAは、優れた抗うつ効果を有するものの、抗コリン作用による口渇、便秘、排尿障害、アドレナリン性 $\alpha_1$ 遮断作用による起立性低血圧及びめまい、また、抗ヒスタミン作用による眠気等の副作用が高頻度でみられる。

### 〔第二世代〕

第一世代の副作用の軽減を目的としてミアンセリン等の四環系抗うつ薬が開発され、TCAと比較すると多くの副作用は緩和されたものの、鎮静作用による眠気は多くみられる<sup>8,9)</sup>。なお、抗うつ効果はTCAと比較してやや弱い。

### 〔第三世代〕

第一世代、第二世代の開発と並行して神経生化学的研究が進み、うつ病患者では脳内モノアミンの5-HT及びNAが欠乏していることが見出された。1960年代にTCAは脳内モノアミンの再取り込みを阻害することにより、神経接合部におけるモノアミン量を増加させて抗うつ効果を発現するというモノアミン仮説が提唱され、化学構造的にも薬理作用的な面でも、特徴のある抗うつ薬が開発されるようになった。

このような経過を経て、海外において1980年代に選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)が開発された。このSSRIは、少なくとも重症でないうつ病患者において、TCAと比較して同程度の効果を有し<sup>10-15)</sup>、かつ抗コリン作用、アドレナリン性 $\alpha_1$ 遮断作用の副作用が軽減された安全性の高い薬剤である<sup>16,17)</sup>。国内ではSSRIとしてフルボキサミン、パロキセチン及びセルトラリンが市販されており、エスシタロプラムが開発中である (2009年5月現在)。

### 〔第四世代〕

5-HT作動性神経機能の低下は抑うつ気分や不安に、NA作動性神経機能の低下は精神運動抑制や意欲低下に関連しており<sup>18)</sup>、うつ病の病態には両アミンが関与していることが示唆されている。したがって、両アミン系を同時に活性化する薬物は、うつ病の治療により効果的であると考えられる。このことは、SSRIのフルオキセチンと選択的NA再取り込み阻害薬のデシプラミンの併用により、抗うつ効果の発現が早くかつ効力が増大したとの報告<sup>19)</sup>からも支持される。また、うつ病患者の65%に腰痛、頭痛、腹痛等の疼痛がみられているが<sup>20)</sup>、5-HT及びNA作動性神経は、脳から脊髄へ投射する下行性疼痛抑制系を介した内因性鎮痛機序にも関与すると考えられ、また、ラット疼痛モデルにおいて、5-HT及びNAの両アミンの選択的再取り込み阻害薬の併用は、相乗的に鎮痛作用を惹起することが報告されている<sup>21)</sup>。そのため、5-HT及びNAの再取り込み阻害により両モノアミン神経の伝達を増強させることは、うつ病に伴う疼痛に対しても効果的であると考えられる。

したがって、5-HT及びNA神経系に対して同時に作用する薬物は、いずれか一方への作用しか示さない薬物に比べ、うつ病の抑うつ気分、精神運動抑制等の中核症状をバランスよく改善し、

また、鎮痛作用も有することが期待されるため、臨床的に優れた特徴を有する薬剤になり得ると考えられている。

以上の観点から、1980年代後半から5-HTに加えてNAの再取り込み阻害作用を有するSNRIの開発が開始された。SNRIの薬理学的特徴は5-HT及びNA両者の再取り込み阻害作用を同程度に有する点にある。また、その他の各種神経伝達物質の受容体（ムスカリン性アセチルコリン受容体、アドレナリン性 $\alpha$ 及び $\beta$ 受容体等）への親和性が低い。国内ではSNRIとしてミルナシプランが唯一市販されており、海外臨床試験であるがSSRIと比較して効果及び効果発現の早さの点において優れているという報告もある<sup>11,22)</sup>。

### (3) 抗うつ薬による治療について

薬物治療は、図2.5.1-1に示すように急性期治療、継続療法及び維持療法という、大きく3つの治療方法に分けられる。すなわち、最初の約3カ月は症状の寛解を目標とした急性期治療が行われ、寛解後も、再燃を防ぐため有効用量を約6～12カ月投与する継続療法を行う。更に再発を防止するため、長期間投与を行う維持療法が推奨されている<sup>23-25)</sup>。

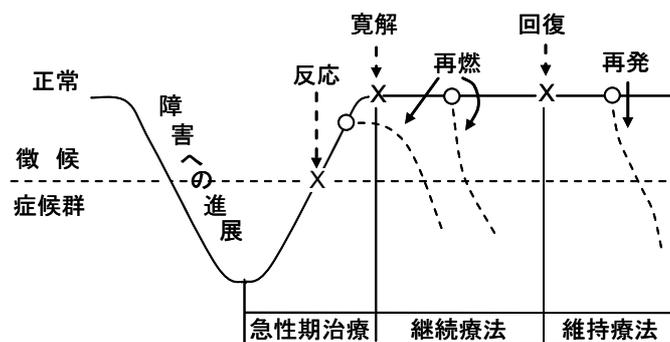


図 2.5.1-1 うつ病治療における3つの治療方法

具体的な薬物治療の方針の一つとしては、2003年に抗うつ薬による治療アルゴリズムが報告されている<sup>26)</sup>。このうち、軽症・中等症のうつ病患者に対する治療方針を以下の点線枠内に示した。

#### 〔初回の治療〕

急性期における治療の第一選択薬はSSRI及びSNRIとされている。この理由として、少なくとも重症でないうつ病患者では、SSRI及びSNRIに比較しTCA及び非三環系抗うつ薬の方が治療効果の点で優位であるという証拠はなく、ほぼ同程度とする報告が多いこと<sup>10-15)</sup>、また、安全性の観点からSSRI及びSNRIは、各種神経伝達物質受容体への親和性は低く、従来のTCAにみられる抗コリン性の有害事象や心・循環器系の有害事象をほとんど示さず、安全性が高いこと等があげられる<sup>16,17,27,28)</sup>。

なお、抗うつ薬の投与量は、なるべく低用量から開始し、徐々に維持量まで増量することとされている。

#### 〔二回目の治療〕

第一選択薬を十分量、十分な期間、適正に服用しても 30～40%の患者において効果がみられず<sup>29)</sup>、また、第一選択薬に反応がみられた者のうち 20%程度が、その後の治療の間に再燃・再発すると推定されている<sup>30)</sup>。このように、第一選択薬を適切に用いても改善が得られない場合、次の治療法として抗うつ薬の変更又は他の抗うつ薬等との併用療法があげられる。これらの方法を直接比較した研究<sup>31)</sup>は少ないものの、抗うつ薬の変更が推奨されている。変更後の薬剤としては、TCA, SSRI, SNRI 等から選択することとされている。この際、第一選択薬と系統の異なる薬剤への変更がより適切とされており、海外において SSRI の効果がみられなかった患者が SNRI のベンラファキシンに切り替えることで抗うつ効果がみられたという報告もされている<sup>32)</sup>。

ただし、二回目の治療では、他の抗うつ薬等との併用療法も含めて考慮する必要がある。この併用療法は、有害事象等により十分な用量の薬剤が使用できない場合、又は効果が不十分である場合に推奨されるが、海外における複数のランダム化比較試験 (RCT)<sup>33-38)</sup> とメタアナリシス<sup>34,39)</sup>の結果から、リチウムとの併用が有効とされている。

[以後の治療]

初回及び二回目の治療による効果が認められない場合は、更に異なる系統の抗うつ薬への変更、2剤以上の他の抗うつ薬等との併用療法、電気けいれん療法 (ECT) 等の治療方法から、適切な療法を選択することが必要とされている。

一方、重症のうつ病患者に対しては、第一選択薬として TCA, SSRI, SNRI のいずれかから適切な療法を選択することとし、速やかな症状の改善を期待するならば ECT も考慮する<sup>26)</sup>。この際、第一選択薬で十分な効果がみられない場合、重症の患者であっても多剤併用よりも単剤の使用を原則として、抗うつ薬の変更が優先される。特に TCA を高用量で用いる場合には心血管系の合併症・既往症に留意し、慎重に投与を行う。また、そのような合併症や有害事象のために十分な薬物療法が困難と思われる場合には、ECT が推奨されている。

なお、急性期の治療が終了した後の継続療法、維持療法では、再燃や再発を予防する観点から、急性期で用いた用量をそのまま継続することが推奨されている<sup>23)</sup>。

上記のとおり、うつ病の薬物治療においては様々な療法が推奨されているが、デュロキセチンが分類される SNRI は、SSRI と共にうつ病患者に対する第一選択薬の一つに挙げられている。実際に、SSRI 及び SNRI はその優れた有効性及び安全性から、精神科以外にも、内科や心療内科等でも処方されることが多くなり、国内における抗うつ薬の中に占める SSRI 及び SNRI の市場規模 (占有率) が、2000年には 268 億円 (51.9%) であったが、2005年には 847 億円 (85.5%) と大きく伸びており<sup>40)</sup>、薬物治療の主流となっている。

これらの SSRI 及び SNRI について、2009年5月現在、既に SSRI の3剤及び SNRI の1剤が発売されている。しかし、同じ作用機序の薬剤であっても個々の患者で薬剤に対する反応性が異なり<sup>41-44)</sup>、うつ病の治療では、個々の症状に応じたきめ細かい薬物治療を行うことが重要である<sup>45)</sup>。そのため、薬物治療の選択肢を増やすことが必要であり、医療現場では、臨床的に有用な特徴をもつ薬剤が求められている。

#### 2.5.1.4 臨床開発計画

##### (1) 国内における開発の経緯

塩野義製薬株式会社は、19■■年■■月に米国イーライリリー社より国内におけるデュロキセチンの開発の権利を取得した。19■■年■■月より第1相試験を開始し、19■■年■■月の第2相試験までは、塩野義製薬株式会社と日本イーライリリー株式会社が共同で開発を実施した。しかし、日本イーライリリー株式会社との共同開発の契約が解消されたため、19■■年の第3相試験以後は、塩野義製薬株式会社が単独で開発することとなった。

当初は、デュロキセチン 5~30 mg を通常用量とした第2相、第3相試験を実施し、20■■年■■月に製造承認申請（初回申請）を行った。しかし、申請後の医薬品医療機器審査センター（当時、以下、審査センター）との議論の結果、デュロキセチン 30 mg 以下の用量では十分な有効性が証明できなかったとの結論に至ったため、20■■年■■月に申請を取り下げ、新たにデュロキセチン 40~60 mg における有効性及び安全性を検討することとした。

以下に、19■■年■■月に開始された第1相試験以降の国内における開発経緯を示す。

なお、以後の臨床試験で用いられた投与量は、特に記載しない限りデュロキセチンに換算した値として、1日1回の投与量を示した。

##### (A) 臨床開発の経緯（初回申請まで）

###### (a) 第1相試験

錠剤を用いた単回投与試験 [添付資料 5.3.3.1-08] は、非臨床試験の結果から設定したデュロキセチン 2.5, 5, 10, 20, 40 及び 60 mg の6用量を用いて実施した。その結果、眠気、頭痛、頭重感等の症状がみられ、60 mg 投与では、40 mg 以下の用量ではみられなかった嘔気、食欲不振等の消化器症状が認められた。また、薬物動態において、食後投与時の最高血漿中濃度到達時間 (Tmax) が 4~24 時間とばらつきが大きく、吸収速度の安定性に問題があることが判明した。このため、製剤の再検討を行い、錠剤の直径を 10 mm から 7.5 mm に小型化した 20 mg の腸溶性錠剤を用いて比較バイオアベイラビリティ (BA) 試験及び反復投与試験 [添付資料 5.3.1.2-02 及び 5.3.3.1-09] を実施した。その結果、Tmax のばらつきも若干改善されたが、根本的な解決までには至らなかった。その要因として、錠剤の胃排出の遅れが考えられたため、この点を解決するために腸溶性顆粒を充てんしたカプセル剤に変更し、以後の開発を行うこととした。

カプセル剤を用いた単回投与試験 [添付資料 5.3.3.1-01] は、錠剤を用いた第1相試験の結果から血漿中濃度の測定が可能でより安全に投与可能と考えられたデュロキセチン 10, 20 及び 40 mg の投与量にて実施した。その結果、眠気、頭痛、頭重感等の症状がみられたものの、40 mg までの忍容性は良好であり、薬物動態では最高血漿中濃度 (Cmax) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は投与量の増加に伴い増大した。また、本試験において、20 mg の用量にてカプセル剤と錠剤との薬物動態を比較したところ、被験者間の Tmax について、錠剤では 5~24 時間と大きなばらつきが認められたが、カプセル剤では 6~10 時間と改善され、製剤上の問題は解決したと判断した。

デュロキセチン 20 mg を用いた食事の影響試験 [添付資料 5.3.1.1-01] では、安全性について、空腹時投与及び食後投与の両条件下で特に問題はなかった。また、食後の  $C_{max}$  は空腹時に比べ有意に高かったが、他のパラメータは空腹時と食後の間で有意差は認められず、デュロキセチンの薬物動態に及ぼす食事の影響の程度は小さいものと考えた。

デュロキセチン 20 mg の反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-02] では、安全性上問題となる所見はみられなかった。血漿中濃度の時間推移は反復投与により上昇し、投与後 7 日における  $C_{max}$  及び AUC は初回投与時と比べて増大したが、 $T_{max}$ 、 $\beta$  相 (消失相) における消失半減期 [ $t_{1/2}(\beta)$ ] 及び尿中排泄率は投与期間中ほぼ一定であり、投与 7 日目における薬物動態はほぼ定常状態に達していると考えられた。

以上の結果から、デュロキセチン 10~40 mg を服用した場合、眠気、頭痛、頭重感等の症状が発現したが、特に問題となるような所見ではなく、第 2 相試験に移行可能と判断した。

なお、デュロキセチン 40 mg の反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-03] では、デュロキセチン 20 mg の反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-02] と同様に、安全性上問題となる所見はみられず、また、投与 7 日目における薬物動態はほぼ定常状態に達していると考えられた。この結果により、精神科領域における長期投与試験 [添付資料 5.3.5.4-07] では、40 mg の投与が可能と判断した。

また、第 3 相試験の高齢者を対象とした試験 [添付資料 5.3.5.4-10~5.3.5.4-12] を計画する前に、高齢者と非高齢者を対象としてデュロキセチン 10 mg を用いた薬物動態試験 [添付資料 5.3.3.3-01] を実施した。その結果、高齢者は非高齢者と比べて有害事象の種類、頻度及び程度に大きな違いがみられなかった。また、薬物動態について、高齢者群では非高齢者群に比べ、血漿中濃度は若干高く推移することが示唆されたが、いずれのパラメータも両者に有意な差はみられなかった。そのため、第 3 相高齢者試験における投与量は、非高齢者と同じ設定で問題ないものと判断した。

## (b) 前期第 2 相試験

精神科領域において、うつ病・うつ状態の患者を対象に最終全般改善度の改善率 (「著明改善」及び「改善」症例の解析対象集団に占める割合) を指標としてオープン試験 [添付資料 5.3.5.4-04] を実施した。デュロキセチンの投与量は 1 日 1 回 10 mg を初期用量とし、2 週目以降は臨床症状により 1 日 10~30 mg の範囲で適宜増減する Fixed-flexible 法を採用した (投与期間は 6 週間)。投与量は、当時の海外臨床試験の臨床用量 10~30 mg を参考に設定した。

また、心療内科・内科 (以下、心療内科と略す) においても、最終全般改善度の改善率を指標としてオープン試験 [添付資料 5.3.5.4-05] を実施した。なお、心療内科を受診する患者は、精神科領域と比べ不眠や食欲低下等の身体的主訴を有する比較的軽症の患者が多く、薬物療法により短期間で症状が改善し、予後も比較的良い場合が多いと言われている<sup>46-48)</sup>。

したがって、本試験では精神科領域より低い用量範囲とし、デュロキセチン 1 日 1 回 5 mg を初期用量、2 週目以降は臨床症状により 1 日 5~20 mg 投与で適宜増減する Fixed-flexible 法を採用した (投与期間は 4 週間)。

その結果、精神科領域、心療内科領域のいずれの試験においても、良好な有効性及び安全性を確認した。

### (c) 後期第 2 相試験

前期第 2 相試験の結果を踏まえ、用量反応性を検討し、臨床用量を設定するために、TCA のイミプラミンを対照薬とした二重盲検比較試験 [添付資料 5.3.5.4-01] を、精神科領域において実施した。なお、対照薬であるイミプラミンは、抗うつ薬の評価を行う場合の基準薬の一つとして位置付けられている。デュロキセチン 10 mg、イミプラミン 50 mg より投与を開始し、2 週目以降はその臨床症状により、各々 10~30 mg、50~150 mg の範囲で適宜増減する Fixed-flexible 法を用いた (投与期間は 6 週間)。

最終全般改善度の改善率を主要評価指標、非劣性マージンを 10%として、非劣性の仮説を検定した結果、主要解析対象集団である治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) ではイミプラミンに対する非劣性は確認されなかったが、副次解析対象集団である割付通りの解析対象集団 (ITT) ではイミプラミンに対する非劣性が証明された ( $p=0.007$ )。

薬剤別に週別全般改善度の累積改善率について 1 日投与量に対する用量反応関係をロジスティック・モデルにあてはめて評価し、更に規定の累積改善率 (40, 50, 60%) を得るために必要な用量を逆推定した。その結果、デュロキセチンとイミプラミンは、ほぼ 1:5 の用量比で同等性を確認することができた。

また、デュロキセチンの副作用発現率はイミプラミンに比べ、有意ではないものの低く、デュロキセチンの安全性が確認された。

更に、精神科領域において、デュロキセチンの投与量を 10~30 mg、投与期間は 6 週間に設定したオープン試験 [添付資料 5.3.5.4-06] を実施し、これまでと同様に有効かつ安全であることを確認した。

### (d) 第 3 相試験

後期第 2 相試験の TCA イミプラミンとの比較試験では、主要解析対象集団 PPS で非劣性は確認されなかったが、副次解析対象集団 ITT では証明された。第 3 相試験の精神科領域及び心療内科領域での非劣性試験では、TCA と異なる特徴を持ち、各領域で汎用されている抗うつ薬と比較することとした。すなわち、精神科領域では四環系抗うつ薬ミアンセリンを、また、心療内科領域では非三環系抗うつ薬トラゾドンを対照薬とした。

精神科領域において、最終全般改善度の改善率を主要評価指標、非劣性マージンを 10%として、四環系抗うつ薬のミアンセリンとの非劣性試験 [添付資料 5.3.5.4-02] を実施した (投与期間は 4 週間)。ミアンセリンの用量は、その承認用量である 30~60 mg とした。

前述のイミプラミンとの比較試験 [添付資料 5.3.5.4-01] において、同等の効果を得るためのデュロキセチンとイミプラミンとの用量比 (以下、対応量比) は約 1 : 5 と推定され、ミアンセリンとイミプラミンの対応量比が 1 : 2.5 と報告されている<sup>49)</sup> ことから、デュロキセチンとミアンセリンの対応量比を 1 : 2 と算定した。したがってデュロキセチンの用量は、この対応量比を基にミアンセリンの承認用量から算定し、初期用量を 15 mg, 最大用量を 30 mg と設定した。

その結果、主要解析対象集団である最大の解析対象集団 (FAS), 副次解析対象集団である PPS のいずれにおいても、ミアンセリンに対する非劣性は検証されなかった。なお、事後解析において、Hamilton のうつ病評価尺度 (HAM-D<sup>50)</sup>) 17 項目の合計評点の変化量を指標として、評価者内誤差の標準偏差の±1 倍の幅に相当する 4 を非劣性マージンに設定したところ、デュロキセチンのミアンセリンに対する非劣性が確認された。

また、心療内科領域において、非三環系抗うつ薬トラゾドンとの非劣性試験 [添付資料 5.3.5.4-03] を、最終全般改善度の改善率を主要評価指標、非劣性マージンを 10%として実施した (投与期間は 4 週間)。トラゾドンの用量は承認用量から 75~150 mg/日が適切と考えられた。一方、上記イミプラミンとの比較試験 [添付資料 5.3.5.4-01] において、デュロキセチンとイミプラミンとの対応量比は約 1 : 5 と推定され、トラゾドンとイミプラミンの対応量比はほぼ 2 : 1 とされている<sup>51)</sup> ことから、デュロキセチンとトラゾドンとの対応量比はほぼ 1 : 10 と推定される。したがってデュロキセチンの用量は、この対応量比を基にトラゾドンの用量から算定し、初期用量 5 mg, 最高用量 15 mg と設定した。

その結果、トラゾドンに対する非劣性を主要解析対象集団 FAS では検証できたが、副次解析対象集団 PPS では検証できなかった。

#### (e) 高齢者試験

高齢者を対象とした試験を精神科領域において 2 試験 [添付資料 5.3.5.4-10 及び 5.3.5.4-11], 心療内科領域において 1 試験 [添付資料 5.3.5.4-12] 実施した。デュロキセチンの投与量は、第 2 相試験と同様に、精神科領域では 10~30 mg (投与期間 6 週間), 心療内科領域では 5~20 mg (投与期間 4 週間) とした。有効性、安全性ともに非高齢者と比べ、特に大きな違いは認められなかった。

#### (f) 長期投与試験

精神科領域 [添付資料 5.3.5.4-07] と心療内科領域 [添付資料 5.3.5.4-09] の 2 領域において、投与期間を 52 週間とした長期投与試験を実施した。デュロキセチンの投与量は、精神科領域では初期用量 10 mg, 最高用量はより高い有効率を期待できる 40 mg とした。心療内科領域では、これまでの臨床試験の結果を基に初期用量 5 mg 又は 10 mg, 最高用量 30 mg の Fixed-flexible 法を用いた。

その結果、有害事象の 90%以上が軽度又は中等度であり、長期投与することによって有害事象の発現頻度の増加や、新たに特異な有害事象が発現することはなかった。また、有

効性については、長期投与によっても改善率が維持されていた。

また、上記精神科領域の長期投与試験の継続投与 [添付資料 5.3.5.4-08] においても、安全性上特に問題はなく、有効性が維持されていた。

## (B) 臨床開発の経緯 (初回申請時)

上記 2.5.1.4 (1) (A) 項の結果により、デュロキセチンの有効性及び安全性が確認できたものと考え、20██年██月に製造承認申請を行った。しかし、審査センターより下記の点からデュロキセチンの有効性は十分に示されておらず、デュロキセチンのプラセボに対する優越性及びデュロキセチン 30 mg 以下を至適用量とする根拠を明確にすべきとの見解が示された。

- デュロキセチン 30 mg までの用量範囲でイミプラミンやミアンセリンに対する非劣性が示されていない。また、トラゾドンとの非劣性については、FAS では検証されているが、PPS では検証されておらず、本試験の分析感度が十分であったかどうかは明確でない。
- 海外では、デュロキセチン 30 mg までの用量ではプラセボに対する優越性が示されておらず、国内におけるデュロキセチンの開発が海外での状況を十分に検討した上で進められたとは考えにくい。

上記審査センターの見解について社内で検討した結果、以下の内容を認識した上で、最終的に上記見解の主旨に対して合意し、デュロキセチンは、30 mg 以下の用量では有効性が不十分であると判断した。

- イミプラミン、ミアンセリン及びトラゾドンを対照とした非劣性試験では、いずれもプラセボ対照を用いておらず、分析感度を有していないと考えた。また、申請時には 30 mg 以下の用量で有効性が確認できたと解釈していたが、イミプラミン及びトラゾドンを対照とした非劣性試験では主要解析対象集団又は副次解析対象集団の一方でしか非劣性を示しておらず、ミアンセリンを対照とした非劣性試験では事後解析の結果に基づいていたことにより、デュロキセチンの有効性を主張するには不十分であると考えた。
- 海外において、デュロキセチンは、30 mg 以下の用量で安定した有効性が確認されなかったが、その後 40 mg 以上の用量にて臨床試験が実施された結果、デュロキセチンの有用性が示されたため、2001年11月に通常用量を 60 mg として米国で承認申請が行われた。しかし、申請者 (塩野義製薬株式会社) は、30 mg 以下の用量において有効性が確認されなかった原因の解明を十分に行っていないかった。

その後、20██年██月に製造承認申請を取り下げ、デュロキセチンの有効性及び安全性を確認するため、通常用量を 40 mg 以上に設定した臨床試験を実施することとした。

## (C) 臨床開発の経緯 (初回申請以降)

### (a) 第 1 相試験

健康成人を対象とした 1 日 1 回デュロキセチン 60 mg, 7 日間反復投与試験 [添付資料

5.3.3.1-04] を実施した。その結果、多くの有害事象は投与開始後 3 日以内に消失し安全性上特に大きな問題はなかったが、投与初期に胃腸障害が多く認められ (4/6 例)、臨床試験で用いる初期用量として、60 mg の忍容性は良好とは言い難いと考えられた。薬物動態について C<sub>max</sub> 及び AUC は 7 日目には定常状態に達していると考えられた。

なお、海外では、60 mg を超える用量では明確な用量反応性がみられておらず、国内において 60 mg を超える用量での検討を行う必要性は低いと考えた。

健康成人を対象とした陽電子放射断層撮像 (PET) 試験 [添付資料 5.3.4.1-01] において、デュロキセチン 5, 20, 40 及び 60 mg の視床におけるセロトニントランスポーター占有率の検討を行った。その結果、セロトニントランスポーター占有率は、40 mg 以上の用量において、推定有効域と考えられる約 80%<sup>52,53)</sup> に到達する可能性が高くなり、臨床効果が期待できるものと思われた。

#### (b) 第 2 相試験

うつ病・うつ状態の患者を対象としたデュロキセチン 60 mg の短期投与時 (第 1 期; 4 週間) 及び長期投与時 (第 1 期; 4 週間, 第 2 期; 48 週間, 計 52 週間) の安全性及び有効性の確認を目的としたオープンラベル試験 [添付資料 5.3.5.2-01] を実施した。なお、初期用量は 40 mg (1~2 週間) とした。

本試験の初期用量を設定するにあたり、デュロキセチンの忍容性及び有害事象の発現時期を考慮した。すなわち、先のデュロキセチン 60 mg 反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-04] の安全性の結果から、初期用量を 60 mg とすることは投与初期の忍容性が問題になると考えられた。そこで、本試験の初期用量を低くすることで、投与初期の有害事象の発現を抑えられるものと考え、40 mg を初期用量に設定した。また、デュロキセチン 60 mg 反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-04] では、有害事象の多くが投与開始後数日にみられたことから、本試験の初期用量の投与期間を 1 週間としたが、投与開始後 1 週以内に安全性上の問題が生じ、増量することが困難な場合には、初期用量 40 mg を更に 1 週間 (計 2 週間) 服薬することも可とした。なお、有効性の主要評価指標は、客観的な評価尺度である HAM-D17 合計評点の変化量を用いた。

その結果、デュロキセチンは 60 mg の短期投与によって抗うつ効果を示し、安全性も特に問題はなかった。また、長期投与した場合においても、安全性上特に問題がなく、ほぼ安定した抗うつ効果が維持された。

なお、本試験では、第 1 期 (短期投与) の症例が 27 例及び 50 例集積した段階で、各々第一回及び第二回中間検討を実施し、該当症例の第 1 期における有効性及び安全性 (本結果は上記最終解析結果と同様) を評価し、引き続き投与を継続することに問題ないことを確認した。

#### (c) 第 3 相試験 (比較対照試験)

〔優越性試験〕

先のオープンラベル試験 [添付資料 5.3.5.2-01] の第一回中間検討において、デュロキセチン 60 mg の短期投与時 (4 週間) の安全性が確認された後、うつ病・うつ状態の患者を対象とした、デュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の 5 mg に対する優越性の検討及び 3 群間における安全性の比較検討を行った (投与期間は 8 週間) [添付資料 5.3.5.1-17]。なお、本試験の 40 mg 群及び 60 mg 群の初期用量は、オープンラベル試験と同様に、いずれも 40 mg と設定した。

本試験の実施にあたり、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 (当時) と協議を行った際、デュロキセチンの有効性をより厳密に評価するために、プラセボを対照薬とするよう助言を得た。本試験を計画していた 20 年当時、医療機関の医師の多くは、薬効評価を行うにあたりプラセボを対照薬として用いることが妥当であることは認識していた。しかし、一方で、自殺を引き起こす可能性が高いうつ病患者に対してプラセボを投与することは、倫理的に好ましくないと考える医師も多かった<sup>54-56)</sup>。そのため、実施可能性を考慮し、国内で実施した臨床試験の最低用量であり、かつ治療効果がほとんどみられないと判断した用量 (シュードプラセボ) であるデュロキセチン 5 mg を対照薬として選択した。

その結果、主要評価指標 HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は、デュロキセチン 40 mg 群 (-15.0±8.2), 60 mg 群 (-13.2±9.3) 共に 5 mg 群 (-14.2±7.8) との間で有意差がみられなかったものの、絶対値として 40 mg 群は 5 mg 群より大きかった。

また、安全性について、有害事象の発現率はデュロキセチン 5 mg 群 88.1% (126/143 例), 40 mg 群 95.3% (141/148 例), 60 mg 群 96.6% (142/147 例) であり、投与初期に有害事象及びそれによる中止・脱落例が比較的多くみられた。しかし、認められた有害事象のうちほとんどが軽度又は中等度であり、転帰もほとんどが回復又は軽快であったことから、デュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の安全性について、特に大きな問題はないと考えられた。

上記のとおり、有効性の主要評価指標である HAM-D17 合計評点の変化量について、デュロキセチン 40 mg 群, 60 mg 群共に 5 mg 群に対する優越性は確認されなかったが、その理由を以下に考察した。

- 40 mg 群, 60 mg 群共に安全性では特に問題はなかったものの、投与開始後 1 週未満の有害事象中止例が、40 mg 群 5.9% (9/152 例), 60 mg 群 9.3% (14/150 例) であり、いずれも 5 mg 群 2.0% (3/149 例) と比較して多かった。これは 40 mg 群及び 60 mg 群の初期用量 40 mg が高かったことが原因と推測された。その結果として、40 mg 群及び 60 mg 群の効果が十分に発揮される前に、投与中止に至った症例の割合が高くなり、このことが適正な薬効評価が出来なかった原因の一つと考えられた。
- いずれの投与群においても、特に投与開始後 1 週間の HAM-D17 合計評点の変化量がその後の期間に比べて大きかった。この原因として、治験開始時より治験コーディネーターが診療に関わることによる環境変化やプラセボ効果が考えられ、薬効評価に大きく影響を及ぼしたものと推察された。

そこで事後解析として、投与開始後 1 週間の有害事象中止例の影響を除き、プラセボ効果の影響を可能な限り除いた条件下でデュロキセチン 40 mg と 60 mg の有効性を確認することを目的に、HAM-D17 合計評点の投与開始後 1 週から終了時における変化量を検討した。

その結果、デュロキセチン 40 mg 群と 5 mg 群との間で有意差がみられた ( $p=0.0250$ )。また、デュロキセチン 60 mg 群と 5 mg 群との間では、有意差はみられなかったものの、投与開始前をベースラインとした場合と異なり、絶対値としては 60 mg 群の方が 5 mg 群より大きかった。

したがって、本試験の結果はデュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の有効性を否定するものではないと判断した。

#### 〔比較試験〕

うつ病・うつ状態の患者を対象として、デュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の併合群 (以下、デュロキセチン併合群) の、プラセボ群に対する優越性及びパロキセチン 20~40 mg に対する非劣性を検討した (投与期間は 6 週間) [添付資料 5.3.5.1-02]。

先の優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17] の結果は、デュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の有効性を否定するものではないと判断し、試験デザインを工夫することによって 40 mg 及び 60 mg の有効性を検証することは可能と考え、本試験では、40 mg 及び 60 mg を設定した。また、優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17] の開始頃より、学会等で薬効評価におけるプラセボ対照比較試験の重要性が唱えられ、規制当局からもその実施が求められるようになった<sup>57)</sup>。その結果、自殺リスクの高い患者を臨床試験に組み入れないようにすることにより、他社の抗うつ薬でプラセボ対照比較試験が実施されるようになり、治験環境の変化が見られた<sup>54)</sup>。したがって、本試験では、優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17] で用いたシュードプラセボではなく、薬効評価の上でより適切と考えられるプラセボを対照薬として使用することとした。更に、デュロキセチンの抗うつ薬としての位置付けを検討するために、国内で最も汎用されているパロキセチンとの非劣性も検証することとし、パロキセチンの用量は、その承認用量に合わせて設定した。

優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17] では、投与初期 (初期用量デュロキセチン 40 mg) に有害事象による中止・脱落例が多くみられた。そこで、本試験では初期用量をデュロキセチン 20 mg とし、投与初期の有害事象発現を抑えることで中止脱落例を少なくすること、また、投与初期のプラセボ効果を除くため、プラセボリードイン後の HAM-D17 合計評点を開始前評点とすること等の治験デザインを適用した。

その結果、主要評価指標 HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) について、デュロキセチン併合群 (-10.2±6.1) のプラセボ群 (-8.3±5.8) に対する優越性が検証された ( $p=0.0051$ )。

また、デュロキセチン併合群はパロキセチン群 (-9.4±6.9) より数値で優っていた。デュロキセチン併合群とパロキセチン群との間の変化量の差 (平均値の差±標準誤差) 及び 95% 信頼区間は、-0.65±0.68 及び (-1.99, 0.70) であった。信頼区間の上限が 0.70 と非劣性マージンである 2.5 より小さかったことから、デュロキセチン併合群はパロキセチン群に対して、劣らない有効性を示した\*。

\*: HAM-D17 合計評点の変化量について、パロキセチン群とプラセボ群との間に有意差がみられず、デュ

ロキセチン併合群のパロキセチン群に対する非劣性検証は十分な分析感度を有していなかった。

安全性について、デュロキセチン 40 mg 群及び 60 mg 群の有害事象発現率は同程度であり、いずれの群もプラセボ群と比較して高かったものの有意差はみられず、パロキセチン群とは同程度であった。また、有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、転帰もほとんどが回復又は軽快であったことから、臨床上特に大きな問題はないものと考えられた。

**(d) 第 3 相試験 (非対照試験)**

長期投与時の安全性及び有効性を更に詳細に検討するため、投与期間を最大 52 週間とし、デュロキセチン 40 mg 又は 60 mg の用量 (初期用量 20 mg) にて長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-02] を再度実施し、安全性及び有効性を検討した。その結果、安全性に特に問題がなく、安定した抗うつ効果が維持された。

以上の結果より、デュロキセチンの申請適応疾患である「うつ病・うつ状態」に対する有効性、安全性及び用法・用量に関する情報が得られたものと判断し、今回再度製造販売承認申請することとした。本製造販売承認申請に用いた国内の生物薬剤学及び臨床薬理試験の一覧を表 2.5.1-1 及び表 2.5.1-2 に、臨床試験の一覧を表 2.5.1-3 及び表 2.5.1-4 に示す。

表 2.5.1-1 国内の生物薬剤学及び臨床薬理試験一覧 (錠剤)

添付資料番号 [試験略名]	試験 デザイン	対象	症例数*	治験薬, 用法・用量	投与 期間	治験 期間	区分
錠剤を用いた試験							
5.3.3.1-08 [第1相単回投与 試験 (錠剤)]	単盲検試験 (単回)	健康成人 (男性)	24	腸溶性錠剤 2.5, 5, 10, 20, 40, 60 mg 又はプラセボを朝 食後に単回経口投与 20, 40 mg 又はプラセボを朝 空腹時に単回経口投与	単回投与	19███ ~ 19███	参考
5.3.1.2-02 [比較 BA 試験 (10 mm 径 20 mg 錠剤 vs 7.5 mm 径 20 mg 錠剤)]	非盲検クロ スオーバー 試験 (単回)	健康成人 (男性)	8	20 mg 含有 7.5 mm 径錠剤又 は 20 mg 含有 10 mm 径錠剤 を朝食後に単回経口投与	単回投与	19███ ~ 19███	参考
5.3.3.1-09 [第1相反復投与 試験 (錠剤) 20 mg 食後 1 日 1 回 7 日間]	単盲検試験 (反復)	健康成人 (男性)	8	1 日 1 回腸溶性錠剤 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝 食後に経口投与	7 日間	19███ ~ 19███	参考

\*: 登録例数

表 2.5.1-2 国内の生物薬剤学及び臨床薬理試験一覧 (カプセル剤)

添付資料番号 [試験略名]	試験 デザイン	対象	症例数*	治験薬, 用法・用量	投与 期間	治験 期間	区分
バイオアベイラビリティ (BA) 試験							
5.3.1.1-01 [食事の影響試験 (カプセル剤)]	非盲検クロ スオーバー 試験 (単回)	健康成人 (男性)	8	20 mg を朝空腹時又は朝食 後に単回経口投与	単回投与	19███ ~ 19███	評価
比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験							
5.3.1.2-03 [BE 試験 (シオ ノギ 10 mg カプ セル vs リリー 10 mg カプセル)]	非盲検クロ スオーバー 試験 (単回)	健康成人 (男性)	20	シオノギ製剤 10 mg カプセル 剤 1 カプセル又はリリー 製剤 10 mg カプセル剤 1 カ プセルを朝空腹時に単回経 口投与	単回投与	19███ ~ 19███	評価
5.3.1.2-04 [BE 試験 (リ リー 10 mg カプ セル vs リリー 20 mg カプセル)]	非盲検クロ スオーバー 試験 (単回)	健康成人 (男性)	20	リリー製剤 10 mg カプセル 剤 2 カプセル又は 20 mg カ プセル剤 1 カプセルを朝空 腹時に単回経口投与	単回投与	19███ ~ 19███	評価
5.3.1.2-06 [BE 試験 (リ リー 10 mg カプ セル vs リリー 5 mg カプセル)]	非盲検クロ スオーバー 試験 (単回)	健康成人 (男性)	20	リリー製剤 5 mg カプセル剤 2 カプセル又は 10 mg カプ セル剤 1 カプセルを朝空腹 時に単回経口投与	単回投与	19███ ~ 19███	評価
5.3.1.2-05 [BE 試験 (リ リー 10 mg カプ セル vs リリー 20 mg カプセル)]	非盲検クロ スオーバー 試験 (単回)	健康成人 (男性)	20	リリー製剤 10 mg カプセル 剤 2 カプセル又は 20 mg カ プセル剤 1 カプセルを朝空 腹時に単回経口投与	単回投与	19███ ~ 19███	評価

表 2.5.1-2 国内の生物薬剤学及び臨床薬理試験一覧 (カプセル剤) (続き)

添付資料番号 [試験略名]	試験 デザイン	対象	症例数*	治験薬, 用法・用量	投与 期間	治験 期間	区分
比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験 (続き)							
5.3.1.2-07 [BE 試験 (リ リー10 mg カプ セル vs リリー 5 mg カプセル)]	非盲検クロス オーバー 試験 (単回)	健康成人 (男性)	40	リリー製剤 5 mg カプセル剤 2 カプセル又は 10 mg カプ セル剤 1 カプセルを朝食腹 時に単回経口投与	単回投与	19[ ] ~ 19[ ]	評価
5.3.1.2-01 [比較 BA 試験 (ゼラチン 20 mg カプセル vs HPMC 20 mg カ プセル)]	非盲検クロス オーバー 試験 (単回)	健康成人 (男性)	16	ゼラチン 20 mg カプセル剤 1 カプセル又は HPMC 20 mg カプセル剤 1 カプセルを 朝食後単回経口投与	単回投与	20[ ] ~ 20[ ]	評価
健康被験者における PK 試験							
5.3.3.1-01 [第 1 相単回投与 試験 (カプセル 剤及び錠剤)]	単盲検試験 及び単盲検 クロスオー バー試験 (単回)	健康成人 (男性)	10	カプセル剤 : 10, 20, 40 mg 錠剤 : 20 mg プラセボのいずれかを食後 に単回経口投与	単回投与	19[ ] ~ 19[ ]	評価
5.3.3.1-02 [第 1 相反復投与 試験 (カプセル 剤) 20 mg 食後 1 日 1 回 7 日間]	単盲検試験 (反復)	健康成人 (男性)	8	20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に反復経口投与	7 日間	19[ ] ~ 19[ ]	評価
5.3.3.1-03 [第 1 相反復投与 試験 (カプセル 剤) 40 mg 食後 1 日 1 回 7 日間]	単盲検試験 (反復)	健康成人 (男性)	8	40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に反復経口投与	7 日間	19[ ] ~ 19[ ]	評価
5.3.3.1-04 [第 1 相反復投与 試験 (カプセル 剤) 60 mg 食後 1 日 1 回 7 日間]	単盲検試験 (反復)	健康成人 (男性)	8	60 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に反復経口投与	7 日間	20[ ] ~ 20[ ]	評価
内因性要因を検討した PK 試験							
5.3.3.3-01 [高齢者における PK 試験]	非盲検試験 (単回)	健康成人 (高齢者男 性, 非高齢 者男性)	高齢者 : 6 非高齢者 : 6	10 mg を朝食開始後 30 分に 単回経口投与	単回投与	19[ ] ~ 19[ ]	評価
健康被験者における PK/PD 試験							
5.3.4.1-02 [血小板セロトニ ン取り込み阻害 作用の検討]	単盲検試験 (反復)	健康成人 (男性)	8	1 日 1 回 20 mg 又はプラセボ を朝食後に反復経口投与	7 日間	19[ ] ~ 19[ ]	参考
5.3.4.1-01 [PET を用いた薬 力学的検討]	非盲検試験 (単回又は 反復)	健康成人 (男性)	17	Part A : 5, 20, 40, 60 mg を朝食後に単回経口投与 Part B : 60 mg を 1 日 1 回朝 食後に反復経口投与	Part A : 単回投与 Part B : 7 日間	20[ ] ~ 20[ ]	評価

\*: 登録例数

表 2.5.1-3 国内の臨床試験一覧 (初回申請まで)

添付資料番号 [試験略名]	試験 デザイン	対象	症例数*	治験薬, 用法・用量	投与 期間	治験 期間	区分
前期第2相試験							
5.3.5.4-04 [精神科オープン 試験-1]	非盲検試験	うつ病・ うつ状態	83	1日1回朝食後経口投与 10~30 mg の fixed-flexible 法	6週間	19███~ 19███	参考
5.3.5.4-05 [心療内科オープ ン試験]	非盲検試験	うつ病・ うつ状態	78	1日1回朝食後経口投与 5~20 mg の fixed-flexible 法	4週間	19███~ 19███	参考
後期第2相試験							
5.3.5.4-01 [イミプラミン対 照試験]	二重盲検並 行群間比較 試験	うつ病・ うつ状態	DLX : 89 IM : 88	経口投与 DLX : 10~30 mg 1日1回 朝食後 IM : 25~75 mg 1日2回朝 食後及び就寝前	6週間	19███~ 19███	参考
5.3.5.4-06 [精神科オープン 試験-2]	非盲検試験 (fixed-flexible 法)	うつ病・ うつ状態	55	1日1回朝食後経口投与 10~30 mg の fixed-flexible 法	6週間	19███~ 19███	参考
第3相試験							
5.3.5.4-02 [ミアンセリン対 照試験]	二重盲検並 行群間比較 試験	うつ病・ うつ状態	DLX : 121 MI : 113	経口投与 DLX : 15~30 mg 1日1回 朝食後 MI : 10~20 mg 1日3回毎 食後	4週間	19███~ 20███	参考
5.3.5.4-03 [トラゾドン対 照試験]	二重盲検並 行群間比較 試験	うつ病・ うつ状態	DLX : 106 TR : 104	経口投与 DLX : 5~15 mg 1日1回朝 食後 TR : 25~50 mg 1日3回毎 食後	4週間	19███~ 20███	参考
長期投与試験							
5.3.5.4-09 [心療内科長期投 与試験]	非盲検試験	うつ病・ うつ状態	73	1日1回朝食後経口投与 5~30 mg の fixed-flexible ** 法	52週間	19███~ 20███	参考
5.3.5.4-07 [精神科長期投 与試験]	非盲検試験	うつ病・ うつ状態	429	1日1回朝食後経口投与 10~40 mg の fixed-flexible 法	52週間	19███~ 20███	参考
5.3.5.4-08 [精神科長期投 与試験 (継続)]	非盲検試験	うつ病・ うつ状態	16	1日1回朝食後経口投与 10~40 mg の fixed-flexible 法	規定せず	19███~ 20███	参考
高齢者試験							
5.3.5.4-10 [精神科高齢者試 験-1]	非盲検試験	うつ病・ うつ状態 (高齢者)	45	1日1回朝食後経口投与 10~30 mg の fixed-flexible 法	6週間	19███~ 20███	参考
5.3.5.4-12 [心療内科高齢者 試験]	非盲検試験	うつ病・ うつ状態 (高齢者)	20	1日1回朝食後経口投与 5~20 mg の fixed-flexible 法	4週間	19███~ 20███	参考
5.3.5.4-11 [精神科高齢者試 験-2]	非盲検試験	うつ病・ うつ状態 (高齢者)	24	1日1回朝食後経口投与 10~30 mg の fixed-flexible 法	6週間	20███~ 20███	参考

DLX : デュロキセチン, IM : イミプラミン, MI : ミアンセリン, TR : トラゾドン

\* : 登録例数, \*\* : 初期用量 5 又は 10 mg

表 2.5.1-4 国内の臨床試験一覧 (初回申請以降)

添付資料番号 [試験略名]	試験 デザイン	対象	症例数*	治験薬, 用法・用量	投与 期間	治験 期間	区分
第3相試験							
5.3.5.1-17 [優越性試験]	二重盲検並 行群間比較 試験	うつ病・ うつ状態	5 mg: 149 40 mg : 152 60 mg : 150	1日1回朝食後に経口投与 5 mg 群: 第1~8週 40 mg 群: 第1~8週 60 mg 群: 第1週40 mg, 第2~8週60 mgに強制増量	8週間	20[ ]~ 20[ ]	評価
5.3.5.1-02 [比較試験]	二重盲検並 行群間比較 試験	うつ病・ うつ状態	DLX40 mg : 91 DLX60 mg : 84 PBO: 156 PAR: 164	1日2回朝食後及び夕食後 経口投与 <sup>a)</sup> 各群共通: 第1週PBO, 第 8~9週漸減投与 DLX 40 mg 群: 第2週20 mg, 第3~7週40 mgに強 制増量 DLX 60 mg 群: 第2週20 mg, 第3週40 mg, 第4~7 週60 mgに強制増量 PBO 群: 第2~7週PBO PAR 群: 第2週10 mg, 第 3週20 mgに強制増量, 第4 ~7週は20~40 mgの用量 範囲で適宜増減	治療期: 7週間 <sup>b)</sup> 漸減期: 2週間	20[ ]~ 20[ ]	評価
長期投与試験							
5.3.5.2-01 [オープンラベル 試験]	非盲検試験	うつ病・ うつ状態	50	1日1回朝食後経口投与 第1期: 第1週40 mg, 第2 週40 mg又は60 mg, 第3 ~4週60 mgに強制増量 第2期: 60 mg (最大48週 間)	第1期: 4週間 第2期: 48週間	20[ ]~ 20[ ]	評価
5.3.5.2-02 [長期投与試験]	非盲検試験	うつ病・ うつ状態	40 mg : 108 60 mg : 107	1日1回朝食後経口投与 40 mg 群: 第1週20 mg, 第2~6週40 mgに強制増量 60 mg 群: 第1週20 mg, 第2週40 mg, 第3~6週60 mgに強制増量 第7~52週は両群ともに40 mg又は60 mgの用量で適 宜増減	治療期: 最大52 週間 漸減期: 1又は2 週間	20[ ]~ 20[ ]	評価

DLX: デュロキセチン, PBO: プラセボ, PAR: パロキセチン

\*: 登録例数 (比較試験の場合, 割付例数)

a) 第1週に全例プラセボを投与した後, 各群に割付けた。また, DLX 群はデュロキセチンを1日1回朝食後に投与し, PAR 群はパロキセチンを1日1回夕食後に投与した。

b) プラセボ投与の1週間を含む。

## (2) 海外における開発の経緯

海外では、米国イーライリリー社により第2相試験として、1997年11月から大うつ病性障害を対象としたプラセボ対照比較試験が2試験実施された。デュロキセチン 20～30 mg 1日1回投与の試験 [添付資料 5.3.5.4-13] では、HAM-D17 合計評点の変化量を評価指標としたが、デュロキセチンのプラセボに対する優越性は検証されなかった。また、デュロキセチン 5、10及び20 mg 1日1回投与の試験 [添付資料 5.3.5.4-14] では、10 mg のプラセボに対する優越性が検証されたものの、5 mg 及び20 mg では検証されなかった。これらの結果より、デュロキセチン 30 mg 以下の用量では安定した有効性が確認できなかったため、プラセボに対する優越性を確実に示すためには、より高い用量を用いる必要があると考えた。

そこでデュロキセチンの投与量を 40 mg 以上に高く設定し、1998年12月よりデュロキセチン 20～60 mg 1日2回投与の第2相試験 (Proof of Concept 試験) が2試験 [添付資料 5.3.5.1-03 及び 5.3.5.1-04] 行われた。その結果、デュロキセチンのプラセボに対する優越性は検証されなかったものの、主要評価指標 HAM-D17 合計評点の変化量の絶対値ではプラセボより大きかった。

引き続き2000年12月より第3相試験として、デュロキセチン 20 mg 1日2回投与及びデュロキセチン 40 mg 1日2回投与の2群のプラセボに対する比較試験が2試験行われ [添付資料 5.3.5.1-05 及び 5.3.5.1-06]、そのうち1試験 [添付資料 5.3.5.1-06] で HAM-D17 合計評点の変化量を指標として、デュロキセチンのプラセボに対する優越性が検証された。また、デュロキセチン 60 mg 1日1回投与のプラセボ対照比較試験が2試験行われ [添付資料 5.3.5.1-07 及び 5.3.5.1-08]、両試験においてデュロキセチンのプラセボに対する優越性が検証された。

米国イーライリリー社はこれらの結果から、デュロキセチンの有用性が確認できたと判断し、通常用量をデュロキセチン 60 mg として2001年11月にFDAに承認申請した。また、申請時点では、デュロキセチン 40 mg 1日2回投与及びデュロキセチン 60 mg 1日2回投与の2群のプラセボに対する比較試験の2試験 [添付資料 5.3.5.1-09 及び 5.3.5.1-10] が実施中であったが、そのうち1試験 [添付資料 5.3.5.1-09] においてデュロキセチンのプラセボに対する優越性が証明され、申請後にFDAへ追加報告がなされた。

その後、デュロキセチン 20 mg 1日2回投与のプラセボに対する比較試験 [添付資料 5.3.5.1-06] においてデュロキセチンのプラセボに対する優越性が示されたことを踏まえて、FDAにより通常用量として 40 mg も必要と判断された。また、60 mg を超える用量では、十分な増量効果が確認されていないと判断され、その結果、デュロキセチンは2004年8月に下記の対象疾患、用法・用量にて承認された。

対象疾患 : 大うつ病性障害

用法・用量 : 20 mg 1日2回 (40 mg/日) ～60 mg 1日1回又は30 mg 1日2回 (60 mg/日) を投与

また、2001年11月の米国申請以後も、デュロキセチンの特徴をより幅広く見出すために大うつ病性障害を対象とした臨床試験が数多く実施された。

SSRI であるパロキセチン及びエスシタロプラム, SNRI であるベンラファキシンを対照薬とした比較対照試験の結果を以下に示す.

デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与のパロキセチン 20 mg 1 日 1 回投与に対する非劣性試験が実施され, 非劣性マージンを 2.2, HAM-D17 合計評点の変化量を主要評価指標として, デュロキセチンのパロキセチンに対する非劣性が示された [添付資料 5.3.5.1-11].

デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与のエスシタロプラム 10 mg 1 日 1 回投与に対する非劣性試験が実施され, 投与開始後 2 週の効果発現率を主要評価指標として, デュロキセチンのエスシタロプラムに対する非劣性が示された [添付資料 5.3.5.1-12.1 及び 5.3.5.1-12.2]. デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与のベンラファキシン 150 mg 1 日 1 回投与に対する優越性試験が実施され, ベネフィットとリスクを加味した有用性 (GBR) を主要評価指標としたところ, デュロキセチンのベンラファキシンに対する優越性は示されなかった [添付資料 5.3.5.1-13 及び 5.3.5.1-14].

高齢者試験 [添付資料 5.3.5.1-15] では, 複合認知評点を主要評価指標としてデュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与のプラセボに対する優越性が示され, 有効性が確認された. また, 安全性については特に問題はみられなかった.

投与期間を 52 週間とした長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-03] では, HAM-D17 合計評点の変化量を指標としたデュロキセチン 40~60 mg 1 日 2 回投与の抗うつ効果が持続・維持され, 安全性にも特に問題はみられなかった. 再燃予防の検討試験 [添付資料 5.3.5.1-16] では, デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与はプラセボに対して再燃するまでの期間が有意に長く, 再燃予防効果が認められた.

上記臨床試験に併せて, 生物薬剤学及び臨床薬理試験も実施された [添付資料 5.3.1.1-02~5.3.1.1-04, 5.3.1.2-08, 5.3.1.2-09, 5.3.3.1-05~5.3.3.1-07, 5.3.3.3-02~5.3.3.3-05, 5.3.3.4-01~5.3.3.4-08 及び 5.3.4.1-03].

なお, デュロキセチンは大うつ病性障害を適応症として現在 94 カ国で承認されている. また, 大うつ病性障害以外にも, 糖尿病性神経因性疼痛, 腹圧性尿失禁, 全般性不安障害, 線維筋痛症及び慢性疼痛を適応症として各々 83 カ国, 48 カ国, 63 カ国, 13 カ国及び 1 カ国で承認されている (2009 年 5 月 31 日現在).

デュロキセチンの製造販売承認申請に用いた海外の生物薬剤学及び臨床薬理試験を表 2.5.1-5 に, 臨床試験を表 2.5.1-6 に示す.

表 2.5.1-5 海外の生物薬剤学及び臨床薬理試験一覧

添付資料番号 [試験略名]	試験 デザイン	対象	症例数*	用法用量	投与 期間	治験 期間	区分
バイオアベイラビリティ (BA) 試験							
5.3.1.1-02 [海外食事の影響 試験 (カプセル 剤)]	非盲検クロ スオーバー 試験 (単回)	健康成人 (女性)	14	40 mg を朝空腹時, 朝食後, 夜就寝時 (空腹) のいずれ かで単回経口投与	単回投与	19[ ] ~ 19[ ]	評価
5.3.1.1-04 [マスバランス試 験 ( <sup>14</sup> C 標識体, 錠剤)]	非盲検試験 (単回)	健康成人	4	<sup>14</sup> C 標識体を含むデュロキ セチン 20.2 mg (錠剤) を空 腹時に単回経口投与	単回投与	19[ ] ~ 19[ ]	評価
5.3.1.1-03 [静脈内及び経口 投与 (カプセル 剤)]	非盲検単回 投与もしくは 非盲検ク ロスオー バー試験	健康成人	10	Part A : 0.8 mg を空腹時に 30 分点滴静注し, 1 週間後 に 60 mg カプセルを空腹時 に単回経口投与 Part B : 10 mg を空腹時に 30 分点滴静注投与, あるいは, 60 mg カプセルを空腹時に 単回経口投与	単回投与	20[ ] ~ 20[ ]	評価
比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験							
5.3.1.2-09 [パイロット BE 試験 (錠剤 vs カプセル剤)]	非盲検クロ スオーバー 試験 (単回)	健康成人 (男性)	15	Part 1 : 20 mg 錠剤を朝空腹 時又は夜就寝時 (空腹) に 単回経口投与, 20 mg カプ セルを朝空腹時に単回経口 投与 Part 2 : 5 mg カプセルを 4 カプセル, 又は, 20 mg カ プセルを 1 カプセルを朝空 腹時又は朝食直前に単回経 口投与	単回投与	19[ ] ~ 19[ ]	評価
5.3.1.2-08 [BE 試験 [リ リー 20 mg カプ セル (10% ペ レット) vs リ リー 60 mg カプ セル (20% ペ レット)]]	非盲検クロ スオーバー 試験 (単回)	健康成人	26	リリー 20 mg カプセル剤 (10% ペレット) 3 カプセル 又はリリー 60 mg カプセル 剤 (20% ペレット) 1 カプ セルを朝空腹時に単回経口 投与	単回投与	20[ ] ~ 20[ ]	評価
健康被験者における PK 試験							
5.3.3.1-07 [第 1 相反復投与 試験 (カプセル 剤)]	単盲検試験 (反復)	健康成人	14	1 日 2 回反復経口投与 DLX : 20, 40, 60, 80 mg PBO	DLX : 20 日間 PBO : 22 日間	19[ ] ~ 19[ ]	評価
5.3.3.1-06 [第 1 相単回, 反 復投与試験 (カ プセル剤) 代謝 物測定]	非盲検試験 (単回, 1 日 1 回及び 1 日 2 回の反 復投与試験)	健康成人	単回投与期 : 12 1 日 1 回投 与期: 11 1 日 2 回 投与期: 11	単回投与期: 60 mg を朝食 後単回経口投与 1 日 1 回投与期: 60 mg を朝 食後反復経口投与 1 日 2 回投与期: 60 mg を朝 夕食後反復経口投与	単回投与 反復投与期 (1 日 1 回投 与期 : 8 日間 1 日 2 回投与 期: 7.5 日間)	20[ ] ~ 20[ ]	評価
5.3.3.1-05 [第 1 相単回, 反 復投与試験 (カ プセル剤) 日本人と外国人 (白人) との PK 比較]	二重盲検, 3 期クロス オーバー試 験 (単回, Part A) 及 び単盲検試 験 (反復, Part B)	健康成人 (日本人, 白人)	Part A : 日本人 25, 白人 26 Part B : 日本人 20, 白人 21	Part A : 20, 40, 60 mg を単 回経口投与 Part B : 20, 40 mg を 1 日 2 回反復経口投与	Part A : 単回投与 Part B : 5 日間	20[ ] ~ 20[ ]	評価

表 2.5.1-5 海外の生物薬剤学及び臨床薬理試験一覧 (続き)

添付資料番号 [試験略名]	試験 デザイン	対象	症例数*	用法用量	投与 期間	治験 期間	区分
内因性要因を検討した PK 試験							
5.3.3.3-02 [海外高齢者における PK 試験]	非盲検試験 (単回)	健康成人 (高齢者女性及び 非高齢者女性)	高齢者：12 非高齢者：12	40 mg を朝空腹時に単回経口投与	単回投与	19[ ] ~ 19[ ]	評価
5.3.3.3-04 [末期腎臓病患者における PK 試験]	非盲検試験 (単回)	末期腎臓病患者、 健康成人	末期腎臓病患者：12 健康成人：12	60 mg を朝空腹時に単回経口投与	単回投与	20[ ] ~ 20[ ]	評価
5.3.3.3-03 [中等度肝硬変患者における PK 試験]	非盲検試験 (単回)	中等度肝硬変患者、 健康成人	中等度肝硬変患者：6 健康成人：7	20 mg を朝空腹時に単回経口投与	単回投与	20[ ] ~ 20[ ]	評価
5.3.3.3-05 [授乳婦における PK 試験]	非盲検試験 (反復)	授乳婦	6	40 mg を 1 日 2 回食後反復経口投与	3.5 日間	20[ ] ~ 20[ ]	評価
外因性要因を検討した PK 試験							
5.3.3.4-01 [デシプラミンとの薬物相互作用試験]	非盲検試験 (反復)	健康成人	17	DLX：40 mg を 1 日 2 回経口投与後、60 mg を 1 日 2 回経口投与 デシプラミン：1 日目、21 日目に 50 mg 経口投与	DLX：21 日間 デシプラミン：2 日間投与	19[ ] ~ 19[ ]	評価
5.3.3.4-07 [胃内 pH 及び活性炭の影響試験]	非盲検クロスオーバー試験 (単回)	健康成人	14	DLX：40 mg を単回経口投与 ファモチジン：DLX 投与前に 40 mg を単回経口投与 Mylanta® (制酸剤)：DLX 投与前、投与後 2 回に各 20 mL (計 60 mL) 単回経口投与 Charcodote® (活性炭 50 g)：DLX 投与後に 250 mL 懸濁液を単回経口投与	単回投与	20[ ] ~ 20[ ]	評価
5.3.3.4-08 [エタノールとの相互作用試験]	単盲検クロスオーバー試験 (単回)	健康成人	16	DLX：60 mg 又は PBO を単回経口投与 アルコール飲料：DLX 又は PBO 投与後に単回経口投与 ノンアルコール飲料：DLX 投与後に単回経口投与	単回投与	20[ ] ~ 20[ ]	評価
5.3.3.4-02 [ロラゼパムとの薬物相互作用試験]	二重盲検クロスオーバー試験 (反復)	健康成人	16	DLX：60 mg 又は PBO を 1 日 2 回反復経口投与 ロラゼパム：2 mg を 1 日 2 回反復経口投与	DLX 又は PBO：7.5 日間 ロラゼパム：3.5 日間	20[ ] ~ 20[ ]	評価
5.3.3.4-03 [テオフィリンとの薬物相互作用試験]	単盲検クロスオーバー試験 (反復)	健康成人 (男性)	11	DLX：60 mg 又は PBO を 1 日 2 回反復経口投与 テオフィリン：DLX 投与後 197.5 mg を 30 分間点滴静注	DLX 又は PBO：4.5 日間、テオフィリン：単回投与	20[ ] ~ 20[ ]	評価
5.3.3.4-06 [パロキセチンとの薬物相互作用試験]	非盲検試験 (反復)	健康成人 (男性)	14	DLX：40 mg を 1 日 1 回反復経口投与 PAR：20 mg を 1 日 1 回反復経口投与 デキストロメトर्फアン：DLX 投与前後に約 25 mg を単回経口投与	DLX：5 日間 PAR：20 日間 デキストロメトर्फアン：単回投与	20[ ] ~ 20[ ]	評価

表 2.5.1-5 海外の生物薬剤学及び臨床薬理試験一覧 (続き)

添付資料番号 [試験略名]	試験 デザイン	対象	症例数*	用法用量	投与 期間	治験 期間	区分
外因性要因を検討した PK 試験 (続き)							
5.3.3.4-04 [フルボキサミン との薬物相互作用 試験-1]	非盲検クロ スオーバー 試験 (反復)	健康成人 (男性喫 煙者)	16	DLX : 60 mg を朝空腹時単 回経口投与又は 10 mg を朝 30 分間単回点滴静注 フルボキサミン : 1 日目に 50 mg を空腹時単回経口投 与後, 100 mg を 1 日 1 回反 復経口投与	4 週間	20 ~ 20	評価
5.3.3.4-05 [フルボキサミン との薬物相互作用 試験-2]	非盲検試験 (反復)	健康成人 (遺伝学的 に CYP2D 6 活性欠 損有)	15	DLX : 40 mg を 1 日 2 回反 復経口投与 フルボキサミン : 50 mg 又 は 100 mg を 1 日 1 回 反復 経口投与	23 日間	20 ~ 20	評価
健康被験者における PK/PD 試験							
5.3.4.1-03 [QT 間隔に影響 を及ぼすデュロ キセチンの検討 試験]	二重盲検ク ロスオー バー試験 (反復)	健康成人 (女性)	117	DLX : 60, 120, 160, 200 mg 又はプラセボを 1 日 2 回反 復経口投与 モキシフロキサシン : 400 mg を単回経口投与	61 日間	20 ~ 20	評価

DLX : デュロキセチン, PBO : プラセボ, PAR : パロキセチン

\* : 登録例数

表 2.5.1-6 海外の臨床試験一覧

添付資料番号 [試験略名]	試験 デザイン	対象	症例数*	用法用量	投与期間	治験 期間	区分
第2相試験							
5.3.5.4-13 [海外プラセボ対 照試験-5]	二重盲検並 行群間比較 試験	大うつ病 性障害	DLX : 89 PBO : 88	経口投与 DLX : 20~30 mg 1 日 1 回 PBO	10 週間 (急性期 治療期)	19 ~ 19	参考
5.3.5.4-14 [海外プラセボ対 照試験-6]	二重盲検並 行群間比較 試験	大うつ病 性障害	DLX5 mg : 130 DLX10 mg : 129 DLX 20 mg : 131 PBO : 126 クロミプラミ ン : 132	経口投与 DLX : 5 mg 1 日 1 回 DLX : 10 mg 1 日 1 回 DLX : 20 mg 1 日 1 回 PBO クロミプラミン : 朝 50 mg 夕 100 mg (計 150 mg)	8 週間 (急性期 治療期)	19 ~ 19	参考
5.3.5.1-03 [海外プラセボ対 照試験-1a]	二重盲検並 行群間比較 試験	大うつ病 性障害	DLX : 70 PBO : 70 FLX : 33	経口投与 DLX : 20~60 mg 1 日 2 回 PBO FLX : 20 mg 1 日 1 回	8 週間 (漸増期)	19 ~ 20	参考
5.3.5.1-04 [海外プラセボ対 照試験-1b]	二重盲検並 行群間比較 試験	大うつ病 性障害	DLX : 82 PBO : 75 FLX : 37	経口投与 DLX : 20~60 mg 1 日 2 回 PBO FLX : 20 mg 1 日 1 回	8 週間 (漸増期)	19 ~ 20	参考
第3相試験							
5.3.5.1-05 [海外プラセボ対 照試験-2a]	二重盲検並 行群間比較 試験	大うつ病 性障害	DLX20 mg : 91 DLX40 mg : 84 PBO : 90 PAR : 89	経口投与 DLX : 20 mg 1 日 2 回 DLX : 40 mg 1 日 2 回 PBO PAR : 20 mg 1 日 1 回	8 週間 (急性期 治療期)	20 ~ 20	参考
5.3.5.1-06 [海外プラセボ対 照試験-2b]	二重盲検並 行群間比較 試験	大うつ病 性障害	DLX20 mg : 86 DLX40 mg : 91 PBO : 89 PAR : 87	経口投与 DLX : 20 mg 1 日 2 回 DLX : 40 mg 1 日 2 回 PBO PAR : 20 mg 1 日 1 回	8 週間 (急性期 治療期)	20 ~ 20	参考
5.3.5.1-07 [海外プラセボ対 照試験-3a]	二重盲検並 行群間比較 試験	大うつ病 性障害	DLX : 123 PBO : 122	1 日 1 回経口投与 DLX : 60 mg PBO	9 週間 (固定用量 期)	20 ~ 20	参考
5.3.5.1-08 [海外プラセボ対 照試験-3b]	二重盲検並 行群間比較 試験	大うつ病 性障害	DLX : 128 PBO : 139	1 日 1 回経口投与 DLX : 60 mg PBO	9 週間 (固定用量 期)	20 ~ 20	参考
5.3.5.1-09 [海外プラセボ対 照試験-4a]	二重盲検並 行群間比較 試験	大うつ病 性障害	DLX40 mg : 95 DLX60 mg : 93 PBO : 93 PAR : 86	経口投与 DLX : 40 mg 1 日 2 回 DLX : 60 mg 1 日 2 回 PBO PAR : 20 mg 1 日 1 回	8 週間 (急性期治 療期)	20 ~ 20	参考
5.3.5.1-10 [海外プラセボ対 照試験-4b]	二重盲検並 行群間比較 試験	大うつ病 性障害	DLX40 mg : 93 DLX60 mg : 103 PBO : 99 PAR : 97	経口投与 DLX : 40 mg 1 日 2 回 DLX : 60 mg 1 日 2 回 PBO PAR : 20 mg 1 日 1 回	8 週間 (急性期治 療期)	20 ~ 20	参考
5.3.5.1-13 [海外ベンラファ キシン対照試験 -1]	二重盲検並 行群間比較 試験	大うつ病 性障害	DLX : 166 VEN : 166	1 日 1 回経口投与 DLX : 60 mg VEN : 150 mg	6 週間 (固定用量 期)	20 ~ 20	参考

表 2.5.1-6 海外の臨床試験一覧 (続き)

添付資料番号 [試験略名]	試験 デザイン	対象	症例数*	用法用量	投与期間	治験 期間	区分
第3相試験 (続き)							
5.3.5.1-14 [海外ベンラファ キシン対照試験 -2]	二重盲検並 行群間比較 試験	大うつ病 性障害	DLX : 164 VEN75 mg : 169 VEN150 mg : 171	1日1回経口投与 DLX : 60 mg VEN : 75 mg VEN : 150 mg	6週間 (固定用量 期)	20 ~ 20	参考
5.3.5.1-12.1 5.3.5.1-12.2 [海外エスシタロ プラム対照試験]	二重盲検並 行群間比較 試験	大うつ病 性障害	DLX : 273 PBO : 137 ESC : 274	1日1回経口投与 DLX : 60 mg PBO ESC : 10 mg	8週間 (急性期治 療期)	20 ~ 20	参考
5.3.5.1-11 [海外パロキセチ ン対照試験]	二重盲検並 行群間比較 試験	大うつ病 性障害	DLX : 238 PAR : 240	1日1回経口投与 DLX : 60 mg PAR : 20 mg	8週間 (急性期治 療期)	20 ~ 20	参考
再燃予防試験							
5.3.5.1-16 [海外再燃予防試 験]	二重盲検並 行群間比較 試験	大うつ病 性障害	DLX : 136 PBO : 142	1日1回経口投与 DLX : 60 mg PBO	急性期治療 期: 12週間, 継続治療 期: 26週間	20 ~ 20	参考
長期投与試験							
5.3.5.2-03 [海外長期投与試 験]	非盲検試験	大うつ病 性障害	1282	1日2回 DLX : 40~60 mg	52週間	20 ~ 20	参考
高齢者試験							
5.3.5.1-15 [海外高齢者試 験]	二重盲検並 行群間比較 試験	大うつ病 性障害	DLX : 207 PBO : 104	1日1回経口投与 DLX : 60 mg PBO	8週間 (急性期治 療期)	20 ~ 20	参考

DLX : デュロキセチン, PBO : プラセボ, FLX : フルオキセチン, PAR : パロキセチン, VEN : ベンラファキシン,  
ESC : エスシタロプラム

\* : 登録例数

国内及び海外における，第2相以降の開発の経緯図について，図2.5.1-2に示す。

試験項目		添付資料 番号	
国内臨床試験	初回申請まで (低用量試験)	前期第2相試験	5.3.5.4-04 5.3.5.4-05
		後期第2相試験	5.3.5.4-01 5.3.5.4-06
		第3相比較試験	5.3.5.4-02 5.3.5.4-03
		長期投与試験	5.3.5.4-07 ~ 5.3.5.4-09
		高齢者試験	5.3.5.4-10 ~ 5.3.5.4-12
	初回申請以降 (評価試験)	オープンラベル試験	5.3.5.2-01
		優越性試験	5.3.5.1-17
		比較試験	5.3.5.1-02
		長期投与試験	5.3.5.2-02
		海外臨床試験	第2相試験
第3相試験	5.3.5.1-05 ~ 5.3.5.1-14		
高齢者試験	5.3.5.1-15		
再燃予防試験	5.3.5.1-16		
長期投与試験	5.3.5.2-03		

—— : 資料分類「評価」の試験

□ : 資料分類「参考」の試験

図 2.5.1-2 国内及び海外における開発の経緯図 (第2相以降)

### 2.5.1.5 主要評価指標

19■年までに開始した国内の臨床試験 [添付資料 5.3.5.4-01～5.3.5.4-12] では、有効性の主要評価指標として最終全般改善度の改善率（「著明改善」及び「改善」症例の解析対象集団に占める割合）を用いた。当時は、国内において本指標が主要評価指標として一般的に用いられてきたが、ICH-E9「臨床試験のための統計的原則」（医薬審 第1047号 1998年11月30日発）が導入され、より客観的な指標が主要評価指標として要求されていた。

一方、海外において実施された抗うつ薬の臨床試験では主要評価指標として、HAM-D17 合計評点の変化量が多く用いられている。HAM-D<sup>50)</sup> は1960年に開発され、その有用性の高さから臨床研究及び臨床実践の場で広く活用されている代表的かつ標準的なうつ病評価尺度である。本尺度は各項目の重症度が0～2の3段階あるいは0～4の5段階評価となっているが、各項目の重症度の評価について具体的指示がないため、重症度の評価は各医師の臨床的な直感に負うところもあり、HAM-Dの合計評点の信頼性に問題が指摘されることもあった。したがって、これらの問題点を解消するために、事前に質問事項を取り決めた構造化面接法を採り入れ、十分な信頼性並びに妥当性<sup>58)</sup>を有する Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale [HAM-Dの構造化面接 SIGH-D日本語版]<sup>59)</sup>が開発された。

20■年以降に実施した追加臨床試験 [添付資料 5.3.5.1-17, 5.3.5.1-02, 5.3.5.2-01 及び 5.3.5.2-02] では、最終全般改善度の改善率を用いる意義は低く、より客観的な上記 SIGH-D を使用することが妥当と判断し、HAM-D17 項目の合計評点の変化量を主要評価指標とした。なお、各治験責任医師及び治験分担医師には事前にビデオによる SIGH-D の評価トレーニングを実施し、評価基準の統一を図った。

### 2.5.1.6 国内臨床試験の取り扱い

国内で実施した第2相及び第3相試験について、以下の理由により、初回申請以降に実施した優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17]、比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02]、オープンラベル試験 [添付資料 5.3.5.2-01] 及び長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-02] の4試験（以下、評価試験）を評価資料とした。また、初回申請時に評価資料とした臨床試験（以下、低用量試験） [添付資料 5.3.5.4-01～5.3.5.4-12] は参考資料として取り扱うこととした（表 2.5.1-3 及び表 2.5.1-4 参照）。

- 2.5.1.4 項の臨床開発計画に示したとおり、初回申請時に評価した低用量試験はデュロキセチン 5～30 mg の用量範囲であり<sup>a)</sup>、デュロキセチンの有用性が確認された今回の申請用量デュロキセチン 40～60 mg の用量範囲と異なる。
- 試験デザインについて、低用量試験の比較対照試験 [添付資料 5.3.5.4-01～5.3.5.4-03] は、最終全般改善度を主要評価指標としたデュロキセチンと実対照薬との2群比較を行い、任意漸増法を用いている。一方追加臨床試験の比較対照試験 [添付資料 5.3.5.1-17 及び 5.3.5.1-02] は、より客観的な HAM-D17 合計評点の変化量を主要評価指標とし、プラセボ群（又はシュードプラセボ群）を設定して、分析感度の有無を評価できる条件下でより厳密な薬効評価を行っている。また、強制漸増後にデュロキセチン 40 mg 又は 60 mg の固定用量を用いており、低用量試験とはデザインが大きく異なる。

- 低用量試験の有害事象の発現率は、評価試験 [添付資料 5.3.5.1-17, 5.3.5.1-02, 5.3.5.2-01 及び 5.3.5.2-02] に比べ、低い傾向が認められた。この理由として、用量が低いことに加え、デュロキセチン 30 mg までの用量で実施された臨床試験が任意漸増法を採用しているのに対し、評価試験は、強制漸増後にデュロキセチン 40 mg 又は 60 mg の固定用量にしていることも影響していると考えられる。そのため、これらの試験結果を併合することは、デュロキセチンの安全性の過小評価につながると判断した。
  - a) : 精神科長期投与試験及びその継続提供試験 [添付資料 5.3.5.4-07 及び 5.3.5.4-08] では、任意漸増法にて最大デュロキセチン 40 mg までの投与を可としたが、40 mg の投与は、30 mg 投与で有効性が不十分かつ安全性に問題がないときのみと規定した。そのため基本的には 10~30 mg の用量を用いており、継続して 40 mg を服用した症例は少ないため、これらの試験は低用量試験として取り扱った。

### 2.5.1.7 海外臨床データの利用計画

#### (1) 生物薬剤学及び臨床薬理に関する海外臨床データの利用

海外で実施された生物薬剤学及び臨床薬理試験のデータは、以下の理由により日本人への外挿が可能と考え、デュロキセチンの製造販売承認申請に用いるこれらの試験は、すべて評価資料として利用することとした (表 2.5.1-5 参照)。

- 日本人及び外国人 (白人) 健康成人男女を対象とし、デュロキセチンの単回投与 (20, 40 及び 60 mg) 及び反復投与 (20 あるいは 40 mg 1 日 2 回 5 日間) 時の薬物動態を比較した結果、デュロキセチンの薬物動態には日本人と外国人 (白人) との間で大きな差はないと考えられた [2.7.2.2.2.5 項参照]。
- 国内及び海外 (米国) の第 1 相試験 9 試験で得られた日本人健康成人男性と外国人健康成人男性 (白人及び黒人) における、デュロキセチン 10~60 mg 投与時の薬物動態パラメータを比較した結果、C<sub>max</sub> 及び AUC に人種間で差はないと考えられた [添付資料 5.3.3.1-10, 2.7.2.3.4 項参照]。
- デュロキセチンの薬物代謝酵素の一つであるチトクローム P450 1A2 (CYP1A2) は、日本人と外国人の間において明確な人種差があるとの報告はみられていない。

#### (2) 有効性及び安全性に関する海外臨床データの利用

デュロキセチンは、海外において大うつ病性障害を対象とした数多くの臨床試験が実施され、現在 94 カ国で承認されている (2009 年 5 月 31 日現在)。

これまでうつ病領域において、医療環境、治療方法、患者背景の国内外の差異については十分に検証されていない。しかし臨床試験の評価では、診断基準として米国精神医学会が作成している精神疾患の分類と診断の手引き、第 4 版 (DSM-IV<sup>5)</sup>)、主要評価指標として HAM-D17 合計評点の変化量を利用しており、いずれも海外と国内では同じである。また、上記「(1) 生物薬剤学及び臨床薬理に関する海外臨床データの利用」の項のとおり、日本人と外国人の両方で薬物動態に大きな差は認められていない。

したがって、国内臨床試験から得られたデュロキセチンの有効性・安全性を評価するに際しては、海外臨床試験結果を参考として利用することが有用であると考え、参考資料として添付した (表 2.5.1-6 参照).

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

### 2.5.2.1 BA

海外において、デュロキセチン 60 mg (腸溶性顆粒充填カプセル剤) の空腹時経口投与における絶対的 BA をクロスオーバー法により評価した [添付資料 5.3.1.1-03]。静脈内投与は空腹時に 10 mg 溶液を 30 分間点滴で行った。その結果、経口投与における絶対的 BA は 31.8~80.2% の範囲を示し、平均で 50.2% であった。また、海外において [ $^{14}\text{C}$ ]-デュロキセチンを含むデュロキセチン 20 mg (錠剤) の投与を行い、血漿中放射能及びデュロキセチン濃度の測定、放射能の尿中及び糞中排泄率の測定、血漿中の代謝物検索により、薬物動態の評価を行った [添付資料 5.3.1.1-04]。その結果、デュロキセチンの投与後 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) は放射能濃度の  $\text{AUC}_{0-\infty}$  の約 3% であった。血漿中放射能濃度の消失半減期はデュロキセチンの消失半減期と比較して長かった。投与された放射能の 72.0% が尿中に、また 18.5% が糞中に回収された。ヒト血漿中代謝物を調べた結果、主代謝物は 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイドであり、その他の代謝物として、5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート、5,6-ジヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド、6-ヒドロキシ 5-メトキシ デュロキセチン グルクロナイドが存在したが、これら以外の代謝物はほとんど認められなかった。糞中及び尿中にデュロキセチンはほとんど存在せず、代謝物として存在することが確認された。これらの結果から、投与されたデュロキセチンのほとんどは代謝を受け、代謝物の主たる排泄経路は尿中排泄であることが示された。また投与された放射能の 72.0% が尿中へ排泄されたことから、デュロキセチンの消化管からの吸収は良好であると考えられる。

### 2.5.2.2 製剤の開発

開発の初期段階では、米国イーライリリー社 (以下、リリー社) 及び塩野義製薬株式会社 (以下、塩野義) 製造の腸溶性錠剤を用い国内第 1 相試験 {単回投与試験 [添付資料 5.3.3.1-08], 比較 BA 試験 [添付資料 5.3.1.2-02] 及び 20 mg 反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-09]} を実施した。腸溶性錠剤では  $T_{\text{max}}$  の被験者間でのばらつきが大きく ( $T_{\text{max}}$  の範囲: 4~24 時間),  $T_{\text{max}}$  のばらつきの少ない塩野義製薬株式会社 (以下、塩野義) 製造の 5% 腸溶性顆粒充填カプセル剤を開発し、改めて国内第 1 相試験 {単回投与試験 [添付資料 5.3.3.1-01], 食事の影響試験 [添付資料 5.3.1.1-01], 20 mg 反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-02], 血小板 5-HT 取り込み阻害作用の検討試験 [添付資料 5.3.4.1-02]} 及び第 2 相試験 [添付資料 5.3.5.4-01, 5.3.5.4-04, 5.3.5.4-05 及び 5.3.5.4-06] を実施した。なお、市販後には全世界で同一製剤を販売することが開発開始段階で決められており、その後の実施予定の臨床試験はリリー社製造の腸溶性顆粒充填カプセル剤を使用することとなった。そのため、塩野義製造の 5% 腸溶性顆粒充填カプセル剤からリリー社製造の 5% 腸溶性顆粒充填カプセル剤に変更 [添付資料 5.3.1.2-03], 及び 10% 腸溶性顆粒充填カプセル剤に変更 [添付資料 5.3.1.2-04 及び 5.3.1.2-05] し、国内第 1 相試験 {40 mg 反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-03]} 及び第 3 相試験を実施した。更に、リリー社製造の 20% 腸溶性顆粒充填カプセル剤に変更 [添付資料 5.3.1.2-08] し、国内第 1 相試験 {60 mg 反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-04], PET 試験 [添付資料 5.3.4.1-01]} 及び第 2 相試験 {オープンラベル試験 [添付資料 5.3.5.2-01]} を実施した。その後、牛海綿状脳症問題の発生により、それまで用いていた牛由来

ゼラチンカプセルからヒプロメロース (HPMC) カプセルに変更し、最終製剤 (市販予定製剤) としてリリー社製造の 20%腸溶性顆粒充填 HPMC カプセル剤を用い第 3 相試験 {優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17], 比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] 及び長期試験 [添付資料 5.3.5.2-02]} を実施した。

### 2.5.2.3 生物学的同等性

国内第 1 相試験 (単回投与試験, 食事の影響試験, 20 mg 反復投与試験, 及び血小板 5-HT 取り込み阻害作用の検討試験) 及び第 2 相試験に用いた塩野義製造のデュロキセチン 10 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤とリリー社製造のデュロキセチン 10 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤との間の生物学的同等性 (BE) 試験を実施した。その結果, 試験実施当時の評価基準である検出力 ( $1-\beta$ ), 最小検出差 [ $\Delta(\%)$ ] は  $C_{max}$  で 0.945, 15.8%, 投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-24hr}$ ) で 0.987, 13.4%であり, BE の判定基準である  $1-\beta = 0.80$  以上,  $\Delta(\%) = 20\%$ 以下を満たしており両製剤は生物学的に同等であることが示された。更に, リリー社製造の, 10 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤と 20 mg 含有 10%腸溶性顆粒充填カプセル剤との間の BE 試験を実施した。その結果,  $1-\beta$ ,  $\Delta(\%)$  はそれぞれ  $C_{max}$  で 0.921, 16.6%,  $AUC_{0-24hr}$  で 0.971, 14.5%であり, BE の判定基準を満たしており両製剤は生物学的に同等であることが示された。次いで, 10 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤と 5 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤との間の BE 試験を実施した。その結果,  $1-\beta$ ,  $\Delta(\%)$  はそれぞれ  $C_{max}$  で 0.903, 17.2%,  $AUC_{0-24hr}$  で 0.956, 15.3%であり, BE の判定基準を満たしており両製剤は生物学的に同等であることが示された。これらリリー社製造のカプセル剤を用いて国内第 1 相試験 (40 mg 反復投与試験) 及び第 3 相試験を実施した。以上の各生物学的同等性試験は平成 6 年から平成 7 年にかけて旧ガイドライン (昭和 55 年 5 月 30 日, 薬審第 718 号通知) に準じて行った。

リリー社製造の 20 mg 含有 10%腸溶性顆粒充填カプセル剤と 20 mg 含有 20%腸溶性顆粒充填カプセル剤の間で溶出試験を実施し, 2 製剤間の溶出挙動は同等であることが確認された。更に, リリー社製造の 20 mg 含有 10%腸溶性顆粒充填カプセル剤とリリー社製造の 60 mg 含有 20%腸溶性顆粒充填カプセル剤との間の BE 試験を実施した。その結果, 両製剤の幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間は  $C_{max}$  で {1.02, [0.96~1.09]}, 投与後 0 から最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-t}$ ) で {1.02, [0.96~1.09]} であり, BE の判定基準である 90%信頼区間 [0.80~1.25] の範囲内を満たしており, 両製剤は生物学的に同等であることが示された。

リリー社製造の 20 mg 含有 20%腸溶性顆粒充填カプセル剤を用いて国内第 1 相試験 (60 mg 反復投与試験, PET 試験) 及び第 2 相試験 (オープンラベル試験) を実施した。その後, 牛海綿状脳症問題によるカプセルの変更 (牛由来ゼラチン→ HPMC) の必要性が生じた。製剤である 20%腸溶性顆粒に変更はなく, ゼラチンカプセルから HPMC カプセルへのカプセルのみの変更であることから, リリー社製造の 20 mg 含有 20%腸溶性顆粒充填ゼラチンカプセル剤と 20 mg 含有 20%腸溶性顆粒充填 HPMC カプセル剤との間の比較 BA 試験を実施した。 $C_{max}$ ,  $AUC_{0-48hr}$  の各未変換値について解析した結果,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-48hr}$  いずれも製剤間に有意な差はなかった。

製剤間における  $C_{max}$  平均値の差の 90%信頼区間 (標準製剤であるゼラチンカプセル剤の平均値に対する割合) は [-5.13~17.23%] であった. 同様に製剤間における  $AUC_{0-48hr}$  平均値の差の 90%信頼区間 (標準製剤であるゼラチンカプセル剤の平均値に対する割合) は [-6.91~13.63%] であり,  $C_{max}$  及び  $AUC$  の製剤間差は BE の許容域である  $\pm 20\%$  以内であった. これらの結果より両製剤の BA は同等であることが確認された. このことから, 20%腸溶性顆粒充填の HPMC カプセル剤を最終製剤 (市販予定製剤) として, 第 3 相試験を実施した. 充填量のみが異なる市販予定 2 製剤 [20 mg 含有 20%腸溶性顆粒充填 HPMC カプセル剤及び 30 mg 含有 20%腸溶性顆粒充填 HPMC カプセル剤 (製剤の処方変更水準は A 水準)] の間の溶出試験を実施し, その結果これら 2 製剤の溶出挙動は同等であることの判断基準を満たす結果を得た. 以上の BE 試験, 比較 BA 試験及び溶出試験の結果から, 市販予定製剤と治験用製剤の違いによる臨床効果への影響はないと判断した.

図 2.5.2-1 に, 腸溶性錠剤を除く治験用製剤並びに市販予定製剤との BE 及び比較 BA 試験の関係について示す.

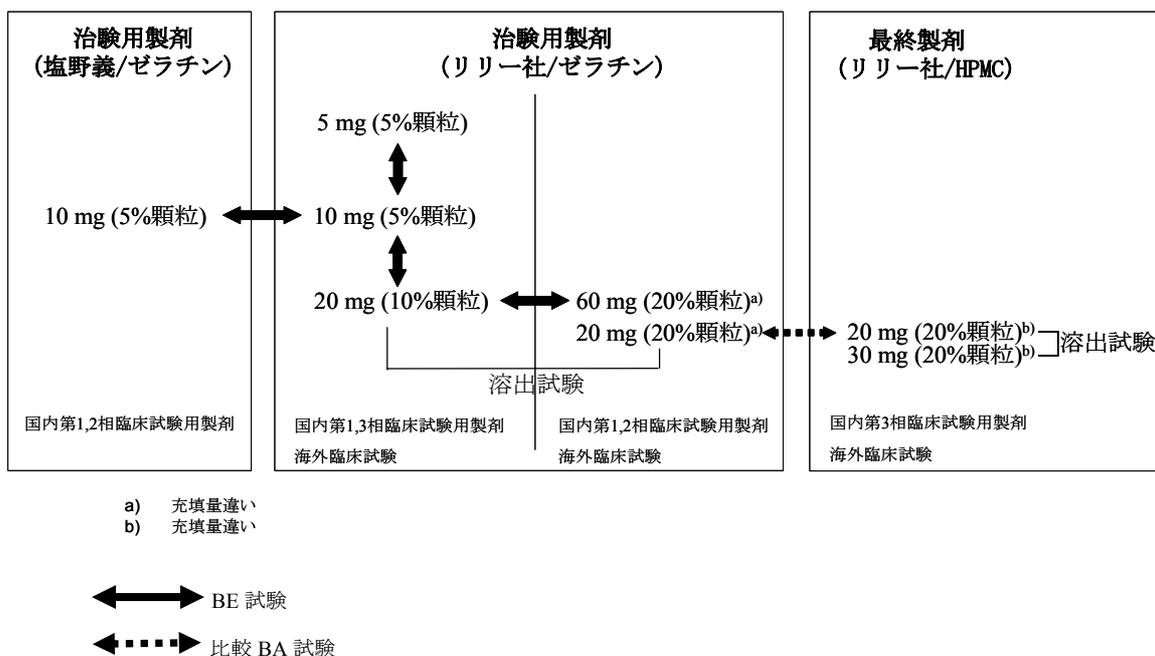


図 2.5.2-1 治験用製剤と市販予定製剤との BE 及び比較 BA 試験

## 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

### 2.5.3.1 薬物動態

#### 2.5.3.1.1 健康被験者

日本人健康成人男性を対象に、デュロキセチン 10 mg, 20 mg 及び 40 mg を朝食後単回経口投与した。その結果、10~40 mg の投与量範囲において、デュロキセチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-48hr}$  は投与量の増加に伴い増大し、 $T_{max}$  及び  $t_{1/2}(\beta)$  はほぼ一定であった。

日本人健康成人男性を対象に、デュロキセチン 20 mg, 40 mg 及び 60 mg を 1 日 1 回 7 日間朝食後反復経口投与した。その結果、投与 7 日目の  $C_{max}$  は投与 1 日目に対し、20 mg, 40 mg 及び 60 mg でそれぞれ 1.2 倍, 1.4 倍及び 1.5 倍に増大した。投与 7 日目の  $AUC_{0-24hr}$  は投与 1 日目に対し、20 mg, 40 mg 及び 60 mg でそれぞれ 1.5 倍, 1.7 倍及び 1.7 倍に増大した。 $T_{max}$  及び  $t_{1/2}(\beta)$  では投与 1 日目と 7 日目の間で有意な差は認められず、反復投与期間中、デュロキセチンの吸収及び消失過程に大きな変化はないものと考えられる。投与 1 日目の血漿中濃度推移に対し、一次吸収過程の 2-コンパートメントモデルを用いたあてはめ計算を行い、得られた薬物速度論パラメータより 1 日 1 回 7 日間の反復予測を行った。予測曲線と投与期間中の血漿中濃度平均値はほぼ一致する結果が得られ、20 mg, 40 mg 及び 60 mg 初回投与時のデュロキセチン薬物動態は反復投与期間中に変化していないと考えられる。また、いずれの投与量においても、投与 7 日目の投与前及び投与後 24 時間の血漿中トラフ濃度はほぼ一定の値を示したことから、投与 7 日目におけるデュロキセチンの薬物動態はほぼ定常状態に達していると考えられた。

デュロキセチンの *ex vivo* における血清たん白結合率を平衡透析法により測定した。単回及び反復投与時の投与後 6 時間におけるたん白結合率は 97~99% であり、たん白結合率は血清中デュロキセチン濃度に依存せず、反復投与により変化しなかった。また平衡透析法により測定した *in vitro* における血清たん白結合率の値とほぼ一致した [2.7.2.2.2.1 項, 2.7.2.2.2.2 項, 2.7.2.2.2.3 項及び 2.7.2.2.2.4 項参照]。

#### [外国人 (白人) との薬物動態の比較]

日本人及び外国人 (白人) 健康成人男女を対象とし、単回投与 (20 mg, 40 mg 及び 60 mg) 及び反復投与 (20 mg あるいは 40 mg 1 日 2 回 5 日間) 時のデュロキセチンの薬物動態を比較した結果、日本人における  $C_{max}$  及び  $AUC$  は白人に比べ高かったが、統計的に有意差は認められなかった。 $C_{max}$  及び  $AUC$  を体重補正した結果、日本人と白人との間の差は小さくなり、人種間の薬物動態の違いは体重の差に起因していると考えられた。これらの結果より、デュロキセチンの薬物動態に日本人と白人との間で大きな差はないことが示唆された [2.7.2.2.2.5 項参照]。

国内及び海外 (米国) の第 1 相試験 10 試験 [添付資料 5.3.1.1-01, 5.3.1.2-04, 5.3.1.2-05, 5.3.1.2-08, 5.3.1.2-09, 5.3.3.1-01, 5.3.3.1-04, 5.3.3.1-06, 5.3.3.3-03 及び 5.3.3.3-04] で得られた日本人健康成人男性と外国人健康成人男性 (白人及び黒人) における薬物動態パラメータ ( $C_{max}$  及び  $AUC$ ) を比較した結果、顕著な人種差はみられなかった [添付資料 5.3.3.1-10, 2.7.2.3.4 項参照]。

## [薬物動態の線形性]

日本人及び外国人における薬物動態の線形性の検討として、10～60 mg 食後投与での未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24hr}$  について重回帰分析を行った結果、投与量のみが有意な因子であり、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24hr}$  に人種間での違い、また体重による影響はみられず、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24hr}$  に投与量比例性が確認された。

日本人及び白人健康成人男女被験者を対象に、薬物動態比較を行った試験で 20～60 mg 空腹時単回投与での未変化体の  $T_{max}$ 、消失半減期、クリアランスは投与量の増減に係わらず一定であり、 $C_{max}$ 、 $AUC$  はほぼ投与量に比例した値を示す結果が得られた。

日本人健康成人男性を対象とした、20、40 及び 60 mg 1 日 1 回 7 日間朝食後反復投与試験における未変化体の薬物動態結果より、 $T_{max}$  及び消失相半減期 [ $t_{1/2}(\beta)$ ] は初回投与と最終投与の 7 日目で大きな変化はみられなかった。初回投与の薬物速度論パラメータによる血漿中デュロキセチン濃度の反復予測曲線と最終 7 日目の血漿中濃度平均値がほぼ一致することを確認した。

外国人健康成人男女被験者を対象に、デュロキセチンの反復投与後の薬物動態を調べ、4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド及び 5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェートの各代謝物の  $T_{max}$  は単回と反復投与でほとんど一定の結果がみられ、代謝物の生成速度はいずれも投与方法に拠らず変化していないと考えられた。また、代謝物の定常状態における投与後 0 から投与間隔経過後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-t}$ ) は単回投与の  $AUC_{0-\infty}$  と近い値であり、代謝物の生成量は単回と反復投与で変わらないことが示唆された。

以上のことから、デュロキセチン 60 mg までの臨床薬理試験結果より、未変化体並びに代謝物の薬物動態は線形性を示していると考えられた。[2.7.2.2.2.1 項, 2.7.2.2.2.2 項, 2.7.2.2.2.3 項, 2.7.2.2.2.4 項, 2.7.2.2.2.5 項, 2.7.2.2.2.6 項及び 2.7.2.3.4 項参照]

## 2.5.3.1.2 ポピュレーション PK 解析

海外において、うつ、尿失禁症及び糖尿病性神経因性疼痛を対象とした 4 つの臨床試験 {F1J-MC-HMAQ (うつ患者を対象に 1 日 2 回反復投与, 20 mg から 60 mg まで漸増), F1J-MC-HMAU (うつ患者を対象に 20 mg, 40 mg 又は 60 mg 1 日 2 回反復投与), F1J-MC-HMAV(a)(糖尿病性神経因性疼痛を有する患者を対象に 60 mg 1 日 1 回あるいは 1 日 2 回), F1J-MC-SAAW (尿失禁症の患者を対象に 20 mg 1 日 1 回, 20 mg 1 日 2 回又は 20 mg から 40 mg までの増減による 1 日 2 回投与)} で測定された血漿中デュロキセチン濃度についてポピュレーション薬物動態 (PK) 解析を行い、患者集団におけるデュロキセチン薬物動態に及ぼす種々の要因を検討した。463 例で得られた 1767 点の血漿中デュロキセチン濃度に対し、経口 1-コンパートメントモデルを基本モデルとし解析を行った。その結果、生物学的利用率 (バイオアベイラビリティ,  $F$ ) に性別と喫煙の影響が認められ (女性 321 例, 男性 142 例, 非喫煙者 363 例, 喫煙者 98 例), 男性の  $F$  は女性に比べ 44.1%低く, 喫煙者の  $F$  は非喫煙者に比べ 31.8%低いことが示された。見かけの全身クリアランス ( $CL/F$ ) には 1 日投与量の影響が認められ (1 日投与量 20～120 mg), 20 mg から 120 mg までの投与量の増加に伴い  $CL/F$  は 23%減少することが示された。また  $CL/F$  において年齢の影響が認められ (年齢 18～84 歳), 平均年齢である 48 歳から 84 歳までの年齢増加により  $CL/F$  は 35%減少することが示された。しかしながら, 性別, 喫

煙、投与量及び年齢を考慮しても、CL/F の場合には個体間変動の 54.3%に寄与する変動要因は未知であった。また共変量では説明できないパラメータの個体間変動及び血漿中濃度の個体内変動といった未知の変動要因による血漿中デュロキセチン濃度のばらつきを予測した結果、デュロキセチンの血漿中濃度の変化に及ぼす性別、喫煙、投与量及び年齢の影響の寄与は、未知の変動要因による血漿中濃度のばらつきに比べ大きくないと考えられた。更に、デュロキセチンの薬物動態に及ぼす腎機能の影響を調べるため、ポピュレーション PK モデルを用いてベイジアン法により推定した個々の患者におけるパラメータから定常状態における平均血漿中濃度 ( $C_{av}$ ) を予測した。その結果、腎機能 (正常、軽度の障害、中等度の障害) ごとの定常状態における  $C_{av}$  の範囲は各投与量群において重なっていることから、腎機能が正常から中等度の障害の範囲ではデュロキセチンの血漿中濃度変化に及ぼす腎機能の影響は大きくないと考えられた。解析から得られた患者ごとのクレアチニンクリアランス値と CL/F 値との関係から、CL/F は中等度までの腎機能を有する患者においては腎機能正常の患者との間に CL/F の大きな変化はないことが示唆された。 [2.7.2.3.6 項参照]。

### 2.5.3.2 内因性要因

#### 2.5.3.2.1 年齢

日本人健康高齢男性 (67~77 歳) 及び非高齢男性 (20~30 歳) を対象とした 10 mg 単回投与試験において、高齢者群と非高齢者群の薬物動態パラメータを比較した結果、いずれも有意な差は認められなかったものの、高齢者群の平均値は非高齢者群に比べ  $C_{max}$  で約 1.3 倍、 $AUC_{0-48hr}$  で約 1.6 倍それぞれ増大し、 $t_{1/2}(\beta)$  は約 1.6 倍長くなる傾向を示した [2.7.2.2.3.1 項参照]。

国内第 3 相試験精神科及び心療内科領域の日本人高齢患者 [59 症例 (男性 16 例, 女性 43 例), 年齢 65~79 歳, 体重 28~70 kg] を対象とした臨床試験 (1 回投与量 5~30 mg) において、投与期間中にデュロキセチン血漿中濃度を測定した。投与量によって患者数や女性患者と男性患者の数に隔たりがあり、また採血の時間及びポイント数も異なるが、男女ともに血漿中濃度は投与量の増加に伴い増大する傾向が窺えた [2.7.2.2.3.2 項参照]。

外国人高齢女性 (65~77 歳) 及び非高齢女性 (32~50 歳) を対象とした 40 mg 単回投与試験において、高齢者群と非高齢者群の薬物動態パラメータを比較した結果、 $C_{max}$  の平均値は高齢者群と非高齢者群でほぼ同じ値を示した。AUC は高齢者群が非高齢者群に比べ約 1.2 倍大きい値を示したが、 $T_{max}$  と同様に両群間に有意差は認められなかった。血漿中濃度の終末相の消失速度定数 ( $\lambda_z$ ) は高齢者群が非高齢者群に比べ小さく有意差が認められ、消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は高齢者群で約 1.4 倍長くなる傾向を示した [2.7.2.2.3.3 項参照]。

ポピュレーション PK 解析の結果、CL/F において年齢の影響が認められ、48 歳から 84 歳までの年齢増加に伴い CL/F は 35%減少することが示された [2.7.2.3.5 項参照]。

これらの結果から、高齢者群においてデュロキセチンの消失が遅延し  $t_{1/2}$  が長くなることが示唆され、高齢者に反復投与する場合には血漿中デュロキセチン濃度が上昇する可能性が考えられた。したがって、高齢者への投与については、添付文書「1. 慎重投与」の項に“高齢者”を記載し、注意喚起を行うこととする。

### 2.5.3.2.2 性別

外国人健康成人男女を対象にした 60 mg 反復投与試験において、T<sub>max</sub> 及び t<sub>1/2</sub> に性差はみられなかったが、女性被験者におけるデュロキセチン及び主代謝物 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイドの血漿中濃度は男性被験者に比べ高く推移し、C<sub>max</sub> 及び AUC に性差が認められた [2.7.2.2.2.6 項参照].

外国人健康成人男女を対象とした 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg 1 日 2 回漸増反復投与試験において、T<sub>max</sub> 及び t<sub>1/2</sub> に性差はみられなかったが、女性被験者群の血漿中デュロキセチン濃度は男性被験者に比べ高く推移し、最小血漿中濃度 (C<sub>min</sub>), C<sub>max</sub>, 投与後 0 から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-12hr</sub>) の各値は男性被験者群の 2 倍あるいはそれ以上であった [2.7.2.2.2.7 項参照]. またポピュレーション PK 解析の結果、F に及ぼす性別の影響が認められ、男性の F は女性に比べ 44.1%低いことが示された [2.7.2.3.5 項参照].

これらの結果から、デュロキセチンの男性における F は女性に比べ小さいことが示唆された。その理由の一つとして、デュロキセチンの主要な代謝酵素である CYP1A2 の活性が女性に比べ男性で高いこと<sup>1)</sup> が影響していると考えられる。

一方、外国人健康成人男女で遺伝学的に CYP2D6 活性が欠損している被験者 (CYP2D6 poor metabolizer) を対象に、CYP1A2 の阻害剤であるフルボキサミン併用によるデュロキセチンの薬物動態を調べた試験では、フルボキサミンがデュロキセチンの薬物動態に及ぼす影響は男女間で同程度であることが示唆された。また、男性では女性に比べ血漿中濃度は低く推移する傾向がみられるが、男性の血漿中濃度推移は女性の血漿中濃度推移のばらつきの範囲内に含まれていることから、男性と女性との間で薬物動態に大きな違いはないと考えられた [2.7.2.2.4.5 項参照]. 更にポピュレーション PK モデルを用いて予測した結果、デュロキセチンの血漿中濃度の変化に及ぼす性別の影響の寄与は、未知の変動要因による血漿中濃度のばらつきに比べ大きくないと考えられた [2.7.2.3.5 項参照].

### 2.5.3.2.3 腎機能障害

血液透析を必要とする外国人末期腎臓病患者及び健康成人被験者 (クレアチニンクリアランス  $\geq 75$  mL/min) を対象とした 60 mg 単回投与試験において、末期腎臓病患者と健康成人との薬物動態パラメータを比較した結果、t<sub>1/2</sub> には有意な差は認められなかったものの、末期腎臓病患者の C<sub>max</sub> 及び AUC はいずれも健康成人に比べ幾何平均の比で約 2 倍に増大し、それぞれ有意差が認められた [2.7.2.2.3.5 項参照]. 一方、ポピュレーション PK モデルを用いて予測した結果、正常から中等度障害の腎機能範囲においてデュロキセチンの血漿中濃度変化に及ぼす腎機能の影響は大きくないと考えられた [2.7.2.3.5 項参照]. これらの結果から、高度の腎障害のある患者については、投与禁忌とし、添付文書に明記する。なお、軽度から中等度の腎障害のある患者については、添付文書に慎重に投与する旨を記載し、注意喚起を行うこととする。

### 2.5.3.2.4 肝機能障害

外国人中等度肝硬変患者 (Child-Pugh B に分類される) 及び健康成人被験者を対象とした 20 mg 単回投与試験において、中等度肝硬変患者と健康成人との薬物動態パラメータの比較を行っ

た結果、 $C_{max}$  には有意な差は認められなかったものの、中等度肝硬変患者の  $AUC_{0-\infty}$  は幾何平均の比で約 5 倍に増大し有意差が認められた。また  $t_{1/2}$  は幾何平均の比で約 3 倍に延長し有意差が認められた [2.7.2.2.3.4 項参照]。これらの結果から、高度の肝障害のある患者については、投与禁忌とし、添付文書に明記する。なお、軽度から中等度の肝障害のある患者については、添付文書に慎重に投与する旨を記載し、注意喚起を行うこととする。

### 2.5.3.2.5 授乳中女性

授乳中の外国人女性における血漿中及び乳汁中のデュロキセチンの薬物動態試験の結果、乳汁中濃度は血漿中に比べ低く、乳汁中の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  はそれぞれ血漿中の 1/3 (算術平均の比) 及び 1/4 (幾何平均の比) であった。また乳児の 1 日摂取量を推定した結果、1 日量は約 7  $\mu\text{g}$  (範囲: 4~15  $\mu\text{g}$ ) であり、母体への投与量 (80 mg) の約 10000 分の 1 であった。体重当たりの推定摂取量は約 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  であり、母体の投与量の 0.14% であった。乳児におけるデュロキセチンの安全性は明らかにされていないことから [2.7.2.2.3.6 項参照]、授乳中の女性に対しては投与を控えることが望ましいが、止むを得ず投与する場合は授乳を避けるよう、添付文書「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載により、注意喚起を行うこととする。

### 2.5.3.3 外因性要因

#### 2.5.3.3.1 食事

国内試験の結果では、食後投与のデュロキセチン  $C_{max}$  は空腹時に比べ高い値を示し、有意差が認められたが、 $T_{max}$ 、 $AUC_{0-48\text{hr}}$ 、 $t_{1/2}(\beta)$  及び累積尿中排泄量には有意差は認められなかった。

海外試験の結果では、食後投与の  $T_{max}$  は空腹時に比べ延長し有意差が認められたが、食後投与の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は空腹時投与との間に有意差は認められなかった。

他の海外試験では、朝食直前投与と朝食時投与との間の薬物動態比較を行い、その結果、朝食直前投与の  $T_{max}$  は朝食時投与に比べ延長したが、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の朝食直前投与と朝食時投与の平均値の差は朝食時投与の平均値の  $\pm 20\%$  以内であった。

これらの結果から、デュロキセチンの BA に及ぼす食事の影響の程度は小さいことが示唆された [2.7.1.2.4.1 項、2.7.1.2.4.2 項及び 2.7.1.2.1.5 項参照]。

#### 2.5.3.3.2 喫煙

外国人健康成人男女で CYP2D6 poor metabolizer を対象に、デュロキセチン単独投与及び CYP1A2 の阻害剤であるフルボキサミンを併用投与したときの喫煙の影響を検討した結果、喫煙者の血漿中濃度推移は、いずれも非喫煙者の血漿中濃度推移のばらつきの範囲内に含まれていた [2.7.2.2.4.5 項参照]。

外国人健康成人女性を対象としたデュロキセチン過剰投与試験において、喫煙者 (320 mg : n = 10, 400 mg : n = 10) に対する非喫煙者 (320 mg : n = 82, 400 mg : n = 72) の  $C_{av}$  の比は約 2 であった。またデュロキセチンに対する代謝物の  $C_{av}$  の比は喫煙者において高かった。しかしながら、喫煙者におけるデュロキセチンの血漿中濃度推移は非喫煙者の血漿中濃度推移のばらつ

きの範囲内に含まれていた [2.7.2.2.5.3 項参照]. ポピュレーション PK 解析の結果, F に喫煙の影響が認められ, 喫煙者の F は非喫煙者に比べ 31.8%低いことが示された [2.7.2.3.5 項参照]. これらの結果には, デュロキセチンの主要な代謝酵素である CYP1A2 の喫煙による誘導<sup>2)</sup> が寄与している可能性が考えられる.

ポピュレーション PK モデルを用いて予測した結果, デュロキセチンの血漿中濃度の変化に及ぼす喫煙の影響の寄与は, 未知の変動要因による血漿中濃度のばらつきに比べ大きくないと考えられた [2.7.2.3.5 項参照].

### 2.5.3.3.3 薬物相互作用

外国人健康成人を対象に, デュロキセチンとパロキセチン (CYP2D6 阻害剤), フルボキサミン (CYP1A2 阻害剤), デシプラミン (CYP2D6 基質), テオフィリン (CYP1A2 基質), ロラゼパム (ベンゾジアゼピン系薬剤), ファモチジン ( $H_2$ -受容体拮抗薬), 制酸剤 (水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムの混和物), 活性炭 (Charcodote<sup>®</sup>) 及びエタノールとの薬物動態学的相互作用を検討した.

パロキセチン併用投与により, デュロキセチンの  $C_{max}$  及び投与後 0 から投与間隔経過後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-t}$ ) は共に 1.6 倍に増大した [2.7.2.2.4.6 項参照]. またフルボキサミン併用投与により, デュロキセチン経口投与後の  $AUC_{0-\infty}$  は 5.6 倍に増大, デュロキセチン静注投与後の  $AUC_{0-\infty}$  は 2.7 倍に増大し, 初回通過効果及び代謝に関与する CYP1A2 阻害の影響が示唆された [2.7.2.2.4.4 項参照]. CYP2D6 poor metabolizer においても, フルボキサミン併用投与により, デュロキセチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  はそれぞれ 5.7 倍及び 6.4 倍に増大し, CYP1A2 阻害による影響が示唆された [2.7.2.2.4.5 項参照]. デュロキセチンが他剤の薬物動態に及ぼす影響として, デュロキセチン併用投与によりデシプラミンの AUC は約 3 倍に増大し, デュロキセチンの CYP2D6 阻害作用が示唆された [2.7.2.2.4.1 項参照]. 一方, デュロキセチン併用投与によるテオフィリンの薬物動態に変化は認められず, デュロキセチンは CYP1A2 基質の代謝には影響しないことが示唆された [2.7.2.2.4.3 項参照]. 以上の結果から, デュロキセチンを CYP1A2 阻害剤あるいは CYP2D6 阻害剤と併用投与する場合には, 慎重に投与する必要がある. また, CYP2D6 基質とデュロキセチンを併用する場合にも, 慎重に投与する必要があることから, 添付文書「3. 相互作用 (2) 併用注意」の項に“CYP1A2 阻害剤, CYP2D6 阻害剤あるいは CYP2D6 基質となる薬剤との併用”を記載し, 注意喚起を行うこととする.

臨床において併用される可能性の高いロラゼパムとの相互作用について検討した結果, デュロキセチン及びロラゼパムの薬物動態パラメータはそれぞれを単独投与した場合と差はなく, 薬物動態の観点から相互作用はないことが示唆された. 薬物動態評価と並行して, ロラゼパムとデュロキセチンの併用による薬力学的相互作用を検討した. その結果, デュロキセチンとロラゼパムの併用による薬力学に及ぼす影響がみられ, 鎮静作用の増強が確認された. 記憶力検査では, デュロキセチンとロラゼパムの併用で変化はみられず, ロラゼパムの健忘作用に対しデュロキセチンは影響しないことが明らかとなった [2.7.2.2.4.2 項参照].

ファモチジンあるいは制酸剤を併用投与することにより, デュロキセチンの薬物動態に及ぼす胃内 pH の影響を検討した. その結果, デュロキセチン単独投与時のパラメータとの間に統

計的に有意な差は認められず、デュロキセチンの吸収に及ぼすファモチジンあるいは制酸剤による胃内 pH 変化の影響は小さいものと考えられた [2.7.2.2.4.7 項参照].

デュロキセチンの薬物動態に及ぼす活性炭の影響を検討した結果、活性炭の併用により、デュロキセチンの血漿中濃度の  $C_{max}$  及び AUC は本剤単独投与時に比べ算術平均値で 68%及び 65%に低下し、 $t_{1/2}$ は 0.91 倍に短くなり、それぞれ有意差が認められた。したがって、デュロキセチンを過量投与した際に、デュロキセチンの消化管からの吸収を制限するのに活性炭が有用であると考えられた [2.7.2.2.4.7 項参照].

アルコール飲料とデュロキセチンの服用あるいはノンアルコール飲料とデュロキセチンの服用を行い、デュロキセチンの薬物動態に及ぼすアルコールの影響を検討した結果、アルコール摂取によるデュロキセチンの血漿中濃度に変化は認められなかった。エタノールとの相互作用の評価として、薬力学的相互作用を併せて行った。その結果、デュロキセチンは精神運動機能及び認知機能に及ぼすエタノールの影響を悪化させないことが示された。また、デュロキセチンはエタノールの刺激作用を有意に減少させることが認められた ( $p<0.05$ )。一方、鎮静作用に有意な差は認められなかった [2.7.2.2.4.8項参照]。なお、アルコールのデュロキセチン薬物動態及び安全性に及ぼす影響は小さいことが示唆されたが、アルコールは中枢神経抑制作用を有し、相互に作用を増強するおそれがあることから、添付文書では「3. 相互作用 (2) 併用注意」の項に“アルコール”を記載し、注意喚起を行うこととする。

#### 2.5.3.3.4 投与時間

外国人健康成人男性を対象に、20 mg 含有腸溶性錠剤を朝食時あるいは夜就寝時 (空腹) に単回投与したとき、夜投与では朝投与に比べ  $T_{max}$  は遅れ、 $C_{max}$  及び AUC は低下した [2.7.1.2.1.5 項参照].

外国人健康成人女性を対象に、デュロキセチン 40 mg (20 mg カプセル剤 2 カプセル) を朝食時あるいは夜就寝時 (空腹) に単回経口投与したとき、夜投与では朝投与に比べ  $T_{max}$  は遅れ、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ は低下した。なお、朝食時投与と夜就寝時 (空腹) 投与との間で有害事象発現例数及び発現件数に大きな違いはみられなかった [添付資料 5.3.1.1-02, 2.7.1.2.4.2 項参照]。このことから、安全性に及ぼす投与時間の影響は小さいことが示唆された。

一方、外国人健康成人男女を対象にデュロキセチン 60 mg を 1 日 2 回食後反復投与したときの、定常状態における朝及び夜投与後の薬物動態パラメータを比較した結果、デュロキセチン及び代謝物の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\tau}$ は朝投与と夜投与の間で有意差が認められたが、 $C_{max}$  の幾何平均の比 (夜投与/朝投与) の 90%信頼区間は 0.70~1.43 の範囲に、 $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均の比 (夜投与/朝投与) の 90%信頼区間は 0.80~1.25 の範囲にそれぞれ入っていた [2.7.2.2.2.6 項参照]。この結果より、デュロキセチン反復投与における薬物動態に及ぼす投与時間の影響は大きなものではないと考えられる。

#### 2.5.3.4 薬力学

日本人健康成人男性を対象とした PET 検査により、デュロキセチン 5~60 mg 単回投与時の視床における 5-HT トランスポーター占有率を検討した結果、5-HT トランスポーター占有率は、

43.6～81.8%の範囲で、用量及び血漿中濃度依存的に増加した。臨床効果が期待される 5-HT トランスポーター占有率の有効域に関しては明確ではないが、SSRI のパロキセチンやシタロプラム等で治療中の患者における線条体の 5-HT トランスポーター占有率は、約 80%であった<sup>3,4)</sup>と報告されている。これら SSRI についての占有率の測定部位は線条体であるが、測定部位による占有率の差異はない<sup>5)</sup>とされている。デュロキセチンの場合、60 mg までの用量/占有率曲線から推測すると、5-HT トランスポーター占有率は、40 mg 以上の用量において、推定有効域と考えられる約 80%に到達する可能性が高くなり、臨床効果が期待できるものと思われた [2.7.2.2.5.1 項参照]。

日本人健康成人男性を対象とした 20 mg 反復投与時の *ex vivo* 条件下の血小板における 5-HT 取り込み阻害率を検討した結果、血小板への [<sup>3</sup>H]-5-HT の取り込みは血漿中デュロキセチン濃度の増加と共に強く阻害され、初回投与の 3 時間後及び 6 時間後には、それぞれ 58.8%及び 93.7% の [<sup>3</sup>H]-5-HT 取り込み阻害が観察され、また反復投与期間中には次回投与前 (投与 24 時間後) でも 82.3～86.9%の取り込み阻害が認められた。この強い [<sup>3</sup>H]-5-HT 取り込み阻害作用は反復投与終了後 2 日目 (72.0%) でも持続し、更に投与 7 日目の血漿中未変化体濃度の  $t_{1/2}(\beta)$  (16.48 ± 4.76 時間) から判断して、デュロキセチンが体内からほとんど消失していると考えられる投与終了から 7 日後においてもなお 28.4%の阻害が認められた。また、この阻害作用は血漿中から未変化体が消失した後も長く持続し、*ex vivo* におけるデュロキセチンの 5-HT 再吸収部位への結合親和性の強さを示すものと考えられる [2.7.2.2.5.2 項参照]。

外国人健康成人女性を対象に、QT 間隔に及ぼすデュロキセチン過剰投与 (200 mg 1 日 2 回) による影響を検討した結果、デュロキセチンの過剰投与により、Fridericia の補正 QT (QTcF) に臨床上問題となる変化は認められなかった。また QTcF 及びベースラインからの QTcF の変化量について血漿中デュロキセチン濃度との関係を調べたが、明確な関係は認められなかった。本試験において、デュロキセチンの 1 回 200 mg、1 日 2 回投与 (400 mg/日) までの経口投与は、臨床的に問題となる QTcF の延長を惹起しないことが示唆された [2.7.2.2.5.3 項参照]。

## 2.5.4 有効性の概括評価

国内の第2相及び第3相試験について、2.5.1.6項の国内臨床試験の取り扱いに示したとおり、初回申請以降に実施した比較対照試験の2試験（優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17]、比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02]）及び非対照試験の2試験（オープンラベル試験 [添付資料 5.3.5.2-01]、長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-02]）の4試験（評価試験）を評価資料とし、その結果に基づき、デュロキセチン 40～60 mg 群の有効性を評価した（表 2.5.4-1 参照）。

表 2.5.4-1 有効性評価に関する国内臨床試験の一覧

分類	添付資料 番号 (試験略名)	治験薬, 用法・用量	試験の 目的	登録時*/完了時** の群別被験者数	試験期間	主要評価 指標
比較 対照 試験	5.3.5.1-17 (優越性試験)	1日1回朝食後に経口投与 5 mg 群: 第1～8週 40 mg 群: 第1～8週 60 mg 群: 第1週 40 mg, 第2～8週 60 mg に強制増量	有効性 及び 安全性	5 mg : 149/144 40 mg : 152/147 60 mg : 150/145 合計 451/436	8週間	HAM-D 17 合計 評点の 変化量
	5.3.5.1-02 (比較試験)	1日2回朝食後及び夕食後経口投与 <sup>a)</sup> 各群共通: 第1週 PBO, 第8～9週漸減 投与 DLX 40 mg 群: 第2週 20 mg, 第3～7 週 40 mg に強制増量 DLX 60 mg 群: 第2週 20 mg, 第3週 40 mg, 第4～7週 60 mg に強制増量 PBO 群: 第2～7週 PBO PAR 群: 第2週 10 mg, 第3週 20 mg に 強制増量, 第4～7週は 20～40 mg の用量 範囲で適宜増減	有効性 及び 安全性	DLX40 mg : 91/73 DLX60 mg : 84/74 PBO : 156/145 PAR : 164/148 合計 495/440	治療期 : 7週間 <sup>b)</sup> 漸減期 : 2週間 合計 : 9週間	HAM-D 17 合計 評点の 変化量
非 対 照 試 験	5.3.5.2-01 (オープン ラベル 試験)	1日1回朝食後経口投与 第1期: 第1週 40 mg, 第2週 40 mg 又 は 60 mg, 第3～4週 60 mg に強制増量 第2期: 60 mg (最大 48週間)	短期及 び長期 有効性 及び 安全性	50/50	第1期 : 4週間 第2期 : 最大 48週間 合計 : 最大 52週間	HAM-D 17 合計 評点の 変化量
	5.3.5.2-02 (長期投与 試験)	1日1回朝食後経口投与 40 mg 群: 第1週 20 mg, 第2～6週 40 mg に強制増量 60 mg 群: 第1週 20 mg, 第2週 40 mg, 第3～6週 60 mg に強制増量 第7～52週は両群ともに 40 mg 又は 60 mg の用量で適宜増減	長期 有効性 及び 安全性	40 mg : 108/108 60 mg : 107/107 合計 215/215	治療期 : 最大 52週間 漸減期 : 1 又は 2週間 合計 : 最大 54週間	HAM-D 17 合計 評点の 変化量

\*: 登録例数 (比較試験の場合、割付例数), \*\*: 主要解析対象集団における有効性評価対象例数

DLX: デュロキセチン, PBO: プラセボ, PAR: パロキセチン

a) 第1週に全例プラセボを投与した後、各群に割付けた。また、DLX 群はデュロキセチンを1日1回朝食後に投与し、PAR 群はパロキセチンを1日1回夕食後に投与した。

b) プラセボ投与の1週間を含む。

注: 海外臨床試験及び国内低用量試験の一覧は、それぞれ表 2.7.3.6-1, 表 2.7.3.6-2 参照

海外では、デュロキセチン 5～30 mg の用量を用いた大うつ病性障害を対象とするプラセボ対照比較試験が 2 試験 [添付資料 5.3.5.4-13, 5.3.5.4-14] 実施された。また、デュロキセチン 40 mg 以上の用量を用いた大うつ病性障害を対象とするプラセボ対照比較試験が 8 試験 [添付資料 5.3.5.1-03～5.3.5.1-10], 類薬との比較試験が 4 試験 [添付資料 5.3.5.1-11～5.3.5.1-14], 高齢者試験 [添付資料 5.3.5.1-15], 長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-03], 再燃予防試験 [添付資料 5.3.5.1-16] が各々 1 試験実施された。これらの試験はデュロキセチンの有効性を評価する上で参照する意義が高いものと判断し、その試験結果を参考として本項に記載した。

なお、国内の低用量試験 [添付資料 5.3.5.4-01～5.3.5.4-12] については、その試験結果を参考資料として 2.5.4.3.2 項に記載した。

#### 2.5.4.1 対象となった患者集団の特性

評価試験 [添付資料 5.3.5.1-17, 5.3.5.1-02, 5.3.5.2-01, 5.3.5.2-02] の対象疾患はうつ病・うつ状態であり、DSM-IV 分類の「大うつ病性障害・単一エピソード」及び「大うつ病性障害・反復性」の基準に該当する患者とした。各試験の選択・除外基準も含めて、2.7.3.3.1 項に示した。また、人口統計学的特性は 2.7.3.3.1.3 項に示したとおりであり、デュロキセチン 40 mg 群及び 60 mg 群では、性別が男性 49.0～68.0%, 女性 32.0～51.0%, 平均年齢が 35.4～39.0 歳、平均体重が 59.8～64.0 kg などであった。比較対照試験において、優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17] の入院・外来の項目に分布の偏りがみられたが、入院の症例数の構成率が非常に小さいため、有効性に与える影響はほとんどないと考えられた。その他の項目は、各群ともほぼ均等に分布していた。また、比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] では、いずれの項目も各群ともほぼ均等に分布していた。

なお、海外臨床試験の患者集団の特性は、表 2.7.3.6-4 及び表 2.7.3.6-5 に示した。

#### 2.5.4.2 有効性評価指標

有効性の主要評価指標について、国内の開発当初の低用量試験 [添付資料 5.3.5.4-01～5.3.5.4-12] では、臨床評価において当時一般的な指標であった最終全般改善度の改善率（「著明改善」及び「改善」症例の解析対象集団に占める割合）を用いていた。

その後、実施した評価試験の 4 試験 [添付資料 5.3.5.1-17, 5.3.5.1-02, 5.3.5.2-01, 5.3.5.2-02] では、より客観的な指標である HAM-D17 合計評点の変化量を用いることとした。この HAM-D17<sup>1)</sup> は、うつ病の重症度を観察する評価尺度の一つであり、その有用性の高さから臨床研究及び臨床実践の場で広く活用されている代表的なうつ病評価尺度である。評価試験実施時には、HAM-D の評価をより客観的に行うため、事前に質問事項を取り決めた構造化面接を採り入れ、十分な信頼性並びに妥当性<sup>2)</sup>を有する Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale [HAM-D の構造化面接 SIGH-D 日本語版]<sup>3)</sup>を用いた [2.5.1.5 項参照]。

一方、海外の第 3 相プラセボ対照臨床試験 [添付資料 5.3.5.1-05～5.3.5.1-10] においても、国内と同様 HAM-D17 合計評点の変化量を主要評価指標としている。

なお、副次評価指標として、国内の評価試験 [添付資料 5.3.5.1-17, 5.3.5.1-02, 5.3.5.2-01, 5.3.5.2-02] では、反応率 (HAM-D17 合計評点が開始前の 1/2 以下に低下した症例の解析対象集団に対する割合)、寛解率 (HAM-D17 合計評点が 7 点未満に低下した症例の解析対象集団に対する割合)、HAM-D17 項目の各評点等を用いた (表 2.7.3.1-2 参照)。

### 2.5.4.3 有効性成績

#### 2.5.4.3.1 国内臨床試験 (評価試験)

##### (1) 比較対照試験

##### (A) 優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17]

うつ病・うつ状態の患者を対象として、HAM-D17 合計評点の投与開始前より終了時までの変化量、すなわち HAM-D17 合計評点の変化量を主要評価指標としたデュロキセチン 5 mg 群に対するデュロキセチン 40 mg 群及び 60 mg 群の優越性を検討し、用量反応関係を推定した。なお、60 mg 群は初期用量を 40 mg として 1 週間投与し、その後 60 mg の固定用量とした [2.7.3.1.1.1 (1) (A) 項参照]。

##### [対照薬 (シュードプラセボ) 選択の理由]

本試験の計画時には、うつ病・うつ状態の患者を対象とした急性期治療期の臨床試験において、プラセボを対照薬とした試験は実施されておらず、自殺を引き起こす可能性が高いうつ病患者に対してプラセボを投与することは、倫理的に好ましくないと考える医師も多かった<sup>46)</sup>。そのため、実施可能性を考慮し、国内で実施した臨床試験の最低用量であり、かつ治療効果がほとんどみられないと判断した用量 (シュードプラセボ) であるデュロキセチン 5 mg を対照薬として選択した [2.7.3.1.1.1 (1) (A) 項参照]。

##### [試験結果]

表 2.5.4-2 に示すとおり、FAS における主要評価指標 HAM-D17 合計評点の変化量ではデュロキセチン 40 mg 群、60 mg 群共に 5 mg 群との間に有意差はみられなかった [2.7.3.3.2.1 項参照]。

主要評価指標の HAM-D17 合計評点の変化量は、終了時の値が得られていない場合、Last Observation Carried Forward (LOCF) 法に基づき中止時に得られた観測値を終了時の値として欠測補完した指標である。したがって、投与開始後 8 週の値が得られていない患者については、効果が十分に得られる前の測定値を欠測補完することになり、LOCF によって比較バイアスが生じたことが懸念された。そこで、欠測補完を行わない解析として、HAM-D17 合計評点の時間上の変化の傾き及び観察週ごとの変化量を主要評価項目の副次解析として求めた [2.7.3.1.3.1 (B) 項参照]。

HAM-D17 合計評点の時間上の変化の傾きは、週あたりの HAM-D17 合計評点の減少量に相当し、傾きが負値でその絶対値が大きいほど、治療による改善が早いことを表す。時間上の変化の

傾きを比較したところ、デュロキセチン 40 mg 群と 5 mg 群との間に有意差がみられた ( $p=0.0192$ ). 一方、デュロキセチン 60 mg 群と 5 mg 群の間に有意差はみられなかったものの、60 mg 群の方が絶対値としては大きかった。また、観察週ごとの変化量の群間比較では、すべての観察週において、40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群との間に有意差はみられなかった [2.7.3.3.2.1 項参照].

更に、デュロキセチン 5 mg 群、40 mg 群及び 60 mg 群の用量反応関係をみるため、HAM-D17 合計評点の変化量を用いて用量上のトレンド検定を行ったが、トレンドは有意でなかった [2.7.3.3.2.1 (1) (A) 項参照].

しかし、反応率、寛解率でも同様に有意差はみられなかったものの、疼痛に対する多角的評価である VAS では、「全般的な痛み」及び「全般的な痛みによる日常生活への支障」のみ、40 mg 群と 5 mg 群との間で有意差がみられた (それぞれ  $p=0.0295$ ,  $p=0.0171$ ) [2.7.3.3.2.1 項参照].

表 2.5.4-2 優越性試験の有効性に関する主な結果 (FAS)

投与群		平均±標準偏差 <sup>a)</sup>			p 値		
		5 mg 群	40 mg 群	60 mg 群	40 mg 群対 5 mg 群	60 mg 群対 5 mg 群	
症例数		144	147	145			
主要 解析	HAM-D17 合計評点の 変化量 (点)	-14.2±7.8	-15.0±8.2	-13.2±9.3	0.4338 <sup>b)</sup>	0.2294 <sup>b)</sup>	
副次 解析	HAM-D17 合計評点の 時間上の変化の傾き (点/週)	-1.677±0.0731	-1.920±0.0740	-1.870±0.0787	0.0192* <sup>c)</sup>	0.0725 <sup>c)</sup>	
	観察週ごとの HAM-D17 合計評点(点)	開始前	23.3±3.9 (n=144)	23.6±4.1 (n=147)	23.5±3.7 (n=145)	—	—
		8 週	7.5±5.9 (n=124)	6.8±5.8 (n=125)	6.7±6.0 (n=106)	0.1204 <sup>c)</sup>	0.4646 <sup>c)</sup>
	反応率 (%)		70.8	72.1	66.2	0.8968 <sup>d)</sup>	0.4478 <sup>d)</sup>
	寛解率 (%)		44.4	48.3	46.2	0.5572 <sup>d)</sup>	0.8135 <sup>d)</sup>
	VAS 変化量 (mm)	全般的な痛み	-9.0±26.2	-16.0±26.4	-11.9±29.2	0.0295*	0.3667
		頭痛	-9.8±27.3	-14.7±27.2	-11.4±29.8	0.1371	0.6255
		背部痛	-8.9±23.1	-10.3±25.8	-4.6±22.6	0.6080	0.1283
		肩部痛	-13.4±26.1	-15.2±26.6	-10.3±23.9	0.5588	0.2988
		全般的な痛みによる日常生活への支障	-7.1±26.8	-15.1±27.6	-9.9±30.8	0.0171*	0.4093
目が覚めている間に痛みを有した時間		-12.6±30.1	-16.2±29.8	-13.7±30.5	0.3079	0.7419	

\* 有意差あり ( $p<0.05$ )

a) HAM-D17 合計評点の時間上の変化の傾き (点) は平均±標準誤差, 反応率及び寛解率については実数値のみ

b) 共分散分析に基づく解析 c) 混合効果モデルに基づく解析 d) Fisher 正確検定

なお, VAS 変化量の群間比較は t 検定

#### [考察]

上記のとおり、有効性の主要評価指標 HAM-D17 合計評点の変化量においてデュロキセチン 40 mg, 60 mg 群共に 5 mg 群に対する優越性は確認されなかったが、この理由について以下に考察した [2.7.3.2.1 (1) (A) 項参照].

- デュロキセチン 40 mg 群及び 60 mg 群共に安全性では臨床上特に大きな問題はなかったものの、投与開始後 1 週間未満において、有害事象による中止例が、40 mg 群 5.9% (9/152 例)、60 mg 群 9.3% (14/150 例) であり、いずれも 5 mg 群 2.0% (3/149 例) と比較して多かった。これは 40 mg 群及び 60 mg 群の初期用量 40 mg が高かったことが原因と推測された。その結果として、40 mg 群及び 60 mg 群の効果が十分に発揮される前に、投与中止に至った症例の割合が高くなり、このことが適正な薬効評価が出来なかった原因の一つと考えられた。
- いずれの投与群においても、特に投与開始後 1 週間の HAM-D17 合計評点の変化量がその後の期間に比べて大きかった。この原因として、治験開始時より治験コーディネーターが診療に関わることによる環境変化やプラセボ効果が考えられ、薬効評価に大きく影響を及ぼしたものと推察された。

そこで、事後解析であるが、投与開始後 1 週間の有害事象による中止例の影響を除き、プラセボ効果の影響を可能な限り除いた条件下でデュロキセチン 40 mg と 60 mg の有効性を確認することを目的に、HAM-D17 合計評点の投与開始後 1 週から終了時における変化量を検討した。その結果、デュロキセチン 40 mg 群と 5 mg 群との間で有意差がみられた ( $p=0.0250$ )。また、デュロキセチン 60 mg 群と 5 mg 群との間で有意差はみられなかったものの、投与開始前をベースラインとした場合と異なり、絶対値としては 60 mg 群の方が 5 mg 群より大きかった。

したがって、本試験の結果はデュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の有効性を否定するものではないと判断し、試験デザインを工夫することによって 40 mg と 60 mg の有効性を検証することは可能と考えた。

以上を踏まえて、引き続き実施した比較試験においては、投与初期 (投与開始後 1 週間) の有害事象中止例を少なくするために初期用量をデュロキセチン 20 mg とし、また、投与初期のプラセボ効果を除くために、単盲検にて 1 週間のプラセボリードインを設定した。

#### (B) 比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02]

うつ病・うつ状態の患者を対象とした、デュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の併合群 (以下、デュロキセチン併合群) の、プラセボに対する優越性及びパロキセチンに対する非劣性について、HAM-D17 合計評点の割付時より終了時 (LOCF) までの変化量、すなわち HAM-D17 合計評点の変化量を主要評価指標として検討した。投与デザインは先の優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17] の結果を踏まえ、登録された被験者に対して、前観察期間 1~2 週間 (治験薬未投与) に続いてプラセボを 1 週間投与した後、デュロキセチン 40 mg 群、デュロキセチン 60 mg 群、パロキセチン群、プラセボ群のいずれかの投与群に割付を行った。割付後の投与量は、デュロキセチン 40 mg 群では初期用量 20 mg、1 週後以降は 40 mg の固定用量に、また、デュロキセチン 60 mg 群は初期用量 20 mg、1 週後に 40 mg、2 週後以降は 60 mg の固定用量にした。一方、パロキセチン群は初期用量 10 mg、1 週後に 20 mg、2 週後以降は 20~40 mg の範囲内で臨床症状により適宜増減できることとした。なお、いずれの投与群も割付後の 6 週間を治療期とし、その後は 2 週間の漸減期を設けた [2.7.3.1.1.1 (1) (B) 項及び 2.7.3.1.3.1 (B) 項

参照].

[対照薬 (プラセボ及びパロキセチン) の選択理由]

先の優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17] ではプラセボを用いることが困難であったが、その試験の開始頃より、学会等で薬効評価におけるプラセボ対照試験の重要性が唱えられ、規制当局によりその実施が求められるようになった<sup>7)</sup>。その結果、自殺リスクの高い患者を臨床試験に組み入れないようにすることにより、他社の抗うつ薬でプラセボ対照比較試験が実施されるようになり、治験環境の変化がみられた<sup>4)</sup>。また、一般に、うつ病患者に対する治療において、抗うつ薬のプラセボ効果は高いことから、本試験でデュロキセチンの薬効を評価するためには、より適切であると考え、対照薬としてプラセボを使用することとした [2.7.3.1.1.1 (1) (B) 項参照].

また、実薬対照としては、以下の理由によりパロキセチンを選択した [2.7.3.1.1.1 (1) (B) 項参照].

- 国内で市販されている SSRI 及び SNRI のうち、海外におけるプラセボ対照比較試験において、プラセボに対する優越性が最も安定して検証されている。
- 近年、うつ病治療において SSRI 及び SNRI が主流となっており、パロキセチンはその SSRI の一つとして有用性が高く評価され、国際的にも汎用されている。

[解析対象集団]

本試験では、試験開始の初期に割付けられた 50 例 (以下、初期割付 50 例) が、誤った割付プログラムの下で割付けられたことが判明している。割付は臨床試験において科学的に重要な要素の一つであるため、有効性の主要解析対象集団から初期割付 50 例を除外するものとした。したがって、本登録された症例から「初期割付 50 例」、「GCP 不遵守例」、「割付前中止例」、「割付後未投与例」、「割付後未観測例」、「割付時寛解例」を除いた症例を、主要解析対象集団 FAS として定義した。

また、主要評価項目の解析の感度分析を行うために、下記の副次解析対象集団を定義した [2.7.3.1.3.1 (A) 項参照].

- PPS : 主要解析対象集団 FAS から「不適格例」及び「処置違反例」を除いた集団
- FAS (初期割付 50 例を含む) : 主要解析対象集団 FAS に初期割付 50 例を含めた集団

[非劣性マージン]

パロキセチンの海外臨床試験 (11 試験) の成績に基づいて、メタアナリシスの方法 (DerSimonian and Laird の変量効果法) により、プラセボ群との間の HAM-D17 変化量の群間差の併合推定値は 4.87 と算出され、この併合推定値の約 1/2 である 2.5 を非劣性マージンと設定した。この 2.5 は併合推定値の 95%信頼区間の下限である 3.65 より 1 以上小さい値であり、デュロキセチン併合群での標準偏差の想定値 7.5 の 1/3 に相当する [2.7.3.1.3.1 (B) 項参照].

## 〔試験結果〕

表 2.5.4-3 に示した通り、主要解析対象集団 FAS における主要解析では、主要評価指標である HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は、デュロキセチン併合群-10.2±6.1, プラセボ群-8.3±5.8 であり、デュロキセチン併合群のプラセボ群に対する優越性が検証された ( $p=0.0051$ ).

また、パロキセチン群の HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は-9.4±6.9 であり、デュロキセチン併合群がパロキセチン群より数値で優っていた。

主要解析の共分散分析モデルに基づくデュロキセチン併合群とパロキセチン群との間の変化量の差 (平均値の差±標準誤差) 及び 95%信頼区間は、 $-0.65\pm 0.68$  及び  $(-1.99, 0.70)$  であった。信頼区間の上限 0.70 が非劣性マージン 2.5 より小さかったことから、デュロキセチン併合群はパロキセチン群に対して、劣らない有効性を示した\*。

\*: HAM-D17 合計評点の変化量について、パロキセチン群とプラセボ群との間に有意差がみられず、デュロキセチン併合群のパロキセチン群に対する非劣性検証は十分な分析感度を有していなかった。

なお、他の副次解析対象集団である PPS 及び FAS (初期割付 50 例を含む) においても、同様の結果が得られた。

副次解析として、観察週別の HAM-D17 合計評点の変化量を検討した結果、デュロキセチン併合群とプラセボ群との間で投与開始後 2 週以降のすべての観察週で有意差がみられた。また、HAM-D5 合計評点の変化量、反応率、寛解率及び CGI-改善度の改善率のいずれにおいても、デュロキセチン併合群とプラセボ群との間に有意差がみられた。更に、疼痛評価尺度である VAS の 6 項目のうち、「頭痛」及び「目が覚めている間に痛みを有した時間」の 2 項目においても、デュロキセチン併合群とプラセボ群との間に有意差がみられた。

デュロキセチン 40 mg 群及び 60 mg 群の比較では、HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) について、40 mg 群 ( $-10.5\pm 5.7$ ) 及び 60 mg 群 ( $-10.0\pm 6.4$ ) のいずれの群も、プラセボ群に対する優越性が検証された (各々  $p=0.0103$ ,  $p=0.0440$ )。また、これらの用量群間に有意差はみられなかったものの、40 mg 群は 60 mg 群に比べ絶対値として若干大きく、下記の副次評価指標においても、40 mg 群は 60 mg 群に比べ高い有効性を示した。

- 反応率では、40 mg 群 (57.5%) とプラセボ群 (38.6%) との間に有意差がみられたが、60 mg 群 (51.4%) とプラセボ群との間には有意差はみられなかった。
- CGI-改善度の改善率では、40 mg 群 (69.9%) 及び 60 mg 群 (64.9%) のいずれの群も、プラセボ群 (51.0%) との間に有意差がみられたが、40 mg 群の方が 60 mg 群より改善率値は高かった。
- VAS の項目ごとの変化量では、6 項目のうち「全般的な痛み」、「肩部痛」、「全般的な痛みによる日常生活への支障」、「目が覚めている間に痛みを有した時間」の 4 項目で 40 mg 群とプラセボ群との間に有意差がみられた。しかし、60 mg 群とプラセボ群との間に有意差がみられた項目はなかった。

なお、下記のとおり、デュロキセチン 60 mg 群が 40 mg 群と比較して高い有効性を示した副次評価指標もみられた。

- HAM-D5 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) では、40 mg 群 (-4.3±2.6) とプラセボ群 (-3.6±2.7) の間に有意差はみられなかったが、60 mg 群 (-4.4±2.9) とプラセボ群の間に有意差がみられた。
- 寛解率では、40 mg 群 (32.9%) とプラセボ群 (22.1%) の間に有意差はみられなかったが、60 mg 群 (35.1%) とプラセボ群の間に有意差がみられた。
- CGI-改善度の著明改善率では、40 mg 群 (26.0%) とプラセボ群 (22.8%) の間に有意差はみられなかったが、60 mg 群 (36.5%) とプラセボ群の間に有意差がみられた。

[2.7.3.2.1 (1) (B) 項及び 2.7.6.5.2.2 項参照].

表 2.5.4-3 比較試験の有効性に関する主な結果 (FAS)

		平均±標準偏差 <sup>a)</sup>					p 値 (群間差の95%信頼区間)					
		DLX40 mg 群	DLX60 mg 群	DLX 併合群	PBO 群	PAR 群	DLX40 mg 群 対 PBO 群	DLX60 mg 群 対 PBO 群	DLX60 mg 群 対 DLX40 mg 群	DLX 併合群対 PBO 群	DLX 併合群対 PAR 群	
	症例数	73	74	147	145	148						
主要 解析	HAM-D17 合計評点の変化 量 (点)	—	—	-10.2±6.1	-8.3±5.8	-9.4±6.9	—	—	—	0.0051* <sup>b)</sup> (-3.28,-0.58)*	(-1.99, 0.70)	
副次解 析	HAM-D17 合計評点の変化 量 (点)	-10.5±5.7	-10.0±6.4	—	—	—	0.0103* <sup>b)</sup> (-3.83,-0.52)*	0.0440* <sup>b)</sup> (-3.35,-0.05)*	0.6256 <sup>b)</sup> (-1.43, 2.38)	—	—	
	HAM-D17 合計評点の変化 量 (点)	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0007* <sup>c)</sup> (-3.02,-0.81)*	(-1.38, 0.83)	
	HAM-D17 合計評点の時間 上の変化の傾き (点/週)	—	—	-1.846±0.085	-1.457±0.085	-1.723±0.086	—	—	—	0.0013* <sup>c)</sup> (-0.625, -0.152)*	0.3110 <sup>c)</sup> (-0.360, 0.115)	
	観察週ごとの HAM-D17 合計評 点 (点)	割付時	20.6±4.4 (n=73)	20.4±4.1 (n=74)	20.5±4.2 (n=147)	20.4±4.2 (n=145)	20.4±4.8 (n=148)	—	—	—	—	—
		6週	9.3±5.1 (n=66)	9.8±5.8 (n=66)	9.6±5.4 (n=132)	11.2±5.9 (n=131)	9.6±6.3 (n=128)	0.0024* <sup>c)</sup> (-3.46,-0.75)*	0.0122* <sup>c)</sup> (-3.09,-0.38)*	0.6425 <sup>c)</sup> (-1.19, 1.93)	0.0007* <sup>c)</sup> (-3.02,-0.81)*	0.6267 <sup>c)</sup> (-1.38, 0.83)
	HAM-D5 合計評点の変化量 (点) [共分散分析]	-4.3±2.6	-4.4±2.9	-4.4±2.8	-3.6±2.7	-4.0±3.0	(-1.57, 0.03)	(-1.58,-0.00)*	—	(-1.43,-0.13)*	(-0.96, 0.32)	
	反応率 (%)	57.5	51.4	54.4	38.6	52.7	(5.1, 32.7)*	(-1.1, 26.6)	—	(4.5, 27.1)*	(-9.7, 13.1)	
	寛解率 (%)	32.9	35.1	34.0	22.1	33.1	(-1.9, 23.5)	(0.3, 25.9)*	—	(1.7, 22.2)*	(-9.9, 11.7)	
	CGI-改善度 (%)	69.9	64.9	67.3	51.0	64.2	(5.5, 32.1)*	(0.2, 27.4)*	—	(5.2, 27.4)*	(-7.7, 14.0)	
	VAS 変化量 (mm)	全般的な痛み	-14.6±21.9	-9.9±25.2	-12.3±23.7	-7.2±21.3	-10.8±26.3	(-14.12,-0.66)*	(-9.36, 4.03)	—	(-10.50, 0.48)	(-6.90, 4.02)
		頭痛	-11.7±22.3	-12.8±21.8	-12.3±22.0	-6.5±23.4	-9.4±23.8	(-11.72, 1.31)	(-12.79, 0.18)	—	(-11.07, -0.45)*	(-8.19, 2.37)
		背部痛	-8.6±20.3	-4.3±23.7	-6.4±22.1	-4.4±19.8	-5.8±20.4	(-10.07, 1.65)	(-5.72, 5.94)	—	(-6.82, 2.75)	(-5.33, 4.19)
		肩部痛	-11.4±18.9	-7.6±21.2	-9.5±20.1	-4.6±21.8	-9.5±25.6	(-13.20,-0.42)*	(-9.38, 3.34)	—	(-10.11, 0.31)	(-5.21, 5.16)
全般的な痛みに よる日常生活へ の支障		-13.6±24.1	-6.2±23.1	-9.8±23.8	-4.9±22.0	-8.3±27.6	(-15.59,-1.74)*	(-8.15, 5.62)	—	(-10.60, 0.72)	(-7.19, 4.07)	
目が覚めている 間に痛みを有した 時間		-18.5±23.8	-11.7±25.7	-15.1±24.9	-6.6±24.4	-10.4±27.3	(-19.17,-4.75)*	(-12.27, 2.09)	—	(-14.39,-2.61)*	(-10.49, 1.23)	

\* 有意差あり [p<0.05 又は 95%信頼区間で 0 を含まない]

a) 反応率, 寛解率及び CGI-改善度については実数値のみ

b) 共分散分析に基づく解析

c) 混合効果モデルに基づく解析

DLX: デュロキセチン, PBO: プラセボ, PAR: パロキセチン

## (2) 非対照試験

## (A) オープンラベル試験 [添付資料 5.3.5.2-01]

うつ病・うつ状態の患者 50 例を対象として、初期用量デュロキセチン 40 mg を 1~2 週間投与し、その後は 60 mg の固定用量として短期投与時 (第 1 期, 4 週間) における有効性及び安全性を検討した。更に、第 1 期終了後に最長 48 週間 (第 2 期) 投与し、長期投与時 (第 1 期及び第 2 期, 最長 52 週間) での有効性及び安全性を検討した。

その結果、表 2.5.4-4 に示すとおり、FAS における主要評価指標 HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は、短期投与 (4 週間: LOCF) では-8.8±6.9, 長期投与 (最長 52 週間: LOCF) では-11.0±7.8 となり、短期投与時及び長期投与時のいずれにおいても、HAM-D17 合計評点は投与開始前と比較して有意に減少した ( $p<0.0001$ )。また、いずれの観察週においても投与開始前に対して有意に減少し ( $p\leq 0.0001$ )、長期間にわたり抗うつ効果が維持された [2.7.3.2.1 (2) (A) 及び 2.7.3.5 (1) 項参照]。

表 2.5.4-4 オープンラベル試験の HAM-D17 合計評点の推移

	開始前	1 週	2 週	3 週	4 週	8 週	16 週	28 週	40 週	52 週	4 週 (LOCF)	52 週 (LOCF)
症例数	50	50	41	11	39	35	29	23	19	16	50	50
HAM-D17 合計評点 <sup>a)</sup>	19.5 ±4.1	15.6 ±6.1	12.0 ±6.1	11.4 ±5.1	9.1 ±5.8	7.6 ±5.7	6.9 ±4.5	4.9 ±4.1	4.8 ±3.6	6.3 ±5.2	10.7 ±6.8	8.5 ±7.7
開始前と の差 <sup>a)</sup>	—	-3.9 ±5.1	-8.0 ±4.7	-9.9 ±5.5	-11.0 ±5.3	-12.2 ±5.0	-12.8 ±4.7	-15.0 ±3.9	-15.7 ±3.6	-13.9 ±4.1	-8.8 ±6.9	-11.0 ±7.8
p 値 <sup>b)</sup>	—	<0.0001	<0.0001	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

a) 平均値±標準偏差

b) 対応のある t 検定

## (B) 長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-02]

うつ病・うつ状態の患者 215 例を対象とし、治療期として最大 52 週投与した。デュロキセチン 40 mg 群の場合は第 1 週 20 mg, 第 2~6 週 40 mg, デュロキセチン 60 mg 群の場合は第 1 週 20 mg, 第 2 週 40 mg, 第 3~6 週 60 mg とした。また、第 7~52 週は両投与群ともに増量・減量規定に基づき、40 mg 又は 60 mg の用量で任意増減可とした。なお、漸減期 (1 週間又は 2 週間) では 20 mg/週ずつ減量した。

デュロキセチン 40 mg 群及び 60 mg 群の併合群における HAM-D17 合計評点の投与開始後 52 週 (LOCF) の変化量 (平均値±標準偏差) は、-12.6±8.4 であり、HAM-D17 合計評点は開始前と比較して有意に減少した ( $p<0.0001$ )。また、いずれの観察週においても HAM-D17 合計評点は投与開始前に対して有意に減少し ( $p<0.0001$ )、長期間にわたり抗うつ効果が維持された (表 2.5.4-5 参照)。

なお、デュロキセチン 40 mg 群において無効 (CGI-改善度が「軽度改善」以下) であったが、投与開始後 6 週目以降に 60 mg に増量後、最終観察時に有効 (CGI-改善度が「中等度改

善」以上) となった症例の割合は 58.3% (21/36 例) であった [2.7.3.2.1 (2) (B) 及び 2.7.3.5 (1) 項参照].

表 2.5.4-5 長期投与試験の HAM-D17 合計評点の推移 (40 mg 群及び 60 mg 群の併合)

観察週	開始前	1 週	2 週	3 週	6 週	8 週	16 週	28 週	40 週	52 週	6 週 (LOCF)	終了時 (LOCF)
症例数	215	209	198	192	187	182	176	170	155	146	215	215
HAM-D17 合計評点 <sup>a)</sup>	20.9± 5.1	18.6± 5.7	16.2± 5.8	14.6± 5.3	12.5± 5.3	11.3± 5.6	9.2± 5.3	7.9± 5.3	6.6± 5.0	5.5± 4.8	13.5± 6.3	8.2± 7.8
開始前との差 <sup>a)</sup>	—	-2.2± 3.5	-4.5± 4.2	-6.1± 4.7	-8.3± 5.2	-9.5± 5.4	-11.8± 5.8	-13.0± 6.3	-14.4± 6.0	-15.6± 6.1	-7.4± 5.9	-12.6 ±8.4
p 値 <sup>b)</sup>	—	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

a) 平均値±標準偏差

b) 対応のある t 検定

また、固定用量に設定された投与開始後 6 週までの HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) について、デュロキセチン 40 mg 群及び 60 mg 群の両群を比較した結果、40 mg 群 (-7.0±6.0) 及び 60 mg 群 (-7.9±5.7) の間に有意差はみられなかった [2.7.3.4.3 項参照].

### (3) 高齢者

国内では、65 歳以上のうつ病・うつ状態の患者を対象とした高齢者試験はデュロキセチン 40 ~60 mg の用量範囲で実施していないため、評価試験 [添付資料 5.3.5.1-17, 5.3.5.1-02, 5.3.5.2-01, 5.3.5.2-02] で登録された 65 歳以上的高齢者 (合計 9 例) を対象に評価を行った。これら高齢者における HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は -12.2±10.6 で、非高齢者 695 例の -12.6±8.2 との間に有意差はみられず、また両者の変化量の平均値が同程度であったことから、高齢者と非高齢者の抗うつ効果に大きな差はないものと考えた [2.7.3.3.3 (1) 項参照].

#### 2.5.4.3.2 国内臨床試験 (低用量試験)

##### (1) 比較対照試験 [添付資料 5.3.5.4-01~5.3.5.4-03]

20 歳以上 70 歳未満のうつ病・うつ状態の患者を対象に、イミプラミン、ミアンセリン及びトラゾドンを対照とした比較対照試験を 3 試験行い、最終全般改善度の改善率を主要評価指標、非劣性マージンを 10%として、デュロキセチンを 5~30 mg の範囲で 4~6 週間投与した。

その結果、デュロキセチンのイミプラミンに対する非劣性について [添付資料 5.3.5.4-01]、主要解析対象集団 PPS では示されなかったが、副次解析対象集団 ITT では示された。また、デュロキセチンのミアンセリンに対する非劣性は示されなかった [添付資料 5.3.5.4-02]。なお、トラゾドンに対する非劣性について [添付資料 5.3.5.4-03]、主要解析対象集団 FAS では示されたが、副次解析対象集団 PPS では示されなかった [2.7.3.2.2 (1) 項参照].

##### (2) 非対照試験 [添付資料 5.3.5.4-04~5.3.5.4-12]

20 歳以上 70 歳未満 (高齢者試験 [添付資料 5.3.5.4-10~5.3.5.4-12] は 65 歳以上) のうつ病・うつ状態の患者を対象に非対照試験を 9 試験行い、デュロキセチンを 5~30 mg の範囲で 4~6

週間 (ただし, 精神科長期投与試験 [添付資料 5.3.5.4-07 及び 5.3.5.4-08] の最大投与量は 40 mg, 投与期間は 52 週間\*) 投与した. その結果, 最終全般改善度の改善率は 50.0~63.8%であった [2.7.3.2.2 (2) 項参照].

\* : 精神科長期投与試験 (継続) [添付資料 5.3.5.4-08] の投与期間は規定せず

#### 2.5.4.3.3 海外臨床試験

##### (1) プラセボ対照比較試験 (デュロキセチン 5~30 mg) [添付資料 5.3.5.4-13, 5.3.5.4-14]

大うつ病性障害の患者を対象とした, デュロキセチンのプラセボに対する優越性を検証するために, HAM-D17 合計評点の変化量を主要評価指標とし, デュロキセチン 5~30 mg の用量範囲にて 2 試験実施された. その結果, デュロキセチン 20~30 mg 1 日 1 回投与の試験 [添付資料 5.3.5.4-13] では, デュロキセチンのプラセボに対する優越性は検証されなかった. また, デュロキセチン 5, 10, 20 mg 1 日 1 回投与の試験 [添付資料 5.3.5.4-14] では, 10 mg 1 日 1 回投与のプラセボに対する優越性が検証されたものの, 5 mg 1 日 1 回投与及び 20 mg 1 日 1 回投与の優越性は検証されなかった. 上記のとおりデュロキセチン 30 mg 以下の用量では安定した有効性が確認できなかった [2.7.3.2.3 (1) (A) 項参照].

##### (2) プラセボ対照比較試験 (デュロキセチン 40~120 mg) [添付資料 5.3.5.1-03~5.3.5.1-10]

大うつ病性障害の患者を対象とした, デュロキセチンのプラセボに対する優越性を検証するために, HAM-D17 合計評点の変化量を主要評価指標, 投与期間を 8~9 週間, 用量範囲をデュロキセチン 40~120 mg とする, 第 2 相プラセボ対照比較試験の 2 試験及び第 3 相プラセボ対照比較試験の 6 試験が実施された.

その結果, Proof of concept として位置づけたデュロキセチン 20~60 mg 1 日 2 回投与の第 2 相プラセボ対照試験-1a, 1b [添付資料 5.3.5.1-03, 5.3.5.1-04] では, 2 試験共にデュロキセチンのプラセボに対する優越性は示されなかった.

しかし, 第 3 相プラセボ対照比較試験では, 表 2.5.4-6 に示すとおり, HAM-D17 合計評点の変化量について, 6 試験 [添付資料 5.3.5.1-05~5.3.5.1-10] のうち 4 試験, すなわちデュロキセチン 20 mg 1 日 2 回投与・40 mg 1 日 2 回投与のプラセボ対照試験-2b [添付資料 5.3.5.1-06], デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与のプラセボ対照試験-3a, 3b [添付資料 5.3.5.1-07, 5.3.5.1-08], デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与・60 mg 1 日 2 回投与のプラセボ対照試験-4a [添付資料 5.3.5.1-09] において, デュロキセチンのプラセボに対する優越性が示された.

また, 反応率及び寛解率は, 第 3 相プラセボ対照試験の 6 試験 [添付資料 5.3.5.1-05~5.3.5.1-10] のうち, 各々 5 試験及び 3 試験において, デュロキセチンのプラセボに対する優越性がみられた.

更に, 疼痛評価尺度である VAS の項目において, デュロキセチンは疼痛に対する有効性を示した. すなわち, 第 3 相プラセボ対照試験の 6 試験 [添付資料 5.3.5.1-05~5.3.5.1-10] のうち「全般的な痛み」は 4 試験, 「背部痛」は 2 試験, 「肩部痛」は 1 試験, 「目が覚めている間に痛みを有した時間」は 2 試験において, デュロキセチンのプラセボに対する優越性がみられた. なお, 「頭痛」及び「全般的な痛みによる日常生活への支障」は, いずれの試験においてもデュロキセ

チンのプラセボに対する優越性はみられなかった [2.7.3.2.3 (1) (B) 項参照].

表 2.5.4-6 海外第2相及び3相プラセボ対照比較試験のまとめ (投与量: 40~120 mg)

区分	添付資料番号 [試験略名]	投与量 (日) (投与期間)	DLX 群とプラセボ群との比較検定結果 (p 値)								
			HAM-D17 合計評点 変化量 <sup>a)</sup>	反応率	寛解率	VAS 変化量 <sup>b)</sup>					
						VAS1	VAS2	VAS3	VAS4	VAS5	VAS6
第2相	5.3.5.1-03 [海外プラセボ 対照試験-1a]	DLX20~60 mg 1日2回 (8週間)	0.146	0.167	0.072	—	—	—	—	—	—
	5.3.5.1-04 [海外プラセボ 対照試験-1b]	DLX20~60 mg 1日2回 (8週間)	0.963	0.254	0.233	—	—	—	—	—	—
第3相	5.3.5.1-05 [海外プラセボ 対照試験-2a]	DLX20 mg 1日2回 (8週間)	0.222	1.00	0.591	0.573	0.462	0.768	0.408	0.651	0.092
		DLX40 mg 1日2回 (8週間)	0.138	0.319	0.281	0.647	0.123	0.871	0.187	0.855	0.372
	5.3.5.1-06 [海外プラセボ 対照試験-2b]	DLX20 mg 1日2回 (8週間)	0.022*	0.083	0.516	0.710	0.677	0.414	0.899	0.261	0.787
		DLX40 mg 1日2回 (8週間)	0.003*	0.009*	0.008*	0.048*	0.470	0.094	0.081	0.687	0.078
	5.3.5.1-07 [海外プラセボ 対照試験-3a]	DLX60 mg 1日1回 (9週間)	<0.001*	<0.001*	0.003*	0.019*	0.148	0.001*	0.065	0.163	0.085
	5.3.5.1-08 [海外プラセボ 対照試験-3b]	DLX60 mg 1日1回 (9週間)	0.048*	0.017*	0.212	0.037*	0.716	0.222	0.102	0.927	0.535
	5.3.5.1-09 [海外プラセボ 対照試験-4a]	DLX40 mg 1日2回 (8週間)	0.007*	0.008*	0.034*	0.063	0.062	0.046*	0.031*	0.075	0.025*
		DLX60 mg 1日2回 (8週間)	<0.001*	<0.001*	0.004*	0.086	0.727	0.060	0.054	0.084	0.098
	5.3.5.1-10 [海外プラセボ 対照試験-4b]	DLX40 mg 1日2回 (8週間)	0.253	0.080	0.140	0.014*	0.318	0.446	0.915	0.096	0.069
		DLX60 mg 1日2回 (8週間)	0.054	0.022*	0.380	0.066	0.991	0.252	0.376	0.079	0.014*

\*: 有意差あり (p<0.05) DLX: デュロキセチン

a) 5.3.5.1-03 及び 5.3.5.1-04 は Qualified Patients 集団における検定結果 (p 値), 5.3.5.1-05~5.3.5.1-10 はベースラインから最終時点までの平均変化量の結果に基づいた検定結果 (p 値) を示す.

b) VAS1: 全般的な痛み, VAS2: 頭痛, VAS3: 背部痛, VAS4: 肩痛, VAS5: 全般的な痛みによる日常生活への支障, VAS6: 目が覚めている間に痛みを有した時間

### (3) 類薬との比較対照試験 [添付資料 5.3.5.1-11~5.3.5.1-14]

大うつ病性障害の患者を対象として, SSRI のパロキセチン及びエスシタロプラム, また, SNRI のベンラファキシンを対照薬とした比較対照試験が行われた [2.7.3.2.3 (1) (C) 項参照].

**(a) パロキセチン [添付資料 5.3.5.1-11]**

パロキセチンとの非劣性試験 [添付資料 5.3.5.1-11] では、HAM-D17 合計評点の変化量を主要評価指標、非劣性マージンを 2.2 として、デュロキセチン 60 mg 1 回のパロキセチン 20 mg 1 回に対する非劣性が示された。

**(b) エシタロプラム [添付資料 5.3.5.1-12.1 及び 5.3.5.1-12.2]**

エシタロプラムは、類薬との比較対照試験において抗うつ効果の発現が早いことが示されている<sup>8)</sup>。デュロキセチンのエシタロプラムに対する非劣性試験では、抗うつ効果の発現の早さ、すなわち投与開始後 2 週の効果発現率 (Maier 副次評点 [HAM-D17 の 6 項目の合計点] が 20%以上減少した患者の割合) を主要評価指標、非劣性マージンを 10%として、デュロキセチン 60 mg 1 回のエシタロプラム 10 mg 1 回に対する非劣性が示された。

**(c) ベンラファキシン [添付資料 5.3.5.1-13, 5.3.5.1-14]**

ベンラファキシンは、うつ病患者に対するベネフィットとリスクを加味した有用性 (Global Benefit/Risk : GBR) が示されている<sup>9,10)</sup>が、デュロキセチンのベンラファキシンに対する優越性試験では、上記 GBR を主要評価指標としたデュロキセチンの優越性は検証されなかった。また、副次評価指標の HAM-D17 合計評点の変化量について、非劣性マージンを 1.15 としてデュロキセチン 60 mg 1 回のベンラファキシン 150 mg 1 回に対する非劣性は示されなかった。なお、ベンラファキシンのデュロキセチンに対する優越性はみられなかった。

**(4) 高齢者投与試験 [添付資料 5.3.5.1-15]**

65 歳以上の認知機能の低下がみられた大うつ病性障害の患者を対象として、デュロキセチン 60 mg 1 回投与時のプラセボに対する優越性を検証した。その結果、複合認知評点を主要評価指標として、デュロキセチンのプラセボに対する優越性が検証された。なお、副次評価指標とした HAM-D17 合計評点の変化量についても、デュロキセチンのプラセボに対する優越性が検証された [2.7.3.2.3 (1) (D) 項参照]。

**(5) 再燃予防試験 [添付資料 5.3.5.1-16]**

大うつ病性障害の患者を対象として、デュロキセチンの再燃予防の検討が行われた。非盲検下にてデュロキセチン 60 mg を 12 週間投与し、効果がみられた患者をデュロキセチン 60 mg 群とプラセボ群に割付けた。各群に割付けられた患者には、各々の薬剤を盲検下で 6 ヶ月間投与し、再燃までの期間を指標として、デュロキセチンのプラセボに対する優越性をログランク検定により検証した。

その結果、デュロキセチン 60 mg とプラセボとの間に有意差がみられ ( $p=0.004$ )、維持療法において優れていることが示された [2.7.3.2.3 (1) (E) 項参照]。

#### (6) 長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-03]

大うつ病性障害の患者を対象として、非盲検下にて投与期間を 52 週間とするデュロキセチン 40～60 mg 1 日 2 回投与時の安全性及び有効性を検討した。HAM-D17 合計評点は開始前と比べて投与終了後は有意に減少し、また、HAM-D17 合計評点、寛解率等は投与継続中でも悪化する傾向はなく、長期間にわたり抗うつ効果が維持されていた [2.7.3.2.3 (2) (A) 項参照]。

#### 2.5.4.4 効果の維持

国内の長期投与試験の 2 試験 [添付資料 5.3.5.2-01, 5.3.5.2-02] において、HAM-D17 合計評点の変化量は、開始前に対していずれの観察週においても有意に減少し ( $p \leq 0.0001$ )、抗うつ効果が維持された。

なお、海外で実施された長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-03] でも効果は減弱することなく維持されており、再燃予防試験 [添付資料 5.3.5.1-16] においても、デュロキセチンはプラセボと比較して再燃するまでの期間が有意に長かった ( $p=0.004$ ) [2.7.3.5 項参照]。

#### 2.5.4.5 用量反応

優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17] において、主要評価指標 HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は、デュロキセチン 5 mg 群-14.2±7.8, 40 mg 群-15.0±8.2, 60 mg 群-13.2±9.3 であり、3 用量上のトレンド検定においてトレンドは有意でなかった。比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] において、主要評価指標 HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は、デュロキセチン 40 mg 群-10.5±5.7, 60 mg 群-10.0±6.4 であり、60 mg 群と 40 mg 群との間に有意差はみられなかった。また、長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-02] では、投与開始後 6 週間における、HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は、デュロキセチン 40 mg 群-7.0±6.0, 60 mg 群-7.9±5.7 であり、比較試験と同様に、60 mg 群の変化量は 40 mg 群との間に有意差はみられなかった。

以上の結果より、デュロキセチン 60 mg 群の HAM-D17 合計評点の変化量は、デュロキセチン 40 mg 群との間に有意差はみられず、明確な用量反応性を確認することができなかった [2.7.3.4.3 項参照]。

## 2.5.5 安全性の概括評価

国内の第2相及び第3相試験について、2.5.1.6項の国内臨床試験の取り扱いに示したとおり、初回申請以降に実施した比較対照試験の2試験（優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17]、比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02]）及び非対照試験の2試験（オープンラベル試験 [添付資料 5.3.5.2-01]、長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-02]）の4試験（評価試験）を評価資料とし、その結果に基づき、デュロキセチン 40～60 mg 群の安全性を評価した（表 2.5.5-1 参照）。

安全性の全評価対象例数は、デュロキセチン 40～60 mg 群が 735 例、デュロキセチン 5 mg 群が 143 例、プラセボ群が 156 例、パロキセチン群が 164 例であった [2.7.4.1.1 項参照]。

表 2.5.5-1 安全性評価に関する国内臨床試験の一覧

分類	添付資料番号 (試験略名)	治験薬, 用法・用量	試験の目的	安全性評価対象例数	試験期間
比較対照試験	5.3.5.1-17 (優越性試験)	1日1回朝食後に経口投与 5 mg 群：第1～8週 40 mg 群：第1～8週 60 mg 群：第1週 40 mg, 第2～8週 60 mg に強制増量	有効性及び安全性	5 mg : 143 40 mg : 148 60 mg : 147 合計 438	8週間
	5.3.5.1-02 (比較試験)	1日2回朝食後及び夕食後経口投与 <sup>a)</sup> 各群共通：第1週 PBO, 第8～9週漸減投与 DLX 40 mg 群：第2週 20 mg, 第3～7週 40 mg に強制増量 DLX 60 mg 群：第2週 20 mg, 第3週 40 mg, 第4～7週 60 mg に強制増量 PBO 群：第2～7週 PBO PAR 群：第2週 10 mg, 第3週 20 mg に強制増量, 第4～7週は 20～40 mg の用量範囲で適宜増減	有効性及び安全性	DLX40 mg : 91 DLX60 mg : 84 PBO : 156 PAR : 164 合計 495	治療期：7週間 <sup>b)</sup> 漸減期：2週間 合計：9週間
非対照試験	5.3.5.2-01 (オープンラベル試験)	1日1回朝食後経口投与 第1期：第1週 40 mg, 第2週 40 mg 又は 60 mg, 第3～4週 60 mg に強制増量 第2期：60 mg (最大 48 週間)	短期及び長期有効性及び安全性	50	第1期：4週間 第2期：最大 48 週間 合計：最大 52 週間
	5.3.5.2-02 (長期投与試験)	1日1回朝食後経口投与 40 mg 群：第1週 20 mg, 第2～6週 40 mg に強制増量 60 mg 群：第1週 20 mg, 第2週 40 mg, 第3～6週 60 mg に強制増量 第7～52週は両群ともに 40 mg 又は 60 mg の用量で適宜増減	長期有効性及び安全性	40 mg : 108 60 mg : 107 合計 215	治療期：最大 52 週間 漸減期：1又は2週間 合計：最大 54 週間

DLX：デュロキセチン，PBO：プラセボ，PAR：パロキセチン

a) 第1週に全例プラセボを投与した後、各群に割付けた。また、DLX 群はデュロキセチンを1日1回朝食後に投与し、PAR 群はパロキセチンを1日1回夕食後に投与した。

b) プラセボ投与の1週間を含む。

一方、国内の初回申請前に実施された低用量試験 [添付資料 5.3.5.4-01～5.3.5.4-12] の結果について、本項では死亡例及びその他重篤な有害事象を 2.5.5.5 項に記し、その他の詳細は 2.7.4 項に示した。また、海外で実施された臨床試験の安全性併合解析の結果についても 2.7.4 項に示した。

## 2.5.5.1 患者の人口統計学的特性

評価試験の安全性評価対象例の人口統計学的特性について、表 2.5.5-2 のとおり比較対照試験 (優越性試験及び比較試験 [添付資料 5.3.5.1-17 及び 5.3.5.1-02]) 及び非対照試験 (オープンラベル試験及び長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-01 及び 5.3.5.2-02]) に分類して示す。デュロキセチン 40~60 mg 群、デュロキセチン 5 mg 群、プラセボ群及びパロキセチン群のいずれにおいても、性、年齢及び DSM-IV 病型分類等の人口統計学的特性に大きな差異はみられなかった [2.7.4.1.3 項参照]。

表 2.5.5-2 被験者の人口統計学的特性 (評価試験)

		DLX40~60 mg 群			対照薬		
		比較対照試験	非対照試験	合計	DLX5 mg 群	PBO 群	PAR 群
合計		470	265	735	143	156	164
性 <sup>a)</sup>	男	243 (51.7)	149 (56.2)	392 (53.3)	71 (49.7)	86 (55.1)	91 (55.5)
	女	227 (48.3)	116 (43.8)	343 (46.7)	72 (50.3)	70 (44.9)	73 (44.5)
年齢 [歳] <sup>b)</sup>		38.4±10.3	36.4±9.9	37.7±10.2	37.8±10.5	39.0±10.5	38.3±9.7
DSM-IV 病型分類 <sup>a)</sup>	大うつ病性障害, 単一エピソード	306 (65.1)	141 (53.2)	447 (60.8)	100 (69.9)	96 (61.5)	101 (61.6)
	大うつ病性障害, 反復性	164 (34.9)	124 (46.8)	288 (39.2)	43 (30.1)	60 (38.5)	63 (38.4)
開始前 HAM-D17 合計評点 [点] <sup>b)</sup>		22.4±4.3	20.6±4.9	21.8±4.6	23.3±3.9	20.5±4.1	20.7±4.8

DLX：デュロキセチン，PBO：プラセボ，PAR：パロキセチン

a) セル内の数字は、「例数 (%)」を示す。

b) 平均値±標準偏差

## 2.5.5.2 曝露の程度

国内で実施された評価試験における、デュロキセチン 40~60 mg 群の安全性評価対象例数は、735 例であった。

その内訳について、比較対照試験では、優越性試験 438 例 (40 mg 群 148 例, 60 mg 群 147 例, 5 mg 群 143 例), 比較試験 495 例 (40 mg 群 91 例, 60 mg 群 84 例, プラセボ群 156 例, パロキセチン群 164 例) であり、比較対照試験のデュロキセチン 40~60 mg 群は 470 例であった。一方、非対照試験では、オープンラベル試験 50 例, 長期投与試験 215 例 (40 mg 群 108 例, 60 mg 群 107 例) であり、非対照試験のデュロキセチン 40~60 mg 群は 265 例であった [2.7.4.1.1 項及び 2.7.6.6.2 項参照]。

また、デュロキセチン 40~60 mg 群における平均投与日数は、比較対照試験で 49.1±16.1 日、非対照試験で 274.2±144.2 日であった [2.7.4.1.2 項参照]。

### 2.5.5.3 有害事象

国内で実施された評価試験における有害事象及び副作用の発現率を表 2.5.5-3 に示す。

デュロキセチン 40～60 mg 群の有害事象発現率は、比較対照試験の 2 試験で 93.4% (439/470 例)、最大 52 週間の長期間投与した非対照試験の 2 試験では 98.1% (260/265 例)、国内の全 4 試験では 95.1% (699/735 例) であった。デュロキセチン 40～60 mg 群の有害事象発現率は、プラセボ群の 78.2% (122/156 例) と比較して高かったものの、ほとんどの有害事象が軽度又は中等度で、転帰も回復又は軽快であり、臨床上特に問題はないと考えられた [2.7.4.2.1 項参照]。

なお、副作用についても、同様の傾向であった。

表 2.5.5-3 有害事象及び副作用の発現率 (評価試験)

	有害事象						副作用					
	DLX40～60 mg 群			対照薬			DLX40～60 mg 群			対照薬		
	比較対照試験	非対照試験	合計	DLX 5 mg 群	PBO 群	PAR 群	比較対照試験	非対照試験	合計	DLX 5 mg 群	PBO 群	PAR 群
評価対象例数	470	265	735	143	156	164	470	265	735	143	156	164
発現件数	2091	1991	4082	551	431	639	1591	1319	2910	346	325	518
発現例数	439	260	699	128	122	143	415	248	663	110	108	130
発現率 (%)	93.4	98.1	95.1	89.5	78.2	87.2	88.3	93.6	90.2	76.9	69.2	79.3

DLX：デュロキセチン，PBO：プラセボ，PAR：パロキセチン

なお、比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] において、デュロキセチン併合群でみられた有害事象発現率は、パロキセチン 20～40 mg 群と同程度であり、程度や種類についてもほぼ同様であった [2.7.6.5.2 項参照]。一方、海外で実施されたパロキセチンを対照群とする比較試験 [添付資料 5.3.5.1-11] では、有害事象発現率について、デュロキセチン 60 mg 群とパロキセチン 20 mg 群との間に有意差はみられなかった [2.7.6.5.11 項参照]。

### 2.5.5.4 比較的良好に見られる有害事象

#### (1) 発現頻度

比較対照試験 [添付資料 5.3.5.1-17 及び 5.3.5.1-02] のデュロキセチン 40～60 mg 群の安全性評価対象例 470 例においてみられた、発現率が 10%以上の有害事象は、悪心 38.3% (180 例)、傾眠 32.3% (152 例)、頭痛 26.0% (122 例)、口渇 23.0% (108 例)、鼻咽頭炎 18.5% (87 例)、便秘 15.1% (71 例)、下痢 10.9% (51 例)、浮動性めまい 10.4% (49 例) であった。

非対照試験 [添付資料 5.3.5.2-01 及び 5.3.5.2-02] の安全性評価対象例 265 例においてみられた発現率が 10%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 52.1% (138 例)、悪心 38.5% (102 例)、傾眠 35.5% (94 例)、口渇 24.9% (66 例)、頭痛 24.2% (64 例)、下痢 17.7% (47 例)、便秘 15.1% (40 例)、トリグリセライド増加 14.3% (38 例)、浮動性めまい 12.1% (32 例)、CK 増加 11.7% (31 例)、体重減少 10.9% (29 例) であった。

また、評価試験全体でのデュロキセチン 40～60 mg 群の安全性評価対象例 735 例においてみ

られた発現率が10%以上の有害事象は、悪心 38.4% (282 例)、傾眠 33.5% (246 例)、鼻咽頭炎 30.6% (225 例)、頭痛 25.3% (186 例)、口渇 23.7% (174 例)、便秘 15.1% (111 例)、下痢 13.3% (98 例)、浮動性めまい 11.0% (81 例) であった [2.7.4.2.1.1 (1) 項参照].

一方、海外で実施されたすべての無作為化プラセボ対照試験の安全性併合解析では、発現率が5%以上の有害事象として、7836 例中に悪心 22.1% (1732 例)、口内乾燥 12.4% (971 例)、頭痛 11.6% (911 例)、便秘 9.8% (769 例)、不眠症 9.0% (702 例)、浮動性めまい 8.9% (694 例)、疲労 8.7% (680 例)、下痢 7.2% (564 例)、傾眠 6.6% (518 例)、多汗症 5.1% (403 例) 等がみられた。海外でみられた有害事象は、国内と比較すると、その種類はほぼ同様であったが発現頻度は低かった [2.7.4.2.1.1 項参照].

## (2) 投与量との関連性

用量群別の比較について、比較対照試験 [添付資料 5.3.5.1-17 及び 5.3.5.1-02] の有害事象発現率は、デュロキセチン 40 mg 群が 93.3% (223/239 例)、デュロキセチン 60 mg 群が 93.5% (216/231 例) であり、処方投与群間で大きな差はみられなかった。また、個々の有害事象発現率においても、偶発的に発現したと考えられる鼻咽頭炎を除いて、処方投与群間で大きな差はみられなかった [2.7.4.2.1.1 (3) 項参照]. なお、優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17] 及び比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] では、いずれの試験においても、デュロキセチン 40 mg 群と 60 mg 群における有害事象の種類、程度は同様であった [2.7.6.5.1 項及び 2.7.6.5.2 項参照]

## (3) 投与方法との関連性

国内ではいずれの第2相及び第3相試験も1日1回朝食後投与で行われており、発現した有害事象と投与方法 (投与回数、投与時間) との関連性は検討していない。

なお、海外において、朝食後投与及び夕食後投与の両条件下における比較が行われ、デュロキセチン投与における薬物動態及び安全性に及ぼす投与時間の影響は大きなものではないと考えられた [添付資料 5.3.1.1-02 及び 5.3.3.1-06, 2.7.3.4.1.2 項参照].

## (4) 投与期間との関連性

最大 52 週間長期投与した非対照試験のオープンラベル試験 [添付資料 5.3.5.2-01] 及び長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-02] の2試験において、偶発的に発現したと考えられる鼻咽頭炎を除き、有害事象の多くが投与後1週以下でみられ、長期間投与することで発現率が大きく増加することはなかった [2.7.4.2.1.1 (4) 項参照].

また、割付後の投与期間を8週に設定した比較対照試験の2試験においても、非対照試験と同様の傾向がみられ、投与初期に有害事象が多く発現した (表 2.7.4.7.1-17 参照).

## (5) 部分集団における発現率の差異

被験者の年齢、性別、体重、合併症の有無、重要な既往症の有無及び併用薬の有無と、有害事象発現率との明確な関連性はみられなかった [2.7.4.2.1.1 (5) 項参照].

### 2.5.5.5 重篤な有害事象

#### (1) 死亡

国内の評価試験の安全性評価対象例 735 例において、死亡例はみられなかった。

なお、低用量試験では安全性評価対象例 1108 例のうち、自殺企図による死亡が 2 例みられた [2.7.4.2.1.2 項参照]。

#### (2) その他の重篤な有害事象

国内の評価試験でみられた死亡以外の重篤な有害事象は、安全性評価対象例 735 例のうち 14 例にみられ、内訳は自殺企図 2 例、自殺念慮、脳腫瘍、故意の自傷行為、十二指腸潰瘍、腹痛、食欲減退・体重減少、アルコール性肝疾患、アルコール症、虫垂炎・腹膜炎、腎結石除去・腎盂腎炎、アトピー性皮膚炎及び尿管結石が各 1 例であった。また、デュロキセチン 30 mg 以下の用量を用いた低用量試験では、安全性解析対象集団の 1108 例において、自殺企図による死亡例 (2 例) 以外の重篤な有害事象が 20 例 (自殺企図 4 例、錯乱状態、肝機能異常、イレウス、骨折、口腔嚢胞、薬物毒性、椎間板突出、喘息、体重減少、下痢、腹痛、躁病、損傷、不全片麻痺、心筋梗塞及び失神が各 1 例) みられた。

上記の重篤な有害事象のうち、評価試験の自殺企図 2 例、腹痛、アルコール性肝疾患の各 1 例、及び低用量試験の自殺企図 2 例、錯乱状態、肝機能異常、喘息、腹痛、躁病、心筋梗塞の各 1 例については、デュロキセチンとの因果関係は否定されなかったものの、肝機能異常の 1 例を除き、転帰はいずれも回復 (消失、正常化) 又は軽快 (改善) していた。なお、低用量試験でみられた肝機能異常については、LDH 増加の転帰が検査未実施のため不明であったものの、他の肝機能検査項目は投与中止により正常化又は改善しており、全身状態にも問題がなかった。また、患者の自己判断による他の抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬の大量服用及びアルコール多飲の影響も考えられた [2.7.4.2.1.3 項参照]。

### 2.5.5.6 その他の重要な有害事象等

投与中止の原因となった非重篤の有害事象をその他の重要な有害事象と考えた。また、デュロキセチンの非臨床・臨床試験結果、海外における添付文書及び類薬の添付文書を参考に、痙攣、肝機能障害、肝炎、黄疸、幻覚、セロトニン症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、アナフィラキシー反応、高血圧クリーゼ及び尿閉を特記すべき有害事象と考え、以下に詳細を示した。

#### (1) 投与中止の原因となった非重篤有害事象

国内で実施された評価試験のデュロキセチン 40～60 mg 群において、投与中止の原因となった有害事象 (重篤な有害事象を除く) は 9.1% (67/735 例) みられ、主なものは悪心 2.9% (21/735 例)、嘔吐 0.8% (6/735 例)、浮動性めまい 0.8% (6/735 例)、傾眠 0.8% (6/735 例)、食欲減退 0.7% (5/735 例) であった [2.7.4.2.1.4 (1) 項参照]。これらの有害事象は、ほとんどが回復又は軽快であった。

[2.7.4.2.1.4 (2) (D) 項参照].

**(2) 国内及び海外でみられた特記すべき有害事象 (痙攣, 肝機能障害, 肝炎, 及び黄疸)**

痙攣は, 国内の評価試験のデュロキセチン40~60 mg群で0.1% (1/735例) みられた (表2.7.4.7.1-3参照). 本有害事象は, 治験薬との関連はあるかもしれないと判定されたものの, 発現日と同日に回復した.

なお, 海外では, 痙攣がごくまれ (<0.01%) にみられている [1.6 項 CCDS 参照].

肝機能障害について, 国内の評価試験のデュロキセチン40~60 mg群では, 安全性解析対象集団の735例のうち重篤な有害事象としてアルコール性肝疾患1例, 非重篤な有害事象としてアルコール性肝疾患1例及び肝機能異常1例がみられた. なお, 重篤な有害事象であるアルコール性肝疾患は, 治験薬との関連が否定されなかったが, 転帰は軽快であった. また, 肝機能に関する臨床検査値異常変動としては, ALT (GPT) 増加7.5% (55/735例), AST (GOT) 増加5.7% (42/735例),  $\gamma$ -GTP増加4.4% (32/735例), 総ビリルビン増加3.4% (25/735例), ALP増加2.6% (19/735例) であった. なお, 比較対照試験のデュロキセチン40~60 mg群の発現率はプラセボ群と大きな差はみられなかった [2.7.4.3.1項参照].

一方, 海外では, 肝炎, 黄疸がごくまれ (<0.01%) にみられている [1.6項CCDS参照].

**(3) 海外でみられた特記すべき有害事象 (幻覚, セロトニン症候群, SIADH, Stevens-Johnson症候群, アナフィラキシー反応, 高血圧クリーゼ, 尿閉)**

国内では, 標記の有害事象はみられていないものの, 海外では製造販売後の自発報告において, 幻覚及び尿閉がまれ ( $\geq 0.01\%$  -  $< 0.1\%$ ) に, また, セロトニン症候群, SIADH, Stevens-Johnson症候群, アナフィラキシー反応及び高血圧クリーゼがごくまれ (<0.01%) にみられている [1.6 項 CCDS 参照].

したがって, 国内においても, 「幻覚」, 「不安, 焦燥, 興奮, 錯乱, 発汗, 下痢, 発熱, 高血圧, 固縮, 頻脈, ミオクローヌス, 自律神経不安定等を伴うセロトニン症候群」, 「低ナトリウム血症, 低浸透圧血症, 尿中ナトリウム排泄量の増加, 高張尿, 痙攣, 意識障害等を伴う SIADH」, 「Stevens-Johnson 症候群」, 「呼吸困難, 痙攣, 血管浮腫, 蕁麻疹等を伴うアナフィラキシー反応」, 「高血圧クリーゼ」, 「尿閉」があらわれる可能性が考えられるため, デュロキセチンの投与中は観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 速やかに投与を中止し, 適切な処置を行うことが必要であると考えられた.

**2.5.5.7 有害事象の予防, 軽減, 管理方法**

これまで示したとおり, デュロキセチンの安全性については特に大きな問題がないことが確認されている. しかし, デュロキセチンの非臨床・臨床試験結果, 海外における添付文書及び類薬の添付文書を参考に, 以下の特定の集団に対して, デュロキセチンを投与する場合及び特定の有害事象が発現した場合の, 有害事象の予防, 軽減, 管理方法について考察した.

### 2.5.5.7.1 特定の集団

#### (1) デュロキシセチンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者

デュロキシセチンに対し過敏症の既往がある場合、アナフィラキシー反応等をおこす可能性が考えられるため、添付文書の「禁忌」の項に、標記の患者に対して投与はしないように規定した。

#### (2) モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者

他の抗うつ剤で、モノアミン酸化酵素阻害剤との併用により、発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれたとの報告があり、デュロキシセチン投与によってもこれらの症状がみられる可能性がある。したがって、添付文書の「禁忌」の項に、モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者に対して投与しないように規定した。

#### (3) 肝障害のある患者

国内では、肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施されていない。

しかし、海外ではこれらの患者を対象とした臨床薬理試験において、デュロキシセチン投与により、中等度肝硬変患者では健康成人に比べて AUC は約 5 倍有意に大きく、 $t_{1/2}$  は約 3 倍有意に長かった [2.7.2.2.3.4 項参照]。

したがって、添付文書の「禁忌」の項に「高度の肝障害のある患者」を、また、「慎重投与」の項に「軽度から中等度の肝障害のある患者」を記載し、標記の患者に対して禁忌又は慎重に投与するように規定し、「重要な基本的注意」の項に、適宜肝機能検査 [AST (GOT), ALT (GPT),  $\gamma$ -GTP 及び総ビリルビン等] を行うとともに、患者の症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止するなど適切な処置を行うように記載した。

#### (4) 腎障害のある患者

国内では、高度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施されていない。

しかし、海外ではこれらの患者を対象とした臨床薬理試験において、デュロキシセチン投与により、末期腎臓病患者では健康成人に比べて  $t_{1/2}$  に差はないが、 $C_{max}$  及び AUC が約 2 倍に増大した [2.7.2.2.3.5 項参照]。

したがって、添付文書の「禁忌」の項に「高度の腎障害のある患者」を、また、「慎重投与」の項に「軽度から中等度の腎障害のある患者」を記載し、標記の患者に対して禁忌又は慎重に投与するように規定した。

#### (5) 緑内障又は眼内圧亢進のある患者

国内における評価試験において眼の調節障害 0.4% (3/735 例) がみられており、デュロキシセチン投与によるノルアドレナリン再取り込み阻害作用により、これらの症状が悪化するおそれがある。また、米国添付文書では、「コントロール不良の閉塞隅角緑内障患者」を禁忌として設定している。したがって、添付文書の「禁忌」の項に「コントロール不良の閉塞隅角緑内障の患者」を、また、「使用上の注意」の「慎重投与」の項に、「緑内障又は眼内圧亢進のある患者」

を記載し、標記の患者に対して慎重に投与するように規定した。

**(6) 前立腺肥大症等排尿困難のある患者**

国内における評価試験において排尿困難 3.5% (26/735 例) がみられており、デュロキセチン投与によるノルアドレナリン再取り込み阻害作用により、この症状が悪化するおそれがある。したがって、添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」の項に、標記の患者に対して慎重に投与するように規定した。

**(7) 高血圧又は心疾患のある患者**

国内における評価試験において血圧上昇 2.9% (21/735 例)、頻脈 2.3% (17/735 例)、動悸 3.9% (29/735 例) がみられており、デュロキセチン投与によりこれらの症状が悪化するおそれがある。したがって、添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」の項に、標記の患者に対して慎重に投与するように規定し、「重要な基本的注意」の項に、適宜血圧等を測定し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止するなど適切な処置を行うように記載した。

**(8) 過度のアルコール摂取者**

アルコールは中枢神経抑制作用を有する。また、過度のアルコール摂取と本剤との併用により、肝機能が悪化することがある。したがって、添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」の項に、標記の患者に対して慎重に投与するように規定した。

**(9) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者**

国内における評価試験において、デュロキセチン 40～60 mg 群 735 例のうち自殺企図 0.4% (3/735 例)、自殺念慮 0.1% (1/735 例) がみられた。

うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるため、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察することが重要である。

自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめ、家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導することも必要と考えた。

したがって、標記患者への投与については慎重に投与する必要があり、添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項に、注意事項を記載した。

**(10) 躁うつ病患者**

国内における評価試験において躁病 0.1% (1/735 例) がみられており、デュロキセチン投与により躁転、自殺企図があらわれることがあるため、添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」の項に、標記の患者に対して慎重に投与するように規定した。

**(11) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者**

他の抗うつ薬で、脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者では、精神症状が増悪することが報告されており、デュロキセチン投与によってもこれらの症状がみられる可能性がある。したがって、添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」の項に、標記の患者に対して慎重に投与するように規定した。

**(12) 衝動性が高い併存障害を有する患者**

他の抗うつ薬で、不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等が現れることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動をきたした症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うことが必要と考える。したがって、添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項に、標記の患者に対する注意事項を記載した。

**(13) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者**

国内における評価試験において、痙攣 0.1% (1/735 例) がみられており、デュロキセチン投与により痙攣を起こす可能性があるため、添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」の項に、標記の患者に対して慎重に投与するように規定した。また、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うよう、添付文書の「使用上の注意」の「副作用」の項に、注意事項を記載した。

**(14) 出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者**

デュロキセチンを含む SSRI 及び SNRI で、出血傾向が増強することがあるとの報告がある。したがって、添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」の項に、標記の患者に対して慎重に投与するように規定した。

**(15) 高齢者**

国内外の臨床試験における高齢者のデータから、非高齢者と比較して安全性に大きな差はないことが確認された [2.7.4.2.1.1 (5) (A) 項参照]。しかし、国内の健康な高齢者群及び非高齢者群を対象とした薬物動態試験において、高齢者群の血漿中濃度が非高齢者群に比べて有意ではないものの  $C_{max}$  で約 1.3 倍、 $AUC$  で約 1.6 倍、 $t_{1/2}$  で約 1.6 倍大きくなる傾向が示された [2.7.4.5.1.3 項参照]。高齢者群においてデュロキセチンの消失が遅延し  $t_{1/2}$  が長くなることが示唆され、高齢者に反復投与する場合には血漿中デュロキセチン濃度が上昇する可能性が考えられる。また、一般に高齢者では腎機能及び肝機能の生理機能が低下していることが多く、低ナトリウム血症、SIADH の危険性が高くなることがあるので注意する必要がある。したがって、添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」の項に、高齢者に対して慎重に投与するように規定し、また、「高齢者への投与」の項に注意事項を記載した。

**(16) 小児等**

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。

また，他の抗うつ薬（パロキセチン塩酸塩水和物）において，海外で実施された7～18歳における大うつ病性障害（DSM-IVにおける分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。したがって，添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」の項に，標記の患者に対して慎重に投与するように規定した。

**(17) 妊婦，産婦，授乳婦**

妊娠末期に SNRI 又は SSRI が投与された婦人が出産した新生児において，入院期間の延長，呼吸補助，経管栄養を必要とする，離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。臨床所見としては，呼吸窮迫，チアノーゼ，無呼吸，発作，体温調節障害，哺乳障害，嘔吐，低血糖症，筋緊張低下，筋緊張亢進，反射亢進，振戦，びくつき，易刺激性，持続性の泣きが報告されている。したがって，妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましく，治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ，デュロキセチンを投与するべきと考える。

外国人授乳婦にデュロキセチンを経口投与したところ，乳汁中に移行し，定常状態での血漿中濃度に対する乳汁中濃度の AUC の比は約 1/4 であった [2.7.2.2.3.6 項参照]。乳児における安全性は確立されていないため，授乳中の婦人に対してはデュロキセチン投与をしないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせることが必要と考える。

なお，添付文書の「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項に，標記の患者に対する注意事項を記載した。

**2.5.5.7.2 特定の有害事象****(1) 離脱症状**

SSRI の投与を直ちに中止した場合に，めまい，嗜眠，異常感覚，嘔気，鮮明な夢，イライラ感，気分の落ち込みなどの離脱症状が発現することがあると言われている<sup>1)</sup>。これらの離脱症状は一般的には一時的なもので軽度であり，投与中止 1～3 日後から出現し，10 日以内に消失することが多いが，稀に重症となる場合もある。

国内では，離脱症状を適正に評価するデザインを有した臨床試験は実施されていないが，海外で実施されたプラセボ対照比較試験において，投与を漸減せず直ちに中止した後，浮動性めまい 7.7%，頭痛 5.0%，悪心 4.9%，下痢 2.1%等の症状は，デュロキセチン群ではプラセボ群と比較して発現率が有意に高かった。実際に，米国における添付文書では，投与を中止する際には漸減投与を行うことが推奨されている [2.7.4.5.7 項参照]。

また，国内の他の SSRI 及び SNRI の添付文書においても，これら薬剤の中止直後に，同様の有害事象がみられるとの記載がある。

したがって，デュロキセチンの投与を中止する場合，上述のような症状について患者を十分に観察することが必要であり，直ちに中止するのではなく出来る限り用量を漸減することが望

ましい。なお、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、注意事項として記載した。

## (2) 過量投与

国内では、過量投与により臨床的に問題となる所見がみられたとの報告はない。

海外の臨床試験において、デュロキセチンの単剤又は他剤との併用下で 3000 mg を超える急性過量摂取の症例がみられたが、致命的なものはなかった。しかし、市販後では急性過量摂取の症例において致命的な結果が報告されている。主なものは複数薬剤との過量投与であるが、およそ 1000 mg のデュロキセチン単剤投与もあり、過量投与の症状はセロトニン症候群、傾眠、嘔吐及び発作等であった。

急性の過量投与の場合、デュロキセチンに特異的な解毒薬はなく、治療においてはあらゆる薬剤の過量投与管理で利用されている一般的な方法で処置をすることが必要と考えられる。

すなわち、気道確保、胃洗浄、活性炭投与等の処置と心電図及びバイタルサインを測定する。

海外で実施された活性炭による吸着の影響試験 [添付資料 5.3.3.4-07] において、デュロキセチンの AUC 及び Cmax が平均 3 分の 1 低減することが確認されており、活性炭は消化管からのデュロキセチン吸収を制限するのに有益であると判断した。しかし、デュロキセチンは分布容積が大きいことから、強制利尿、血液灌流及び交換輸血はあまり効果的ではないと考えられる [2.7.4.5.5 項参照]。

なお、添付文書の「過量投与」の項に注意事項として記載した。

## (3) 精神機能の障害

国内の評価試験全体において、傾眠が 33.5% (246/735 例)、浮動性めまいが 11.0% (81/735 例)、体位性めまいが 3.9% (29/735 例) 等、神経系障害の有害事象が比較的多くみられており、海外でも、国内と同様に傾眠、めまい等が比較的多くみられている。したがって、デュロキセチンを投与する場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないことが望ましいと考え、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、注意事項として記載した。

### 2.5.5.8 世界における市販後使用経験

デュロキセチンは大うつ病性障害を適応症として、現在 94 カ国で承認されている。また、大うつ病性障害以外にも、糖尿病性神経因性疼痛、腹圧性尿失禁、全般性不安障害、線維筋痛症及び慢性疼痛を適応症として、各々 83 カ国、48 カ国、63 カ国、13 カ国及び 1 カ国で承認されている (2009 年 5 月 31 日現在)。

デュロキセチンは「Cymbalta」及び「Yentreve」の商品名で販売されているが、「Cymbalta」は大うつ病性障害、糖尿病性神経因性疼痛及び全般性不安障害を対象として、「Yentreve」は主に腹圧性尿失禁を対象に使用されている。

2008 年 8 月 2 日現在、各種疾患に対して約 17,131,100 例 (Cymbalta 服用患者：約 16,724,400 例、Yentreve 服用患者：約 406,700 例) に服用されたと推定され、約 5,185,800 人年 (Cymbalta が約 5,082,000 人年、Yentreve が約 103,800 人年) に相当する [2.7.4.6 項参照]。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

国内における評価試験の結果に基づき、デュロキセチンのベネフィットとリスクを以下に示す。なお、海外の臨床試験結果も参考として併記した。

### 2.5.6.1 ベネフィット

#### (1) プラセボに対して有意に優れた抗うつ効果を示した

近年、抗うつ薬の臨床試験においてプラセボの反応性が上昇してきており、プラセボに対する優越性を示すことは非常に難しく、実際に、国内では、プラセボに対する優越性が急性期治療において示された市販の抗うつ薬は存在しない (2009年5月現在)。

このような状況下、国内の比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] における HAM-D17 合計評点の変化量、HAM-D5 合計評点の変化量、反応率、寛解率及び CGI-改善度の改善率について、デュロキセチン 40~60 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。また、40 mg 群及び 60 mg 群の各用量群においても、HAM-D17 合計評点の変化量についてプラセボに対する優越性が示され、デュロキセチン 40~60 mg の明らかな抗うつ効果が急性期治療において示された。

なお、海外においても、HAM-D17 合計評点の変化量を指標とする、デュロキセチンの第 3 相プラセボ対照試験の 6 試験 [添付資料 5.3.5.1-05~5.3.5.1-10] のうち 4 試験、すなわちデュロキセチン 20 mg 1 日 2 回投与・40 mg 1 日 2 回投与の 1 試験 [添付資料 5.3.5.1-06]、デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与の 2 試験 [添付資料 5.3.5.1-07 及び 5.3.5.1-08]、デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与・60 mg 1 日 2 回投与の 1 試験 [添付資料 5.3.5.1-09] において、デュロキセチンのプラセボに対する優越性が示され、安定した抗うつ効果が示されている。

#### (2) SSRI のパロキセチンに劣らない抗うつ効果を示した

SSRI のパロキセチンは、その優れた有効性及び安全性から、国内で最も汎用されている抗うつ薬であり、国内の比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] において、このパロキセチンとの非劣性を検討した。その結果、HAM-D17 合計評点の変化量について、デュロキセチン 40~60 mg 群はプラセボ群に対する優越性が示された。一方、パロキセチン 20~40 mg 群はプラセボ群に対する優越性が示されず、デュロキセチン群のパロキセチン群に対する非劣性検証は十分な分析感度を有していなかった。しかしながら、デュロキセチン 40~60 mg 群はパロキセチン 20~40 mg 群より数値で優っており、デュロキセチン 40~60 mg 群のパロキセチン 20~40 mg 群に対する劣らない有効性が示された。

なお、海外においても、パロキセチンとの非劣性試験 [添付資料 5.3.5.1-11] が行われ、HAM-D17 合計評点の変化量について、デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与のパロキセチン 20 mg 1 日 1 回投与に対する非劣性が示されている。

以上の結果より、デュロキセチンは、国内で汎用されている SSRI のパロキセチンに対する劣らない抗うつ効果を示し、デュロキセチンの優れた有効性が確認された。

#### (3) SSRI のパロキセチンと同等の安全性を示した

国内の比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] における有害事象発現率は、デュロキセチン 40 mg 群

で 87.9%，デュロキセチン 60 mg 群で 86.9%，プラセボ群で 78.2%，パロキセチン群で 87.2% であり，デュロキセチン群とパロキセチン群で同程度であった。また，両薬剤にみられた有害事象の種類，程度についても大きな差はみられなかった。

なお，SSRI 及び SNRI は，従来の TCA にみられる抗コリン作用に基づく口渇，便秘等の有害事象や，心・循環器系の有害事象がほとんどみられず，安全性の高いことが知られている<sup>2, 3)</sup>。したがって，デュロキセチンは，パロキセチンと同程度の安全性を有していたことから，TCA と比較して安全であることが推察され，デュロキセチンの優れた安全性が確認された。

#### (4) 効果発現が投与開始後 2 週で明確に認められた

一般に，抗うつ薬の効果が発揮されるのは投与開始後 2～4 週間と言われているが<sup>4)</sup>，この時期で速やかな抗うつ効果がみられても，プラセボ反応の可能性が高いと考えられている<sup>1)</sup>。

国内の比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] における HAM-D17 合計評点の変化量について，デュロキセチン 40～60 mg 群とプラセボ群との間に有意差が投与開始後 2 週以降でみられ，明らかな抗うつ効果が確認されたことから，デュロキセチンの効果発現は早いことが示唆された。なお，パロキセチン群では，プラセボ群との間に有意差が投与開始後 3 週以降でみられた。

#### (5) 通常用量 40 mg は，うつ病患者にみられた疼痛の程度を軽減することが示唆された

うつ病患者の 65% に腰痛，頭痛，腹痛等の疼痛がみられており，うつ病の治療では，これらの疼痛を軽減することが重要とされている<sup>5)</sup>。

国内の比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] において，デュロキセチン 40 mg 群では，疼痛評価尺度 VAS の 6 項目のうち「全般的な痛み」，「肩部痛」，「全般的な痛みによる日常生活への支障」及び「目が覚めている間に痛みを有した時間」の変化量において，プラセボ群との間に有意差がみられた。うつ病患者は様々な部位において痛みを有しうることから，疼痛に対する有効性を全般的に評価するためには，VAS の評価項目の中でも「全般的な痛み」が適していると考えられる。このように，「全般的な痛み」において，デュロキセチン 40 mg 群では比較試験でプラセボ群との間に有意差がみられ，国内の優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17] においても，5 mg 群との間に有意差がみられた。なお，デュロキセチン 60 mg 群及びパロキセチン群ではいずれも，プラセボ群との間に有意差がみられた項目はなかった。

したがって，デュロキセチン 40 mg は，うつ病の治療で重要とされる疼痛の程度を軽減し，臨床的に有用な特徴をもつことが示唆された。

#### (6) 長期間にわたり抗うつ効果が維持され，安全性においても特に問題はなかった

抗うつ薬の治療において，最初の約 3 ヶ月は寛解を目標とした急性期治療が行われるが，寛解後も再発・再燃を防ぐため，長期間投与を行う継続療法及び維持療法も必要とされている<sup>6)</sup>。そのため，抗うつ薬による治療では，長期間にわたり抗うつ効果が維持され，安全に投与できる薬剤が求められる。

国内では，投与期間を 52 週間としたオープンラベル試験 [添付資料 5.3.5.2-01] 及び長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-02] において，デュロキセチン 40～60 mg 群の HAM-D17 合計評点に基

づく抗うつ効果は、悪化することなく長期間にわたり維持された。安全性について、発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、転帰もほとんどが回復又は軽快であった。また、長期間投与することで有害事象発現率が高くなる傾向は認められず、新たに発現した有害事象の種類に特記すべきものはみられなかった。

なお、海外では、投与期間を 52 週間とした長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-03] において、HAM-D17 合計評点を指標としたデュロキセチン 40～60 mg 1 日 2 回投与の抗うつ効果が、長期間にわたり維持され、安全性においても特に問題はみられなかった。また、再燃予防試験 [添付資料 5.3.5.1-16] では、再燃がみられるまでの期間がプラセボに比べて有意に長いことが示され、デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与の再燃予防効果が確認された。

以上の内容から、長期間にわたりデュロキセチンの抗うつ効果が維持され、安全性においても特に問題はなく、デュロキセチンは継続療法及び維持療法にも適している可能性が示された。

#### (7) 1 日 1 回投与で抗うつ効果を示した

国内の比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] において、1 日 1 回投与にて、デュロキセチン 40～60 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、デュロキセチン 40～60 mg 群はパロキセチン 20～40 mg 群より数値で優っており、デュロキセチン 40～60 mg 群のパロキセチン 20～40 mg 群に対する劣らない有効性が示された。

なお、海外では、デュロキセチン 60 mg の 1 日 1 回投与として実施されたプラセボ対照比較試験-3a, 3b [添付資料 5.3.5.1-07 及び 5.3.5.1-08] 及び再燃予防を検討した臨床試験 [添付資料 5.3.5.1-16] では、各々 HAM-D17 合計評点の変化量、再燃するまでの期間について、デュロキセチンのプラセボに対する優越性が示された。

一般に、投与回数が少ないほど服薬コンプライアンスは高いと言われており<sup>7)</sup>、デュロキセチンの有効性が 1 日 1 回投与で示されたことは、1 日 2 回投与である SSRI のフルボキサミンや分割投与 (1 日 2～3 回投与) である SNRI のミルナシブランと比較して、服薬コンプライアンスの観点からメリットがあると考えられる。

### 2.5.6.2 リスク

#### (1) 重篤な有害事象

国内で実施されたうつ病・うつ状態を対象とする臨床試験のうち、デュロキセチン 40～60 mg の用量を用いた評価試験では、安全性評価対象例の 735 例において、死亡例はみられなかったものの、その他の重篤な有害事象が 14 例 (自殺企図 2 例、自殺念慮、脳腫瘍、故意の自傷行為、十二指腸潰瘍、腹痛、食欲減退・体重減少、アルコール性肝疾患、アルコール症、虫垂炎・腹膜炎、腎結石除去・腎盂腎炎、アトピー性皮膚炎及び尿管結石が各 1 例) みられた。また、30 mg 以下の用量を用いた低用量試験では、安全性解析対象集団の 1108 例において自殺企図による死亡が 2 例、その他の重篤な有害事象が 20 例 (自殺企図 4 例、錯乱状態、肝機能異常、イレウス、骨折、口腔嚢胞、薬物毒性、椎間板突出、喘息、体重減少、下痢、腹痛、躁病、損傷、不全片麻痺、心筋梗塞及び失神が各 1 例) みられた [2.7.4.2.1.2 項, 2.7.4.2.1.3 項参照]。

上記の重篤な有害事象のうち、評価試験の自殺企図 2 例、腹痛、アルコール性肝疾患の各 1

例、及び低用量試験の死亡 2 例、自殺企図 2 例、錯乱状態、肝機能異常、喘息、腹痛、躁病、心筋梗塞の各 1 例については、デュロキセチンとの因果関係は否定されなかったものの、死亡 2 例及び肝機能異常 1 例を除き、転帰はいずれも回復（消失、正常化）又は軽快（改善）していた。なお、低用量試験でみられた肝機能異常については、LDH 増加の転帰が検査未実施のため不明であったものの、他の肝機能検査項目は投与中止により正常化又は改善しており、全身状態にも問題がなかった。また、患者の自己判断による他の抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬の大量服用及びアルコール多飲の影響も考えられた [2.7.4.2.1.3 項参照]。

#### 〔自殺企図について〕

自殺既遂者のうち、90%は何らかの精神障害に罹患しており、70%はうつ病患者であり、自殺未遂者の 10～15%は最終的に自殺を完遂する<sup>8)</sup>とされている。一般的に、自殺企図はうつ病の発症直後、回復期あるいは退院後の環境などのさまざまな要因によって惹起されることから、抗うつ薬との関連性については完全に否定できず、抗うつ薬での治療において一般的にしばしば発現する事象である。

デュロキセチン 40～60 mg 群における自殺企図の発現率は、国内の評価試験でデュロキセチン群 0.4% (3/735 例)、プラセボ群 0.0% (0/156 例) であった。なお、国内の低用量試験での自殺企図の発現率は、デュロキセチン群 0.5% (6/1108 例) であった。また、海外で実施したプラセボ対照試験の安全性併合解析の結果においても、デュロキセチン群 0.04% (3/7836 例)、プラセボ群 0.02% (1/5628 例) であり、プラセボ群とデュロキセチン群の間に有意差はみられなかった。なお、類薬における自殺企図の発現率は、セルトラリンの国内試験で 0.2% (2/965 例)、ミルナシプランの国内試験で 1.1% (5/467 例)、パロキセチンの海外試験で 1.5% (45/2963 例) であった。国内外の試験結果から、デュロキセチンにおける自殺企図の発現頻度はプラセボに対して高かったものの、両群間に有意差はみられず、類薬と同程度であることが確認された [2.7.4.2.1.3 項参照]。

しかし、デュロキセチン投与に際しては、家族等に自殺念慮や自殺企図のリスク等について十分説明を行い、患者は常に悩みや精神的苦痛を医師に報告することが重要と考え、添付文書の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項にその旨を記載し、注意喚起を行った。

また、FDA により、抗うつ薬 (SSRI 及びその他) について行った短期プラセボ対照比較試験の併合解析において、これらの抗うつ薬は大うつ病性障害及び他の精神疾患が認められる小児患者、思春期患者及び若年成人患者 (18-24 歳) において自殺念慮及び自殺行動 (自殺傾向) のリスクを増大させたことが報告されている<sup>9)</sup>。したがって、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項にその旨を記載し、24 歳以下の患者に対する投与にあたってはリスクとベネフィットを考慮するよう規定した。

## (2) その他の重要な有害事象等

投与中止の原因となった非重篤の有害事象をその他の重要な有害事象と考えた。また、デュロキセチンの非臨床・臨床試験結果、海外の添付文書及び類薬の添付文書を参考に、痙攣、肝機能障害、肝炎、黄疸、幻覚、セロトニン症候群、SIADH、Stevens-Johnson 症候群、アナフィ

ラキシール反応、高血圧クリーゼ、及び尿閉を特記すべき有害事象と考え、以下にその詳細を示した。

投与中止の原因となった非重篤の有害事象は、国内の評価試験のデュロキセチン 40～60 mg 群において 9.1% (67/735 例) みられ、主なものは悪心 2.9% (21/735 例)、嘔吐 0.8% (6/735 例)、浮動性めまい 0.8% (6/735 例)、傾眠 0.8% (6/735 例)、食欲減退 0.7% (5/735 例)であった。これらの有害事象の転帰は、ほとんどが回復又は軽快であったものの [2.7.4.2.1.4 (2) (D) 項参照]、傾眠、浮動性めまいがみられていることから、添付文書の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に、デュロキセチン投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう規定した。

痙攣について、国内の評価試験のデュロキセチン 40～60 mg 群において、0.1% (1/735 例) みられた (表 2.7.4.7.1-3 参照)。本有害事象は、治験薬との関連はあるかもしれないと判定されたものの、発現日と同日に回復した。なお、海外の製造販売後の自発報告では、痙攣がごくまれ (<0.01%) にみられている [1.6 項 CCDS 参照]。

肝機能障害について、国内の評価試験のデュロキセチン 40～60 mg 群 735 例のうち、重篤な有害事象としてアルコール性肝疾患 1 例、非重篤な有害事象としてアルコール性肝疾患 1 例及び肝機能異常 1 例がみられた。また、肝機能に関する臨床検査値異常変動としては、ALT (GPT) 増加 7.5% (55 /735 例)、AST (GOT) 増加 5.7% (42/735 例)、 $\gamma$ -GTP 増加 4.4% (32/735 例)、総ビリルビン増加 3.4% (25/735 例)、ALP 増加 2.6% (19/735 例) であった。なお、比較対照試験のデュロキセチン 40～60 mg 群の発現率はプラセボ群と大きな差はみられなかった [2.7.4.3.1 項参照]。一方、海外の製造販売後の自発報告では、肝炎、黄疸等が、ごくまれ (<0.01%) であるがみられている [1.6 項 CCDS 参照]。

幻覚、セロトニン症候群、SIADH、Stevens-Johnson 症候群、アナフィラキシー反応、高血圧クリーゼ、及び尿閉は、国内の臨床試験ではみられていないが、海外の製造販売後の自発報告では、幻覚及び尿閉がまれ ( $\geq 0.01\%$  -  $< 0.1\%$ ) に、また、セロトニン症候群、SIADH、Stevens-Johnson 症候群、アナフィラキシー反応、及び高血圧クリーゼがごくまれ (<0.01%) にみられている [1.6 項 CCDS 参照]。

したがって、国内においても、痙攣、肝機能障害、肝炎、黄疸、幻覚、セロトニン症候群、SIADH、Stevens-Johnson 症候群、アナフィラキシー反応、高血圧クリーゼ、及び尿閉が発現する可能性があると考えられ、添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に、デュロキセチンの投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うよう規定した。

### (3) 離脱症状

SSRI の投与を直ちに中止した場合に、めまい、嗜眠、異常感覚、嘔気、鮮明な夢などの離脱症状が発現することがあり<sup>2)</sup>、一般的には一時的なもので軽度であるが、稀に重症となる場合もある。このため、デュロキセチン投与中止後に発現した有害事象について考察した。

国内では、離脱症状を適正に評価するデザインを有した臨床試験は実施されていないため、海外のプラセボ対照比較試験における投与終了（中止）後の有害事象について、デュロキセチン群とプラセボ群との比較を行った。その結果、デュロキセチン群において、浮動性めまい 7.7%、頭痛 5.0%、悪心 4.9%、下痢 2.1%等の症状は、プラセボ群と比較して有意に高い発現率を示した。実際に、米国における添付文書では、投与を中止する際には漸減投与を行うことが推奨されている [2.7.4.5.7 項参照]。

また、国内の他の SSRI 及び SNRI の添付文書においても、これら薬剤の中止直後に、同様の有害事象がみられるとの記載がある。

したがって、本剤の投与を中止する場合は、突然中止するのではなく、徐々に減量していくことが望ましいと考えられ、添付文書の「重要な基本的注意」の項にその旨を記載し、注意喚起を行った。

### 2.5.6.3 医療上の有用性

国内では、プラセボに対する優越性が急性期治療において示された市販の抗うつ薬はないが（2009年5月現在）、デュロキセチンは、うつ病の患者に対して HAM-D17 合計評点の変化量についてプラセボに対する優越性が確認でき、明らかな抗うつ効果が急性期治療において示された。また、国際的に汎用されている SSRI のパロキセチンに対して劣らない有効性が示された。更に、投与開始後 2 週より効果が明確に認められ、効果発現が早いことが示唆された。長期投与時においても、抗うつ効果が維持され、継続療法及び維持療法にも適している可能性が示された。その他、多くのうつ病患者が有している疼痛に対して、デュロキセチンは有効であることが示され、臨床的に有用な特徴が見出された。

一方、安全性について、発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、転帰もほとんどが回復又は軽快であったことから、临床上特に問題となるものではなく、SSRI のパロキセチンとも同程度の安全性であった。また、長期間投与することで、有害事象発現率が高くなる傾向は認められず、新たに発現した有害事象の種類に特記すべきものはみられなかった。なお、類薬と同様に、デュロキセチンの服用時には自殺企図や離脱症状等の有害事象の発現には十分留意する必要があるが、患者の状態を注意深く観察しながらデュロキセチンの用量を調節することで、安全に継続して服用することが可能であると考えられる。

投与回数についても、デュロキセチンは 1 日 1 回投与で有効性が示されており、1 日 2 回投与の類薬と比較して、服薬コンプライアンスの観点からメリットがあると考えられる。

なお、デュロキセチンは海外において大うつ病性障害を適応症として 94 カ国で承認（2009年5月31日現在）され、国際的に汎用されている。

以上の内容より、デュロキセチンのベネフィットはリスクを上回るものと判断した。

現在、我が国のうつ病に対する治療アルゴリズム<sup>4)</sup>では、薬物治療の第一選択薬の一つとし

て、有効性及び安全性に優れた SSRI 及び SNRI が挙げられており、無効の場合は SSRI 及び SNRI を含む他の抗うつ薬を選択することが推奨されている。また、米国の精神医学会などの治療指針<sup>1,10)</sup>でも、うつ病の治療に対して SNRI のベンラファキシンを、SSRI と共に第一選択薬として位置づけている。実際に、SSRI 及び SNRI はその優れた有効性及び安全性から、精神科以外にも、内科や心療内科等でも処方されることが多くなり、国内における抗うつ薬の中に占める SSRI 及び SNRI の市場規模 (占有率)<sup>11)</sup> が、2000 年の 268 億円 (51.9%) から、2005 年の 847 億円 (85.5%) に大きく伸びており、薬物治療の主流となっている。

これらの SSRI 及び SNRI について、2009 年 5 月現在、既に SSRI の 3 剤及び SNRI の 1 剤が発売されている。しかし、同じ作用機序の薬剤であっても個々の患者で薬剤に対する反応性が異なり<sup>12-15)</sup>、抗うつ薬の治療アルゴリズム<sup>4)</sup>において、第一選択薬を適切に服用しても、約 30～40%の患者において効果がみられず、その場合は他の抗うつ薬への変更、又は他の抗うつ薬との併用療法を行うことが推奨されている。実際に、SSRI の効果がみられなかった患者が SNRI に切り替えることで、効果がみられたという報告もある<sup>16)</sup>。したがって、うつ病・うつ状態の治療を行う際には、個々の症状に応じた、きめ細かな薬物治療を行うことが重要であると考えられる<sup>17)</sup>。

以上の内容を踏まえ、海外でも多くの国々で承認されているデュロキセチンが、我が国の医療現場において使用可能となり、第四世代の抗うつ薬である SNRI の一つとして薬物治療における選択肢が増えることは、医療上有用であると考えられる。

#### 2.5.6.4 申請する用法・用量

上記 2.5.6.1～2.5.6.3 項の内容より、以下の用法・用量にて承認申請を行うこととした。

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

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

〔設定根拠〕

デュロキセチンの 30 mg 以下の用量では、国内及び海外共に、十分な有効性が確認されなかったため、国内においても通常用量を 40～60 mg とし臨床試験を実施した。

健康成人を対象とした PET 試験 [添付資料 5.3.4.1-01] において、デュロキセチン 5～60 mg 単回投与時のセロトニントランスポーター占有率 (以下、占有率) を検討した結果、占有率は、40 mg 以上の用量において、推定有効域と考えられる約 80% に到達する可能性が高く、臨床効果が期待できるものと思われた。

また、デュロキセチンの 40 mg 群及び 60 mg 群、対照群のプラセボ群及びパロキセチン群の計 4 群を用いて、HAM-D17 合計評点の変化量を主要評価指標とした比較試験を行った結果 [添付資料 5.3.5.1-02]、主要解析対象集団 FAS における主要解析において、デュロキセチン 40～60 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された ( $p=0.0051$ )。一方、パロキセチン群はプラセボ

群に対する優越性が示されず、デュロキセチン 40~60 mg 群のパロキセチン群に対する非劣性検証は十分な分析感度を有していなかった。しかしながら、デュロキセチン 40~60 mg 群はパロキセチン群より数値で優っており、デュロキセチン 40~60 mg 群のパロキセチン群に対する劣らない有効性が示された。

デュロキセチン 40 mg 群及び 60 mg 群の比較では、HAM-D17 合計評点の変化量について、いずれの群もプラセボ群に対する優越性が検証された (各々  $p=0.0103$ ,  $p=0.0440$ )。しかし、40 mg 群及び 60 mg 群の両群間に有意差はみられなかったため、明確な用量反応は確認できず、40 mg 群が 60 mg 群に比べ絶対値として若干大きかった。また、副次評価指標である反応率及び VAS の項目ごとの変化量では、40 mg 群はプラセボ群との間に有意差がみられたものの、60 mg 群はプラセボ群との間に有意差がみられず、CGI-改善度の改善率では 40 mg 群の方が 60 mg 群と比較して高かった等、40 mg 群は 60 mg 群に比べ高い有効性を示した。

また、安全性について、デュロキセチン 40 mg 群及び 60 mg 群の有害事象発現率は同程度で、いずれの群もプラセボ群に対して高かったものの有意差はみられず、臨床上特に大きな問題はないものと考えられた。

上記の結果より、デュロキセチンの通常用量は、40 mg が妥当であると考えた。

一方、比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] において、デュロキセチン 40 mg 群と 60 mg 群を比較した結果、HAM-D5 合計評点の変化量、寛解率及び CGI-改善度の著明改善率では、60 mg 群とプラセボ群との間に有意差はみられたが、40 mg 群とプラセボ群との間に有意差がみられなかった。また、長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-02] において、40 mg から 60 mg に増量後に効果が得られた患者も一部みられた。したがって、個々の患者で薬剤に対する反応性が異なる<sup>12-15)</sup> ことも勘案すると、60 mg が必要な場合もあると考えた。

これらの結果より、通常用量を 40 mg とし、症状に応じて 60 mg に増量可とし、適切な用量を選択して投与することが重要と考えた。なお、増量に関しては、国内臨床試験のデザインを考慮し、1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg ずつ行うこととした [2.7.3.4.2.1 項参照]。

なお、優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17] においてデュロキセチンの有効性が確認されなかったのは、投与初期 (投与開始後 1 週間) の有害事象による中止症例の割合が高く、初期用量の 40 mg が高かったことが原因の一つとして考えられた。引き続き実施された比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] ではこの点を考慮し、初期用量を 20 mg に設定して試験を実施した結果、投与開始後 1 週間の有害事象による中止症例数が減少し、プラセボ群に対する優越性、パロキセチン群に対する劣らない有効性が示された。したがって、初期用量として、20 mg を 1 週間投与することが妥当と判断した [2.7.3.4.2.2 項参照]。

国内で実施された臨床試験はいずれも 1 日 1 回朝食後投与で行われ、比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] においてデュロキセチン群のプラセボ群に対する優越性及び有効性が確認された。なお、海外では、プラセボ対照比較試験-3a 及び 3b [添付資料 5.3.5.1-07 及び 5.3.5.1-08]、再燃予

防を検討した臨床試験 [添付資料 5.3.5.1-16] において、デュロキセチンは 60 mg の 1 日 1 回投与として実施された。これらの試験では、各々HAM-D17 合計評点の変化量、再燃するまでの期間を主要評価指標として、いずれもデュロキセチンのプラセボに対する優越性が示されており、デュロキセチンの 1 日 1 回投与の有効性が確認された。以上の結果より、デュロキセチンの 1 日 1 回投与の妥当性が示された[2.7.3.4.1.1 項参照]。

また、海外の臨床試験において、朝及び夜投与後の薬物動態パラメータを比較した結果、デュロキセチンの薬物動態に及ぼす投与時間の影響は大きなものではないことが示唆された [2.7.2.2.2.6 項参照]。更に、国内及び海外の臨床試験の結果では、デュロキセチンの薬物動態に及ぼす食事の影響の程度は小さいことが示唆されたものの [2.7.1.2.1.5 項、2.7.1.2.4.1 項及び 2.7.1.2.4.2 項参照]、国内臨床試験はいずれも朝食後投与しか行われていないことから、朝食後投与とした。

## 2.5.7 参考文献

### 2.5.7.1 製品開発の根拠

- 1) 田辺英, 野村総一郎. 病理・病態生理: 病態生理. 日本臨牀 2007; 65: 1585-90.
- 2) 警察庁生活安全局地域課. 平成 18 年中における自殺の概要資料: 補表 1-年次別自殺者. 2007 年 6 月 7 日掲載 (<http://www.npa.go.jp/toukei/index.htm>).
- 3) 平村英寿, 北村俊則. うつ病における自殺危険因子. 臨床精神薬理 2004; 7: 1133-9.
- 4) 川上憲人. うつ病治療の進歩: 疫学調査. Depression Frontier 2005; 3: 8-13.
- 5) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994. p. 339-45.
- 6) 樋口輝彦編. うつ病診療ハンドブック; 薬の選び方, 使い方. メディカルレビュー社; 2002. p. 136-7.
- 7) 樋口輝彦. ストレス関連疾患; うつ病. 臨牀と研究 2006; 83: 330-2.
- 8) 上田展久, 中村純. 治療: 抗うつ薬の種類・薬理特性・臨床効果; 抗うつ薬の副作用と対策. 日本臨牀 2001; 59: 1535-8.
- 9) 小山司, 井上猛. 治療: 抗うつ薬の種類・薬理特性・臨床効果; 三環系・四環系抗うつ薬. 日本臨牀 2001; 59: 1513-7.
- 10) Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. Br J Psychiatry 2000; 176: 421-8.
- 11) Puech A, Montgomery SA, Prost JF, Solles A, Briley M. Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. Int Clin Psychopharmacol 1997; 12: 99-108.
- 12) Kasper S, Pletan Y, Solles A, Tournoux A. Comparative studies with milnacipran and tricyclic antidepressants in the treatment of patients with major depression: a summary of clinical trial results. Int Clin Psychopharmacol 1996; 11(Suppl 4): 35-9.
- 13) Lopez-Ibor J, Guelfi JD, Pletan Y, Tournoux A, Prost JF. Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. Int Clin Psychopharmacol 1996; 11(Suppl 4): 41-6.
- 14) Workman EA, Short DD. Atypical antidepressants versus imipramine in the treatment of major depression: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 1993; 54: 5-12.
- 15) Rickels K, Schweizer E. Clinical overview of serotonin reuptake inhibitors. J Clin Psychiatry 1990; 51(12 Suppl B): 9-12.
- 16) Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. J Affect Disord 2000; 58: 19-36.
- 17) Hotopf M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. Br J Psychiatry 1997; 170: 120-7.
- 18) Moller HJ. Are all antidepressants the same? J Clin Psychiatry 2000; 61(Suppl 6): 24-8.
- 19) Nelson JC, Mazure CM, Bower MB, Jatlow PI. A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:

- 303-7.
- 20) Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, Croenlein J, Desaijah D, Raskin J, et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1707-16.
  - 21) Jones CK, Eastwood BJ, Need AB, Shannon HE. Analgesic effects of serotonergic, noradrenergic or dual reuptake inhibitors in the carrageenan test in rats: evidence for synergism between serotonergic and noradrenergic reuptake inhibition. *Neuropharmacology* 2006; 51: 1172-80.
  - 22) Clerc G; the Milnacipran/Fluvoxamine Study Group. Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipran, a dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: a comparison with fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 145-51.
  - 23) 樋口輝彦. 今日の精神科治療指針 2006. 精神障害の治療指針：うつ病 維持療法. 臨床精神医学 2006; 第 35 巻増刊号: 85-92.
  - 24) Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders: report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1096-104.
  - 25) 樋口輝彦編. うつ病診療ハンドブック；再燃・再発予防. メディカルレビュー社; 2002. p. 170-2.
  - 26) 塩江邦彦, 平野雅己, 神庭重信. 大うつ病性障害の治療アルゴリズム, 気分障害とアルゴリズム. In: 精神科薬物療法研究会編. 気分障害の薬物治療アルゴリズム. じほう; 2003. p. 19-46.
  - 27) Van Amerongen AP, Ferrey G, Tournoux A. A randomised, double-blind comparison of milnacipran and imipramine in the treatment of depression. *J Affect Disord* 2002; 72: 21-31.
  - 28) Tignol J, Pujol-Domenech J, Chartres JP, Leger JM, Pletan Y, Tonelli I, et al. Double-blind study of the efficacy and safety of milnacipran and imipramine in elderly patients with major depressive episode. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97: 157-65.
  - 29) Nierenberg AA. Methodological problems in treatment depression research. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 461-4.
  - 30) Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harv Rev Psychiatry* 1998; 5: 293-306.
  - 31) Posternak MA, Zimmerman M. Switching versus augmentation: a prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment-resistant patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 135-42.
  - 32) Kaplan EM. Efficacy of venlafaxine in patients with major depressive disorder who have unsustained or no response to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, uncontrolled study. *Clin Ther* 2002; 24: 1194-200.
  - 33) Zullino D, Baumann P. Lithium augmentation in depressive patients not responding to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 119-27.

- 34) Bauer M, Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 427-34.
- 35) Baumann P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Baettig D, Lambert S, et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 307-14.
- 36) Katona CLE, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairac BA, Edwards DRL, Lock T, et al. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 80-6.
- 37) Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 387-93.
- 38) Schopf J, Baumann P, Lemarchand T, Rey M. Treatment of endogenous depressions resistant to tricyclic antidepressants or related drugs by lithium addition. Results of a placebo-controlled double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 183-7.
- 39) Austin MPV, Souza FGM, Goodwin GM. Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients. A quantitative analysis. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 510-4.
- 40) マーケティングシェア・シリーズ第 33 弾 (2005 年) : 中枢神経系薬 (その 3) : 抗うつ剤. 国際医薬品情報 2007 年 2 月 12 日号. p. 52-3.
- 41) Fava M. Management of nonresponse and intolerance: switching strategies. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl 2): 10-2.
- 42) Nemeroff CB, 上島国利, 井上猛, 濱村貴史, 渡邊衡一郎. 抗うつ薬研究の最前線と治療的応用. *臨床精神薬理* 2005; 8: 2119-39.
- 43) Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, Apter JT, Tepner RG. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 16-21.
- 44) Joffe RT, Levitt AJ, Sokolof STH, Young LT. Response to an open trial of a second SSRI in major depression. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 114-5.
- 45) 吉村玲児, 中村純. 自殺予防とうつ病の治療. *臨床精神薬理* 2006; 9: 1511-8.
- 46) 筒井末春, 松崎淳人, 滝井英治, 斧澤克乃. 内科領域におけるうつ病. *日本臨床* 1994; 52 (5): 1365-9.
- 47) 久保木富房. 心療内科における軽症うつ病. *臨床精神医学* 1993; 22 (3): 285-9.
- 48) 笠原嘉. 各科を訪れる可能性のあるデプレッション. *心身医学* 1984; 24: 6-14.
- 49) 中野哲男, 国元健一郎, 稲永和豊, 洲脇寛, 佐々木健, 大月三郎, 他. 二重盲検法による Mianserin と Imipramine の抗うつ作用の比較. *精神医学* 1980; 22: 309-23.
- 50) Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
- 51) 村崎光邦, 栗原雅直, 高橋良, 伊藤斉, 森温理, 長谷川和夫, 他. 新規抗うつ薬 KB-831 (塩酸トラゾドン) のうつ病に対する臨床効果. *臨床評価* 1990; 18: 251-77.

- 52) Meyer JH, Wilson AA, Ginovart N, Goulding V, Hussey D, Hood K, et al. Occupancy of serotonin transporters by paroxetine and citalopram during treatment of depression: a [<sup>11</sup>C]DASB PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1843-9.
- 53) Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter WZ, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [<sup>11</sup>C]DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 826-35.
- 54) 青葉安里, 諸川由実代. 新規抗うつ薬開発におけるプラセボ対照比較試験の必要性. *臨床精神薬理* 2005; 8: 1279-82.
- 55) 青葉安里. 我が国における精神科領域臨床試験の変遷と今後の方向性. *臨床精神薬理* 2006; 9: 3-10.
- 56) 吉村玲児, 堀 輝, 中村 純. 抗うつ薬治験の現状. *臨床精神薬理* 2006; 9: 23-8.
- 57) 宇山佳明. 最近の新薬承認審査における論点と今後の課題. *医薬品研究* 2003; 34 (5): 306-21.
- 58) 成田智拓, 金直淑, 中根允文, 尾崎紀夫. 構造化ハミルトンうつ病評価尺度 (Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale: SIGH-D) の信頼性と妥当性の検討. *臨床精神薬理* 2003; 6: 77-82.
- 59) 中根允文, Williams JBW. HAM-D の構造化面接 SIGH-D 日本語版について. *臨床精神薬理* 2003; 6: 1353-68.

#### 2.5.7.2 生物薬剤学に関する概括評価

参考文献なし

#### 2.5.7.3 臨床薬理に関する概括評価

- 1) Relling MV, Lin JS, Ayers GD, Evans WE. Racial and gender differences in N-acetyltransferase, xanthine oxidase, and CYP1A2 activities. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 643-58.
- 2) Sesardic D, Boobis AR, Edwards RJ, Davies DS. A form of cytochrome P450 in man, orthologous to form d in the rat, catalyses the O-deethylation of phenacetin and is inducible by cigarette smoking. *Br J Clin Pharmacol*. 1988; 26: 363-72.
- 3) Meyer JH, Wilson AA, Ginovart N, Goulding V, Hussey D, Hood K, et al. Occupancy of serotonin transporters by paroxetine and citalopram during treatment of depression: a [<sup>11</sup>C]DASB PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1843-9.
- 4) Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter WZ, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [<sup>11</sup>C]DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 826-35.
- 5) Takano A, Suhara T, Ichiyama T, Yasuno F, Suzuki K. Time course of in vivo 5-HTT transporter occupancy by fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 188-91.

#### 2.5.7.4 有効性の概括評価

- 1) Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.

- 2) 成田智拓, 金直淑, 中根充文, 尾崎紀夫. 構造化ハミルトンうつ病評価尺度 (Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale: SIGH-D) の信頼性と妥当性の検討. 臨床精神薬理 2003; 6: 77-82.
- 3) 中根充文, Williams JBW. HAM-D の構造化面接 SIGH-D 日本語版について. 臨床精神薬理 2003; 6: 1353-68.
- 4) 青葉安里, 諸川由実代. 新規抗うつ薬開発におけるプラセボ対照比較試験の必要性. 臨床精神薬理 2005; 8: 1279-82
- 5) 青葉安里. 我が国における精神科領域臨床試験の変遷と今後の方向性. 臨床精神薬理 2006; 9: 3-10
- 6) 吉村玲児, 堀 輝, 中村 純. 抗うつ薬治験の現状. 臨床精神薬理 2006; 9: 23-8
- 7) 宇山佳明. 最近の新薬承認審査における論点と今後の課題. 医薬品研究 2003; 34 (5): 306-21
- 8) Gorman JM, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. CNS Spectr 2002; 7(4 Suppl 1): 40-4.
- 9) Entsuah R, Gao B. Global benefit-risk evaluation of antidepressant action: comparison of pooled data for venlafaxine, SSRIs, and placebo. CNS Spectr 2002; 7: 882-8.
- 10) Entsuah R, Gorman JM. Global benefit-risk assessment of antidepressants: venlafaxine XR and fluoxetine. J Psychiatr Res 2002; 36: 111-8.

#### 2.5.7.5 安全性の概括評価

- 1) 吉村玲児, 中村純. SSRI の副作用. 臨床精神薬理 1999; 2: 755-61.

#### 2.5.7.6 ベネフィットとリスクに関する結論

- 1) Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, Rush AJ, Hirschfeld RMA, Kahn DA, et al. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. J Clin Psychiatry 1999; 60: 142-56.
- 2) 吉村玲児, 中村純. SSRI の副作用. 臨床精神薬理 1999; 2: 755-61.
- 3) 田島治. SNRI の相互作用と副作用. 臨床精神薬理 2000; 3: 353-61.
- 4) 塩江邦彦, 平野雅己, 神庭重信. 大うつ病性障害の治療アルゴリズム, 気分障害とアルゴリズム. In: 精神科薬物療法研究会編. 気分障害の薬物治療アルゴリズム. じほう; 2003. p. 19-46.
- 5) Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, Croenlein J, Desai D, Raskin J, et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. J Clin Psychiatry 2007; 68: 1707-16.
- 6) Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. J Clin Psychiatry 1991; 52(Suppl 5): 28-34.
- 7) Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001; 23: 1296-310.

- 8) 平村英寿, 北村俊則. うつ病における自殺危険因子. 臨床精神薬理 2004; 7: 1133-9.
- 9) Friedman RA, Leon AC. Expanding the black box – depression, antidepressants, and the risk of suicide. N Engl J Med 2007; 356: 2343-6.
- 10) American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). Am J Psychiatry 2000; 157(4 Suppl): 1-45.
- 11) マーケティングシェア・シリーズ第 33 弾 (2005 年) : 中枢神経系薬 (その 3) : 抗うつ剤. 国際医薬品情報 2007 年 2 月 12 日号. p. 52-3.
- 12) Fava M. Management of nonresponse and intolerance: switching strategies. J Clin Psychiatry 2000; 61(Suppl 2): 10-2.
- 13) Nemeroff CB, 上島国利, 井上猛, 濱村貴史, 渡邊衡一郎. 抗うつ薬研究の最前線と治療的応用. 臨床精神薬理 2005; 8: 2119-39.
- 14) Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, Apter JT, Tepner RG. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. J Clin Psychiatry 1997; 58: 16-21.
- 15) Joffe RT, Levitte AJ, Sokolof STH, Young LT. Response to an open trial of a second SSRI in major depression. J Clin Psychiatry 1996; 57: 114-5.
- 16) Kaplan EM. Efficacy of venlafaxine in patients with major depressive disorder who have unsustained or no response to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, uncontrolled study. Clin Ther 2002; 24: 1194-200.
- 17) 吉村玲児, 中村純. 自殺予防とうつ病の治療. 臨床精神薬理 2006; 9: 1511-8.