

# レクサプロ錠 10mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は持田製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

持田製薬株式会社

## CTD 第 1 部

### 申請書等行政情報及び 添付文書に関する情報

#### 1. 4 特許状況

1.4 特許状況

[Redacted text block]

|            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

|            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

## CTD 第1部

### 申請書等行政情報及び 添付文書に関する情報

#### 1.5 起原又は発見の経緯 及び開発の経緯

## 目次

|                           |    |
|---------------------------|----|
| 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯..... | 2  |
| 1.5.1 うつ病の現状.....         | 2  |
| 1.5.2 起原又は発見の経緯.....      | 2  |
| (1) 品質に関する試験の経緯.....      | 3  |
| (2) 非臨床試験の経緯.....         | 4  |
| (3) 臨床試験の経緯.....          | 6  |
| 1.5.3 本剤の有用性.....         | 10 |
| 1.5.4 開発の経緯図.....         | 10 |
| 1.5.5 参考文献.....           | 18 |

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 うつ病の現状

うつ病は、抑うつ気分、興味・喜びの喪失などを主な症状とし、思考力や集中力の低下、食欲の減退または増加、不安感、自己の無価値感や罪業感、自殺に関する思考（自殺念慮）、さらに、身体症状として睡眠障害、易疲労感などを伴う精神疾患で<sup>1)</sup>、病相は数週間から1年以上続いた後、回復と再燃・再発を複数回に渡って繰り返す<sup>2)</sup>といわれている。

うつ病にとって最も深刻な転帰は自殺である<sup>3)</sup>。うつ病患者は、自己の無価値感、罪の意識を伴って、しばしば自殺念慮を抱く。自殺念慮は、程度により不安感や焦燥感を伴って突発的に、自殺の明確な計画あるいは自殺の実行に至る。

大うつ病性障害に対する主な治療法としては、薬物療法、精神療法および身体療法が挙げられ、このうち、本邦では薬物療法がうつ病治療の中心となっている。

抗うつ薬には、三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、SSRI、SNRI、NaSSAがある。三環系抗うつ薬は、多くの神経伝達物質受容体阻害作用を有することから、抗うつ作用は強いが、抗コリン作用による口渇、便秘、排尿障害、抗ヒスタミン作用による鎮静・眠気、抗アドレナリン作用による血圧低下、頻脈等の心血管系の副作用が認められる。四環系抗うつ薬は三環系抗うつ薬の抗コリン作用を改善した薬剤であるが、抗ヒスタミン作用は依然として強いため、強い鎮静作用が認められる<sup>4)</sup>。NaSSAは、抗コリン作用に起因する副作用、心血管系の副作用、セロトニン系に関連した副作用は少ないが、抗ヒスタミン作用に起因する鎮静、眠気の副作用、体重増加が比較的多い。

一方、新規抗うつ薬であるSSRIはセロトニントランスポーターに結合し、セロトニンの再取り込みを選択的に阻害し、その他の神経伝達物質受容体阻害作用は弱いことから、セロトニン系に関連した嘔気や消化器症状等の副作用が発現するが、抗コリン、抗アドレナリン、抗ヒスタミン作用に起因する副作用は少ないことから<sup>5)</sup>、三環系抗うつ薬と比較して安全性の高い薬剤であると考えられている<sup>6)</sup>。

全ての抗うつ薬の治療反応性に大きな違いはなく<sup>7) 8)</sup>、薬理作用の違いによる有効性の差は認められないとされるが、SSRIを用いた薬物療法では、第一選択として投与したSSRIが無効であっても、他のSSRIが有効である場合がある<sup>9)</sup>。また、副作用についても最初のSSRIによる副作用により継続投与が出来ない場合でも、他のSSRIでは継続投与が可能な場合があるといわれている<sup>10) 11) 12)</sup>。この理由としては既存のSSRI同士の化学構造が類似してないことに起因するとの説があり<sup>10)</sup>、本疾患においては同種同効薬であっても切り替えによるメリットが認められる。したがって、本邦の薬物治療アルゴリズムでは、最初に選択した抗うつ薬を適切に用いても改善が認められない場合、抗うつ薬の変更が推奨されている<sup>10)</sup>。

### 1.5.2 起原又は発見の経緯

エスシタロプラムシュウ酸塩は、ルンドベック社が開発したSSRIで、ラセミ体であるシタロプラム臭化水素酸塩（CIT）の活性本体として光学分割されたS-エナンチオマーである。エスシタロプラムシュウ酸塩の化学構造式を図1.5-1に示す。

本項では、エスシタロプラムシュウ酸塩をMLD-55と表記した。

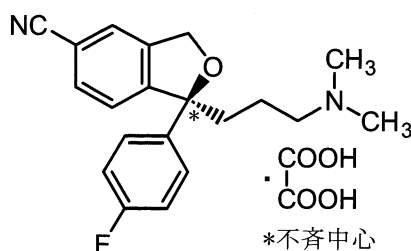


図 1.5-1 エスシタロプラムシュウ酸塩の化学構造式

MLD-55 は、19[ ]年[ ]月に欧州で臨床試験が開始され、2001 年 12 月にスウェーデンで初めて大うつ病性障害およびパニック障害の適応症で承認された。その後、相互認証手続によって、デンマークを含むヨーロッパ全土で承認され、2010 年 10 月現在、米国、英国、カナダ、オーストラリアなど世界 96 の国と地域で承認されている。

MLD-55 は、ヨーロッパを含むほとんどの国で、大うつ病性障害、パニック障害、社会不安障害、全般性不安障害、強迫性障害の適応症で承認されている。また、米国では、大うつ病性障害と全般性不安障害の適応症で承認されており、2010 年 8 月末までに、全世界で約 2 億 3 千万人以上に対して、MLD-55 が投与されたと推定されている。さらに、2010 年 11 月には、スウェーデンで月経前不快気分障害の適応症が承認された。

持田製薬株式会社は、本邦において、2001 年より MLD-55 の開発を開始した。

#### (1) 品質に関する試験の経緯

ルンドベック社は、19[ ]年代にラセミ体である CIT の合成法を見だし、19[ ]年に CIT の開発を開始した。そして、1989 年にデンマークにおいて CIT の承認を取得し、1990 年代に欧州の多くの国で承認を取得した。その後、ルンドベック社は、S-エナンチオマーである MLD-55 の製造方法、規格及び試験方法の検討を含む開発を行い、2001 年にスウェーデンにおいて MLD-55 の承認を取得し、相互認証手続によって、デンマークを含むヨーロッパ全土での承認を取得した。

MLD-55 原薬の安定性に関しては、ルンドベック社は、長期保存試験、加速試験及び中間的保存条件での試験を実施し、それらの結果に基づき貯法及びリテスト期間を設定した。

MLD-55錠10 mgの製剤設計及び製造法の検討に関しては、ルンドベック社は、経口剤として汎用性のある錠剤を選択し、また外観及び服用性を考慮してフィルムコーティング錠を設計した。その後、実生産化を行い、欧州での臨床試験を経た後、2002年より発売を開始した。

持田製薬株式会社は、20[ ]年[ ]月から20[ ]年[ ]月にかけて、国内市販製剤を持田製薬工場株式会社で製造することを目的として、欧州で市販されている錠剤と同一の処方、同一原理の製造方法に従い、実生産スケールでの製造に関する検討を実施した。

MLD-55錠10 mgの規格及び試験方法に関する検討については、持田製薬株式会社は、20[ ]年[ ]月から20[ ]年[ ]月まで国内臨床開発と並行して実施した。また、安定性については、3ロットの製剤を用いて長期保存試験及び加速試験をそれぞれ20[ ]年[ ]月及び[ ]月より開始した。更に、4ロットの製剤を用いて長期保存試験及び加速試験を20[ ]年[ ]月より開始した。苛酷試験は20[ ]年[ ]～20[ ]年[ ]月において実施した。



## (2) 非臨床試験の経緯

ルンドベック社は1989年に初めてCITの承認を取得した後、MLD-55の開発に着手した。その際、欧州ではCITは既承認薬であったため、欧州医薬品委員会（CPMP）の「光学活性成分の研究に関するガイダンス」の「5.3 承認されたラセミ体から新規に単離したエナンチオマーの開発」に従い、MLD-55の非臨床試験を追加実施した。

### 1) 薬理試験

薬理試験は19■■年■■月より開始し、20■■年■■月まで実施した。一部の試験項目（一般薬理試験および薬力学的薬物相互作用試験）では、CITを用いた試験成績をもとにMLD-55の作用を推定した。

MLD-55は、各種うつ病モデルにおいて、単回あるいは反復投与により有効性を示した。MLD-55は、選択的なセロトニン（5-HT）トランスポーターへの結合能および5-HT取り込み阻害作用を示した。MLD-55は、単回投与により脳内5-HT濃度を上昇させ、脳内5-HT神経機能を賦活化した。また、MLD-55の単回投与により5-HT神経の発火頻度が減少し、この減少は5-HT<sub>1A</sub>受容体の選択的アンタゴニストにより回復した。一方、MLD-55の反復投与時には、単回投与時にみられた5-HT神経発火頻度の減少が回復し、5-HT<sub>1A</sub>受容体刺激による神経発火頻度の減少の程度が減弱した。これらの結果から、MLD-55は、選択的に5-HT取り込みを阻害し、脳内5-HT濃度を持続的に上昇させることで5-HT神経機能を賦活化し、うつ病患者で有効性を示すと考えられた。

MLD-55は、不安障害モデルにおいて有効性を示したが、ラットの睡眠構築および記憶学習能には明らかな影響を及ぼさなかった。MLD-55の代謝物であるS-デスメチルシタロプラム（S-DCT）およびS-ジデスメチルシタロプラム（S-DDCT）は、5-HT取り込み阻害作用を示したが、その程度はMLD-55と比較して弱く、また、ヒトにおいて、S-DCTおよびS-DDCTの血中濃度のいずれも、S-シタロプラム（S-CIT）に比較して低値であることから、これらの代謝物がMLD-55の薬効に寄与する可能性はほとんどないと考えられた。

CITを用いた一般薬理試験およびMLD-55の安全性薬理試験においてMLD-55の作用が認められた濃度あるいは作用が認められた用量を動物に投与したときの血中S-CIT濃度は、ヒト（CYP2C19遺伝子型PM）にMLD-55 20 mg/日を反復投与したときの推定C<sub>max</sub>と比較して5倍程度高かったことから、MLD-55の臨床使用において特に問題となる副作用を発現する可能性は低いと考えられた。

CITは、モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害薬、オピオイド受容体作動薬、ハロペリドールまたはアンフェタミンと動物に併用投与すると、これらの薬物の作用を増強した。その機序として、CITによる脳内5-HT濃度の上昇（MAO阻害薬、オピオイド受容体阻害薬）、あるいはCYP2D6の酵素活性阻害（ハロペリドール、アンフェタミン）が考えられたことから、MLD-55についても、これらの薬物との併用により作用を増強すると考えられた。

### 2) 薬物動態試験

非臨床薬物動態試験は19■■年■■月よりCITを用いて開始し、20■■年■■月まで実施した。

MLD-55 の薬物動態は CIT と大きくは異ならないと考えられたことから、MLD-55 の薬物動態成績がない部分については CIT の成績により評価した。

ラットおよびイヌに経口投与された MLD-55 は速やかに吸収された。各動物種に  $^{14}\text{C}$ -CIT または CIT を投与したときの結果から、MLD-55 の吸収率ならびに生物学的利用率は比較的良好であると考えられた。

マウスあるいはラットに  $^{14}\text{C}$ -CIT を投与したときの組織分布の結果から、MLD-55 は組織への移行性が高く、中枢へ移行するがその消失は速やかであると考えられた。また、MLD-55 のメラニンに対する親和性、MLD-55 の精巣および動脈における蓄積性および残留性、MLD-55 の胎盤通過性および乳汁移行性が示唆された。MLD-55 の血漿たん白結合率は、ラット、イヌおよびヒトでいずれも 90%未満であった。

MLD-55 は N 脱メチル化による S-DCT、S-DDCT への代謝を受け、一部はプロピオン酸体、N-オキサイド体およびグルクロン酸抱合体へ代謝された後、尿および糞中に排泄されるものと推察された。MLD-55 は、ヒトにおいて、主に CYP3A4、CYP2C19 および CYP2D6 により代謝され、一部は MAO およびアルデヒド酸化酵素により代謝されることが考えられた。MLD-55、S-DCT は CYP2D6 活性に対して、S-DDCT は CYP2C9、CYP2C19 および CYP2D6 活性に対して阻害作用を示した。

### 3) 毒性試験

毒性試験は 19 年 月より CIT を用いて開始し、20 年 月まで実施した。前述した CPMP のガイダンスに従い、MLD-55 の毒性試験として、ラットを用いた単回投与試験、反復投与試験（13 週間まで）および Study II（出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）を追加実施した。また、これらの試験に加え、米国における承認取得のため、ラットを用いた Study III（胚・胎児発生に関する試験）を実施した。

本邦においては、MLD-55 の欧州申請資料（Swedish MAA）を原則として用い、その後、社によって実施された MLD-55 および CIT のイヌ 4 週間経口投与毒性試験の成績を評価に加え、開発を開始した。また、初回治験相談（医機治発第 号）で得られた助言を踏まえ、を追加実施した。

本申請においては、申請に必要とされる毒性試験全てについては MLD-55 を用いて実施していないものの、①MLD-55 および CIT の一般毒性試験および生殖発生毒性試験の成績から、MLD-55 と CIT の毒性プロファイルは同様であるものと考えられたこと、②S-CIT の薬力学的な作用が R-CIT により減弱されることはなく、MLD-55 および CIT の薬理作用および薬理作用に基づく毒性は、含まれる S-CIT 量に依存して発現すると推察されたこと、③遺伝毒性試験、がん原性試験、抗原性試験、依存性試験における S-CIT としての投与量、曝露量あるいは処理濃度は、臨床における投与量または曝露量に比して十分に高いものと考えられたことから、本申請においては MLD-55 を用いた毒性試験を中心にし、不足している試験成績を CIT の毒性試験成績から外挿することにより、MLD-55 の毒性評価が可能であるものと判断した。

これらの MLD-55 および CIT の毒性試験成績より MLD-55 の毒性を評価した結果、ヒトへの使用に当たり考慮すべきと考えた変化は、ラット反復投与毒性試験で認められた心毒性およびリン脂質症、生殖発生毒性試験で認められた次世代動物への影響（胎児の発育抑制、出生児における

死亡・喰殺児数の増加、離乳率の低下、体重増加量の減少および摂餌量の減少）であった。

なお、MLD-55 は乳児および幼児を対象患者としていないため、新生児を用いた試験は実施していない。また、MLD-55 の臨床適用経路は経口であること、MLD-55 または CIT の反復投与毒性試験およびがん原性試験において、投与部位（食道・胃などの消化器系）に薬物投与に起因する変化が認められなかったことより、MLD-55 の局所刺激性試験は実施していない。さらに、CIT 投与によりリン脂質症によるリンパ球の空胞化が認められたものの、感染症や腫瘍発生の増加はみられなかったこと、また、MLD-55 または CIT の反復投与毒性試験において、ガイドラインに記載されている免疫毒性を疑わせる所見（薬食審査発第 0418001 号 平成 18 年 4 月 18 日）が認められなかったことより、免疫毒性試験は実施していない。加えて、MLD-55 には、原薬および製剤の不純物に関するガイドライン（医薬審発第 1216001 号 平成 14 年 12 月 16 日、医薬審発第 0624001 号 平成 15 年 6 月 24 日）で毒性試験の実施が必要とされる基準を超える不純物あるいは分解物が検出されていないことから、これらについての毒性試験は実施していない。また、ヒトに特異的な MLD-55 の代謝物は検出されていないことから、MLD-55 の代謝物についての毒性試験は実施していない。

### (3) 臨床試験の経緯

#### 1) 初回治験相談（医機治発第 号）

20 年 月 日に、 について、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構と治験相談を行った。得られた助言を踏まえ、 を実施した。また、2003年2月より、第 I 相試験を開始した。

#### 2) 国内臨床薬物動態試験（試験番号 MLD55-11NHV11）

2003年3月～2003年6月に実施した国内臨床薬物動態試験において、日本人健康成人男性（CYP2C19遺伝子型EMおよびCYP2C19遺伝子型PM）に、MLD-55 5 mg、10 mg、20 mgを単回投与およびMLD-55 10 mg を1日1回、21日間、反復投与したときの薬物動態および安全性を検討した。

MLD-55を単回経口投与したときの血漿中S-CIT濃度は投与後3.8～5.2時間 ( $t_{\max}$ ) に  $C_{\max}$  に達し、その後  $t_{1/2}$  24.6～27.7時間（CYP2C19遺伝子型EM）、51.2～55.8時間（CYP2C19遺伝子型PM）で低下した。 $C_{\max}$  および  $AUC_{0-\infty}$  は投与量にほぼ比例して増加した。CYP2C19遺伝子型PMの  $AUC_{0-\infty}$  および  $t_{1/2}$  はCYP2C19遺伝子型EMの約2倍であった。MLD-55を反復経口投与したときの血漿中S-CIT濃度は投与回数に従い徐々に上昇し、CYP2C19遺伝子型EMの被験者では投与15日目までに、CYP2C19遺伝子型PMの被験者では投与19日目までに定常状態に達していると考えられた。血漿中S-CIT濃度の  $t_{1/2}$  から推定した定常状態到達時間（半減期の5倍）は、CYP2C19遺伝子型EMおよびPMでそれぞれ約8日および約12日であった。21日間反復投与後のCYP2C19遺伝子型PM の  $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-24}$  および  $t_{1/2}$  はCYP2C19遺伝子型EMの約2倍であった。

MLD-55 5、10、20 mg単回投与、10 mg反復投与時の忍容性はCYP2C19遺伝子型EM、PMのいずれにおいても良好であった。

### 3) 海外臨床薬物動態試験（試験番号 MLD55-11NHV12）

2003年2月～2003年6月に実施した海外臨床薬物動態試験において、白人健康成人男性（CYP2C19 遺伝子型EM）に、MLD-55 5 mg、10 mg、20 mgを単回投与およびMLD-55 10 mg を1日1回、21日間、反復投与し、日本人健康成人男性と白人健康成人男性のMLD-55の薬物動態を比較した。

MLD-55を単回および反復投与したときの血漿中S-CITの $t_{max}$ は海外被験者（3.8～5.2時間）、国内被験者（3.0～4.3時間）とも同程度の値であったものの、 $C_{max}$ は、海外被験者に比較して国内被験者で14～36%の高値を示した。しかし、海外試験における各投与群の平均体重が76.3～76.5 kgのところ国内試験においては62.3～67.6 kgであったことを考慮すると、血漿中S-CITの差は、国内と海外被験者の体重の差に起因するものと推察された。

なお、白人健康成人男性でのMLD-55 5、10、20 mg単回投与、10 mg反復投与時の忍容性は良好であった。

### 4) 個別相談（医機治発第 号）

20 年 月 日に、 に関して、 について、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構と治験相談を行った。得られた助言を踏まえ、 とした。

### 5) 第Ⅱ相試験開始前相談（医機治発第 号）

20 年 月 日に、 について、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構と治験相談を行った。得られた助言を踏まえ、 第Ⅱ相臨床試験はプラセボ対照試験とし、プラセボ群、MLD-55 10 mg群、MLD-55 20 mg群の3群で実施することとした。

### 6) 用量反応試験（試験番号 MLD55-11MDD21）

2004年11月～2005年12月に実施した用量反応試験において、本邦の大うつ病性障害患者に、プラセボ、MLD-55 10 mg/日、20 mg/日を8週間投与し、有効性の用量反応関係、安全性、血漿中薬物濃度を検討した。

主要エンドポイントである HAM-D17 合計点の変化量において、プラセボ群、MLD-55 10 mg群、20 mg群との間に用量反応関係は認められなかった。また、副次エンドポイントおよびその他のエンドポイントにおいても、用量反応関係は認められなかった。

MLD-55群の有害事象は197例中171例（86.8%）に601件、副作用は151例（76.6%）に395件認められた。比較的好く見られる有害事象は、悪心、傾眠、頭痛、口渇、下痢、倦怠感、浮動性めまいであり、いずれも他のSSRIでも高頻度に認められている有害事象<sup>13) 14) 15)</sup>であった。プラセボ群に比し発現率の高かった有害事象は、悪心、傾眠、射精障害、あくび、睡眠障害であった。

死亡は、MLD-55群（197例）およびプラセボ群（101例）で、それぞれ1例（0.5%）および1例（1.0%）に認められた。その他の重篤な有害事象は、それぞれ6例（3.0%）に8件および2例（2.0%）に2件認められ、そのうち副作用はMLD-55群で2例（1.0%）に4件であった。

中止に至った有害事象は、MLD-55 群およびプラセボ群で、それぞれ 15 例（7.6%）に 30 件および 4 例（4.0%）に 6 件認められ、MLD-55 群で 2 件以上認められたものは、頭痛、悪心、傾眠、嘔吐、倦怠感であった。臨床検査値、バイタルサインおよび体重について、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

性別、年齢別、CYP2C19 遺伝子型別の有害事象を検討した結果、安全性上特別な懸念は認められなかった。

以上、MLD-55 10 mg/日、20 mg/日 8 週間投与時の安全性が認められた。

#### 7) 医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（薬機審長発第[ ]号）

20[ ]年[ ]月[ ]日に、「[ ]」について、医薬品医療機器総合機構と治験相談を行った。得られた助言を踏まえ、第Ⅲ相用量反応非劣性試験は、プラセボ群、MLD-55 10 mg群、MLD-55 20 mg群、塩酸パロキセチン群の4群、主要評価項目はMADRSとし、実施することとした。また、非高齢者を対象とした長期投与試験[ ]、高齢者を対象とした長期投与試験[ ]を実施することとした。

#### 8) 長期投与試験（試験番号 MLD55-11MDD51）

2007 年 1 月～2008 年 4 月に実施した長期投与試験において、本邦の非高齢者の大うつ病性障害患者に、MLD-55 10～20 mg/日を 52 週間投与し、長期投与時の安全性、有効性を検討した。

大うつ病性障害患者に MLD-55 10～20 mg/日を 52 週間投与したとき、有効性は 52 週時まで維持された。

有害事象は 92 例中 87 例（94.6%）に 620 件、副作用は 74 例（80.4%）に 281 件認められた。主な有害事象は、国内用量反応試験（8 週間投与）と大きく異ならなかった。長期投与により発現率が増加した有害事象は鼻咽頭炎、浮動性めまい、体重増加、体重減少、月経困難症であったが、中止例は認められなかった。重度の有害事象の発現率は、長期投与により増加したが、2 件以上認められた事象はなく、特徴的な傾向は認められなかった。以上、MLD-55 10～20 mg/日の長期投与による安全性上留意すべき事象は認められなかった。

#### 9) 高齢者長期投与試験（試験番号 MLD55-11MDD52）

2007 年 2 月～2009 年 4 月に実施した高齢者長期投与試験において、本邦の高齢者（65 歳以上）の大うつ病性障害患者に、MLD-55 10～20 mg/日を 52 週間投与し、高齢者に対する長期投与時の安全性、有効性を検討した。

高齢の大うつ病性障害患者に MLD-55 10～20 mg/日を 52 週間投与したとき、有効性は 52 週時まで維持された。

有害事象は 22 例中 20 例（90.9%）に 111 件、副作用は 18 例（81.8%）に 48 件認められた。本試験における有害事象、副作用の発現率（それぞれ 90.9%、81.8%）は、非高齢者を対象とした国内長期投与試験における有害事象、副作用の発現率（それぞれ 94.6%、80.4%）と大きく異ならなかった。高齢者の主な副作用である口渇、傾眠、悪心は、非高齢者を対象とした国内長期投与試験においても認められ、口渇、傾眠、悪心の発現率は非高齢者と高齢者で大きな違いはなかった。

以上、高齢者に MLD-55 10～20 mg/日を 52 週間投与したとき、非高齢者に比し特別に留意すべき安全性の事項はなかった。

#### 10) 用量反応非劣性試験（試験番号 MLD5511M31）

2008 年 4 月～2010 年 2 月に実施した用量反応非劣性試験において、本邦の大うつ病性障害患者に、プラセボ、MLD-55 10 mg/日、20 mg/日、パロキセチン（PAR）20～40 mg/日を 8 週間投与し、MLD-55 のプラセボに対する優越性の検証、PAR に対する非劣性の検証、有効性の用量反応関係の検討、PAR との安全性の比較を行った。

主要エンドポイントである MADRS 合計点の変化量において、MLD-55 群のプラセボ群に対する優越性、PAR 群に対する MLD-55 群の非劣性が検証された。プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、20 mg 群の MADRS 合計点の変化量に用量反応関係が認められたが、MLD-55 10 mg 群、20 mg 群の MADRS 合計点の変化量は同程度であった。MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の MADRS 合計点の変化量はいずれもプラセボ群に比し大きかった。

有害事象は MLD-55 群、プラセボ群、PAR 群で、それぞれ 239 例中 197 例（82.4%）に 579 件、124 例中 97 例（78.2%）に 221 件、121 例中 100 例（82.6%）に 323 件、副作用は 239 例中 166 例（69.5%）に 384 件、124 例中 64 例（51.6%）に 130 件、121 例中 86 例（71.1%）に 224 件認められた。有害事象、副作用の発現率は、MLD-55 群と PAR 群で同程度であった。主な有害事象（5%以上）の種類は MLD-55 群と PAR 群で類似していた。主な有害事象のうち、MLD-55 群の発現率がプラセボ群に比し高かった有害事象は傾眠であったが、MLD-55 群の発現率は PAR 群より低値であった（MLD-55 群 20.9%、プラセボ群 11.3%、PAR 群 28.9%）。プラセボ群には認められず MLD-55 群で 3%以上の発現率で認められた有害事象は、射精障害（MLD-55 群 4.4%、PAR 群 7.3%）、発疹（MLD-55 群 3.3%、PAR 群 0%）、副作用は射精障害（MLD-55 群 4.4%、PAR 群 7.3%）であったが、射精障害は PAR 群より低値であった。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、MLD-55 群、プラセボ群、PAR 群で、それぞれ 3 例（1.3%）4 件、1 例（0.8%）1 件、1 例（0.8%）1 件に認められ、MLD-55 群と PAR 群の発現率は大きく異ならなかった。その他の重篤な副作用は、MLD-55 群で 1 例（0.4%）2 件、PAR 群で 1 例（0.8%）1 件に認められ、プラセボ群では認められなかった。中止に至った有害事象は、MLD-55 群、プラセボ群、PAR 群で、それぞれ 13 例（5.4%）、3 例（2.4%）、5 例（4.1%）に認められ、MLD-55 群と PAR 群の中止率は大きく異ならなかった。中止に至った有害事象のうち、2 件以上で認められた有害事象は、MLD-55 群では頭痛、腹部不快感、各 2 例（0.8%）に 2 件、PAR 群では頭痛、傾眠、倦怠感、各 2 例（1.7%）に 2 件であった。

以上、MLD-55 群の有害事象、副作用、重篤な有害事象、中止に至った有害事象の発現率は、PAR 群と同程度であった。主な有害事象（5%以上）の種類は、MLD-55 群と PAR 群で類似していた。MLD-55 群と PAR 群の有害事象のプロファイルは類似していたが、傾眠、射精障害の発現率は MLD-55 群が PAR 群に比し低値であった。

#### 11) 医薬品事前評価相談（薬機審長発第[ ]号～[ ]号、[ ]号、[ ]号）

[ ]、[ ]、[ ]、[ ]は20[ ]年[ ]月[ ]日に、[ ]、[ ]は20[ ]年[ ]月[ ]日に医薬品事前評価相談の申し込みを行い、20[ ]年[ ]月[ ]日に医薬品医療機器総合機構よ

り事前評価相談報告書を受領した。

#### 12) 医薬品製造販売承認申請

事前評価相談における評価結果を踏まえ、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。なお、事前評価相談報告書、事前評価相談時の照会事項回答およびそれらの申請資料への反映状況については、M1.13 に添付した。

#### 1.5.3 本剤の有用性

国内外の臨床試験において、MLD-55 の有効性は示されており、その有効性は他の SSRI/SNRI と同程度あるいはそれ以上であると考えられる。また、MLD-55 の安全性プロファイルは他の SSRI と類似しており、忍容性は他の SSRI/SNRI と少なくとも同程度と考えられる。MLD-55 の潜在的なリスク（自殺関連の有害事象等）は他の SSRI と同じであり、使用上の注意で注意喚起することとした。

以上より、MLD-55 は、本邦の大うつ病性障害患者の治療において、新たな選択肢を提供できるとともに、第一選択薬になり得ると考える。

#### 1.5.4 開発の経緯図

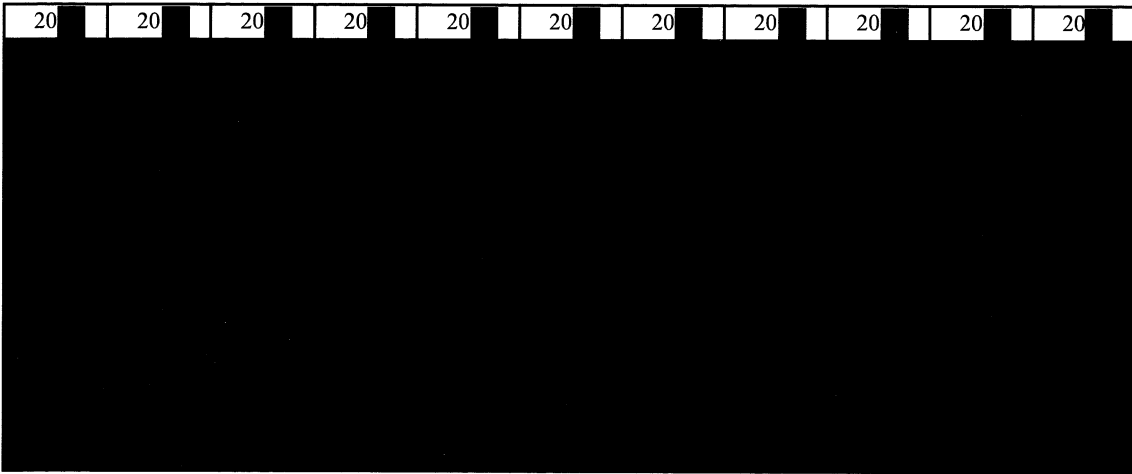
MLD-55 の第 3 部（品質）、第 4 部（非臨床）および第 5 部（臨床）に関する開発の経緯を図 1.5-2～5 に示した。

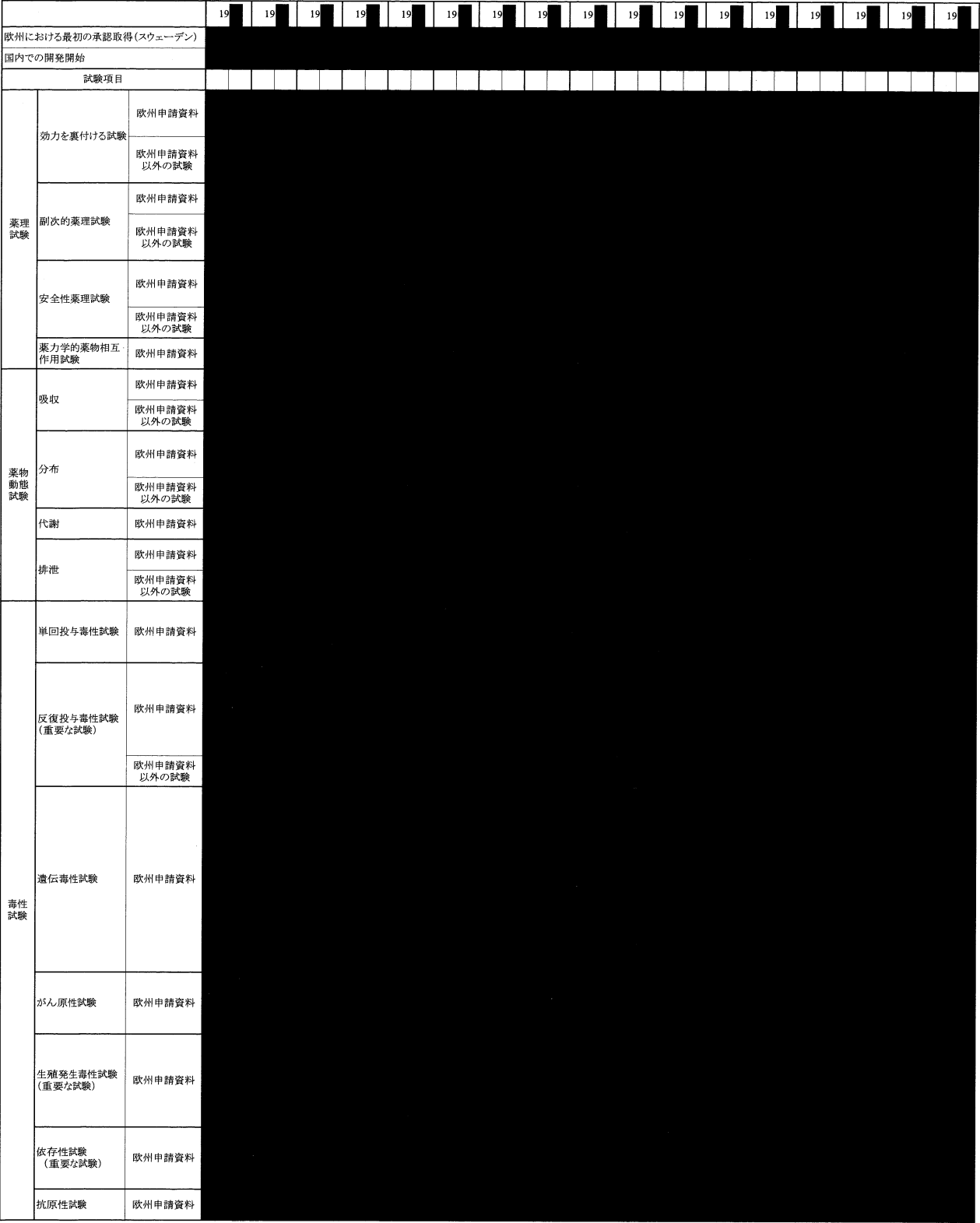




|                 |                               | 19 | 年代 | 19 | 年代 | 19 | 年代 | 20 |  |
|-----------------|-------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|--|
| 原薬及び製剤の<br>開発経緯 | CITの合成法を確立                    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|                 | CITの開発開始(19 年)                |    |    |    |    |    |    |    |  |
|                 | デンマークにてCITの承認取得(1989年)        |    |    |    |    |    |    |    |  |
|                 | 欧州各国にてCITの承認取得                |    |    |    |    |    |    |    |  |
|                 | MLD-55: 欧州における最初の承認取得(スウェーデン) |    |    |    |    |    |    |    |  |
|                 | MLD-55: 国内での開発開始              |    |    |    |    |    |    |    |  |
|                 | MLD-55錠10mgの製造方法の検討(国内)       |    |    |    |    |    |    |    |  |
|                 | MLD-55錠10mgの規格及び試験方法の検討       |    |    |    |    |    |    |    |  |
|                 | MLD-55錠10mgの安定性試験             |    |    |    |    |    |    |    |  |
|                 |                               |    |    |    |    |    |    |    |  |
|                 |                               |    |    |    |    |    |    |    |  |

図1. 5-2 MLD-55の開発の経緯図：第3部（品質）





評価資料の試験期間を実線で、参考資料の試験期間を破線でそれぞれ示した。  
ASA:能動的全身性アナフィラキシー、PCA:受動的皮膚アナフィラキシー、DTH:遅延型接触過敏性試験

図1. 5-3 MLD-55の開発の経緯図：第4部（非臨床）

[illegible]

|                 |                                     |          |                         | 19                                                                             | 19                                 | 19 | 20 | 20 | 20  | 20 |
|-----------------|-------------------------------------|----------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----|----|----|-----|----|
| 欧米での承認時期        | 2001年12月スウェーデンで大うつ病性障害に対する承認(欧州で最初) |          |                         |                                                                                |                                    |    |    | 12 | ◆   |    |
|                 | 2002年8月米国で大うつ病性障害(成人)に対する承認         |          |                         |                                                                                |                                    |    |    |    | ◆ 8 |    |
|                 | 2009年3月米国で大うつ病性障害(小児)に対する承認         |          |                         |                                                                                |                                    |    |    |    |     |    |
| 試験項目            | 試験名                                 |          |                         | 評価                                                                             | 参考                                 |    |    |    |     |    |
| 生物薬理学試験         | 海外                                  | 健康被験者    | 生物学的同等性試験               | 113                                                                            | ○                                  |    |    |    |     |    |
|                 |                                     |          | MLD-55およびCIT投与後のS-CIT濃度 | 727                                                                            | ○                                  |    |    |    |     |    |
|                 |                                     |          | 生物学的同等性試験・食事の影響         | SCT-PK-04                                                                      | ○                                  |    |    |    |     |    |
| 臨床薬物動態試験        | 国内                                  | 健康被験者    | 血中・尿中濃度                 | MLD55-11NHV11                                                                  | ●                                  |    |    |    |     |    |
|                 |                                     |          | 血中・尿中濃度                 | MLD55-11NHV12                                                                  | ●                                  |    |    |    |     |    |
|                 | 海外                                  | 健康被験者    | AA106※                  | 107                                                                            | ○                                  |    |    |    |     |    |
|                 |                                     |          | 薬物相互作用                  | SCT-PK-01, SCT-PK-02, SCT-PK-03                                                | ○                                  |    |    |    |     |    |
|                 |                                     |          |                         | 10202, 10245                                                                   | ○                                  |    |    |    |     |    |
|                 |                                     | 特定の集団    | 高齢者                     | 166, SCT-PK-05                                                                 | ○                                  |    |    |    |     |    |
|                 |                                     |          | 小児                      | SCT-PK-10                                                                      | ○                                  |    |    |    |     |    |
|                 |                                     |          | 肝機能障害                   | 10219                                                                          | ○                                  |    |    |    |     |    |
| 臨床薬理学的試験        | 海外                                  | 健康被験者    | 脳内5-HTトランスポーター占有率の検討    | 721, Klein et al 2007                                                          | ○                                  |    |    |    |     |    |
|                 |                                     |          | 自動車運転能                  | 891                                                                            | ○                                  |    |    |    |     |    |
|                 |                                     |          | 心臓再分極に対する影響の検討試験        | SCT-PK-21                                                                      | ○                                  |    |    |    |     |    |
| 有効性及び安全性試験(MDD) | 国内                                  | 非高齢者     | 急性期                     | プラセボ対照                                                                         | MLD55-11MDD21                      | ●  |    |    |     |    |
|                 |                                     |          | 長期                      | 非盲検                                                                            | MLD55-11MDD51                      | ●  |    |    |     |    |
|                 |                                     | 高齢者      | 急性期                     | 非盲検                                                                            | MLD55-11MDD52                      | ●  |    |    |     |    |
|                 |                                     |          | 長期                      | 非盲検                                                                            | MLD55-11MDD52                      | ●  |    |    |     |    |
|                 | 海外                                  | 非高齢者     | 急性期                     | プラセボ対照                                                                         | 99001, 99003, SCT-MD-01, SCT-MD-02 | ○  |    |    |     |    |
|                 |                                     |          |                         | 実薬対照                                                                           | SCT-MD-26, SCT-MD-27               | ○  |    |    |     |    |
|                 |                                     |          |                         | 再燃・再発予防                                                                        | SCT-MD-03, SCT-MD-11D              | ○  |    |    |     |    |
|                 |                                     |          | 長期                      | 実薬対照                                                                           | 99505, 10351, 10990, SCT-MD-23/23A | ○  |    |    |     |    |
|                 |                                     |          |                         | 非盲検                                                                            | 99002, SCT-MD-19                   | ○  |    |    |     |    |
|                 |                                     |          |                         | 再燃・再発予防                                                                        | 99024, SCT-MD-13                   | ○  |    |    |     |    |
|                 |                                     | 高齢者      | 急性期                     | プラセボ対照                                                                         | 10185                              | ○  |    |    |     |    |
|                 |                                     |          | 長期                      | 非盲検                                                                            | 99258                              | ○  |    |    |     |    |
|                 |                                     | 小児       | 急性期                     | プラセボ対照                                                                         | SCT-MD-15                          | ○  |    |    |     |    |
|                 |                                     |          | 長期                      | プラセボ対照                                                                         | SCT-MD-32/32A                      | ○  |    |    |     |    |
|                 |                                     | 糖尿病      | 急性期                     | プラセボ対照                                                                         | SCT-MD-24                          | ○  |    |    |     |    |
|                 |                                     |          | 長期                      | 非盲検                                                                            | SCT-MD-08                          | ○  |    |    |     |    |
|                 |                                     | ハンレスボンダー | PD                      | SCT-MD-04                                                                      | ○                                  |    |    |    |     |    |
|                 |                                     |          |                         | SAD                                                                            | 99012, 99269, 99270                | ○  |    |    |     |    |
|                 |                                     |          | GAD                     | 99769, 99815, SCT-MD-05, SCT-MD-06, SCT-MD-07, SCT-MD-17, SCT-MD-20, SCT-MD-30 | ○                                  |    |    |    |     |    |
|                 |                                     |          |                         | OCD                                                                            | 10193, 10205                       | ○  |    |    |     |    |
| 有効性及び安全性試験(MDD) | 海外                                  | 不安障害患者   | PD                      | SCT-MD-04                                                                      | ○                                  |    |    |    |     |    |
|                 |                                     |          |                         | SAD                                                                            | 99012, 99269, 99270                | ○  |    |    |     |    |
|                 |                                     |          | GAD                     | 99769, 99815, SCT-MD-05, SCT-MD-06, SCT-MD-07, SCT-MD-17, SCT-MD-20, SCT-MD-30 | ○                                  |    |    |    |     |    |
|                 |                                     |          |                         | OCD                                                                            | 10193, 10205                       | ○  |    |    |     |    |
|                 |                                     |          | PD                      | SCT-MD-04                                                                      | ○                                  |    |    |    |     |    |
|                 |                                     |          |                         | SAD                                                                            | 99012, 99269, 99270                | ○  |    |    |     |    |

図1. 5-4 MLD-55の開発の経緯図：第5部（臨床・MLD-55を被験薬とした試験）

| 試験項目            | 試験名 |       |         | 評価                                                                         | 参考               | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
|-----------------|-----|-------|---------|----------------------------------------------------------------------------|------------------|----|----|----|----|----|----|
| 生物薬理学試験         | 海外  | 健康被験者 | 生物学的利用率 | 105                                                                        | ○                |    |    |    |    |    |    |
|                 |     |       | 食事の影響   | -N-0068                                                                    | ○                |    |    |    |    |    |    |
| 臨床薬物動態試験        | 海外  | 健康被験者 | マスバランス  | 3120/816                                                                   | ○                |    |    |    |    |    |    |
|                 |     |       | 薬物相互作用  | 109, DD106※, CC103※, 120, 123, CIT-PK1 -08-000, CIT-PK4 -12-000, CIT-PK-14 | ○                |    |    |    |    |    |    |
|                 |     |       | 腎機能障害   | BB103※                                                                     | ○                |    |    |    |    |    |    |
|                 |     |       | 特定の集団   | 腎機能障害                                                                      | BB103※           | ○  |    |    |    |    |    |
| 有効性及び安全性試験(MDD) | 海外  | 非高齢者  | 急性期     | プラセボ対照                                                                     | A, 303, 306, 206 | ○  |    |    |    |    |    |
|                 |     |       | 長期      | プラセボ対照                                                                     | 406              | ○  |    |    |    |    |    |

●：持田製薬株式会社が実施

○：Klein et alが実施した臨床薬理学的試験を除き、ルンドベック社およびフォレスト社が実施

点線：欧州申請パッケージに含まれている試験

実線：欧州申請パッケージに含まれていない試験

※新薬承認情報提供時に置き換え

図1. 5-5 MLD-55の開発の経緯図：第5部（臨床・Citalopramを被験薬とした試験）

[illegible]A black and white image of a film strip. The top edge shows a series of sprocket holes, each containing a number. The numbers are 19, 19, 19, 19, 19, 19, 19, 19, 20. A thick, white, wavy line runs vertically down the right side of the frame, indicating a break or a transition in the film. The rest of the image is black.

## 1.5.5 参考文献

- 1) 中根允文, 有馬敬子. うつ病の原因と症状. 薬局 2000; 51(2): 826-34.
- 2) Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. J Clin Psychiatry 1991; 52 suppl 5: 28-34.
- 3) 上島国利. 第 I 編うつ病性障害 第 1 章疾患の概念. 気分障害治療ガイドライン. 上島国利編. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2004. p. 2-17.
- 4) 大森哲郎. 第 I 編うつ病性障害 第 3 章治療法の解説 I 薬物療法. 気分障害治療ガイドライン. 上島国利編. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2004. p. 46-83.
- 5) 田島治. 整理編 4 うつ病治療における SSRI—その現状と問題点, 将来—. SSRI とうつ病. うつ病治療における SSRI. 野村総一郎編. 第 1 版. 東京: ライフ・サイエンス; 1999. p. 60-74.
- 6) Anderson IM. SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. Depress Anxiety 1998; 7 Suppl 1: 11-7.
- 7) Jonghe F, Swinkels J. Selective serotonin reuptake inhibitors, relevances of differences in their pharmacological and clinical profiles. CNS Drugs 1997; 7: 452-67.
- 8) Rickels K, Schweizer E. Clinical overview of serotonin reuptake inhibitors. J Clin Psychiat 1990; 51(12 Suppl B): 9-12.
- 9) Joffe RT, Levitt AJ, Sokolov STH, Young LT. Response to an open trial of a second SSRI in major depression. J Clin Psychiatry 1996; 57: 114-5.
- 10) 塩江邦彦, 平野雅巳, 神庭重信. 各論 I 気分障害とアルゴリズム. 気分障害の薬物治療アルゴリズム. 精神科薬物療法研究会編. 東京: じほう; 2003. p. 19-46.
- 11) Brown WA, Harrison W. Are patients who are intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another?. J Clin Psychiatry 1995; 56: 30-4.
- 12) 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.
- 13) パロキセチン塩酸塩水和物添付文書. 2010 年 9 月改訂 (第 21 版) .  
入手先 URL: [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1179041F1025\\_2\\_24/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1179041F1025_2_24/)
- 14) 塩酸セルトラリン添付文書. 2010 年 8 月改訂 (第 6 版) .  
入手先 URL: [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1179046F1028\\_2\\_02/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1179046F1028_2_02/)
- 15) フルボキサミンマレイン酸塩添付文書. 2011 年 1 月改訂 (第 26 版) .  
入手先 URL: [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1179039F1036\\_1\\_31/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1179039F1036_1_31/)