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

エスシタロプラムシュウ酸塩

レクサプロ®錠 10mg

第 1 部（モジュール 1）
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

持田製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 はじめに 3
1.5.2 社交不安障害について 3
1.5.3 開発の経緯 6
1.5.4 参考文献 11

略語一覧

略号・用語	英語	日本語
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement Scale	臨床全般改善度
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity Scale	臨床全般重症度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
LOCF	Last Observation Carried Forward	欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと
LSAS-J	Liebowitz Social Anxiety Scale-J	Liebowitz 社会不安（社交不安）尺度日本語版
MMRM	Mixed-Effect Model for Repeated Measurements	経時的に繰り返し（反復）測定された値に対し、混合効果モデルを用いて同一被験者に対する繰り返し測定を考慮した解析
OC	Observed Cases	欠測値を他の値で補うことなく実測の値のみを用いて解析を行うこと
QOL	Quality of Life	生活の質
SAD	Social Anxiety Disorder	社交不安障害
SDISS	Sheehan Disability Scale	Sheehan 機能障害評価尺度
SNRI	Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors	選択的セロトニン再取り込み阻害薬

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

MLD-55 は、デンマークの H.Lundbeck A/S で開発されたエスシタロプラムのシュウ酸塩であり、SSRI に属する薬剤である。ラセミ体であるシタロプラム臭化水素酸塩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り、化学構造式は図 1.5-1 に示すとおりである。

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。

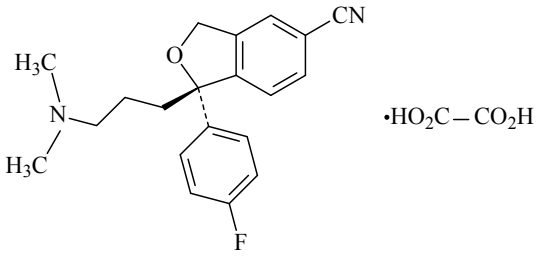


図 1.5-1 エスシタロプラムシュウ酸塩の化学構造式

MLD-55 は、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、2014 年 2 月現在、米国、英国、カナダ、オーストラリアなど世界 98 の国と地域で承認されている。MLD-55 は、欧州を含むほとんどの国で、「大うつ病性障害」、「パニック障害」、「社交不安障害」、「全般性不安障害」、「強迫性障害」の適応症で、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、スウェーデンにおいては「月経前不快気分障害」の適応症でも承認されている。

国内においては、持田製薬株式会社が 20[redacted] 年より開発を開始し、2011 年 4 月にレクサプロ®錠 10mg として、「うつ病・うつ状態」の適応症で承認された。

「社交不安障害」の適応症については、2003 年 2 月にスウェーデンで初めて承認され、2014 年 2 月現在、84 の国と地域で承認されていることから、国内においても適応追加を目的とした開発を 20[redacted]年より開始した。

今般、国内で実施した社交不安障害患者を対象とした臨床試験において、有効性および安全性が確認されたことから、「社交不安障害」の適応追加を目的として、承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

1.5.2 社交不安障害について

1.5.2.1 疾患について

社交不安障害は、対人交流場面における強い緊張や恐怖感を特徴とし、過度に恥ずかしがったり、他人からの評価を強く恐れたりする精神疾患である [1)]。社交不安障害患者は、人前での会話や書字、公共の場での飲食、あまりよく知らない人との面談などの状況下で強い不安を感じ、不安に伴い紅潮、動悸、振戦、声の震え、発汗、胃腸の不快感、下痢などの生理的反応が現れやすいのが特徴である [2)]。社交不安障害は一般的に思春期前後で発症し、その

障害は他の不安障害と比較して回復しにくく、慢性の経過をたどりやすいことから、治療にも長期的な視点が必要とされている[3),4)]。また、社交不安障害患者は、学業や仕事、社会生活に著しい支障をきたし、QOL が低下している[4)]。

社交不安障害は他の精神疾患の併存率が高い疾患であり、うつ病と併存した場合に自殺念慮や自殺企図のリスクが高まることが知られている[3)]。また、社交不安障害が先行して発症し、他の併存疾患は二次的に発症する場合が多いと考えられており[3)]、併存疾患を伴う場合は、伴わない場合に比べて経過や予後が不良となりやすい。そのため、早期治療によって二次的併存症を予防することが、予後をより良いものとするために不可欠である[5)]。

国内の疫学調査では、生涯有病率が 1.4%と報告されている[6)]。

1.5.2.2 治療について

国内に社交不安障害の治療ガイドラインはないが、SAD 研究会により治療フローが提唱されている[7)]。本治療フローでは、社交不安障害と診断したのち、初期治療では原則として薬物療法および必要に応じ非薬物療法（認知行動療法を含む何らかの精神療法的対応）を行うこと、とされている。薬物療法は SSRI を主剤とし、必要に応じてベンゾジアゼピン系抗不安薬を用いること、治療開始 4～8 週後に効果判定を行い、効果判定で改善が認められた場合には 6～12 ヶ月治療を継続し、その後徐々に減量すること、部分改善、再燃または無効であった場合には、薬剤の増量または SSRI を含む他剤への変更を考慮すること、とされている。一方、非薬物療法については、薬物療法と並行して行うことにより、再燃・再発を予防し、寛解率を高める可能性がある、とされている。一般的には薬物療法は効果発現が早く、認知行動療法は効果の持続期間が長いとされている[2)]。

1.5.2.3 MLD-55 の開発意義

国内の社交不安障害の治療におけるアンメットメディカルニーズとして以下の 2 点が考えられる。

- 国内の治療フロー[7)]では、初期治療の効果判定で部分改善、再燃または無効であった場合は、薬剤増量または SSRI を含む他剤への変更を考慮することになっているが、海外では本剤を含め 4 剤（エスシタロプラムシュウ酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン、塩酸ベンラファキシン）が社交不安障害に対し承認されているのに対し、国内ではパロキセチン塩酸塩水和物およびフルボキサミンマレイン酸塩の 2 剤が承認されているのみであり、国内の薬物療法の選択肢は十分ではない。
- 社交不安障害の治療薬として国内で承認されている 2 剤のうち、パロキセチン塩酸塩水和物は、添付文書で有効用量が 20～40 mg/日であるのに対して、10 mg/日より投与を開始し、1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量しなければならない。また、中止後症状を避けるため、投与を中止する際は、患者の状態を見ながら数週間または数ヵ月かけて徐々に減量することとされている。さらに、CYP2D6 に対して強力な阻害作用を有していることから、CYP 系の基質となる薬剤との併用には注意が必要である

[8]。また、フルボキサミンマレイン酸塩は、消失半減期が短く、1 日 2 回の服用が必要となっている。さらに、CYP1A2 および CYP2C19 に対して強力な阻害作用、CYP3A4 に対して中等度の阻害作用を有していることから、CYP 系の基質となる薬剤との併用には注意が必要である[8]。

したがって、国内の社交不安障害の治療においては、薬物療法の選択肢の増加が望まれているとともに、初期用量から有効性が期待でき、薬物相互作用、中止後症状の問題が生じにくく、投与回数が少ない等、利便性の高い薬剤が期待されている。

これに対して、エスシタロプラムシュウ酸塩は有効性が期待できる 10 mg/日から投与を開始することができること、服薬回数が 1 日 1 回であり服薬コンプライアンスの向上が期待されること、海外臨床試験の結果からパロキセチン塩酸塩水和物に比較して中止後症状の懸念が少ないこと[9]、CYP 各分子種の阻害作用が弱いため薬物相互作用の問題が生じにくいこと[10]より、国内の既承認薬と比較して有用な社交不安障害に対する第一選択薬として期待されることから、アンメットメディカルニーズを満たすことができる薬剤であると考える。

また、社交不安障害患者に対してレクサプロが適応外使用されている実態が存在していることから、エスシタロプラムシュウ酸塩が適正に使用されるよう、社交不安障害患者に対する適切な用法・用量を明確に示すことが必要であると考える。

さらに、海外ガイドライン[11), 12), 13)]では、エスシタロプラムシュウ酸塩は他の SSRI または SNRI と並び、社交不安障害の治療薬としての推奨度が最も高いと判断されていることから、社交不安障害の治療の第一選択薬として有用な薬剤であると考えられた。

1.5.3 開発の経緯

MLD-55 の開発の経緯を図 1.5-2 に示す。

							2000	2001	2002	2003	[redacted]
2003 年 2 月スウェーデンで社交不安障害に対する承認（欧州で最初）										◆2	
試験項目				試験番号	評価	参考					
臨床試験	国内	短期	プラセボ対照試験	MLD5511S31	●						
		長期	非盲検	MLD5511S41	●						
	海外	短期	プラセボ対照試験	99012		○	4 ↔	3			
		長期		99270		○	11 ↔		9		
				99269		○		1 ↔	6		

●：持田製薬株式会社が実施、○：H.Lundbeck A/S が実施

図 1.5-2 MLD-55 の開発の経緯図

1.5.3.1 海外の臨床開発の経緯

社交不安障害患者を対象とした MLD-55 の第Ⅲ相試験として、H.Lundbeck A/S が、プラセボ対照の検証的試験 2 試験（99012 試験、99270 試験）および再燃予防試験 1 試験（99269 試験）の計 3 試験を実施した。これら 3 試験において、社交不安障害患者に対する MLD-55 の短期および長期投与の有効性および再燃予防効果が検証され、短期および長期投与の安全性・忍容性も示されたため、H.Lundbeck A/S は欧州当局に製造販売承認申請を行い、2003 年 2 月にスウェーデンで初めて承認された。

1.5.3.2 国内の臨床開発の経緯

海外における臨床開発で、社交不安障害に対する有効性・安全性が確認され、「社交不安障害」に対する適応症で承認を得ていることから、国内でも適応追加を目的とした臨床開発を計画した。

(1) 治験相談（[redacted]相談：薬機審長発第[redacted]号）

社交不安障害の開発を開始するにあたって、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構と治験相談を行い、[redacted]、以下の助言を得た。

[redacted]

- [redacted]、[redacted]。
- [redacted]、[redacted]。
- [redacted]、[redacted]、[redacted]。

[redacted]

- [redacted]。
- [redacted]、[redacted]。

本助言を踏まえ、国内の社交不安障害患者を対象に、MLD-55 10 mg/日、20 mg/日の固定用量またはプラセボを二重盲検下にて 12 週間投与し、MLD-55 の有効性および安全性を検討するプラセボ対照試験（MLD5511S31 試験）と MLD-55 10～20 mg/日（可変用量）を 52 週間投与し、MLD-55 の安全性および有効性を検討する長期投与試験（MLD5511S41 試験）を実施することとした。

なお、[redacted]とし、[redacted]、[redacted]とした。また、[redacted]とした。

(2) 国内プラセボ対照固定用量試験（試験番号 MLD5511S31）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

主要エンドポイントである 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）について、MLD-55 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。しかし、投与開始 1 週以内の中止例が偶発的に MLD-55 10 mg 群で多く発生し、薬効が発揮される前の状況で評価された値が LOCF によって補完された結果、MLD-55 10 mg 群の有効性が過小評価されたと考えられた。LOCF による欠測値の取扱いの影響を排除できる MMRM 解析、OC による解析および事後的に実施した Multiple Imputation による解析では、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量におけるプラセボ群との差の平均値は類似しており、いずれもプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。また、副次エンドポイントのうち、LOCF による解析における 12 週時の CGI-I および CGI-I での反応率において、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。さらに、非重症例の集団（開始時 LSAS-J 合計点が 100 点以上かつ CGI-S が 6 点以上の被験者を除いた集団）、SSRI または SNRI による治療歴なしの集団および社交不安障害以外の精神障害の併存症なしの集団では、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）は、いずれもプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。以上より、MLD-55 10 mg/日の有効性が示されたと判断した。

MLD-55 20 mg 群では、LOCF による解析、MMRM 解析、OC による解析および Multiple Imputation による解析のいずれにおいても、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量はプラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められ、結果の頑健性が確認された。また、LOCF による解析におけるすべての副次エンドポイント（LSAS-J 合計点での反応率、LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量、LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量、CGI-S の変化量、CGI-I、CGI-I での反応率）において、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。以上より、MLD-55 20 mg/日の有効性が示されたと判断した。

安全性については、MLD-55 の安全性および忍容性プロファイルに影響を与える新たな事象は認められず、社交不安障害患者における MLD-55 の 12 週間投与時の安全性および良好な忍容性が示された。

（3） 国内長期投与試験（試験番号 MLD5511S41）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

LSAS-J 合計点の変化量、反応率、寛解率および CGI-S の変化量は、いずれも投与開始 52 週時まで有効性は維持され、MLD-55 10～20 mg/日の社交不安障害に対する長期投与時の有効性が示された。さらに、SDISS における仕事／学業、社会生活および家族内のコミュニケーションや役割の各スコアの変化量についても改善が認められたことから、MLD-55 10～20 mg/日の投与が社交不安障害患者の日常生活機能の改善にも寄与することが示された。

安全性については、MLD-55 の安全性および忍容性プロファイルに影響を与える新たな事象は認められず、社交不安障害患者における MLD-55 長期投与の安全性および良好な忍容性が示された。

（4） 治験相談（[redacted]相談：薬機審長発第[redacted]号）

[redacted]。

そこで、[redacted]、[redacted]医薬品医療機器総合機構の意見を伺うために、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験相談を行い、以下の助言を得た。

- [redacted]、[redacted]、[redacted]。
- [redacted]、[redacted]。
- [redacted]、[redacted]。

（5） 臨床データパッケージ

[redacted]を踏まえ、MLD-55 の製造販売承認申請を行う際の臨床データパッケージは、プラセボ対照試験（MLD5511S31 試験）および長期投与試験（MLD5511S41 試験）を評価資料、海外臨床試験 3 試験（99012 試験、99270 試験、99269 試験）を参考資料とすることとした。

（6） 医薬品製造販売承認申請

国内で実施した社交不安障害患者を対象とした臨床試験において、有効性および安全性が確認されたことから、「社交不安障害」の適応追加を目的として、承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

1.5.4 参考文献

1）小山司. 序. 社会不安障害治療のストラテジー. 小山司編. 第 1 版. 東京: 先端医学社; 2005.
2）朝倉聡. 第 5 章　社交不安障害（SAD）. 不安障害診療のすべて. 塩入俊樹, 松永寿人編. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2013. p.193-227.
3）山田武史, 中込和幸. 社会不安障害（SAD）の障害, comorbidity, 診断. 臨床精神薬理 2010; 13: 705-10.
4）田島治. Part5　社会不安障害の治療の考え方とストラテジー　3　社会不安障害における薬物療法の位置づけ. 社会不安障害治療のストラテジー. 小山司編. 第 1 版. 東京: 先端医学社; 2005. p.109-17.
5）辻村徹. Part7　社会不安障害の治療評価を検証する　2　社会不安障害の経過観察と治療評価.社会不安障害治療のストラテジー.小川司編.第 1 版.東京:先端医学社; 2005. p.168-72.
6）川上憲人，大野裕，竹島正，堀口逸子，立森久照，深尾彰.こころの健康についての疫学調査に関する研究.平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）「こころの健康についての疫学調査に関する研究」総括研究報告書 2007. p.1-16.
7）朝倉聡，尾崎紀夫，笠原嘉，上島国利，切池信夫，久保千春，他. SAD 研究会が提唱するわが国における SAD 治療フロー：コンセンサス・ステイトメント　臨床精神薬理 2009; 12:773-9.
8）樋口輝彦. Part3 SSRI による治療の実際. A. うつ病性障害. 1. うつ病治療薬としての SSRI の位置づけ. SSRI のすべて. 小山司編. 第 1 版. 東京: 先端医学社; 2007.p.70-7.
9）Baldwin DS, Montgomery SA, Nil R, Lader M. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. Int J Neuropsychopharmacol. 2007;10:73-84.
10）Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. J Affect Disord. 2009;117:S26-43.
11）Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry（WFSBP）guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders-first revision. World J Biol Psychiatry. 2008;9:248-312.
12）Swinson RP. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. Can J Psychiatry. 2006;51:35S-41S.
13）Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British association for psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2014;28:403-39.