

審議結果報告書

令和元年 9 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] トリンテリックス錠10 mg、同錠20 mg
[一般名] ボルチオキセチン臭化水素酸塩
[申請者名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 28 日

[審議結果]

令和元年 8 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

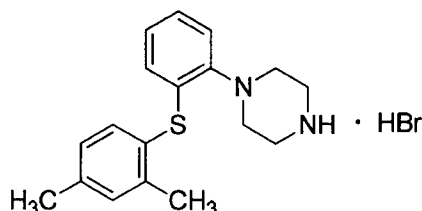
審査報告書

令和元年 8 月 7 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] トリンテリックス錠 10 mg、同錠 20 mg
[一般名] ボルチオキセチン臭化水素酸塩
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 28 日
[剤形・含量] 1 錠中にボルチオキセチン臭化水素酸塩 12.71 mg 又は 25.42 mg (ボルチオキセチンとして 10 mg 又は 20 mg) を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{18}H_{22}N_2S \cdot HBr$

分子量： 379.36

化学名：

(日本名) 1-[2-(2,4-ジメチルフェニルスルファニル)フェニル]ピペラジーン臭化水素酸塩

(英名) 1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine monohydrobromide

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のうつ病・うつ状態に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] うつ病・うつ状態

[用法及び用量] 通常、成人にはボルチオキセチンとして10 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により1日20 mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和元年6月11日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] トリンテリックス錠 10 mg、同錠 20 mg

[一般名] ボルチオキセチン臭化水素酸塩

[申請者] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成30年9月28日

[剤形・含量] 1錠中にボルチオキセチン臭化水素酸塩 12.71 mg 又は 25.42 mg (ボルチオキセチンとして 10 mg 又は 20 mg) を含有する錠剤

[申請時の効能・効果] うつ病・うつ状態

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはボルチオキセチンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 1 日最高用量は 20 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	18
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	26
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	37
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	60
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	60

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、H. Lundbeck A/S により創製された 5-HT₃、5-HT₇ 及び 5-HT_{1D} 受容体アンタゴニスト作用、5-HT_{1B} 受容体部分アゴニスト作用、5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用及び SERT 阻害作用を有する新規の抗うつ薬である。

海外では、2012 年 10 月より臨床試験が行われ、2013 年 9 月に米国で成人の大うつ病性障害に係る効能・効果で承認されて以降、2019 年 4 月現在、83 カ国で承認されている。

本邦では、2012 年 6 月から臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤のうつ病・うつ状態に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

本邦では、うつ病・うつ状態に対する治療薬として、ベンラファキシン塩酸塩、エスシタロプラムシユウ酸塩、ミルタザピン、フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、ミルナシプラン等が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のボルチオキセチン臭化水素酸塩は、イタリアの Lundbeck Pharmaceuticals Italy S.p.A 及びデンマークの H.Lundbeck A/S によりそれぞれ MF (MF 登録番号 230MF10076 及び 230MF10077) に登録されている。

2.1.1 特性

別添のとおりである。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR、HPLC)、純度試験 (類縁物質 <HPLC、GC>、総類縁物質、残留溶媒 <GC>、XXXXXXXXXX)、強熱残分、臭化物、粒子径及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

別添のとおりである。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 12.71 又は 25.42 mg (ボルチオキセチンとして 10 又は 20 mg) を含有する即放性の錠剤である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、三二酸化鉄 (20 mg 錠のみ)、黄色三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造方法は、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXXXXXXXX 及び包装・表示工程からなり、重要工程として、XXXX 及び XXXXXXXXXX 工程が設定されている。また、XXXX、XXXX 及び XXXXXXXXXX 工程に工程管理が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- QTPP 及び CQA の設定

- ・ [REDACTED] 及び [REDACTED] 解析により、CQA に影響を及ぼす可能性のある製造工程及び要因の特定
- ・ CQA に影響を及ぼす可能性のある製造工程及び要因について、各 CQA に及ぼす影響の検討及び再リスク評価後、管理戦略の構築

表 1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
[REDACTED]	[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]、[REDACTED]

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV 及び HPLC）、純度試験（類縁物質＜HPLC＞）、製剤均一性（含量均一性＜HPLC＞）、溶出性及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット/3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装、又は、ポリエチレンボトル	24 カ月
加速試験	パイロット/3 ロット	40℃	75%RH	[REDACTED] ポリプロピレンキャップ	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、[REDACTED] PTP シート又はポリエチレンボトル [REDACTED] ポリプロピレンキャップで室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する資料について審査を行った結果は、別添のとおりである。

2.R.1 製剤の製造工程に関する検討内容について

機構は、製剤の製造工程において一貫した品質を担保するために、開発段階で検討した内容を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、製剤の CQA として [REDACTED] を特定したことを説明した上で、原薬の品質特性、製剤の安定性試験成績、治験薬ロットの製造実績及び類似した処方又は製造方法の製剤から得られた知見に基づき、製剤の製造工程が類縁物質に与える影響は低いと判断し、[REDACTED] に着目して、高リスクと想定された製造工程又は要因について以下のような検討を行った上で、CPP を特定し、標準操作条件を設定したことを説明した。

- ・ [REDACTED] 工程及び [REDACTED] 工程について、[REDACTED] が [REDACTED] に与える影響を検討した結果、[REDACTED] への影響は小さいものの、[REDACTED] に対する影響が認められ [REDACTED] に影響を与える可能性があると考えられたため、[REDACTED] 工程の [REDACTED] を工程管理に設定した。

- [] 工程について、[] に与える影響を検討した結果、[] への影響は小さいものの、[] に対する影響が認められ[] に影響を与える可能性があると考えられたため、標準操作条件を設定した。
- [] 工程について、[] に与える影響を検討した結果、[] に対する影響が認められ、[] [] に影響を与える可能性があることから、[] 工程を重要工程として設定し、[] を工程管理に設定した。

機構は、以上について了承し、製剤の製造工程に対し一定の検討が行われ、適切な管理戦略が策定されていると考える。

2.R.2 製剤の水分含量について

機構は、製剤（PTP 包装品）の長期保存試験及び加速試験において、経時的な水分含量の増加及び硬度の低下が認められたことから、水分含量の増加が製剤に与える影響を説明した上で、規格及び試験方法に水分に関する項目を設定する必要があるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、[] に保存した製剤を [] 条件 [] °C [] %RH [] 下で [] カ月保存した安定性試験を実施した結果 [] までの水分含量の増加及び [] N までの硬度の低下が認められたものの、硬度は日本病院薬剤師会による基準¹⁾（硬度 2.0 kp 以上）に適合していること、並びに、製剤の [] [] に影響を及ぼさなかったことから、水分含量の変化及び硬度の低下は製剤の品質に影響を与えないと考えることを説明した。その上で、申請者は、長期保存試験（25°C/60%RH）（表 2）において、水分含量は [] カ月時点以降、[] カ月まで概ね一定の値（[]）を示し、当該保存条件における平衡値と考えられること、同様に、硬度も [] カ月時点以降、[] カ月時点まで概ね一定の値（[] N）を示すことを踏まえると、有効期間内に水分が経時的に変化し、加速試験等で品質が確認された範囲を上回る可能性は低いと考えるため、製剤の規格及び試験方法に水分に関する項目を設定する必要はないと考えることを説明した。なお申請者は、継続中の安定性試験において、品質への影響が認められた場合は、水分の管理方法について再度検討することを説明した。

機構は、以上について了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本薬の量はボルチオキセチンの量で、数値は平均値又は平均値±標準誤差で示している。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 各受容体及び SERT に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1-1～4.2.1.1-4、4.2.1.1-7、参考 CTD 4.2.1.1-5～4.2.1.1-6、参考 CTD 4.2.1.1-8～4.2.1.1-14）

1) 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報 改訂 6 版、医薬ジャーナル社; 2009 p441-5

ヒト又はラット 5-HT₃、5-HT₇、5-HT_{1D}、5-HT_{1B}、5-HT_{1A} 受容体及び SERT を発現させた組換え細胞株等を用いて、各受容体及び SERT に対する結合親和性を検討した結果は表 3 のとおりであった。なお、本薬の主要代謝物 LuAA34443 (カルボン酸体) 及び LuAA25790 (スルホキシド体) はごくわずかな結合親和性を示した。

表 3 各受容体及び SERT に対する結合親和性

標的	Ki (nmol/L)	
	ヒト	ラット
5-HT ₃	3.7 ^{a)}	1.1 ^{a)}
5-HT ₇	19.2 ^{a)}	200 ^{c)}
5-HT _{1D}	54.2 ^{a)}	3.7 ^{a)}
5-HT _{1B}	33 ^{b)}	17 ^{d)}
5-HT _{1A}	15 ^{a)}	232 ^{d)}
SERT	1.06 ^{c)}	ND

a) 発現系：CHO 細胞、b) 発現系：HeLa 細胞、c) 発現系：HEK-293、d) 大脳皮質

3.1.2 各標的における機能的活性 (CTD 4.2.1.1-4、参考 CTD 4.2.1.1-5~4.2.1.1-6、参考 CTD 4.2.1.1-8、参考 CTD 4.2.1.1-15~4.2.1.1-17)

ヒト又はラット 5-HT₃、5-HT₇、5-HT_{1D}、5-HT_{1B}、5-HT_{1A} 受容体及び SERT を発現させた組換え細胞株等を用いて各標的に対する機能的活性を検討した結果は表 4 のとおりであった。また、ヒト NAT 及び DAT を発現させた CHO 細胞を用いてモノアミン取り込みに対する機能的活性を検討した結果、[³H]NA 及び [³H]DA の取り込みに対する IC₅₀ は、それぞれ 118 及び 1480 nmol/L であった。

表 4 各標的に対する機能的活性

	ヒト	ラット
	IC ₅₀ (nmol/L)	IC ₅₀ (nmol/L)
5-HT ₃ 受容体アンタゴニスト作用	12 ^{a)} 、10 ^{b)}	0.18 ^{a)}
5-HT ₇ 受容体アンタゴニスト作用	1271 ^{b)}	11,000 ^{b)}
5-HT _{1D} 受容体アンタゴニスト作用	369 ^{c)}	260 ^{c)}
SERT 阻害作用	5.9 ^{c)}	5.3 ^{b)}
	EC ₅₀ (nmol/L)	EC ₅₀ (nmol/L)
5-HT _{1B} 受容体部分アゴニスト作用	120 ^{d)} 、固有活性=55% 460 ^{e)} 、固有活性=22%	ND
5-HT _{1A} 受容体アゴニスト作用	200 ^{f)} 、固有活性=96%	ND

ND：測定せず、固有活性フルアゴニストと比較した相対的有効性

a) 発現系：アフリカツメガエル卵母細胞、b) 発現系：HEK-293 細胞、c) 発現系：CHO 細胞、d) 発現系：HeLa 細胞、GTP γ S 結合を指標として評価、e) 発現系：HeLa 細胞、cAMP 生成を指標として評価、f) 発現系：CHO 細胞、GTP γ S 結合を指標として評価、g) シナプトソーム

3.1.3 ラット脳内における標的占有率 (参考 CTD 4.2.1.1-41~4.2.1.1-45)

ラット脳内における本薬の 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT₃ 受容体及び SERT に対する占有率を検討した結果は表 5 のとおりであった。

表5 ラット脳内における各標的に対する占有率

標的	方法	用量 (mg/kg)	受容体占有率 (%)	ED ₅₀ (mg/kg)
5-HT ₃	本薬を皮下投与し [³ H]LY278584 (5-HT ₃ 受容体アンタゴニスト) を用い脳スライス標本での占有率を測定	0.001~1	32.5~103.4	0.004
5-HT _{1B}	本薬を皮下投与し [³ H]GR125743 (5-HT _{1B} 受容体アンタゴニスト) を用い脳スライス標本での占有率を測定	2~16	36.2~80.7	3.3
5-HT _{1A}	本薬を皮下投与し <i>in vivo</i> で WAY-100635 (5-HT _{1A} 受容体アンタゴニスト) を用い前頭皮質での占有率を測定	2.5~20	6.8~43.8	—
SERT	本薬を皮下投与又は経口投与し、[³ H]-N,N-ジメチル-2-(2-アミノ-4-シアノフェニルチオ)ベンジルアミンを用い脳スライス標本での SERT 占有率を測定	皮下: 0.08~7.9 経口: 2.5~20	皮下: 約 20~95 経口: 約 5~75	皮下: 0.63 経口: 11.7
	本薬を3日間皮下投与し、[³ H]-N,N-ジメチル-2-(2-アミノ-4-メチルフェニルチオ)ベンジルアミンを用い腹側海馬での SERT 占有率を測定	2.5, 5	約 22~41	—

3.1.4 作用機序

3.1.4.1 マウスにおける 5-HTP 誘発行動への影響 (参考 CTD 4.2.1.1-40)

マウスに本薬 (3.9, 7.9, 15.8 mg/kg) 及び 5-HT 前駆体である 5-HTP 100 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 30~55 分の間に 7.9 mg/kg 以上の本薬投与群で 5-HTP により誘発される行動 (頭部痙攣縮、後肢外転、振戦) の増強が認められた。

3.1.4.2 5-HT₃ 受容体に対する *in vivo* 活性 (参考 CTD 4.2.1.1-46)

麻酔下ラットに本薬 (0.01~3 mg/kg) を単回皮下投与し、5-HT 0.06 mg/kg を単回静脈内投与したとき、5-HT による一過性徐脈 (Bezold-Jarish 血圧反射) が用量依存的に抑制され、ED₅₀ は 0.11 mg/kg であった。

3.1.4.3 ラット脳内における細胞外神経伝達物質濃度への影響

ラットに本薬 (2.5~10 mg/kg) を単回皮下投与したときの mPFC、VHip 及び NAS における 5-HT、NA、DA、Glu、ACh、GABA、HA の細胞外濃度に対する影響を *in vivo* マイクロダイアリス法で検討した結果、ベースラインからの細胞外濃度の曲線下面積 (AUC) の溶媒に対する比は表 6 のとおりであり、mPFC では 5-HT、NA、DA、ACh 及び HA 濃度、VHip では 5-HT、NA、DA 及び ACh 濃度、NAS では 5-HT 濃度の増加が認められた (参考 CTD 4.2.1.1-47~4.2.1.1-50)。

表6 本薬を単回投与したときの各脳部位における神経伝達物質の細胞外濃度に対する影響

神経伝達物質	用量 (mg/kg)	細胞外濃度の曲線下面積 (%AUC の平均値) の比 ^{a)}		
		mPFC	VHip	NAS
5-HT	2.5	2.57	5.00	2.34
	5	3.15	5.75	2.21
	10	4.37	13.7	3.78
NA	2.5	1.30	0.98	0.84
	5	2.46	1.11	0.65
	10	2.30	1.53	1.28
DA	2.5	0.98	1.14	1.13
	5	1.44	1.56	1.14
	10	1.91	2.21	1.05
Glu	2.5	0.96	0.99	0.95
	5	0.96	0.98	1.08
	10	0.89	1.04	1.12
ACh	2.5	1.40	1.11	
	5	1.46	1.35	
	10	1.31	1.22	
GABA	2.5	1.08		
	5	1.02		
	10	1.05		
HA	2.5	1.53		
	5	1.28		
	10	2.35		

a) 溶媒に対する比

ラットに本薬（5～10 又は 19～28 mg/kg）を埋め込み浸透圧ミニポンプを用いて 3 日間持続皮下投与したときの mPFC 及び VHip における 5-HT、NA 及び DA の細胞外濃度に対する影響を *in vivo* マイクロダイアリシス法で検討した結果、各脳部位における神経伝達物質の細胞外濃度は表 7 のとおりであり、mPFC 及び VHip における細胞外 5-HT 及び NA 濃度に増加が認められた。細胞外 DA 濃度においては mPFC で増加が認められたが、VHip で変化は認められなかった（参考 CTD 4.2.1.1-51～4.2.1.1-52）。

表 7 本薬を 3 日間持続皮下投与したときの各脳部位における神経伝達物質の細胞外濃度に対する影響

神経伝達物質	用量 (mg/kg/日)	細胞外濃度 (fmol/sample)	
		mPFC	VHip
5-HT	溶媒 ^{a)}	8.90 ± 1.65、10.93 ± 1.50	11.42 ± 2.97、12.83 ± 3.94
	5	19.33 ± 2.09	14.18 ± 4.69
	10	29.08 ± 4.65	24.82 ± 2.84
	19	37.62 ± 7.66	109.63 ± 14.42
	28	58.30 ± 3.55	101.64 ± 16.06
NA	溶媒 ^{a)}	24.77 ± 3.74、36.39 ± 6.10	20.12 ± 4.23、24.99 ± 2.68
	5	28.73 ± 5.18	19.81 ± 6.03
	10	29.71 ± 4.97	12.08 ± 2.17
	19	33.19 ± 7.78	41.71 ± 6.27
	28	62.17 ± 5.78	51.06 ± 7.53
DA	溶媒 ^{a)}	23.34 ± 3.18、19.14 ± 2.51	6.89 ± 1.02、10.79 ± 2.46
	5	23.43 ± 3.72	8.99 ± 3.43
	10	19.76 ± 2.58	7.68 ± 1.21
	19	20.30 ± 3.95	14.70 ± 2.53
	28	36.44 ± 4.02	17.72 ± 2.62

a) 各値について、左値は本薬 5 及び 10 mg/kg/日群との比較（参考 CTD 4.2.1.1-51）に、右値は本剤 19 及び 28 mg/kg/日群との比較（参考 CTD 4.2.1.1-52）に用いられた。

3.1.4.4 各脳部位における神経発火に対する影響（参考 CTD 4.2.1.1-53～4.2.1.1-54）

ラットに本薬（0.25～1.25 mg/kg）を単回静脈内投与し、背側縫線核における神経の発火頻度に対する影響を電気生理学的に検討した結果、5-HT 神経発火を用量依存的に減少させ、ED₅₀ は 0.55 mg/kg であり、5-HT 神経発火の減少は、5-HT_{1A} 受容体アンタゴニストである WAY-100635 により回復した。また、本薬 5 mg/kg/日を 14 日間持続皮下投与したとき、投与開始後 10 時間で背側縫線核における 5-HT 神経発火の抑制が認められたが、発火頻度は投与開始後 24 時間で回復した。一方で、fluoxetine 10 mg/kg/日を 21 日間持続皮下投与したとき、投与開始 7 日目まで神経発火が减弱し、発火頻度は投与開始後 14 日の時点で回復した。なお、これらのラット背側縫線核における本薬の単回静脈内投与による 5-HT 神経の発火頻度の用量依存的な減少は 5-HT₃ 受容体アゴニストである SR57227 の併用により抑制され、本薬持続投与による 5-HT 神経の発火頻度の回復は SR57227 の併用により遅延した。

本薬 5 mg/kg/日を 3 日間持続皮下投与したとき、5-HT_{1A} 受容体アゴニストである flesinoxan への応答の低下が認められ、細胞体樹状突起の 5-HT_{1A} 受容体の脱感作が示唆された。

3.1.4.5 行動薬理学的評価（抗うつ作用）

3.1.4.5.1 尾懸垂試験（CTD 4.2.1.1-56、参考 CTD 4.2.1.1-57）

BALB/cCr マウスに本薬（1.0～15.7 mg/kg）を単回皮下投与し、投与後 30 分より 6 分間の尾懸垂下での無動時間を測定した結果、15.7 mg/kg 群で無動時間の短縮が認められた。

3.1.4.5.2 強制水泳試験（参考 CTD 4.2.1.1-58）

NIH-Swiss マウスに本薬（3.9～15.8 mg/kg）を単回皮下投与し、投与後 30 分より 6 分間の無動時間及び水泳時間を測定した結果、15.8 mg/kg 群で無動時間の短縮及び水泳時間の増加が認められた。

3.1.4.5.3 慢性軽度ストレスモデルのスクロース摂取量低下に対する回復性（参考 CTD 4.2.1.1-62）

2週間ストレス²⁾を与えた Wistar ラットに、本薬 5 及び 10 mg/kg/日、又はイミプラミン 10 mg/kg/日を 5 週間腹腔内投与し、ストレスによるスクロース溶液摂取量の減少に対する回復性を検討した。その結果、本薬投与によりスクロース溶液の摂取量低下に回復は認められなかったが、イミプラミン投与によりスクロース溶液の摂取量低下が回復した。

3.1.4.5.4 新規性誘発摂食抑制試験並びに海馬歯状回の細胞増殖、成熟、生存に与える影響 (参考 CTD 4.2.1.1-55)

129SvEvTac マウスに本薬 5 及び 20 mg/kg/日を 21 日間経口投与し、新規環境下での摂食行動開始までの時間 (摂食潜時) を測定した結果、本薬 5 mg/kg/日群で摂食潜時の短縮が認められた。

新規性誘発摂食抑制試験終了後の 129SvEvTac マウスに BrdU を投与し、細胞増殖を評価した結果、本薬 5 mg/kg/日群で海馬歯状回において BrdU 陽性細胞数の増加が認められた。また、別の 129SvEvTac マウスに BrdU を 3 日間投与後、本薬 5 及び 20 mg/kg/日を 21 日間経口投与し、新生ニューロン前駆細胞の生存率を評価した結果、ダブルコルチン陽性未熟型ニューロンに三次元構造の樹状分枝の増加が認められた。

なお、本薬 5 mg/kg/日群で摂食潜時の延長及び海馬歯状回における BrdU 陽性細胞数の増加が認められたのに対し、20 mg/kg/日では影響が認められなかった理由について、申請者は、低用量の本薬では 5-HT₃ 受容体アンタゴニスト作用及び SERT 阻害作用が主な作用であるが、用量の増加に伴い 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用による 5-HT 神経機能の低下 (3.1.4.4 参照) が影響を及ぼすためと考察している。その上で申請者は、当該所見はげっ歯類における本薬の血中半減期が約 4 時間 (4.1.1.1 参照) と短いため認められた所見と考えており、ヒトにおいては血中半減期が約 60 時間 (6.2.2 参照) であり、5-HT_{1A} 受容体の持続的な刺激により脱感作が起るため、ヒトへの外挿性は低いと考察している。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 本薬の各受容体に対する親和性及び阻害作用

各種受容体³⁾、イオンチャネル⁴⁾及びトランスポーター⁵⁾に対して、本薬の結合親和性を検討した結果、ヒトアドレナリン β_1 、 β_2 、及びヒトオピオイド δ 、 μ 受容体並びにラット Na⁺チャネル (site2) に対する本薬の Ki 値は、46.2、385、520、210 及び 520 nmol/L であった。他の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対しては本薬 1000 nmol/L までの濃度範囲で作用を示さなかった (CTD 4.2.1.1-2、参考 CTD 4.2.1.1-5~4.2.1.1-6、参考 CTD 4.2.1.1-8、参考 CTD 4.2.1.1-11~4.2.1.1-14、参考 CTD 4.2.1.2-1)。

-
- 2) 「食餌及び水の制限」、「ケージの 45 度傾斜」、「間欠照明」、「ケージの汚れ」、「ペアでの収容」及び「軽度のストロボ光照射」処置を行った。
- 3) アセチルコリン受容体 (ニコチン性 ($\alpha_4\beta_2$ 、 α_7)、ムスカリン性 (M₁、M₂、M₃、M₄、M₅))、アドレナリン受容体 (α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 、 β_3)、アンジオテンシン II 受容体 (AT₁、AT₂)、エンドセリン受容体 (ET_A、ET_B)、オピオイド受容体 (δ 、 κ 、 μ 、ORL1)、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド受容体 (PAC1)、カルシトニン遺伝子関連ペプチド受容体、カンナビノイド受容体 (CB₁)、GABA 受容体 (非選択的、GABA_A)、ガラニン受容体 (GAL₁、GAL₂)、血管作動性腸管ペプチド受容体 (VPAC₁)、血小板由来増殖因子受容体、C-X-C ケモカイン受容体 (CXCR2)、C-C ケモカイン受容体 (CCR1)、コレシストキニン受容体 (CCK_A、CCK_B)、シグマ受容体、腫瘍壊死因子 α 受容体、5-HT 受容体 (5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₃、5-HT_{4e}、5-HT_{5A}、5-HT₆、5-HT₇)、ソマトスタチン受容体 (非選択的)、トロンボキサン A₂ 受容体、DA 受容体 (D₁、D₂、D₃、D_{4.4}、D₅)、ニューロキニン受容体 (NK₁、NK₂、NK₃)、ニューロテンシン受容体 (NT1)、ニューロペプチド受容体 (Y₁、Y₂)、バソプレシン受容体 (V_{1a})、ヒスタミン受容体 (H₁、H₂)、フェンサイクリジン受容体、ブラジキニン受容体 (B₂)、プロスタサイクリン受容体 (PGI₂)、プリン受容体 (アデノシン受容体 (A₁、A_{2A}、A₃)、P2X、P2Y)、ベンゾジアゼピン受容体 (中枢、末梢)、ボンベシン受容体 (非選択的)、メラトニン受容体 (MT₁)、メラノコルチン受容体 (MC₄)、ソマトスタチン受容体 (非選択的)
- 4) Cl⁻チャネル、K⁺チャネル (カルシウム依存型、電位依存性)、Ca²⁺チャネル (L 型 (ベラパミル結合部位))、Na⁺チャネル (1 型、2 型)
- 5) SERT、DAT 及び NAT

ヒトアドレナリン β_1 及び β_2 受容体を発現させた細胞を用い、各受容体に対する本薬の作用活性⁶⁾を検討した結果、それぞれ IC_{50} 値は 840、1100 nmol/L であった。また、 Na^+ チャネルに対する IC_{50} 値は 1000 nmol/L であった（参考 CTD 4.2.1.1-15～4.2.1.1-16、参考 CTD 4.2.1.1-25、参考 CTD 4.2.1.2-2）。

3.2.2 行動薬理学的評価（抗不安作用）

3.2.2.1 社会性相互作用試験（参考 CTD 4.2.1.1-60）

SD ラットに本薬（0.25～1 mg/kg）を経口投与し、動物 2 例を対にしたときの社会的行動時間を測定した結果、0.25 mg/kg 群及び 0.5 mg/kg 群で自発運動の増加、1 mg/kg 群で社会的行動時間の延長が認められた。

3.2.2.2 恐怖条件付け誘発発声試験（参考 CTD 4.2.1.1-63）

電気刺激を与えた SD ラットに、刺激を与えた翌日に本薬（1.9～7.9 mg/kg）を皮下投与し、電気刺激のない条件下で 5 分間放置した際の 20 kHz 付近の超音波発声を発した累積時間を測定した。その結果、3.9 mg/kg 以上で超音波発声が用量依存的に抑制された。

3.2.3 行動薬理学的評価（記憶及び学習）

3.2.3.1 文脈的恐怖条件付け試験（参考 CTD 4.2.1.1-64）

SD ラットに訓練箱内での電気刺激による恐怖獲得を行う 60 分前に本薬（1～10 mg/kg）を皮下投与、又は、恐怖獲得直後に本薬（5～20 mg/kg）を皮下投与したとき、それぞれ 10 mg/kg 又は 5 mg/kg で恐怖獲得の 24 時間後に訓練箱内に再び置いたときのすくみ反応時間が延長した。

3.2.3.2 新奇物体認識試験（参考 CTD 4.2.1.1-65）

SD ラットに本薬（2.5～10 mg/kg）を皮下投与し、新奇物体及び馴染んでいる物体への探索時間を比較した結果、10 mg/kg 群において馴染んでいる物体の探索時間に対し新奇物体の探索時間の増加が認められた。

3.2.3.3 5-HT 欠乏モデルにおける認知機能障害に対する改善作用（参考 CTD 4.2.1.1-66）

5-HT 合成の律速酵素であるトリプトファンヒドロキシラーゼの不可逆的阻害薬である PCPA を投与した 5-HT 欠乏 Long Evans ラットに、本薬（0.0001～10 mg/kg）を単回皮下投与し、PCPA 誘発性の記憶障害に対する作用を検討した結果、新奇物体認識試験において本薬 0.1 mg/kg 以上の群で新奇物体に対する探索時間の割合の増加、及び Y-迷路自発的交替行動試験⁷⁾において本薬 3 mg/kg 以上の群で自発的交替行動率の改善が認められた。

3.2.4 鎮痛作用

ホルマリン注射により疼痛を誘発したマウス⁸⁾に本薬（1.5～20 mg/kg）を単回皮下投与したとき、本薬 5 mg/kg 以上で、第 2 の相における疼痛反応の短縮が認められた（参考 CTD 4.2.1.2-4）。

慢性圧迫性神経損傷による神経因性疼痛モデルとして坐骨神経にゆるい結紮を施した SD ラットに本薬（2.5～10 mg/kg）又はモルヒネ 10 mg/kg を単回皮下投与したとき、本薬 10 mg/kg 投与により温熱刺激に対する逃避潜時の延長が認められた。一方、モルヒネ投与により機械的異痛に対する足引き込み閾値、及び温熱刺激に対する逃避潜時の延長が認められた（参考 CTD 4.2.1.2-5）。

6) cAMP 生成を指標として評価した。

7) Y-迷路の中央にマウスを置き、連続した 3 回の各通路への侵入（尻尾を除く全身が通路に入った状態）を自発的交替行動として 6 分間における自発的交替行動を記録した。

8) ホルマリン注射による刺激は、傷害を受けた足をなめるのに費やす時間として定量される特徴的な二相性の行動応答を誘起する。マウスの左後肢にホルマリン（4.5%、20 μ L）を皮内注射した第 1 の相（およそ 0～10 分）は直接的な化学刺激及び痛覚を表し、第 2 の相（およそ 20～30 分）は神経障害に起因する疼痛を表すと考えられる。

後肢へのカラゲニン注射による炎症性疼痛を誘発した SD ラットに本薬 (2.5~10 mg/kg) 又はモルヒネ 10 mg/kg を単回皮下投与したとき、本薬群では機械的異痛又は温熱刺激に対する鎮痛様作用は認められなかった。一方で、モルヒネの投与により機械的異痛に対する足引き込み閾値、及び温熱刺激に対する逃避潜時の延長が認められた (参考 CTD 4.2.1.2-6)。

3.2.5 性行動への影響 (参考 CTD 4.2.1.2-7)

性的体験をした雄性 Long Evans ラットに本薬 2.5 若しくは 10 mg/kg を経口投与、又は fluoxetine 10 mg/kg を腹腔内投与により 1 日 2 回 24 日間反復投与したとき、本薬投与により脳内 SERT 占有率は 70%を示し、性的欲求行動及び完了行動への影響は認められなかったが、fluoxetine 投与により脳内 SERT 占有率は 98%を示し、射精前の挿入回数、射精回数等の性行動を顕著に抑制した。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は表 8~10 のとおりであった。中枢神経系について、イヌにおいて影響が認められた曝露量 (C_{max} 47.5 ng/mL) は、臨床最高用量における本薬の曝露量 (C_{max} 33.03 ng/mL)⁹⁾と比較して 1.4 倍であった。心血管系について、イヌにおいて影響が認められた曝露量 (C_{max} 154 ng/mL) は臨床最高用量における本薬の曝露量 (C_{max} 33.03 ng/mL) の 4.7 倍であった。呼吸系について、ラット及びイヌにおいて影響が認められた曝露量 (ラット: C_{max} 553 ng/mL、イヌ: C_{max} 66 ng/mL) は臨床最高用量における本薬の曝露量 (C_{max} 33.03 ng/mL) の 16.7 倍 (ラット) 及び 2.0 倍 (イヌ) であった。

表 8 安全性薬理試験 (中枢神経系に対する作用) の概略

試験系	評価項目	投与経路	用量 (mg/kg)	所見	CTD
ラット (SD)	行動観察 (Irwin 法)	経口	10、20、40	影響なし	4.2.1.3-1
ラット (SD)	行動観察 (自発運動量、握力、協調運動 (rotarod))	経口	1、3、10、20、40	影響なし	4.2.1.3-2
イヌ (ビーグル)	行動観察	静脈内	0.75、1.5、3	≥0.75: 鎮静 ≥1.5: 腹痛様症状、異常発声	4.2.1.3-6

9) 日本人又は外国人健康成人を対象に本剤を反復投与した第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: CPH-001 試験、CTD 5.3.1.2-1: CPH-002 試験、参考 CTD 5.3.3.1-3: 10467 試験、13119A 試験、参考 CTD 5.3.3.3-2: 111 試験、参考 CTD 5.3.3.4-2: 117 試験、参考 CTD 5.3.3.4-4: 11826A 試験、参考 CTD 5.3.3.4-8: 113 試験、参考 CTD 5.3.3.4-10: 116 試験、参考 CTD 5.3.4.1-1: 104 試験、参考 CTD 5.3.4.1-3: 10985 試験及び参考 CTD 5.3.4.1-4: 12260A 試験) の併合解析における本剤 20 mg/日を反復経口投与したときの C_{max} (33.03 ng/mL) 及び AUC_{0-24h} (646 ng·h/mL)

表9 安全性薬理試験（心血管系及び呼吸系に対する作用）の概略

試験系	評価項目	投与経路	用量 (mg/kg) 又は処置濃度	主な所見	CTD
hERG チャンネル	電流阻害作用	—	10~100000 nmol/L	IC ₅₀ : 3300 nmol/L	参考 4.2.1.3-3
ヒト心筋 SCN5A チャンネル	電流阻害作用	—	10~100000 nmol/L	IC ₅₀ : 930 nmol/L	参考 4.2.1.3-4
ラット摘出右心房	心房収縮力への影響、イソプレナリンに対する反応の修飾作用	—	10~3000 nmol/L	心拍数への影響なし ^{a)}	参考 4.2.1.3-9
モルモット摘出気管輪	気管輪の収縮 (β ₂ 受容体アゴニスト作用)	—	10~10000 nmol/L	<2000: 影響なし ^{b)}	参考 4.2.1.3-10
麻酔下ウサギ (NZW)	心電図、心拍数、動脈圧、左心室内圧、	静脈内	0.6、2、6、10	10: 心拍数の増加、左心室内圧×心拍数の増加	参考 4.2.1.3-7
麻酔下モルモット (Hartley)	心拍数、動脈圧、気道抵抗、動肺コンプライアンス	静脈内	5、10、20	≥5: 平均血圧の低下、気道抵抗の減少 ≥10: 心拍数の減少	参考 4.2.1.3-11
ラット (Wistar)	全身プレスチモグラフィ	経口	10、20、40	40: 最大呼気流量の低下	4.2.1.3-12
イヌ (ビーグル)	心電図、心拍数、動脈圧、動脈血 pH・pO ₂ ・pCO ₂ 、ヘモグロビン飽和度、呼吸数	静脈内	1、3、6	1≥: 動脈血 pH・pO ₂ ・ヘモグロビン飽和度の低下、動脈血 pCO ₂ の上昇 ≥3: T 波形 (振幅及び極性) の変化 6: 心拍数の増加、拡張期・収縮期血圧の上昇、浅呼吸及び呼吸数の増加	参考 4.2.1.3-5
イヌ (ビーグル)	心電図、心拍数、動脈圧、動脈血 pH・pO ₂ ・pCO ₂ 、ヘモグロビン飽和度、呼吸数	静脈内	0.75、1.5、3	3: 動脈血 pH の低下	4.2.1.3-6
麻酔下イヌ (ビーグル)	心電図、心拍数、動脈圧・血流、左心室内圧、動脈血 pH・pO ₂ ・pCO ₂ 、ヘモグロビン飽和度	静脈内	負荷量/維持量 ^{c)} 0.94/0.08、 0.94/0.15、1.88/0.31	≥0.94/0.08: PR 間隔の延長、動脈圧の低下	参考 4.2.1.3-8
イヌ (ビーグル)	(反復投与毒性試験) 心電図、心拍数、動脈圧	経口	3.75、7.5、15 mg/kg/日、4 週間	7.5: QT 間隔の短縮 ≥7.5: PR 間隔の延長 15: QT 間隔の延長、心拍数の低下	4.2.3.2-11
イヌ (ビーグル)	(反復投与毒性試験) 心電図、心拍数、動脈圧	経口	3.75、5、7.5 mg/kg/日、13 又は 52 週間	影響なし	4.2.3.2-12、 15

a) 試験溶液中では酸素のパブリングにより本薬 80%以上が分解された可能性が示唆されている。また、イソプレナリンの用量-反応曲線を修飾する可能性が示唆されている。

b) 試験溶液中では酸素のパブリングにより本薬 80%以上が分解された可能性が示唆されている。

c) 20 分後の負荷投与後、維持投与を 40 分行った。

表10 安全性薬理試験（腎泌尿器系及び胃腸管系に対する作用）の概略

試験系	評価項目	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	CTD
ラット ^{a)} (Wistar)	体重、尿量、尿パラメータ (pH、Na、K、Cl、浸透圧、アルブミン、赤血球数、NAG、血漿クレアチニン)	経口	20、40 (1日2回、5日間)	40: 尿量減少 (雄)、尿 Na の増加 (雄)、尿 Cl の減少 (雄)、浸透圧・アルブミン濃度の増加 (雄)、尿中 Cl の増加 (雌)	4.2.1.3-13
ラット (Wistar)	胃重量、胃内容物重量、活性炭輸送能	経口	20、40、100	100: 胃内容物の増加	参考 4.2.1.3-14

a) 試験 5 日目の本薬投与前に生理食塩水を経口負荷 (20mL/kg)

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、本薬と他の抗うつ薬等の薬理的プロファイルの差異を踏まえ、本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬及び抗うつ薬等の既存薬における各受容体及びトランスポーターに対する結合親和性（表 11）¹⁰⁾を踏まえると、本薬は複数の 5-HT 受容体サブタイプへの直接作用及び SERT 阻害作用の両方を有する抗うつ薬であることを説明した。また、結合親和性及び機能活性に関する検討（3.1.1 及び 3.1.2 参照）、並びに本剤の臨床用量である 10 及び 20 mg/日を反復経口投与したときの血漿中薬物濃度（C_{max}）がそれぞれ 60.0 及び 110.7 nmol/L¹¹⁾であることから、本薬は 5-HT₃ 受容体（K_i 値：3.7 nmol/L）、5-HT_{1A} 受容体（K_i 値：15 nmol/L）及び SERT（K_i 値：1.06 nmol/L）に主に作用することで抗うつ作用を示すと考えることを説明した。

表 11 各受容体及びトランスポーターに対する結合親和性（K_i 値（nmol/L））

	受容体								トランスポーター		
	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-HT _{2C}	5-HT ₃	5-HT ₇	α ₂	H ₁	SERT	NAT	DAT
本薬	15	33	54.2	—	3.7	19.2	>1000	>1000	1.06	113	>1000
エスシタロプラム	>10000	>10000	—	2531	—	—	>10000	1970	1.1	7841	>10000
fluoxetine	>10000 ^{a)}	—	—	398	—	—	>10000	5400	0.9	777	3764
デュロキセチン	5000	3959	>3000	916	—	2261	1000	2300	0.8	7.5	240
ミルタザピン	3334	3534	955	40	170	265	20	1.6	>10000	1640	>10000
オンダンセトロン	>10000 ^{b)}	3700 ^{b)}	>10000 ^{b)}	5000 ^{b)}	4 ^{d)}	>1000 ^{e)}	3700	>10000	—	—	—
タンドスピロン	27 ^{e)}	>100000 ^{e)}	>100000 ^{e)}	—	—	—	1900	—	>100000 ^{e)}	—	—

—：ヒト型受容体又はヒト型トランスポーターを用いた検討結果は不明

a) ヒト脳ホモジネート、b) ラット大脳皮質膜画分、c) ラット脳ホモジネート、d) ラット細胞、e) ラット型受容体発現細胞

機構は、本薬の作用機序を踏まえて想定される有効性及び安全性プロファイルについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本薬は SSRI であるエスシタロプラム投与時に比べて高い 5-HT 遊離作用を示すこと（Eur Neuropsychopharmacol 2013; 23: 133-45）に加え、5-HT₃ 受容体アンタゴニスト作用及び 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用により NA 及び DA 等の神経伝達物質の遊離を促進することが示されている（3.1.4.3 参照）。
- 臨床 PET 研究による SSRI 及び SNRI の SERT 占有率の測定から、SERT 阻害作用による抗うつ作用は、80%の占有率が必要と考えられている（Eur Neuropsychopharmacol 2013; 23: 133-45、Psychopharmacology 2006; 185: 395-9）が、本剤の国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: CCT-004 試験）において抗うつ効果を示した本剤 10 mg の用量では 80%よりも低い約 63%の SERT 受容体占有率であったことから、SERT 阻害作用に加え 5-HT₃ 受容体アンタゴニスト作用と 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用が協調することで抗うつ作用を発揮すると考えられる。
- 5-HT_{1A} 受容体アゴニストである buspirone はうつ病患者における SSRI 服用時の性機能障害を抑制することが報告されている（J Clin Psychopharmacol 1999; 19: 268-71）。また、5-HT₃ 受容体アンタゴニストであるオンダンセトロンはうつ病患者が呈する症状に関連する作用として、マウスにおける抗

10) Eur J Pharmacol 2007; 576: 55-60、Encephale 2002; 28: 350-5、Psychopharmacology (Berl) 1994; 114: 559-65、Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004; 370: 114-23、J Pharmacol Exp Ther 1997; 283: 1305-22、Eur J Pharmacol 2013; 700: 147-51、Neuropsychopharmacology 2001; 25: 871-80、Bioorg Med Chem 2006; 14: 4526-34、J Pharm Pharmacol 1988; 40: 668、J Pharmacol Exp Ther 1993; 267: 961-70、J Med Chem 1993; 36: 3693-9、J Biol Chem 1993; 268: 18200-4、Biogenic Amines 2004; 18: 319-28、Biol Psychiatry 1990; 28: 99-109、Synapse 2000; 35: 79-95、Neuropharmacology 1994; 33: 275-317、Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1988; 337: 595-601

11) 8)の併合解析における本剤 10 及び 20 mg/日を反復経口投与したときの C_{max} はそれぞれ 17.92 及び 33.03 ng/mL であることから分子量 298.45（ボルチオキセチンとして）を用いて算出した。

不安様作用 (Eur J Pharmacol 2014; 744: 59-66)、及び老齡サルにおける認知機能改善作用 (Neurobiol Aging 1997; 18: 21-8) を示すことが報告されている。表 11 のとおり、本薬は 5-HT₃ 受容体アンタゴニスト作用及び 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用を有することから、同様の作用を示す可能性がある。

- 本薬の直接的な作用である各 5-HT 受容体及び SERT への薬理作用に伴い起こりうる有害事象として、消化器症状、中枢神経系、性機能障害及び出血に関連する有害事象が発現する可能性がある。また、機序は不明であるが、SERT 阻害作用を有する SSRI で報告されている SIADH・低 Na 血症及び新生児遷延性肺高血圧に関連する有害事象を示す可能性がある。
- 5-HT₃ 受容体アンタゴニスト作用及び 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用により生じる脳内 5-HT、NA、DA 等の遊離促進に伴う有害事象として、中枢神経系、性機能障害及び出血に関連する有害事象が発現する可能性がある。また、SIADH・低 Na 血症及び新生児遷延性肺高血圧に関連する有害事象を示す可能性がある。

機構は、本剤の薬理学的特性については現在得られている知見をもとに適切な考察がなされていると考えるが、本剤の薬理学的なプロファイルが臨床的な有効性及び安全性に与える影響については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、ウサギ、イヌ等における吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。

生体試料中未変化体及び代謝物濃度は、LC-MS/MS (定量下限: 0.0800 ng/mL (未変化体)、0.200 ng/mL (Lu AA34443)) を用いて測定された。また、¹⁴C 標識体 (本薬) を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定された (定量下限: バックグラウンドの 2 倍)。

なお、特に記載のない限り、本薬の量はボルチオキセチンの量で、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値又は平均値±標準偏差で示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 ラット単回投与試験

雄性ラット (3 例/群) に本薬を非絶食下で 2、6 若しくは 20 mg/kg を単回経口投与、又は 0.5、1.5 若しくは 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった (CTD 4.2.2.2-1)。

表 12 雄性ラットに本薬を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	用量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
静脈内	0.5	/	/	3.2 ± 0.6	48.5 ± 8.1
	1.5			3.4 ± 0.2	172 ± 15
	5			3.1 ± 0.1	593 ± 135
経口	2	3.47 ± 1.31	2.0	3.7 ± 0.5	21.6 ± 6.4
	6	7.98 ± 3.58	0.5	4.0 ± 0.4	68.5 ± 11.6
	20	46.1 ± 4.1	2.0	3.8 ± 0.7	381 ± 27

平均値±標準偏差、評価例数: 3 例/群

a) 中央値

4.1.1.2 イヌ単回投与試験

雄性イヌ (4 例/群) に本薬を絶食下で 0.25、0.75 若しくは 2.5 mg/kg を単回経口投与、又は 0.125、0.375 若しくは 1.25 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった (CTD 4.2.2.2-2)。

表 13 雄性イヌに本薬を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	用量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
静脈内	0.125	/	/	5.0 ± 0.5	32.7 ± 10.1
	0.375			5.1 ± 0.8	93.5 ± 24.2
	1.25			5.5 ± 0.8	353 ± 95
経口	0.25	1.88 ± 0.38	3.0	5.9 ± 0.4	22.5 ± 4.8
	0.75	6.37 ± 1.80	2.0	6.0 ± 0.5	72.6 ± 22.5
	2.5	29.3 ± 10.1	3.0	6.1 ± 0.6	348 ± 110

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 4 例/群

a) 中央値

4.1.2 反復投与試験

マウス、ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験並びにウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、トキシコキネティクスが検討された。各試験における薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった (CTD 4.2.3.2-5、CTD 4.2.3.2-8、CTD 4.2.3.5.2-7、CTD 4.2.3.2-11)。

表 14 本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

動物種	測定時点	用量 (mg/kg/日)	性別 (例数)	未変化体			代謝物 (Lu AA34443)			CTD		
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)			
マウス	投与 1 日目	12.5	雄 (3 例/時点)	606	1	2990	78	1	199 ^{b)}	4.2.3.2-5		
		25	雄 (3 例/時点)	1100	2	5032	901	2	1568 ^{b)}			
		50	雌 (3 例/時点)	1040	1	7235	1342	1	2731 ^{b)}			
			雄 (3 例/時点)	1265	1	8391	933	1	2018 ^{b)}			
		150	雌 (3 例/時点)	1118	8	16178	1074	1	3480 ^{b)}			
	200	雌 (3 例/時点)	1416	4	24770	1204	1	6012 ^{b)}				
	投与 13 週目	12.5	雄 (3 例/時点)	815	1	3623	76	1	189 ^{b)}			
		25	雄 (3 例/時点)	999	2	6373	162	1	331 ^{b)}			
		50	雌 (3 例/時点)	762	4	6371	665	1	1537 ^{b)}			
			雄 (3 例/時点)	1451	8	12695	1091	1	1668 ^{b)}			
150		雌 (3 例/時点)	1071	1	10771	951	1	4943 ^{b)}				
200	雌 (3 例/時点)	1185	2	13109	1415	1	6351 ^{b)}					
ラット	投与 1 日目	20	雌 (3 例/時点)	47	1	225	/					
			雄 (3 例/時点)	49	1	284						
		40	雌 (3 例/時点)	171	1	573						
			雄 (3 例/時点)	105	1	424						
		80	雌 (3 例/時点)	391	1	1599						
	雄 (3 例/時点)		363	1	1268							
	投与 13 週目	20	雌 (3 例/時点)	151	1	1061				881	1	4575
			雄 (3 例/時点)	146	1	839				1397	1	8749
		40	雌 (3 例/時点)	481	1	3056				1551	1	10999
			雄 (3 例/時点)	392	12	3112				2219	12	19105
80		雌 (3 例/時点)	852	12	9836	2017	12	19932 ^{c)}				
	雄 (3 例/時点)	908	14	11436	3484	12	44025					
妊娠ウサギ	投与 13 日目	10	雌 (3 例)	20 ± 10	2	153 ± 77	/					
		20	雌 (3 例)	138 ± 18	2	788 ± 84						
		30	雌 (3 例)	190 ± 230	2	1275 ± 1580						
イヌ	投与 1 日目	3.75	雌 (4 例)	83 ± 57	3	594 ± 384	336 ± 61	2	2262 ± 293	4.2.3.2-15		
			雄 (4 例)	183 ± 125	2	1027 ± 562	324 ± 46	2	2580 ± 249			
		5	雌 (4 例)	210 ± 54	2	1411 ± 360	594 ± 154	2	4360 ± 1187			
			雄 (4 例)	184 ± 75	2	1326 ± 605	443 ± 54	2	3921 ± 1089			
		7.5	雌 (6 例)	303 ± 148	2	2361 ± 1229	657 ± 82	2	6007 ± 964			
			雄 (6 例)	374 ± 143	2	2422 ± 979	736 ± 161	2	6045 ± 1390			
	投与 52 週目	3.75	雌 (4 例)	107 ± 64	2	900 ± 572	NC	NC	NC			
			雄 (4 例)	140 ± 47	2	1339 ± 442	NC	NC	NC			
		5	雌 (4 例)	238 ± 86	2	2129 ± 890	NC	NC	NC			
			雄 (4 例)	215 ± 84	2	2387 ± 993	NC	NC	NC			
		7.5	雌 (6 例)	317 ± 157	2	3583 ± 2218	NC	NC	NC			
			雄 (6 例)	332 ± 118	3	3377 ± 1252	989 ± 268	2	9706 ± 1909			

平均値又は平均値±標準偏差

a) 中央値、b) AUC_{0-8h}、c) AUC_{0-16h}

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

雄性白色ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 20 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は血漿中並びに膀胱、ハーダー腺及び精巣以外のほとんどの組織で投与 2 時間後に最高値に達し、膀胱、ハーダー腺及び精巣では投与 8 時間後に最高値に達した。投与 2 時間後では肝臓、肺、腸壁、腎臓及び副腎において血漿中放射能濃度 (1.93 μg eq/mL) を大きく上回る放射能濃度 (12.0~41.0 μg eq/g) が認められたが、投与 24 時間後にはすべての組織で放射能濃度が低下し、顕著な残留性を示す組織は認められなかった (CTD 4.2.2.3-1)。

雄性白色又は有色ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 20 mg/kg を単回経口投与したとき、有色ラットでは眼球血管膜及び皮膚 (有色) の放射能濃度が投与 8 時間後に最大となり、投与 504 時間後にも放射能が検

出された。申請者は、白色ラットを用いた検討では眼球及び皮膚において顕著な放射能濃度が認められなかったことから、本薬及びその代謝物はメラニン親和性を有することを説明している(CTD 4.2.2.3-2)。

4.2.2 タンパク結合及び血球中への移行

マウス、ラット(SD)、ラット(Han Wistar系)、ウサギ、イヌ、サル及びミニブタの血漿に¹⁴C標識体(本薬)10~12000 ng/mLを添加し、平衡透析法により未変化体の血漿タンパク結合率を検討したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ99.8±0.104%、99.1±0.504%、99.2±0.519%、99.1±0.487%、99.2±0.498%、99.0±0.655%及び98.3±0.843%であった(CTD 4.2.2.3-3)。

マウス、ラット(SD)、ラット(Han Wistar系)、ウサギ及びイヌの血漿にLu AA34443(カルボン酸体)5~4500 ng/mLを添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率を検討したとき、それぞれ65.7±1.58%、62.9±1.63%、64.8±1.25%、71.4±1.39%及び67.5±3.73%であった(CTD 4.2.2.3-4)。

ラット及びイヌの血液に¹⁴C標識体(本薬)10~1000 ng/mLを添加しとき、放射能の血球移行率はそれぞれ65.9~66.9%及び74.4~75.5%であった(CTD 4.2.2.3-6)。

4.2.3 胎盤通過性(CTD 4.2.2.3-8)

妊娠19日目のラットに¹⁴C標識体(本薬)40 mg/kgを単回経口投与したとき、胎盤及び胎児への放射能の分布が認められ、母動物血中、胎盤、胎児血中、胎児骨髄、胎児心臓及び胎児肝臓における投与2時間後での放射能濃度は、それぞれ4.8、7.2、0.9、6.8、6.2及び4.8 µg eq./gであった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝

マウス、ラット、イヌ及びサルの肝ミクロソームに本薬10 µmol/Lを添加し、NADPH存在下37°Cで60分間インキュベートしたとき、主な代謝物としてLu AA34994(ヒドロキシ中間体)及びLu AE22404(*N*-ヒドロキシ中間体)の生成が認められた。また、その他の代謝物として、Lu AA34443(カルボン酸体)、Lu AA39835(ヒドロキシ体)及びLu AA25790(スルホキシド体)等の生成が認められた(CTD 4.2.2.4-12)。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びミニブタの凍結肝細胞に¹⁴C標識体(本薬)20.4 µmol/Lを添加し、37°Cで3時間インキュベートしたとき、サルを除き主な代謝物としてLu AA34443(カルボン酸体)の生成が認められた。また、サルでは主な代謝物としてLu AA34994(ヒドロキシ中間体)が認められた。また、その他の代謝物として、Lu AA39835(ヒドロキシ体)及びLu AA25790(スルホキシド体)等の生成が認められた(参考CTD 4.2.2.4-13)。

4.3.2 *In vivo* 代謝

雌雄マウスに¹⁴C標識体(本薬)100 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中では主に未変化体及びLu AA34443(カルボン酸体)が認められた。また、尿中では主にLu AA34443(カルボン酸体)が認められたが、未変化体は認められなかった。糞中では主に未変化体及びLu AA34443(カルボン酸体)及びLu AA39835(ヒドロキシ体)が認められた(CTD 4.2.2.4-1、CTD 4.2.2.4-2)。

雌雄ラットに¹⁴C標識体(本薬)40 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中では主にLu AA34443(カルボン酸体)が認められた。また、尿中では主にLu AA34443(カルボン酸体)が認められたが、未変化体は認められなかった。糞中では主にLu AA34443(カルボン酸体)、Lu AA39835(ヒドロキシ体)及び未変化体が認められた。また、胆汁中には主にM4(Lu AA25790(スルホキシド体)及びM4(b)(Lu AA34443(カルボン酸体)のアシルグルクロン酸抱合体)の両方又は一方)、Lu AA34443(カルボン酸

体)及びLu AA39835 (ヒドロキシ体)が認められたが、未変化体は認められなかった(CTD 4.2.2.4-1、CTD 4.2.2.4-3)。

雌雄イヌに¹⁴C標識体(本薬)7.5 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中ではLu AA34443(カルボン酸体)、M4(b)(Lu AA34443(カルボン酸体)のアシルグルクロン酸抱合体)及び未変化体が認められた。また、尿中では主にLu AA34443(カルボン酸体)が認められたが、未変化体はわずかであった。糞中では主にLu AA34443(カルボン酸体)、未変化体及びLu AA39835(ヒドロキシ体)が認められた(CTD 4.2.2.4-1、CTD 4.2.2.4-4)。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

雌雄マウスに¹⁴C標識体(本薬)100 mg/kgを単回経口投与したとき、投与168時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ12.5~14.7%及び83.0~85.3%が排泄された(CTD 4.2.2.3-7)。

雌雄ラットに¹⁴C標識体(本薬)40 mg/kgを単回経口投与したとき、投与168時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ27.8~38.2%及び63.3~75.3%が排泄された(CTD 4.2.2.3-8)。

雌雄イヌに¹⁴C標識体(本薬)7.5 mg/kgを単回経口投与したとき、投与336時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ27.5~38.1%及び52.1~65.0%が排泄された(CTD 4.2.2.3-9)。

胆管カニューレを施した雄性ラットに¹⁴C標識体(本薬)40 mg/kgを単回経口投与したとき、投与48時間後までに胆汁中、尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ45.7、43.0及び6.0%が排泄された。また、胆管カニューレを施した雄性ラットに¹⁴C標識体(本薬)40 mg/kgを単回十二指腸投与し投与24時間後までに採取した胆汁を別の雄性ラットの十二指腸内へ投与したとき、投与24時間後までに投与放射能の32.6%及び11.8%が胆汁中及び尿中に排泄されたことから、未変化体及び代謝物は腸肝循環することが示唆された(CTD 4.2.2.5-1、CTD 4.2.2.5-2)。

4.4.2 乳汁排泄(CTD 4.2.2.3-8)

授乳中ラットに¹⁴C標識体(本薬)40 mg/kgを単回経口投与したとき、血液中放射能濃度は投与2時間後に C_{max} (2.31 µg eq./mL)に達し、乳汁中放射能は投与6時間後に C_{max} (2.69 µg eq./mL)に達した。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の組織蓄積性とヒトにおける安全性について

機構は、有色ラットを用いた本薬の組織分布の検討においてメラニン親和性が認められていることから、本剤がメラニン含有組織である眼及び皮膚に蓄積し安全性に影響を及ぼす可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、メラニン含有組織である有色ラットの眼及び皮膚において本薬の蓄積が認められたが、以下に示す理由から、本剤による眼及び皮膚の各組織に対し、臨床的に問題となる安全性上の懸念はないと考えることを説明した。

- 白色ラットを用いた4週間、13週間及び26週間反復投与毒性試験では一般状態観察、眼科学的検査及び病理組織学的検査において眼及び皮膚への影響は認められなかったこと
- 有色イヌを用いた4週間、13週間及び52週間反復投与毒性試験では皮膚への影響は認められない一方で、眼に関連した所見として52週間反復投与毒性試験の3.75 mg/kg/日を除くすべての試験の本薬投与群の全例で散瞳が認められたが、散瞳の所見は投与初期から認められ、投薬期間の

延長に伴う発現頻度の増加及び程度の悪化は認められていないことから、本薬の眼への蓄積性への関連性は低いと考えられること

- 日本人を対象とした短期投与試験¹²⁾の併合解析及び国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1: OCT-001 試験）における眼関連の有害事象¹³⁾の発現状況及び皮膚関連の有害事象¹⁴⁾の発現状況は表 15 のとおりであり、眼関連及び皮膚関連の有害事象のいずれにおいても発現割合がプラセボ群と本剤群で大きく異なることはなく、また重篤な有害事象も認められなかったこと

表 15 国内外短期投与試験併合解析及び国内長期投与試験における眼関連及び皮膚関連の有害事象の発現割合

	国内短期投与試験				OCT-001 試験
	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤群
評価例数	436	263	435	313	119 例
眼関連の有害事象	3 (0.7)	5 (1.9)	6 (1.4)	5 (1.6)	1 (0.8)
主な有害事象					
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.4)	0	2 (0.6)	1 (0.8)
霧視	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0
視力障害	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0
眼の異常感	0	1 (0.4)	0	0	0
調節障害	0	1 (0.4)	0	0	0
眼瞼痙攣	0	1 (0.4)	0	0	0
眼精疲労	0	0	1 (0.2)	0	0
高眼圧症	0	0	1 (0.2)	0	0
皮膚関連の有害事象	16 (3.7)	18 (6.8)	23 (5.3)	23 (7.3)	12 (10.1)
主な有害事象					
多汗症	2 (0.5)	5 (1.9)	4 (0.9)	3 (1.0)	1 (0.8)
そう痒症	2 (0.5)	3 (1.1)	3 (0.7)	6 (1.9)	1 (0.8)
発疹	2 (0.5)	3 (1.1)	3 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.8)
蕁麻疹	1 (0.2)	2 (0.8)	3 (0.7)	1 (0.3)	2 (1.7)
全身性そう痒症	0	0	2 (0.5)	4 (1.3)	0
寝汗	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.6)	1 (0.8)
湿疹	3 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0
接触皮膚炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.8)

発現例数（割合 (%)）

- 海外製造販売後安全性情報¹⁵⁾において、眼関連の有害事象の自発報告は白人、白人以外及び不明（以下同順）でそれぞれ 74、6 及び 352 件であり、重篤な副作用はそれぞれ 6、0 及び 32 件であった。また、皮膚関連の有害事象の自発報告はそれぞれ 250、46 及び 2049 件、重篤な副作用はそれぞれ 8、2 及び 92 件であり、有色人種等特定の患者集団において眼関連及び皮膚関連の有害事象の報告件数が多くなる又は重篤性が高くなる情報は得られていないこと

以上を踏まえ申請者は、本剤が眼及び皮膚の各組織に対し、臨床的に問題となる安全性上の懸念はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、及びその他の試験（免疫毒性評価、代謝物の毒性試験、皮膚感作性試験）の成績が提出

12) CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験、CTD 5.3.5.1-2: CCT-003 試験、CTD 5.3.5.1-3: CCT-004 試験

13) MedDRA SOC「眼障害」に含まれる事象

14) MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」及び HLGT「皮膚検査」に含まれる事象

15) 収集期間：2013 年 9 月 30 日～2018 年 9 月 29 日、累計推定曝露：4,275,393 人・年

された。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として 10% HP-β-CD と 4.4%ブドウ糖液の混合液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた単回経口投与毒性試験及び単回静脈内投与毒性試験が実施された (表 16)。本薬の概略の致死量は、経口投与時、マウス及びラットで 400 mg/kg (分割投与)、イヌで 25 mg/kg 超、静脈内投与時、マウス及びラットで 30 mg/kg、イヌで 4 mg/kg 超と判断されている。

表 16 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	300 ^{a)} 、400 ^{a)b)}	死亡：400 ^{b)} (雌 1/5 例) ≥300：接触過敏 400 ^{b)} ：痙攣、振戦、半眼、不安定歩行	400 ^{b)}	4.2.3.1-1
雌雄マウス (CD-1)	静脈内	20、30	30：痙攣	30 ^{c)}	4.2.3.1-2
雌雄ラット (Wistar Han)	経口	400 ^{a)b)} 、500 ^{a)} 、600 ^{a)b)}	死亡 ^{d)} ：400 ^{b)} (雄 1/5 例)、600 ^{b)} (雄 1/5 例、雌 2/5 例) ≥500：外的刺激に対する反応亢進、呼吸促進、鼻周囲の褐色汚染 600 ^{b)} ：流涎	400 ^{b)}	4.2.3.1-3
雌雄ラット (Wistar Han)	静脈内	20、30	死亡：30 (雄 1/5 例) ≥20：活動性低下 30：不規則呼吸、自発運動低下、歩行失調、腹臥位、努力性呼吸	30	4.2.3.1-4
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	10、15、25	急性毒性について、7日又は14日間反復投与毒性試験にて評価 ≥10：散瞳 ≥15：腹筋収縮、流涎、嘔吐 25：鎮静	> 25	参考 4.2.3.2-10
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	0.5 ^{e)} 、1 ^{e)} 、2 ^{e)f)} 、4 ^{e)f)}	急性毒性について、7日間反復投与毒性試験にて評価 ≥1：運動量低下 (雄) ≥2：散瞳、運動量低下 (雌)、運動量亢進、異常行動、異常歩行、尿失禁 (雌) 4：摂餌遅延、異常発声、尿失禁 (雄)、粘性尿、尿 K 増加 (雄)、尿 Na 増加 (雌)、尿中赤血球、尿中血液色素、腎皮質の尿細管好酸球物質を含む多発性微細空胞 (雄)	> 4	参考 4.2.3.7.7-3

a) 溶媒として 15% HP-β-CD が用いられた

b) 半量ずつ分割投与

c) 用量設定試験において 30 mg/kg 群の雄 1/2 例が死亡したに基づき判断された

d) 痙攣が発現したため安楽殺された

e) 30 分間持続投与

f) 2 mg/kg/日群は 7 日間の反復投与の後、7 日間の休薬期間を設定し、その後 4 mg/kg/日を 7 日間反復投与

5.2 反復投与毒性試験

マウス (4 及び 13 週)、ラット (4、13 及び 26 週) 及びイヌ (4、13 及び 52 週) を用いた反復投与毒性試験が実施された (表 17)。主な毒性所見として、マウス、ラット、イヌで中枢神経症状 (イヌでは痙攣を含む)、マウス及びラットにおける肝臓、胆嚢、腎臓における組織学的変化が認められた。なお、無毒性量における本薬の曝露量 (AUC_{0-24h}) はラット (26 週) で 1471 ng・h/mL (雄) 及び 1026 ng・h/mL (雌)、イヌ (52 週) で 3052 ng・h/mL (雄) 及び 3150 ng・h/mL (雌) であり、臨床最高用量 (1 日 1 回 20 mg) 投与時の曝露量 (AUC_{0-24h} : 646 ng・h/mL)⁹⁾と比較して、ラットで 2 倍、イヌで 5 倍であった。

表 17 反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (CD-1)	経口	4週間 (2回/日) →1回/日 ^{a)}	0 ^{b)} 、50、 100 (雄)、 150、250 →200 ^{c)} (雌)	死亡：100 (雄 1/12 例)、150 (雄 1/12 例)、250→200 (雌 1/12 例) ≥50：好中球数増加 (雄)、ALP 高値 (雄) ≥100：振戦、腹部膨満、肝臓の大理石様化・白色結節 (雄)・退色、胆嚢の固型粒状物・白色物質、胆嚢内の複屈折性結晶性物質沈着、肝細胞の多巣性壊死・炎症 (雄)、胆管周囲炎 (雄) ≥150：呼吸音異常 (雌)、肝臓の白色巣 (雄)・黄色化 (雌)、胆嚢の内容物貯留による膨満、腎臓重量の増加 (雌)、肝細胞空胞化、肝内胆管の結晶性物質沈着 (雄)、門脈炎症 (雄) 250→200：運動失調、痙攣、啼鳴 (いずれも雌)	50 ^{d)}	4.2.3.2-3
雌雄 マウス (CD-1)	経口	4週間 (1回/日)	0 ^{b)} 、50、 100 (雄)、 150、200 (雌)	≥50：P 低下 (雄)、アルブミン及び A/G 比の上昇 (雌) ≥100：肝臓の小葉構造明瞭化 (雄)、胆嚢の異常内容物 (雄)、炎症性細胞浸潤及び有糸分裂像の増加を伴う肝細胞壊死 (雄)、門脈周囲炎症細胞を伴う胆管過形成 (雄)、胆管周囲線維化 (雄) ≥150：ALP・ALT・AST 高値 (雄)、コレステロールの低下、Cl 増加 (雌)、P 低下 (雌)、肝臓の小葉構造明瞭化 (雌)、胆管内結晶性物質 (雄)、 200：摂餌量低下 (雌)、胆嚢の異常内容物 (雌)	50 (雄) 200 ^{d)} (雌)	4.2.3.2-4
雌雄 マウス (CD-1)	経口	13週間 (1回/日)	0 ^{b)} 、12.5 (雄)、 25 (雄)、 50、150 (雌)、 200 (雌)	≥12.5：P 低下 (雄)、トリグリセリドの増加 (雄) ≥25：体重増加量の増加 (雄) ≥50：コレステロールの低下、胆嚢の異常内容物 (雄)、胆嚢の結晶性物質 (雄) ≥150：自発運動亢進、胆嚢の異常内容物、胆嚢の結晶性物質、肝臓の胆管過形成、胆嚢周囲線維化及び門脈周囲炎症性細胞 (いずれも雌) 200：体重増加量の低下、ALP 高値、腎臓及び肝臓重量の増加、肝臓の限局性肝細胞壊死 (いずれも雌)	50 ^{e)}	4.2.3.2-5
雌雄 ラット (Wistar Han)	経口	4週間 (2回/日)	0、10、 20、40	≥10：流涎、舌下腺の腺房萎縮、顎下腺の腺条導管変性 ≥20：顎下腺の腺房脱顆粒 40：体重・体重増加量の増加 (雌)、副腎重量の増加 (雄)、副腎のびまん性皮質肥大 (雄)	20 BID ^{f)}	4.2.3.2-7
雌雄 ラット (Wistar Han)	経口	13週間 (2回/日) + 休薬12週間	0、10、 20、40	≥10：流涎、血漿タンパク増加 (雄)、プロトロンビン時間延長 (雄)、尿 pH 高値、肝臓重量の増加 (雄)、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大 (雄) ≥20：体重・体重増加量の増加 (雌)、Ca 増加 (雄)、ALP 高値、尿結晶 (針状又は塊状) (雄)、尿 Na・K・Cl 増加 (雄)、尿比重低下 (雄)、尿量増加 (雄) 40：血小板数低下 (雄)、プロトロンビン時間延長 (雌)、尿 Na・K 低下 (雌)、尿量低下 (雌)、肝臓重量の増加 (雌)、腎臓重量の増加、糸球体腎炎 (雄)、肝臓で小葉中心性肝細胞肥大 (雌)、小葉中間帯肝細胞空胞化及び胆管内結晶性物質 (雄) 回復性：あり	20 BID ^{g)} (雄) 40 BID ^{g)} (雌)	4.2.3.2-8
雌雄 ラット (Wistar Han)	経口	26週間 (2回/日) + 休薬12週間	0、10、 20、40	死亡：40 ^{h)} (雄 1/18 例) ≥10：流涎、尿 Na 低値 (雄) ≥20：体重増加量の増加 (雌)、ALP 高値 (雌)、Ca 増加 (雄)、K 増加 (雌)、Na 増加 (雄)、尿結晶 (雄)、尿 K 低値 (雄)、肝臓重量の増加 (雌)、肝臓の胆管過形成、限局性肝細胞壊死 40：ALP 高値 (雄)、Ca 増加 (雌)、Cl 増加、P 増加 (雄)、尿結晶 (雌)、尿比重低下 (雄)、尿量増加 (雄)、尿中赤血球 (雄)、胆管で異常内容物・膨満・肥厚、腎臓の腫大・顆粒状・退色・腎盂拡張 (雄)、腎臓重量の増加 (雄)、腎臓の所見 (腎尿細管・腎乳頭・糸球体内で結晶性物質、集合管の拡張、腎乳頭・腎盂上皮の過形成、間質線維化、腎乳頭壊死・縮小、腎乳頭・尿細管の炎症、腎盂拡張、好塩基性尿細管又は再生性過形成、尿細管の拡張) (雄)、肝臓の胆管内結晶性物質、小葉中心性肝細胞肥大、胆管周囲炎、色素沈着マクロファージ 回復性：あり	10 BID	4.2.3.2-9
雌雄 イヌ (ビー グル)	経口	4週間 (1回/日)	0 ⁱ⁾ 、3.75、 7.5、15	≥3.75：散瞳 ≥7.5：PR 間隔延長 15：流涎、心拍数低下、肝細胞空胞化	3.75	4.2.3.2-11
雌雄 イヌ (ビー	経口	13週間 (1回/日) +	0 ⁱ⁾ 、3.75、 5、7.5、15 →10	15→10→7.5：死亡 ^{j)} (雌 2/5 例) ≥3.75：散瞳、対光反射の減弱	7.5	4.2.3.2-12 参考 4.2.3.2-13

グル)		休薬4週間	7.5 ^{j)}	≥ 5 : 多尿 (雄) 7.5 : 異常歩行及び異常発声を伴う攻撃的行動・立毛・流涎・筋痙攣 (雄)、AST・グルコース・総タンパク質の増加 回復性 : あり		参考 4.2.3.2-14
雌雄 イヌ (ビー グル)	経口	52週間 (1回/日) + 休薬13週間	0 ^{j)} 、3.75、 5、7.5	≥ 3.75 : グルコースの増加 (雄) ≥ 5 : 摂餌量減少、散瞳 (雄) 7.5 : 散瞳 (雌)、グルコースの増加 (雌) 回復性 : あり	7.5	4.2.3.2-15

- a) 死亡例が認められたため試験4日目から投与回数を1日2回から1回に変更
b) 15% HP- β -CD
c) 試験2日目から用量を250 mg/kg から200 mg/kgに変更した。
d) 200 mg/kg/日以下の群の雌で認められた所見は、関連する病理組織学的所見を伴わず毒性学的意義は低いと判断されている。
e) 50 mg/kg/日以下の群で認められた所見は、関連する病理組織学的所見を伴わず毒性学的意義は低いと判断されている。
f) 唾液腺における所見は被験物質の矯味又は投与手技に起因する流涎に起因し毒性学的意義は低いと判断されている。
g) 40 mg/kg/日群の雄で認められた血小板数の低下、ALP高値、及び糸球体腎炎以外の所見に回復性が認められたため。
h) 一般状態の悪化により安楽殺。病理組織学的所見から尿路障害が原因と考察されている。
i) 5% HP- β -CD
j) 投与開始2日目に15 mg/kg/日群で痙攣を含む一般状態の悪化のため (雌1例を安楽殺) 同投与群への投与を中断。4週間後に10 mg/kg/日の用量で投与再開したが、再度痙攣が認められたため (雌1例を安楽殺)、7.5 mg/kg/日の用量で13週間投与

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた骨髄小核試験が実施され (表 18)、遺伝毒性は認められなかった。

表 18 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復 帰突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2、WP2uvrA	S9-	0 ^{a)} 、2.344、4.688、9.375、18.75、 37.50、75 (μ g/plate)	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9+	0 ^{a)} 、9.375、18.75、37.50、75、150、 300 (μ g/plate)		
	ほ乳類培養細胞 を用いる染色体 異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (3時間)	0 ^{a)} 、3.34、4.24、6.83 (μ g/mL)	陰性	4.2.3.3.1-2
S9- (20時間)	0 ^{a)} 、3.34、5.38、8.68 (μ g/mL)					
S9+ (3時間)	0 ^{a)} 、6.83、11、22.6 (μ g/mL)					
in vivo	げっ歯類を用い る骨髄小核試験	雄ラット (Wister CrI:WI) 骨髄		0 ^{b)} 、125、250、305 (mg/kg) (経口、2回)	陰性	4.2.3.3.2-1

- a) DMSO
b) 15% HP- β -CD

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた経口投与による長期がん原性試験が実施され (表 19)、マウス及びラットにおいて肝細胞腺腫 (マウス : 雄、ラット : 雌雄)、ラットにおいて腸間膜リンパ節の血管腫 (雄) 及び直腸ポリープ様腺腫 (雌) の発生頻度の増加が認められた。

肝細胞腺腫については、胆汁中の Lu AA34443 及び Lu AA39835 のグルクロン酸抱合体 (M3) から構成される結晶 (5.6.2 参照) の析出に伴う持続的な肝障害 (胆管周囲の線維化、炎症、胆管過形成等) が腫瘍発生に寄与したと考えられるが、げっ歯類の胆汁中の本薬及び Lu AA34443 濃度はヒト¹⁶⁾と比較して高く (本薬 : マウス 24 倍、ラット 12 倍、Lu AA34443 : マウス 23 倍、ラット 5 倍)、ヒトでの腫瘍発生リスクを示唆するものではないと判断されている。また、腸間膜リンパ節の血管腫については、雄の非発がん用量 (2 mg/kg/BID) における本薬血中曝露量 (294 ng \cdot h/mL : ラットを用いた 26 週間強制経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-9) からの推定値) は、臨床最高用量 (1 日 1 回 20 mg) 投与時 (CTD 5.3.5.3-1) の曝露量 (AUC_{0-24h} : 646 ng \cdot h/mL) と比較し 0.5 倍と十分な安全域は得られていないが、血管増殖刺

16) 外国人健康成人を対象としたヒトマスバランス試験 (参考 CTD 5.3.3.1-4: 10477 試験) 成績を用いて胆汁中 Lu AA34443 又は Lu AA21004 の 1 日平均濃度 = 投与量 \times 投与量に対する糞中 Lu AA34443 又は Lu AA21004 の割合 / 胆汁量から算出。

激に対する感受性がラットでは高いことに起因し腫瘍の増加が認められたと考えられることから (Toxicol Pathol 2007; 35: 904-9)、ヒトでの腫瘍発生リスクを示唆するものではないと判断されている。ポリープ様直腸腺腫については、溶媒として使用された HP-β-CD に起因し発生したと考えられ (Food Chem Toxicol 2005; 43: 1451-9、Toxicol Pathol 2008; 36: 30-42)、本剤には含有していないことからヒトでの腫瘍発生リスクを示唆するものではないと判断されている。

表 19 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)						非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD		
					0 ^{b)}	5	10	15	30	50			100	
雌雄マウス (CD-1)	経口	103 又は 104 週 ^{a)} (1 回/日)	肝臓：肝細胞腺腫	匹	60	60	60	60	60	60	60	15 (雄) 100 (雌)	4.2.3.4.1-1	
				雄	11	13	9	18						
				雌	2	0	0	0	2					
				非腫瘍性病変	肝臓の腫瘍形成 (雄)、肝臓の退色巣、胆嚢の異常内容物、胆嚢及び胆管の拡張 (雄)、肝臓の胆管周囲線維化・炎症・胆管内結晶性物質・胆管過形成・胆管上皮細胞内好酸性封入体、胆嚢の上皮過形成・結晶性物質・内腔拡張・上皮好酸性細胞質内封入体、肝外胆管の結晶性物質、肝外胆管の上皮下線維増生・炎症・浮腫・上皮過形成 (雄)									
雌雄ラット (Wistar Han)	経口	104 週 (2 回/日)	非腫瘍性病変	性	用量 (mg/kg/BID)						2 BID (雄) 15 BID (雌)	4.2.3.4.1-2		
				匹	0 ^{a)}	0 ^{b)}	2	5	7	15			20	40
				雄	55	55	55	55	55	55			55	55
				雌	1	0	2	2	4					
				腸間膜リンパ節：血管腫	雄	1	0	1	0	4				
				雌	3	6	6	13	15					
				直腸：ポリープ様腺腫	雄	1	3	2	1	4				
				雌	0	0	0	1	0					
				雄	0	0	0	0	1	4				
				雌	0	0	0	0	1	4				
				赤血球数の低値 (雄)、赤血球数の高値 (雌)、平均赤血球容積の高値 (雄)、平均赤血球容積の低値 (雌)、平均赤血球ヘモグロビン量の高値 (雄)、平均赤血球ヘモグロビン濃度高値、総白血球数高値、好中球数の高値 (雌)、単球数の高値、ALP 高値、尿素濃度低値 (雌)、P 増加 (雌)、K 増加 (雌)、Ca 増加 (雌)、尿量増加 (雄)、尿タンパク質増加、尿比重高値 (雌)、尿結晶 (雌)、肝臓の所見 (門脈域の結晶、胆管過形成・拡張、胆管炎・胆管周囲炎、多胞性胆管嚢胞 (雌)、胆管周囲線維化 (雌)、肥満細胞症 (雌)、肝細胞壊死 (雌)、空胞化を伴う小葉中心性肝細胞肥大 (雄))、肝外胆管の結晶・拡張・胆管上皮過形成・線維化、腎臓の所見 (腎結晶、腎皮質の尿細管拡張、慢性進行性腎症・間質性腎炎・尿細管細胞性円柱 (雌))、腺胃腺拡張、腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇・洞組織球症 (雌)、血管腫様過形成 (雄)										

- a) 投与期間は 103 週 (雄) 又は 104 週 (雌)
- b) 15% HP-β-CD
- c) 蒸留水
- d) 溶媒対照 (10% HP-β-CD 及び 4.4% ブドウ糖液)

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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、幼若動物を用いた毒性試験が実施された (表 20、表 21)。催奇形性は認められなかった。胚・胎児発生に対する無毒性量における未変化体の曝露量 (AUC_{0-24h}) はラットで 22682 ng・h/mL、ウサギで 1275 ng・h/mL であり、臨床最高用量 (20 mg/日を 1 日 1 回) 投与時 (CTD 5.3.5.3-1) の曝露量 (AUC_{0-24h}: 646 ng・h/mL) と比較して、ラットで 35 倍、ウサギで 2 倍であった。

表 20 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg BID)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (SD)	経口	雄：交配前 29 日～交配期間 (2 回/日)	0、20、40、60	死亡：60 ^{a)} (雄 2/20 例) ≥40：腎盂拡張、下顎リンパ節肥大 60：体重増加量の減少、摂餌量の低下、腎臓で白色又は黄色の結晶性物質、尿管拡張 60：摂餌量低下	親動物 (一般毒性)：20 親動物 (生殖能)：60	4.2.3.5.1-3
	雌ラット (SD)	経口	雌：交配前 15 日～妊娠 6 日 (2 回/日)	0、20、40、60		親動物 (一般毒性)：40 親動物 (生殖能)：60	
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～17 日 (2 回/日)	0、5、15、40	親動物： 40：摂餌量の低下 胎児： ≥5：尿管拡張 ≥15：頸椎体の骨化遅延	親動物 (一般毒性)：15 胚・胎児発生：40 ^{e)}	4.2.3.5.2-2
	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～17 日 (2 回/日)	0、60、80	親動物： ≥60：流産、体重増加量の減少、摂餌量の低下 胎児： ≥60：体重の減少、骨化遅延 (頭頂骨不完全骨化、後頭骨不完全骨化等)	親動物 (一般毒性)：<60 胚・胎児発生：80 ^{d)}	4.2.3.5.2-3
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日～18 日 (2 回/日)	0、5、10、15	親動物： ≥5：糞便異常 (軟便、糞量減少等)、体重増加量の減少、摂餌量の低下 胎児： ≥5：胎児重量及び胎盤重量の減少、頸椎体の骨化遅延	親動物 (一般毒性)：<5 胚・胎児発生：15 ^{e)}	4.2.3.5.2-7
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日～18 日 (2 回/日)	0 ^{b)} 、0、1、30	親動物： ≥1：体重の減少、糞量減少を伴う摂餌量の低下 30：投与中の排尿 胎児： 30：矮小児の増加、骨化遅延 (前肢骨端未骨化、指骨不完全骨化等)	親動物 (一般毒性)：1 胚・胎児発生：1	4.2.3.5.2-8
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	経口	母動物：妊娠 6 日～分娩後 20 日 (2 回/日)	0、5、20、60	親動物： ≥20：流産、退色便、体重増加量の減少又は増加 (授乳期)、摂餌量の減少 (妊娠期間) 60：体重の減少 (妊娠期間) F1 出生児： ≥20：出生児死亡率の増加、胃内の母乳のない胎児数の増加、体重の低値 (離乳後) 60：生存出生児数の減少、生存率の低下、哺育指標の低下、哺育 15 日目で開眼した出生時の割合の低値	親動物 (一般毒性)：20 F1 出生児の発生：5 F1 世代の発達：60	4.2.3.5.3-1

- a) 一般状態の悪化により安楽殺。剖検では摂餌物で膨張した胃、尿管拡張、腎盂拡張及び腎臓白色結晶性物質が認められた。
 b) 超純水
 c) 骨化遅延及び尿管拡張は、発生に対する一過性的影響を示すものであり、毒性学的意義は低いと判断されている。
 d) 骨化遅延は胎児の体重増加抑制に伴う所見であり、毒性学的意義は低いと判断されている。

表 21 幼若動物試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
幼若ラットを用いた強制経口投与毒性試験	雌雄ラット (SD)	21 日齢のラットに本薬 10、20、40 mg/kg を 91 日齢まで 1 日 2 回経口投与。一般状態観察、体重及び摂餌量測定、性成熟評価、成長測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、神経行動学的検査、自発運動量評価、学習及び記憶検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査並びに TK 測定を実施。投薬後 4 週間の回復性も評価。	≥10：自発運動量の増加 (雄)、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大 (雌)、腎臓鉍質沈着 (雌) ≥20：プロトロンビン時間延長 (雌)、Cl 高値 (雄)、グルコース高値 (雄)、肝臓重量の増加、唾液腺重量の低下 (雄)、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大・空胞化 (雄) 40：驚愕反応強度の高値 (雄)、F1 出生児体重減少・低体温・胃内の母乳のない胎児数の増加・平均生存率の低下、プロトロンビン時間延長 (雄)、ALP 高値 (雄)、Cl 高値 (雌)、尿素濃度低値 (雌)、グルコース高値 (雌)、精巣重量の低下 (雄)、腎臓鉍質沈着 (雄) 無毒性量：20 mg/kg BID	4.2.3.5.4-3

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 免疫毒性評価

ラットを用いた13週間強制経口投与毒性試験及び4週間回復性試験(CTD 4.2.3.2-8)においてリンパ球イムノフェノタイピング及びナチュラルキラー細胞機能検査を行ったところ、本薬は白血球サブセット及びナチュラルキラー細胞機能に影響がないことが示された。

5.6.2 毒性発生機序に関する試験

本薬を用いたラットを用いた26週間経口投与試験で認められた胆管及び尿路の結晶性物質の特性が検討され、Lu AA39835のグルクロン酸抱合体(M3)及びLu AA34443から構成されると考えられた。試験成績の概略は表22のとおりである。

表22 毒性発生機序試験の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
強制経口投与後の毒性発生機序に関する試験	雄ラット (Wistar Han)	本薬 40 mg/kg を 26 週間、60 mg/kg を 13 週間又は 4 週間、又は 80 mg/kg を 2 週間 1 日 2 回強制経口投与し、尿管及び肝胆道系での結晶の有無とその組成を評価	全ての投与群において尿中、尿管及び肝胆道系での結晶形成が認められた。Lu AA39835 のグルクロン酸抱合体 (M3) 及び Lu AA34443 が結晶全体に分布していた。	参考 4.2.3.7.3-1

5.6.3 薬物依存性試験

本薬を用いた独立した依存性試験は実施されていない。本薬は薬物乱用性との関連が知られている標的(DAT、オピオイド受容体、GABA-A受容体等)と相互作用せず(3.2.1)、マイクロダイアリシスによる検討において本薬は側坐核での細胞外 DA 又は NA レベルに影響を及ぼさなかった(3.1.4.3)。また、反復経口投与毒性試験(CTD 4.2.3.2-8~9、CTD 4.2.3.2-12 及び 15)の休薬期間中に明らかな退薬症候は認められなかった。さらに、本薬の臨床試験において乱用・依存性を示唆する有害事象は認められず、本薬と類似の作用機序を有する既存の5-HT阻害薬(SSRI及びSNRI)、5-HT₃受容体アンタゴニスト(オンダンセトロン)及び5-HT_{1A}受容体アゴニスト(タンドスピロン)においても、薬物乱用能を示す成績は得られていない。以上を踏まえ、本薬をヒトに投与した際に身体依存性及び精神依存性を生じるリスクは低いと判断されている。

5.6.4 代謝物(Lu AA34443)の毒性試験

イヌを用いた13週間強制経口投与毒性試験及び4週間回復性試験(CTD 4.2.3.2-12)において認められた痙攣と主要代謝物 Lu AA34443 の関連を検討することを目的として表23の試験が実施され、Lu AA34443 はイヌに痙攣を誘発しないと判断されている。

表23 代謝物(Lu AA34443)の毒性試験の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄イヌ(ビーグル)	Lu AA34443 2.1 mg/kg 又は 4.2 mg/kg を静脈内に投与し、痙攣等の発生の有無を観察した ^{a)}	痙攣等の中枢関連症状は観察されなかった	参考 4.2.3.7.5-1 参考 4.2.3.7.5-2

a) イヌを用いた13週間強制経口投与毒性試験及び4週間回復性試験において、痙攣が認められたイヌの血漿中 Lu AA34443 濃度の C_{max} は 1316 ng/mL であり、概ね 2 倍の血漿中濃度となるよう設定した。なお、溶媒は 5% HP-β-CD 及び 4.4% ブドウ糖液が使用された。

5.6.5 皮膚感作性試験

本薬を用いた皮膚感作性試験が実施され、本薬は皮膚感作性を有すると判断された(表24)。

表 24 皮膚感作性試験の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌マウス (CBA/CaOla Hsd)	DMSO に溶解した本薬 0、30、140、又は 210 mg/mL の濃度で 25 μ L を 3 日間連日耳介皮膚に塗布したのち、耳介リンパ節におけるリンパ増殖の比率を測定した	本薬は皮膚感作性があると判断された (刺激指数は本薬 30、140 及び 210 mg/mL においてそれぞれ 3.1、7.7、9.1 であった) ^{a)}	参考 4.2.3.7.7-5

a) 刺激指数 3 以上の場合は皮膚感作性ありと判断する

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 痙攣について

機構は、イヌを用いた 13 週間強制経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-12) の 15 mg/kg 群の雌 1 例及び 10 mg/kg 群の雌 1 例で認められた痙攣の発現機序を説明した上で、ヒトにおける安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、当該試験で痙攣が認められた個体の最大血中本薬濃度を上回る投与群 (イヌを用いた 4 週間強制経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-11) の 15 mg/kg 群) や、本薬の主要代謝物 Lu AA34443 を用いた試験でも痙攣は認められておらず (CTD 4.2.3.7.5-1、2)、その発現機序は明確ではないものの、本薬の薬理学的特性を踏まえると、以下の理由から本薬のヒトにおける痙攣のリスクは SSRI 及び SNRI と同程度であると考えられることを説明した。

- 本薬と同様に SERT 阻害作用を有する SSRI では脳内 5-HT 濃度の異常による痙攣が報告されているものの (Drug Saf 2016; 39:307-321、BMC Psychiatry 2015; 15: 315)、本薬の SERT に対する親和性 (K_i 値 : 1.06 nmol/L) は代表的な SSRI や SNRI と同程度であること。
- 本薬の標的となる 5-HT₇ 受容体はノックアウトマウスにおいて痙攣誘発との関連性が示唆されている一方で (CNS Drugs 2015;29: 265-275、Epilepsy Res 2007; 75: 39-45)、5-HT₇ 受容体選択的アンタゴニストは痙攣抑制作用を示すとの報告もあることから (CNS Drugs 2015;29: 265-275、Eur J Pharmacol 2012; 685: 52-58)、5-HT₇ 受容体に対してアンタゴニスト作用を示す本薬が 5-HT₇ 受容体を介して痙攣を引き起こす可能性は低いと考えられること。
- 本薬が 5-HT 受容体及び SERT 以外で中程度以上 (K_i 値 : 40~100 nmol/L) の親和性を示す標的分子はヒト β_1 受容体のみであり、ヒト β_1 受容体を介して痙攣を引き起こす可能性は低いと考えられること (J Pharmacol Toxicol Methods 2017; 87: 108-126)。また、痙攣誘発との関連性が知られているヒト δ オピオイド受容体、ヒト μ オピオイド受容体、及びラット Na⁺チャネル (site2) について、本薬の親和性は低く (K_i 値 : 100~1000 nmol/L)、本薬がこれらの受容体及びチャネルを介して痙攣を引き起こす可能性は低いと考えられること。

機構は、以上について了承するが、本薬と同様に SERT 阻害作用を有する SSRI において痙攣が報告されていることから、痙攣のリスクについては、臨床試験における痙攣関連の有害事象の発現状況を踏まえ、7.R.3.4 において引き続き議論したいと考える。

5.R.2 腸間膜リンパ節血管腫について

機構は、ラットを用いた 2 年間強制経口投与がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-2) の雄において認められた腸間膜リンパ節血管腫について、当該所見の発生機序を踏まえヒトへの外挿性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の理由から、当該所見はヒトへの外挿性は低いと考えられることを説明した。

- げっ歯類では、血管新生増殖因子、サイトカイン放出及び炎症をもたらすマクロファージ活性化などの様々な刺激が、血管腫瘍を誘発する増殖メカニズムとして考えられており（Toxicol Sci 2009; 111:4-18）、げっ歯類の血管内皮細胞の増殖活性はヒトと比較して高いことが知られていること（Toxicol Pathol 2007; 35: 904-9）。
- Wistar ラットにおける腸間膜リンパ節血管腫の発生頻度は雌に比べて雄において高いこと、及び腸間膜リンパ節は Wistar ラットにおける血管腫の好発部位であることが知られている（新毒性病理組織学. 西村書店; 2017）。ラットを用いた2年間強制経口投与がん原性試験において、雄ラットの腸間膜リンパ節以外の組織及び雌ラットにおいて血管腫の増加は認められていないことを踏まえると、当該所見は Wistar ラットの血管腫好発部位で特異的に発生した事象と考えられること。
- マウスを用いた2年間強制経口投与がん原性試験（CTD 4.2.3.4.1-1）において血管腫の発生は認められていないこと。
- ヒトではリンパ節由来の血管腫瘍の報告は極めて稀であり、腋窩・総腸骨・鎖骨・顎下・鼠径部・頸部・骨盤・口腔軟組織のリンパ節に発生するものの、腸間膜リンパ節での発生報告はなく、ヒトとラットにおける血管腫の特徴は大きく異なると考えられること（Toxicol Pathol 2007; 35:904-9）。

機構は、以上について了承した。

5.R.3 ポリープ様直腸腺腫について

機構は、ラットを用いた2年間強制経口投与がん原性試験（CTD 4.2.3.4.1-2）において認められたポリープ様直腸腺腫について、当該所見の発生機序を踏まえ、当該所見のヒトへの外挿性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

- ラットがん原性試験において直腸上皮の過形成及び粘膜の炎症は溶媒対照群を含む各投薬群において認められており、慢性的な炎症は大腸において腫瘍の誘発に関与することが知られていることから（Histopathology of preclinical toxicity studies. 4th ed. Academic Press; 2012）、ラットがん原性試験で認められたポリープ様直腸腺腫は HP-β-CD に起因する慢性的な大腸粘膜の炎症に起因するものであり、当該所見のヒトへの外挿性は低いと考える。
- Lu AA34443 及び Lu AA39835 のグルクロン酸抱合体（M3）から構成される結晶が胆管内に認められているものの、上部消化管粘膜上皮における炎症及び過形成は溶媒対照群を含む各投与群において同程度であったことから、胆管結晶が直腸に移行し、ポリープ様直腸腺腫の発現頻度増加に寄与した可能性は低いと考える。

機構は、以上について了承した。

なお、機構は、提出されたその他の試験成績に特段の問題はないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

評価資料として、日本人健康成人を対象とした食事の影響に関する試験（CTD 5.3.1.1-1: CPH-004 試

験)、生物学的同等性試験(CTD 5.3.1.1-2: Vortioxetine-1001 試験)及び本薬速放錠及び腸溶錠の相対的バイオアベイラビリティ試験(CTD 5.3.1.2-1: CPH-002 試験)の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験(参考CTD 5.3.1.1-3: 10982 試験)の成績が提出された。血漿中未変化体及び代謝物濃度は、LC-MS/MS(定量下限: 0.04~0.2 ng/mL)を用いて測定された。特に記載のない限り、本薬の量はボルチオキセチンの量で、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。

なお、本剤の主な臨床試験では、臨床試験用製剤 a (5 mg 錠、10 mg 錠及び 20 mg 錠)¹⁷⁾が使用されており、臨床試験用製剤 a の 10 mg 錠と市販予定製剤の 10 mg 錠、臨床試験用製剤 a の 20 mg 錠と市販予定製剤の 20 mg 錠については、それぞれ溶出試験により生物学的同等性が確認されている。

6.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ(参考CTD 5.3.1.1-3: 10982 試験)

外国人健康成人(薬物動態評価例数 22 例)を対象に、本剤(臨床試験用製剤 a) 20 mg を単回経口投与、又は本薬注射剤 10 mg を単回持続静脈内投与(投与時間: 6 時間)したとき、経口投与時及び静脈内投与時における血漿中未変化体の C_{max} はそれぞれ 6.36 ± 1.79 及び 5.35 ± 1.29 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 642 ± 227 及び 376 ± 105 ng·h/mL であり、本剤(臨床試験用製剤 a) 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 74.9%であった。

6.1.2 生物学的同等性(CTD 5.3.1.1-2: Vortioxetine-1001 試験)

日本人健康成人(薬物動態評価例数 28 例)を対象に、本剤(市販予定製剤) 20 mg 錠 1 錠又は本剤(市販予定製剤) 10 mg 錠 2 錠を絶食下で単回経口投与し、交叉比較法にて生物学的同等性を検討したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比(本剤(市販予定製剤) 20 mg 錠/本剤(市販予定製剤) 10 mg 錠)とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.97 [0.94, 1.01] 及び 1.00 [0.97, 1.03] であり、市販予定製剤 10 mg と市販予定製剤 20 mg の生物学的同等性が確認された。

6.1.3 食事の影響(CTD 5.3.1.1-1: CPH-004 試験)

日本人健康成人(薬物動態評価例数 18 例)を対象に、本剤(臨床試験用製剤 b¹⁸⁾) 10 mg を絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与し、交叉比較法にて本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比(高脂肪食摂取後/絶食下)とその 90%信頼区間はそれぞれ 1.13 [1.08, 1.17] 及び 1.09 [1.05, 1.14] であり、食事による大きな影響は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人健康成人を対象とした薬物動態試験(CTD 5.3.3.1-1: CPH-001 試験、CTD 5.3.1.2-1: CPH-002 試験)及び日本人健康高齢者を対象とした薬物動態試験(CTD 5.3.3.3-1: CPH-003 試験)が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした薬物動態試験¹⁹⁾、特殊な集団に関する

17) 臨床試験用製剤 a は、市販予定製剤とフィルムコーティング中の組成が異なる製剤である。

18) 臨床試験用製剤 b は、臨床試験用製剤 a とフィルムコーティング中の組成が異なる製剤である。

19) 参考CTD 5.3.3.1-2: 10272 試験、参考CTD 5.3.3.1-3: 10467 試験、参考CTD 5.3.3.1-4: 10477 試験

試験²⁰⁾、薬物相互作用試験²¹⁾、薬力学試験²²⁾の成績等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験²³⁾の成績も提出された。特に記載のない限り、本薬の量はボルチオキセチンの量で、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に ¹⁴C 標識体 (本薬) 10~12000 ng/mL 又は LuAA34443 (カルボン酸体) 5~4500 ng/mL を添加したとき、平衡透析法による血漿タンパク結合率はそれぞれ 98.8%及び 74.5%であった (CTD 4.2.2.3-3: 188752 試験、CTD 4.2.2.3-4: 194258 試験)。

ヒト血液に ¹⁴C 標識体 (本薬) 10~1000 ng/mL を添加したとき、本薬の血行移行率は 65.4~68.4%であった (CTD 4.2.2.3-6: 14-801-020 試験)。

ヒト肝ミクロソームに本薬 10 µmol/L を添加し、NADPH 存在下 37°C で 60 分間インキュベートしたとき、主な代謝物として Lu AA34994 (ヒドロキシ中間体) の生成が認められた (CTD 4.2.2.4-12: B449-004-026 試験)。

ヒト凍結肝細胞に本薬 20.4 µmol/L を添加し、37°C で 3 時間インキュベートしたとき、主な代謝物として Lu AA34443 (カルボン酸体) の生成が認められた (参考 CTD 4.2.2.4-13: 10431 試験)。

各 CYP 分子種発現ミクロソーム (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に ¹⁴C 標識体 (本薬) 10 µmol/L を添加し、37°C で 60 分間インキュベートしたとき、本薬は主に CYP2D6 によって代謝され、主に Lu AA34994 (ヒドロキシ中間体)、Lu AA39835 (ヒドロキシ体)、Lu AA34443 (カルボン酸体) 及び Lu AA25790 (スルホキシド体) が生成した。また、Lu AA34994 (ヒドロキシ中間体) は CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 及び CYP3A4、Lu AA39835 (ヒドロキシ体) は CYP2C9 及び CYP2C19、Lu AA25790 (スルホキシド体) は CYP2A6、CYP2C19 及び CYP3A4 によっても生成した。Lu AE22404 (N-ヒドロキシ中間体) は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 により生成した (CTD 4.2.2.4-15: B450-004-027 試験)。

各代謝酵素阻害剤²⁴⁾を用いて、Lu AA34994 (ヒドロキシ中間体) (2~50 µmol/L) から Lu AA34443 (カルボン酸体) への生成に関与する酵素について検討したとき、主にアルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素が関与することが示された (参考 CTD 4.2.2.4-17: 12424 試験)。

CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する特異的基質²⁵⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 CYP 分子種に対する本薬 (0.001~100 µmol/L) 又は Lu AA34443 (カルボン酸体) (0.05~100 µmol/L) の阻害能を検討したとき、本薬は CYP2C8 (IC₅₀: 14 µmol/L、以下同様)、CYP2C9 (15 µmol/L) 及び CYP2C19 (41 µmol/L) を、Lu AA34443 (カルボン

20) 参考 CTD 5.3.3.3-2: 111 試験、参考 CTD 5.3.3.3-3: 114 試験、参考 CTD 5.3.3.3-4: 401 試験、参考 CTD 5.3.3.3-5: 112 試験

21) 参考 CTD 5.3.3.4-1: 117 試験、参考 CTD 5.3.3.4-2: 115 試験、参考 CTD 5.3.3.4-3: 103 試験、参考 CTD 5.3.3.4-4: 11826A 試験、参考 CTD 5.3.3.4-5: 101 試験、参考 CTD 5.3.3.4-6: 102 試験、参考 CTD 5.3.3.4-7: 109 試験、参考 CTD 5.3.3.4-8: 113 試験、参考 CTD 5.3.3.4-9: 110 試験、参考 CTD 5.3.3.4-10: 116 試験、参考 CTD 5.3.3.4-11: 118 試験

22) 参考 CTD 5.3.4.1-1: 104 試験、参考 CTD 5.3.4.1-2: 12689A 試験、参考 CTD 5.3.4.1-3: 10985 試験、参考 CTD 5.3.4.1-4: 12260A 試験、参考 CTD 5.3.4.1-5: 124 試験

23) CTD 4.2.2.2-7: 9LUNDDKP2GLPS102 試験、CTD 4.2.2.2-8: XS-0479 試験、CTD 4.2.2.3-3: 188752 試験、CTD 4.2.2.3-4: 194258 試験、CTD 4.2.2.3-6: 14-801-020 試験、CTD 4.2.2.4-12: B449-004-026 試験、参考 CTD 4.2.2.4-13: 10431 試験、CTD 4.2.2.4-14: B451-004-028 試験、CTD 4.2.2.4-15: B450-004-027 試験、参考 CTD 4.2.2.4-16: 10291 試験、参考 CTD 4.2.2.4-17: 12424 試験、CTD 4.2.2.4-18: 11068 試験、CTD 4.2.2.4-19: OXT085076 試験、CTD 4.2.2.4-20: XT073035 試験

24) アルデヒドオキシダーゼ: ラロキシフェン、キサランチンオキシダーゼ: アロプリノール、アルコール脱水素酵素: ジスルフィラム、アルコール脱水素酵素: ホメピゾール

25) CYP1A2: Ethoxyresorufin、CYP2A6: Coumarin、CYP2B6: S-Mephenytoin、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: S-Warfarin、CYP2C19: S-Mephenytoin、CYP2D6: (+)-Bufuralol、CYP2E1: クロルゾキサゾン、CYP3A4: ミダゾラム、テストステロン、ニフェジピン

酸体)はCYP2C8 (7.1 $\mu\text{mol/L}$)を阻害した。また、CYP2C8に対する本薬及びLu AA34443 (カルボン酸体)の時間依存的阻害作用について検討したとき、時間依存的阻害作用は認められなかった (CTD 4.2.2.4-18: 11068 試験、CTD 4.2.2.4-19: XT085076 試験)。

ヒト肝細胞に本薬 (0.0254~2.54 $\mu\text{mol/L}$) 又は Lu AA34443 (0.2~20 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 に対する本薬及び Lu AA34443 の誘導能を検討したとき、これらの代謝酵素に対する明確な誘導作用は認められなかった (CTD 4.2.2.4-20: XT073035 試験)。

P-gp を発現させた MDCK 細胞に本薬 1~20 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬は P-gp の基質ではなかった。また、Caco-2 細胞に本薬 0.1~10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬は P-gp に対して阻害作用を示した (CTD 4.2.2.2-7: 12814 試験)。

BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞、OAT1 又は OAT3 を発現させた S₂ 細胞、BSEP を発現させた細胞膜画分に本薬又は Lu AA34443 (カルボン酸体) を 0.01~30 $\mu\text{mol/L}$ 添加したとき、本薬は OCT1 (IC₅₀: 1.93 $\mu\text{mol/L}$ 、以下同様)、OCT2 (12.3 $\mu\text{mol/L}$)、MATE1 (21.7 $\mu\text{mol/L}$) 及び MATE2-K (43.7 $\mu\text{mol/L}$) に対して、Lu AA34443 は OCT1 (9.18 $\mu\text{mol/L}$) 及び MATE1 (18.5 $\mu\text{mol/L}$) に対して阻害作用を示した。また、P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞に Lu AA34443 (カルボン酸体) を 0.1~30 $\mu\text{mol/L}$ 添加したとき、Lu AA34443 は P-gp に対して阻害作用を示さなかった。しかしながら、申請者は、臨床での 1 日最高用量での反復経口投与したときの本薬及び Lu AA34443 (カルボン酸体) の C_{max} はそれぞれ 33.03 ng/mL⁹⁾ (約 110.7 nmol/L) 及び 32.93 ng/mL (約 100.2 nmol/L) であり、本剤による OCT1、MATE1 又は MATE2-K 阻害に基づく薬物相互作用が臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明している (CTD 4.2.2.2-8: XS-0479 試験)。

6.2.2 健康成人における検討

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 52 例) を対象に、本薬カプセル剤 2.5、5、10、20 又は 40 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び Lu AA34443 の薬物動態パラメータは表 25 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-∞} は用量に比例して増加した。また、日本人健康成人 (薬物動態評価例数 44 例) を対象に、本剤 5、10 又は 20 mg (男性のみ) を 1 日 1 回 12 日間経口投与したとき、血漿中未変化体及び Lu AA34443 の薬物動態パラメータは表 26 のとおりであり、反復投与により累積が認められた (CTD 5.3.3.1-1: CPH-001 試験)。

表 25 日本人健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び Lu AA34443 の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	評価例数	未変化体				Lu AA34443			
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
2.5	5	0.8±0.3	12.0 [6.0, 12.0]	48.9±7.2	56.5±20.8	2.6±1.1	6.0 [4.0, 7.0]	50.6±25.0	80.4±14.9
5	6	1.9±0.09	10.5 [7.0, 12.0]	69.4±20.8	188.1±68.3	4.7±3.4	6.0 [5.0, 7.0]	81.2±31.1	190.3±64.6
10	6	3.5±0.8	10.5 [6.0, 12.0]	66.0±20.0	348.1±153.5	8.4±8.6	5.5 [5.0, 6.0]	70.6±23.3	294.8±147.8
20	6	7.7±1.7	9.0 [6.0, 12.0]	55.1±16.0	560.2±228.4	25.3±10.5	5.0 [4.0, 6.0]	53.4±12.7	835.5±190.8
40	4	19.4±2.4	6.0 [5.0, 8.0]	56.6±13.0	1308±475.5	46.6±20.2	4.5 [4.0, 7.0]	58.7±16.3	1419±289.4

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]

表 26 日本人健康成人に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体及び Lu AA34443 の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	投与後	性別	評価例数	未変化体				Lu AA34443			
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
5	1 日目	男性	6	1.8±0.2	12.0 [7.0, 16.0]	68.0±25.8 ^{b)}	31.6±5.0	4.2±1.4	7.5 [5.0, 8.0]	15.3±6.3	54.6±14.1
		女性	5	2.7±0.4	12.0 [7.0, 12.0]	113.2±108.7	47.1±6.6	4.1±2.8	7.0 [6.0, 7.0]	15.2±3.9	52.4±29.1
	12 日目	男性	6	8.0±2.6	8.0 [7.0, 12.0]	58.0±15.2	162.9±47.5	9.8±2.2	7.0 [4.0, 10.0]	63.1±20.8	176.8±28.8
		女性	5	13.5±4.4	8.0 [1.0, 8.0]	79.8±26.9	284.5±102.5	10.5±3.8	8.0 [5.0, 10.0]	76.7±19.1	187.9±42.0
10	1 日目	男性	6	4.3±1.3	12.0 [8.0, 24.0]	66.4±38.3 ^{b)}	71.0±19.9	8.3±3.6	7.5 [6.0, 8.0]	11.9±3.0	100.6±44.0
		女性	6	3.4±1.4	11.0 [5.0, 24.0]	34.2±24.3 ^{c)}	53.3±22.9	17.2±19.3	9.0 [4.0, 16.0]	11.0±4.2 ^{b)}	161.1±106.3
	12 日目	男性	6	21.2±4.1	8.0 [6.0, 12.0]	65.1±13.3	431.7±76.0	21.2±7.6	6.5 [4.0, 8.0]	66.0±6.45	384.8±130.5
		女性	6	13.8±7.7	8.0 [7.0, 8.0]	58.0±23.3	294.8±166.0	28.7±16.0	5.5 [4.0, 10.0]	74.8±36.0	412.0±73.0
20	1 日目	男性	6	6.5±1.5	8.5 [7.0, 12.0]	44.0±9.7	109.8±23.0	20.7±11.1	5.5 [5.0, 8.0]	18.1±9.9	230.7±107.4
	12 日目	男性	6	21.4±7.7	8.0 [6.0, 10.0]	56.8±17.0	432.6±170.6	32.2±12.0	5.0 [4.0, 10.0]	55.1±17.8	510.8±141.6

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) 5 例、c) 4 例

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 30 例）を対象に、本剤 10、20、30、50 又は 75 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び Lu AA34443 の薬物動態パラメータは表 27 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-∞}は用量に比例して増加した（参考 CTD 5.3.3.1-2: 10272 試験）。

表 27 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び Lu AA34443 の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	評価例数	未変化体				Lu AA34443			
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
10	6	2.7±1.0	8.0 [8.0, 36.0]	59.2±25.8 ^{b)}	282±248 ^{b)}	10.2±13.1	5.8 [4.5, 8.0]	29.0±3.07	252±134 ^{c)}
20	6	5.7±1.0	8.0 [8.0, 8.0]	45.9±10.6	349±104	19.7±11.7	5.5 [5.0, 6.0]	74.1±50.6	548±264
30	6	7.1±1.1	8.0 [6.0, 8.0]	37.1±11.6	379±140	22.0±11.5	5.0 [4.5, 8.0]	40.2±15.3	522±157
50	6	15.4±1.8	8.0 [4.5, 12.0]	46.0±9.9	999±300	44.6±31.3	5.3 [3.5, 6.0]	42.2±9.95	1190±570
75	6	21.3±4.9	10.0 [8.0, 12.0]	57.1±34.5	1743±1216	57.3±45.4	5.3 [4.0, 8.0]	57.2±33.1	1456±639

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) 5 例、c) 3 例

日本人健康成人女性（薬物動態評価例数 16 例）を対象に、臨床試験用製剤又は本薬腸溶錠 10 mg を 7 日間反復経口投与したのち臨床試験用製剤又は本薬腸溶錠 20 mg を 7 日間反復経口投与したとき（女性コホート 1）、又は日本人健康成人（薬物動態評価例数 35 例）を対象に臨床試験用製剤又は本薬腸溶錠 20 mg を 7 日間反復経口投与したのち臨床試験用製剤又は本薬腸溶錠 30 mg を 7 日間反復経口投与したとき（女性コホート 2 及び男性コホート）、未変化体の薬物動態に性別間及び製剤間で大きな差異は認められなかった（CTD 5.3.1.2-1: CPH-002 試験）。

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、¹⁴C 標識体（本薬）50 mg を単回経口投与したとき、投与 360 時間後までに総投与放射能のそれぞれ 58.8 及び 26.2%が尿中及び糞中に排泄され、尿中又は糞便中には、未変化体に加え 3 種類の代謝物 [Lu AA34443 (カルボン酸体)、M4(b) (Lu AA34443 (カルボン酸体) のアシルグルクロン酸抱合体) 及び Lu AA25790 (スルホキシド体)] が認められた。このうち尿中及び糞便中で最も多く認められた代謝物は Lu AA34443 (カルボン酸体) であり、総投与放射能に対する割合はそれぞれ 9.4%又は 10.9%であった（参考 CTD 5.3.3.1-4: 10477 試験、参考 CTD 4.2.2.4-5）。

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 高齢者における薬物動態 (CTD 5.3.3.3-1: CPH-003 試験)

65 歳以上 85 歳以下の日本人健康高齢者（薬物動態評価例数 15 例）を対象に、本剤 10 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 28 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-∞}は高齢男性と女性で同程度であった。

表 28 日本人高齢者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
高齢男性	8	4.2±0.9	6.0	85.2±29.8	378.0±170.0
高齢女性	7	4.6±0.6	6.0	63.5±10.7	305.0±80.2

平均値±標準偏差

a) 中央値

6.2.3.2 年齢、性別及び人種の影響 (参考 CTD 5.3.3.3-2: 111 試験)

白人及び黒人の外国人健康成人 (薬物動態評価例数 48 例; 非高齢黒人女性、高齢黒人女性、非高齢黒人男性、高齢黒人男性、非高齢白人女性、高齢白人女性、非高齢白人男性、高齢白人男性各 6 例) を対象に、本剤 10 mg を単回経口投与又は本剤 10 mg を 14 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 29 のとおりであった。反復投与 14 日目における C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、非高齢者と比較して高齢者ではそれぞれ 27%及び 23%、男性に比べて女性ではそれぞれ 27%及び 24%、白人に比べて黒人ではそれぞれ 25%及び 33%高かった。

表 29 外国人健康成人に単回経口投与又は反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	評価例数	C _{max} (ng/mL)		AUC ^{a)} (ng·h/mL)	
		単回投与	反復投与 14 日目	単回投与	反復投与 14 日目
高齢者 (65~85 歳)	24	5.1±1.4	25.9±11.8 ^{b)}	307.6±129.0	505.1±251.4 ^{b)}
非高齢者 (18~45 歳)	24	5.5±1.5	21.0±7.4 ^{b)}	282.0±82.7	395.8±148.6 ^{b)}
男性	24	4.6±1.3	21.7±9.1 ^{c)}	266.9±84.3	408.9±182.8 ^{c)}
女性	24	5.9±1.3	25.6±11.0 ^{d)}	322.8±122.8	501.2±236.8 ^{d)}
白人	24	5.0±1.2	20.5±8.1 ^{e)}	280.2±90.8	406.4±176.1 ^{e)}
黒人	24	5.5±1.7	26.7±11.1 ^{f)}	309.5±123.0	499.1±239.6 ^{f)}

平均値±標準偏差

a) 単回投与は AUC_{last}、反復投与は AUC_{0-24h} を示す。

b) 20 例、c) 22 例、d) 18 例、e) 21 例、f) 19 例

6.2.3.3 肝機能の影響

外国人健康成人及び肝機能障害被験者 (薬物動態評価例数: 健康成人: 22 例、Child-Pugh 分類 A (軽度): 8 例、B (中等度): 8 例、C (高度): 6 例) を対象に、本剤 5 又は 10 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 30 のとおりであり、肝機能障害被験者において C_{max} 及び AUC_{0-∞}が高くなる傾向は認められなかった。また、健康成人並びに軽度、中等度及び高度肝機能障害被験者における血漿タンパク非結合率 (平衡透析法) はそれぞれ 0.91~1.06、1.00、0.90 及び 0.88 であり、大きな差異は認められなかった (参考 CTD 5.3.3.3-3: 114 試験、参考 CTD 5.3.3.3-4: 401 試験)。

表 30 外国人健康成人及び肝機能障害被験者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0t} (ng·h/mL)	調整済み平均値の比 [90%信頼区間]	
							C _{max}	AUC _{0t}
健康成人 A ^{b)}	10	8	4.73±0.95	11.0 [5.0, 16.0]	107.9±94.2 ^{c)}	328.8±88.7	0.86 [0.73, 1.01]	0.91 [0.71, 1.17]
軽度肝機能障害被験者	10	8	4.01±0.63	8.0 [3.0, 16.0]	90.7±56.1	330.2±131.8		
健康成人 B ^{b)}	10	8	4.18±0.75	7.0 [5.0, 16.0]	124.0±162.4	277.1±65.2	0.84 [0.67, 1.06]	0.98 [0.74, 1.29]
中等度肝機能障害被験者	10	8	3.49±0.88	12.0 [5.0, 24.0]	109.4±27.1 ^{d)}	286.1±93.6		
健康成人 C ^{b)}	5	6	2.08±0.47	10.0 [8.0, 16.0]	70.0±13.4	167.0±45.2	0.76 [0.49, 1.15]	1.10 [0.77, 1.59]
高度肝機能障害被験者	5	6	1.67±0.61	8.0 [3.0, 48.0]	147.7±48.5	188.7±68.5		

平均値±標準偏差

a) 中央値

b) それぞれ軽度、中等度又は高度肝機能障害被験者と年齢、性別、人種、体重及び喫煙歴をマッチングさせた健康成人

c) 7 例、d) 6 例

6.2.3.4 腎機能の影響 (参考 CTD 5.3.3.3-5: 114 試験)

外国人健康成人及び腎機能障害被験者 (薬物動態評価例数: 健康成人: 24 例、軽度 (CLCr:51~80 mL/min): 8 例、中等度 (CLCr:30~50 mL/min): 8 例、高度 (CLCr:<30 mL/min): 8 例、末期 (血液透析を行っている患者): 8 例) を対象に、本剤 10 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動

態パラメータは表 31 のとおりであり、腎機能障害患者において C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が高くなる傾向は認められなかった。また、健康成人並びに軽度、中等度及び高度腎機能障害被験者における血漿タンパク非結合率（平衡透析法）はそれぞれ 1.02~1.10、1.02、1.04、0.99 及び 0.88 であり、大きな差異は認められなかった。

表 31 腎機能正常被験者及び腎機能障害被験者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0t} (ng·h/mL)	調整済み平均値の比 [90%信頼区間]	
						C_{max}	AUC_{0t}
健康成人 A ^{b)}	8	4.72±1.08	6.0[4.0, 12.0]	60.0±15.3	233.3±31.4	0.90 [0.75, 1.07]	1.09 [0.91, 1.30]
軽度腎機能障害被験者	8	4.11±0.90	10.0[6.0, 36.0]	63.9±23.9 ^{a)}	255.9±64.6		
健康成人 B ^{b)}	8	4.45±1.14	8.0[5.0, 16.0]	65.5±17.6	262.7±70.4	1.01 [0.85, 1.20]	1.16 [0.96, 1.41]
中等度腎機能障害被験者	8	4.29±1.32	11.0[8.0, 36.0]	89.8±31.2 ^{a)}	293.7±74.8		
健康成人 C ^{b)}	8	4.33±1.33	8.0[5.0, 16.0]	65.1±11.7	254.7±75.5	1.08 [0.93, 1.26]	1.11 [0.93, 1.32]
高度腎機能障害被験者	8	5.01±1.13	8.0[5.0, 16.0]	85.4±45.8 ^{a)}	320.2±117.0		
健康成人 D ^{b)}	8	4.91±1.50	6.0[3.0, 16.0]	59.2±17.9	239.3±54.7	0.73 [0.54, 0.99]	0.87 [0.64, 1.18]
末期腎機能障害被験者	8	3.65±1.11	12.0[12.0, 16.0]	70.3±26.9	213.8±68.5		

平均値±標準偏差

a) 中央値

b) それぞれ軽度、中等度又は高度腎機能障害被験者と年齢、性別、人種、体重及び喫煙歴をマッチングさせた健康成人

c) 7例

6.2.4 薬物相互作用試験

本剤と Bupropion、リファンピシン、ケトコナゾール、フルコナゾール、オメプラゾール、カフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン、ミダゾラム、経口避妊薬（エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル）、ワルファリン、ジアゼパム、エタノール、アスピリン及びリチウムとの薬物相互作用試験における併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響及び本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響は、それぞれ表 32 及び表 33 のとおりであった。

表 32 併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

本剤の 用法・用量	併用薬（用法・用量）	血漿中における 測定対象	評価 例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]		CTD
				C_{max}	AUC	
10 mg 1日1回	Bupropion (75又は150 mg 1日2回)	本薬未変化体	25	2.14 [1.94, 2.36]	2.28 [2.07, 2.52] ^{b)}	参考CTD 5.3.3.4-1: 117試験
20 mg 単回投与	リファンピシン (600 mg 1日1回)	本薬未変化体	14	0.49 [0.43, 0.56]	0.28 [0.25, 0.31] ^{a)}	参考CTD 5.3.3.4-2: 115試験
10 mg 単回投与	ケトコナゾール (400 mg 1日1回)	本薬未変化体	17	1.26 [1.19, 1.33]	1.30 [1.22, 1.39] ^{a)}	参考CTD 5.3.3.4-3: 103試験
10 mg 単回投与	フルコナゾール (200 mg 1日1回)	本薬未変化体	16	1.15 [1.07, 1.23]	1.46 [1.33, 1.61] ^{a)}	参考CTD 5.3.3.4-3: 103試験
10 mg 1日1回	オメプラゾール (40 mg 単回)	本薬未変化体	15	1.01 [0.95, 1.06]	1.06 [1.01, 1.11] ^{b)}	参考CTD 5.3.3.4-4: 11826A試験
40 mg 1日1回	エタノール (0.6 g/kg 単回)	本薬未変化体	30	1.08 [1.04, 1.13]	1.06 [1.03, 1.10] ^{a)}	参考CTD 5.3.3.4-9: 110試験
10 mg 1日1回	アスピリン (150 mg 1日1回)	本薬未変化体	28	0.99 [0.97, 1.02]	1.00 [0.97, 1.03] ^{b)}	参考CTD 5.3.3.4- 10:116試験

a) 併用投与時/単回投与時、24例

b) AUC_{0-24h} 、c) AUC_{last}

表 33 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬 (用法・用量)	血漿中における測定対象	評価例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]		CTD
				C _{max}	AUC	
10 mg 1日1回	Bupropion (75 又は 150 mg 1日2回)	Bupropion	28	1.18 [1.08, 1.29]	0.99 [0.94, 1.05] ^{b)}	参考CTD 5.3.3.4-1: 117 試験
10 mg 1日1回	オメプラゾール (40 mg 単回)	オメプラゾール	15	1.11 [0.95, 1.30]	0.99 [0.87, 1.13] ^{c)}	参考CTD 5.3.3.4-4 11826A 試験
10 mg 1日1回	カクテル基質 1日1回 (カフェイン 200 mg、トル ブタミド 500 mg、デキスト ロメトルフアン 30 mg、ミダ ゾラム 4 mg)	カフェイン	22	0.97 [0.93, 1.00]	1.06 [0.96, 1.16] ^{d)}	参考CTD 5.3.3.4-5: 101 試験
		トルブタミド	24	1.06 [1.01, 1.10]	1.08 [1.04, 1.12] ^{d)}	
		デキストロメト ルフアン	24	0.86 [0.68, 1.08]	0.81 [0.64, 1.03] ^{d)}	
		ミダゾラム	24	1.05 [0.94, 1.17]	1.12 [1.03, 1.22] ^{d)}	
10 mg 1日1回	経口避妊薬 1日1回 (エチニルエストラジオール 30 µg、レボノルゲステ レル 150 µg)	エチニルエスト ラジオール	26	0.94 [0.89, 0.99]	0.99 [0.96, 1.02] ^{e)}	参考CTD 5.3.3.4-6: 102 試験
		レボノルゲステ レル	26	1.07 [1.01, 1.14]	1.02 [0.98, 1.07] ^{e)}	
10 mg 1日1回	ワルファリン (1~10 mg 1日1回)	R-ワルファリン	26	0.97 [0.91, 1.03]	0.98 [0.92, 1.03] ^{e)}	参考CTD 5.3.3.4-7: 109 試験
		S-ワルファリン	26	0.98 [0.92, 1.05]	0.98 [0.92, 1.03] ^{e)}	
10 mg 1日1回	ジアゼパム (10 mg 単回)	ジアゼパム	33	0.95 [0.88, 1.03]	1.05 [1.03, 1.07] ^{d)}	参考CTD 5.3.3.4-8: 113 試験
40 mg 1日1回	エタノール (0.6 g/kg 単回)	エタノール	30	0.95 [0.92, 0.98]	0.93 [0.89, 0.98] ^{d)}	参考CTD 5.3.3.4-9: 110 試験
10 mg 1日1回	アスピリン (150 mg 1日1回)	アスピリン	28	1.07 [0.98, 1.16]	0.99 [0.94, 1.04] ^{e)}	参考CTD 5.3.3.4-10: 116 試験
10 mg 1日1回	リチウム (450 mg 1日2回)	リチウム	13	1.02 [0.96, 1.10]	1.03 [0.95, 1.10] ^{b)}	参考CTD 5.3.3.4-11: 118 試験

a) 併用投与時/単独投与時

b) AUC_{0-12h}、c) AUC_∞、d) AUC_{last}、e) AUC_{0-24h}

6.2.5 薬力学

6.2.5.1 QT/QTc 間隔に対する影響 (参考 CTD 5.3.4.1-1: 104 試験)

外国人健康成人 (薬力学評価例数 180 例) を対象に、プラセボ、本剤 10 若しくは 40 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を 1 日 1 回 1 日間経口投与し、QT/QTc 間隔に対する影響を検討した。14 日目の各測定時刻を一致させた $\Delta\Delta$ QTcB 間隔及び $\Delta\Delta$ QTcF 間隔について、プラセボ群との差 (平均値) とその 90%信頼区間は表 34 のとおりであり、本剤群では、すべての評価時点で 90%信頼区間の上限値は 10 msec を下回った。

表 34 外国人健康成人に本剤又はモキシフロキサシンを投与したときの $\Delta\Delta$ QTcB 間隔及び $\Delta\Delta$ QTcF 間隔のプラセボ群との差とその 90%信頼区間

	薬剤	評価例数	投与後時間					
			4 時間	6 時間	8 時間	12 時間	23.5 時間	t _{max} ^{a)}
$\Delta\Delta$ QTcB 間隔	本剤 (10 mg)	81	-1.8 [-5.5, 1.9]	-4.3 [-7.9, -0.6]	-4.7 [-8.4, -1.1]	-2.9 [-6.6, 0.7]	-2.3 [-6.0, 1.4]	-4.7 [-8.4, -1.1]
	本剤 (40 mg)	82	2.2 [-1.4, 5.9]	-0.7 [-4.4, 3.0]	-1.2 [-4.9, 2.4]	0.5 [-3.1, 4.2]	3.3 [-0.3, 7.0]	-1.2 [-4.9, 2.4]
	モキシフロキサシン (400 mg)	82	11.6 [7.9, 15.2]	7.8 [4.2, 11.5]	6.7 [3.0, 11.0]	8.4 [4.7, 12.1]	6.2 [2.5, 9.9]	9.6 [6.0, 13.3]
$\Delta\Delta$ QTcF 間隔	本剤 (10 mg)	81	2.1 [-1.0, 5.1]	-0.1 [-3.1, 3.0]	0.0 [-3.1, 3.1]	1.1 [-1.9, 4.2]	-0.1 [-3.2, 3.0]	0.0 [-3.1, 3.1]
	本剤 (40 mg)	82	5.2 [2.1, 8.3]	2.9 [-0.1, 6.0]	2.7 [-0.4, 5.7]	4.5 [1.5, 7.6]	4.9 [1.9, 8.0]	2.7 [-0.4, 5.7]
	モキシフロキサシン (400 mg)	82	11.1 [8.1, 14.2]	7.6 [4.5, 10.7]	5.6 [2.5, 8.6]	6.9 [3.8, 10.0]	5.4 [2.4, 8.5]	7.7 [4.7, 10.8]

最小二乗平均値 (ms) [90%信頼区間]

a) 本剤 10 mg: 8 時間、本剤 40 mg: 8 時間、モキシフロキサシン: 1 時間

6.2.5.2 自動車運転能力への影響 (参考 CTD 5.3.4.1-2: 12689A 試験)

外国人健康成人 (治験薬投与例数 24 例) を対象に、本剤 10 mg、ミルタザピン 30 mg 又はプラセボを 15 日間反復経口投与したとき、投与 2 日目及び投与 16 日目における走行位置のずれの標準偏差は表 35 のとおりであり、本剤 10 mg 投与時とプラセボ投与時の走行位置のずれの標準偏差の差は事前に非劣性限界として設定した 2.0 cm を下回った。

表 35 本薬又はミルタザピン投与時の走行位置のずれの標準偏差

投与群	測定時点	例数	調整済み平均値	プラセボ群との差 [95%信頼区間の上限]	ミルタザピン群との差 [90%信頼区間]
プラセボ群	投与 2 日目	23	21.44		
	投与 16 日目	22	20.41		
本剤 10 mg 群	投与 2 日目	20	20.41	-1.03 [0.05]	-2.55 [-3.61, -1.48]
	投与 16 日目	21	20.18	-0.23 [0.80]	-0.30 [-1.23, 0.64]
ミルタザピン 30 mg 群	投与 2 日目	22	22.96	1.52 [0.32, 2.71] ^{a)}	
	投与 16 日目	21	20.48	0.07 [-1.01, 1.15] ^{a)}	

a) プラセボ群との差 [90%信頼区間]

6.2.5.3 SERT 占有率 (参考 CTD 5.3.4.1-4: 12260A 試験)

日本人及び外国人成人男性 (薬物動態評価例数 37 例、薬力学評価例数 35 例) を対象に、本剤 2.5、5 又は 20 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、薬物動態及び SERT 占有率²⁶⁾は表 36 のとおりであった。血漿中未変化体濃度と SERT 占有率の関係を E_{max} モデルを用いて解析した結果、縫線核における SERT 占有率に対する本剤の EC₅₀ 値は、白人では 6.5 ng/mL、日本人では 5.4 ng/mL であった。

表 36 本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ及び縫線核における SERT 占有率

用量 (mg)		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	SERT 占有率 (%)
2.5	日本人	6.61 ± 1.85	9 [6, 24]	132 ± 44.7	71.9 ± 14.5	21.1 ± 7.75	55.8 ± 10.8
	白人	5.02 ± 1.89	8 [1, 24]	93.3 ± 33.7	85.4 ± 47.4	30.4 ± 12.3	43.2 ± 10.3
5	日本人	8.52 ± 1.41	6.5 [6, 7]	154 ± 27.4	51.2 ± 11.3	33.3 ± 5.48	50.0 ± 10.4
	白人	8.23 ± 4.62	7.5 [6, 12]	161 ± 88.4	64.8 ± 31.7	36.8 ± 12.9	52.0 ± 11.4 ^{b)}
20	日本人	35.5 ± 9.68	6.5 [6, 7]	672 ± 181	58.2 ± 13.0	31.5 ± 7.95	85.0 ± 9.3
	白人	42.4 ± 10.2	6 [3, 10]	804 ± 212	64.6 ± 17.7	26.9 ± 9.76	89.2 ± 6.2

平均値 ± 標準偏差、評価例数：各投与群 12 例 (日本人及び外国人各 6 例)

a) 中央値 [範囲]

b) 5 例

6.2.6 PPK 解析

日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験²⁷⁾から得られた血漿中本薬濃度データ (887 例、21758 点) を用いた PPK 解析が実施された。その結果、本薬の薬物動態は、一次吸収及び一次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルにより記述され、見かけの全身クリアランスに対して CYP2D6 遺伝型及び年齢、見かけの分布容積に対して身長が共変量として特定された (参考 CTD 5.3.3.5-1)。

日本人の大きい病性障害を対象とした第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験) 及び第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2: CCT-003 試験、CTD 5.3.5.1-3: CCT-004 試験) から得られた血漿中未変化体濃度データ (624 例、1204 点) を用いた PPK 解析が実施された。その結果、本薬の薬物動態は、一次吸収及び一次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルにより記述され、見かけの全身クリアランスに対して体重が共変量として選択された (参考 CTD 5.3.3.5-2)。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態の民族差について

機構は、民族的要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

26) 13 日目の投与 7 時間後に PET スキャンが実施された。

27) CTD 5.3.3.1-1: CPH-001 試験、CTD 5.3.1.2-1: CPH-002 試験、参考 CTD 5.3.3.1-2: 10272 試験、参考 CTD 5.3.3.1-3: 10467 試験、参考 CTD 5.3.3.1-4: 10477 試験、参考 CTD 5.3.1.1-3: 10982 試験、106 試験、123 試験、13138A 試験、13119A 試験、CTD 5.3.3.3-1: CPH-003 試験、参考 CTD 5.3.3.3-2: 111 試験、参考 CTD 5.3.3.3-3: 114 試験、参考 CTD 5.3.3.3-5: 112 試験、参考 CTD 5.3.3.4-1: 117 試験、参考 CTD 5.3.3.4-2: 115 試験、参考 CTD 5.3.3.4-3: 103 試験、参考 CTD 5.3.3.4-4: 11826A 試験、参考 CTD 5.3.3.4-5: 101 試験、参考 CTD 5.3.3.4-7: 109 試験、参考 CTD 5.3.3.4-8: 113 試験、参考 CTD 5.3.3.4-9: 110 試験、参考 CTD 5.3.3.4-10: 116 試験、参考 CTD 5.3.4.1-1: 104 試験、参考 CTD 5.3.4.1-3: 10985 試験、参考 CTD 5.3.4.1-4: 12260A 試験

申請者は、白人及び黒人を対象にした第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.3-2: 111 試験）及び日本人及び外国人を対象にした第 I 相試験（参考 CTD 5.3.4.1-4: 12260A 試験）において、白人及び黒人並びに日本人及び外国人それぞれの薬物動態パラメータに大きな差異は認められなかったこと（6.2.3.2 及び 6.2.5.2 参照）を説明した。また申請者は、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験から得られた血漿中本薬濃度データを用いた母集団薬物動態解析における共変量探索において、人種、民族（ヒスパニック系又はヒスパニック系以外）及び地域（欧州、米国又は日本）は本剤の薬物動態に有意な影響を及ぼさなかったことを説明した。以上より申請者は、民族的要因が本剤の薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いことを説明した。

機構は、以上について了承した。

6.R.2 CYP2D6 を介した薬物相互作用による用量調節の必要性について

機構は、本薬は主に CYP2D6 により代謝されること（6.2.1 参照）を踏まえ、CYP2D6 阻害剤を併用したときの用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤と CYP2D6 阻害剤である Bupropion との薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験（参考 CTD 5.3.3.4-1: 117 試験）において本剤と Bupropion 併用時の C_{max} 及び AUC はそれぞれ非併用時の 2.14 倍及び 2.28 倍であったこと（6.2.4 参照）から、CYP2D6 阻害剤の併用時に本剤 10 mg/日を投与したときの曝露量は非併用時の 20 mg/日と同様と考えられることを説明した。また申請者は、117 試験における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤単独投与時の 63.3%（19/30 例）、Bupropion 併用投与時の 89.3%（25/28 例）に認められ（以下同順）、有害事象の発現割合は本剤単独投与時と比較して Bupropion 併用投与時において高かったこと、主に認められた事象は、動悸（2 例、4 例）、回転性めまい（0 例、3 例）、耳鳴（0 例、2 例）、腹部不快感（0 例、2 例）、腹痛（0 例、2 例）であったことを説明した。

以上より申請者は、CYP2D6 阻害剤を併用する患者においては、本剤の用量の上限を 10 mg/日とすることが望ましいと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

6.R.3 CYP2D6 遺伝子型による用量調節の必要性について

機構は、本薬は主に CYP2D6 により代謝されること（6.2.1 参照）を踏まえ、CYP2D6 遺伝子型による用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、母集団薬物動態解析（参考 CTD 5.3.3.5-1）において CYP2D6 PM における CL/F は CYP2D6 EM に比べて約 47%低くなると推定されたことから、CYP2D6 PM に 10 mg/日を投与したときの曝露量は CYP2D6 EM の 20 mg/日に相当すると考えられることを説明した。また申請者は、CYP2D6 PM では CYP2D6 活性が完全に欠損していることから CYP2D6 阻害剤の影響を受けず、CYP2D6 PM に CYP2D6 阻害剤の併用下で本剤 10 mg/日を投与したときの曝露量は CYP2D6 EM に 20 mg/日を投与したときの曝露量を上回る可能性は低いと考えることを説明した。

また申請者は、本剤と CYP2D6 阻害剤併用時の有害事象発現割合は本剤単独投与時と比較して高かったこと（6.R.2 参照）を踏まえ、CYP2D6 PM と判明している患者に対しては本剤の用量の上限を 10 mg/日とすることが望ましいと考えることを説明した。その上で申請者は、国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: CPH-001 試験、CTD 5.3.1.2-1: CPH-002 試験）において、本剤 20 mg から投与した被験者並びに国際共同

第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: CCT-003 試験、CTD 5.3.5.1-3: CCT-004 試験) において本剤 10 mg/日あたりの AUC が平均値の 2 倍以上であった被験者を対象に本剤の安全性について検討したところ、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が認められず (表 37)、主に認められた有害事象は悪心 (6 例)、上咽頭炎 (4 例) であったことを踏まえると、CYP2D6 PM と判明している患者に対して本剤の用量を 10 mg/日未満に減量する必要はないと考えることを説明した。

表 37 国内外短期投与試験における有害事象の発現状況

	国内外短期投与試験 ^{a)} 全体				本剤 10 mg あたりの AUC が平均値の 2 倍以上であった被験者
	プラセボ	本剤			
		5 mg/日	10 mg/日	20 mg/日	
評価例数	436	263	435	313	20
すべての有害事象	250 (57.3)	176 (66.9)	269 (61.8)	195 (62.3)	15 (75.0)
死亡	0	0	0	2 (0.6)	0
重篤な有害事象	3 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)	6 (1.9)	0
中止に至った有害事象	14 (3.2)	6 (2.3)	18 (4.1)	14 (4.5)	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験、CTD 5.3.5.1-2: CCT-003 試験、CTD 5.3.5.1-3: CCT-004 試験

なお申請者は、本剤 40 mg/日以上での投与例が報告された国内外臨床試験²⁸⁾及び海外製造販売後の安全性情報²⁹⁾は以下のとおりであり、本剤 20 mg/日以下の投与例と比較して 40 mg/日以上での投与例で本剤の安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められず、安全性上特に懸念すべき重篤な有害事象等は認められなかったことから、本剤の投与前にすべての患者で CYP2D6 遺伝子型の測定を行い、用量調節を行う必要はないと考えることを説明した。

- 国内外臨床試験²⁸⁾において本剤 40 mg/日超投与時に認められた有害事象のうち、高度の有害事象は 10985 試験の本剤 60 mg/日反復投与群、及び 110 試験の本剤 40 mg/日とプラセボとの併用投与時に認められた嘔吐各 1 例であった。投与中止に至った有害事象は、前述の高度の嘔吐 2 例に加え、10467 試験及び 104 試験で認められた本剤 40 mg/日反復投与群の悪心、上気道感染、呼吸困難、洞性頻脈及びブドウ球菌感染各 1 例、110 試験で認められた本剤 40 mg とプラセボとの併用投与時の嘔吐及び血便排泄 1 例、並びに本剤 40 mg とエタノールとの併用投与時に認められた発疹 1 例であり、このうち悪心、呼吸困難、洞性頻脈、嘔吐、血便排泄及び発疹については治験薬との因果関係が否定されていない。また、重篤な有害事象は認められなかった。
- 海外製造販売後安全性情報²⁹⁾において、20 mg/日超 80 mg/日以下の範囲で過量投与された 181 例における副作用の発現状況を検討したところ、他の抗うつ薬を除く本剤のみが過量投与された 180 例では、31% (56/180 例) で副作用が報告されたが、副作用の発現が報告された 56 例中 45 例で軽度の副作用のみが報告されており、最も多く報告された事象は悪心及び嘔吐等の胃腸障害で、本剤の臨床用量における主な副作用と比較して大きな違いは認められなかった。

機構は、以上について了承した。

28) CTD 5.3.3.1-1: CPH-001 試験、参考 CTD 5.3.3.1-2: 10272 試験、参考 CTD 5.3.3.1-3: 10467 試験、参考 CTD 5.3.3.4-9: 110 試験、参考 CTD 5.3.4.1-1: 104 試験、参考 CTD 5.3.4.1-3: 10985 試験

29) 2013 年 9 月 30 日～2017 年 12 月 14 日、総累計推定曝露 2,727,152 人・年

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 38 に示す臨床試験の成績が提出された。その他、参考資料として、海外で実施された臨床試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 38 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	CPH-001 試験 5.3.3.1-1	I	健康成人男性	45 ^{a)}	Part A: プラセボ、本剤 2.5、5、10、20 又は 40 mg を単回経口投与	安全性 薬物動態
				健康成人	45 ^{a)}	Part B: プラセボ、本剤 5、10 又は 20 mg/日を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与	
	国内	CPH-002 試験 5.3.1.2-1	I	健康成人	61	いずれのコホートでも本剤速放錠、プラセボ速放錠、本剤腸溶錠、プラセボ腸溶錠のいずれかを投与された。 女性コホート 1: 本剤群では 7 日間 10 mg を投与後 20 mg を 7 日間、1 日 1 回計 14 日間反復経口投与 女性コホート 2 及び男性コホート: 本剤群では 7 日間 20 mg を投与後 30 mg を 7 日間、1 日 1 回計 14 日間反復経口投与	安全性 薬物動態
	国内	CPH-003 試験 5.3.3.3-1	I	健康高齢者	20 ^{a)}	プラセボ又は本剤 10 mg を単回経口投与	安全性 薬物動態
	国内	CPH-004 試験 5.3.1.1-1	I	健康成人男性	20	本剤 10 mg を絶食下又は食後単回経口投与	安全性 薬物動態
	国内	Vortioxetine-1001 試験 5.3.1.1-2	I	健康成人	28	本剤 20 mg 錠 1 錠又は本剤 10 mg 錠 2 錠を単回経口投与	安全性 薬物動態
	国際共同	CCT-002 試験 5.3.5.1-1	II/III	大うつ病性障害患者	600 ^{a)}	プラセボ、本剤 5、10 又は 20 mg/日を 1 日 1 回 8 週間経口投与	有効性 安全性 薬物動態
	国内	CCT-003 試験 5.3.5.1-2	III	大うつ病性障害患者	366 ^{a)}	プラセボ、本剤 5 又は 10 mg/日を 1 日 1 回 8 週間経口投与	有効性 安全性 薬物動態
	国内	CCT-004 試験 5.3.5.1-3	III	大うつ病性障害患者	493 ^{a)}	プラセボ、本剤 10 又は 20 mg/日を 1 日 1 回 8 週間経口投与	有効性 安全性 薬物動態
国内	OCT-001 試験 5.3.5.2-1	III (長期投与)	大うつ病性障害患者	119	第 1~2 週目は本剤 10 mg/日を、第 3~52 週目は本剤 5、10 又は 20 mg/日を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性	

a) 無作為化例数

7.1 国内第 I 相試験

7.1.1 単回及び反復投与試験 (CTD 5.3.3.1-1: CPH-001 試験<2008 年 6 月~9 月>)

日本人健康成人 (目標被験者数 90 例) を対象に本剤を単回又は反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態については、6.2.2 参照)。

表 39 CPH-001 試験の概要

コホート	対象被験者	目標被験者数	用法	用量
1a	成人男性	9 例 (プラセボ群 3 例、本剤群 6 例)	絶食下で単回経口投与	プラセボ又は本剤 2.5 mg
1b ^{a)}			朝食開始 30 分後に単回経口投与	プラセボ又は本剤 2.5 mg
2			絶食下で単回経口投与	プラセボ又は本剤 5 mg
3			絶食下で単回経口投与	プラセボ又は本剤 10 mg
4			絶食下で単回経口投与	プラセボ又は本剤 20 mg
5	成人男女	男性及び女性各 9 例ずつ (プラセボ群 3 例、本剤群 6 例)	絶食下で単回経口投与	プラセボ又は本剤 40 mg
6			1 日 1 回 12 日間朝食開始 30 分後に投与	プラセボ又は本剤 5 mg
7			プラセボ又は本剤 10 mg	
8	成人男性	9 例 (プラセボ群 3 例、本剤群 6 例)		プラセボ又は本剤 20 mg

a) コホート 1a と同一被験者に、14 日以上 の休薬後行われた

① 単回投与試験 (コホート 1a~5)

無作為化された54例(同一被験者9例を含む)全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。有害事象(臨床検査値異常を含む)は、絶食下投与では、プラセボ群の33.3%(5/15例)、本剤2.5 mg群の0%(0/6例)、5 mg群の0%(0/6例)、10 mg群の0%(0/6例)、20 mg群の16.7%(1/6例)及び40 mg群の50.0%(3/6例)に認められ(以下同順)、食後投与では、プラセボ群及び本剤2.5 mg群のいずれでも認められなかった。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。絶食下投与において治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、それぞれ26.7%(4/15例)、0%(0/6例)、0%(0/6例)、0%(0/6例)、0%(0/6例)、50.0%(3/6例)に認められ、主な事象は下痢(0例、0例、0例、0例、0例、3例)、嘔吐(0例、0例、0例、0例、0例、2例)であった。バイタルサイン(体温、呼吸数、血圧及び脈拍数)並びに心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

② 反復投与試験(コホート6~8)

無作為化された45例全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。有害事象(臨床検査値異常を含む)は、男性では、プラセボ群の33.3%(3/9例)、本剤5 mg/日群の33.3%(2/6例)、10 mg/日群の16.7%(1/6例)及び20 mg/日群の33.3%(2/6例)、女性では、プラセボ群の83.3%(5/6例)、本剤5 mg/日群の50.0%(3/6例)及び10 mg/日群の66.7%(4/6例)(以下同順)に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、それぞれ男性では11.1%(1/9例)、33.3%(2/6例)、0%(0/6例)及び33.3%(2/6例)、女性では0%(0/6例)、16.7%(1/6例)及び33.3%(2/6例)に認められ、主な事象は頭痛(0例、0例、0例、0例、0例、2例)であった。バイタルサイン(体温、呼吸数、血圧及び脈拍数)並びに心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人に本剤2.5~40 mgを単回経口投与したとき及び5~20 mg/日を1日1回12日間反復経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.1.2 高齢男女対象単回投与試験(CTD 5.3.3.3-1: CPH-003 試験<2010年12月>)

日本人健康高齢男女(目標被験者数20例(男女各10例(プラセボ群2例、本剤群8例)))を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された(薬物動態については、6.2.3.1参照)。

用法・用量は、プラセボ又は本剤10 mgを朝食絶食下で単回経口投与すると設定された。

無作為化された20例全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、男性ではプラセボ群の50.0%(1/2例)、本剤10 mg群の12.5%(1/8例)、女性ではプラセボ群の0%(0/2例)、本剤10 mg群の25.0%(2/8例)に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、女性の本剤10 mg群の25.0%(2/8例)に認められ、内訳は下痢・嘔吐、尿中 β_2 ミクログロブリン増加(各1例)であった。

バイタルサイン(体温、呼吸数、血圧及び脈拍数)並びに心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康高齢者に本剤10 mgを単回投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験<2010年11月~2012年4月>)

DSM-IV-TRにより大うつ病性障害と診断された患者³⁰⁾ (目標症例数 600~615 例、各群約 150 例、少なくとも 20%の日本人患者を含む) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 14 カ国³¹⁾で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 5、10 若しくは 20 mg/日を 1 日 1 回経口投与すると設定され、本剤 10 及び 20 mg/日群では開始用量を 10 mg/日とし、20 mg/日群のみ 2 週目に 20 mg/日に増量することと設定された。投与期間は 8 週間と設定された。また、8 週間の二重盲検投与期間後、中止後症状を評価するため、単盲検下でプラセボを 2 週間投与する投与中止期間が設定された。

無作為化症例 600 例 (プラセボ群 152 例、本剤 5 mg/日群 144 例、10 mg/日群 150 例、20 mg/日群 154 例、以下同順) のうち、治験薬未投与例 6 例 (0 例、0 例、2 例、4 例) 並びに他の臨床試験への重複登録が疑われた 1 例 (プラセボ群 1 例) を除いた 593 例 (151 例、144 例、148 例、150 例) が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 73 例 (16 例、17 例、18 例、22 例) であり、主な中止理由は投与開始前の事象又は有害事象 (6 例、2 例、9 例、9 例)、自発的な中止 (3 例、9 例、3 例、4 例) であった。

主要評価項目である、FAS における投与 8 週時点の MADRS 合計スコア³²⁾のベースラインからの変化量は表 40 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 40 投与 8 週時点の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

投与群	評価例数 ^{a)}	MADRS 合計スコア		ベースラインからの変化量 ^{b)}	プラセボ群との比較 ^{c)}	
		ベースライン	投与 8 週時点		群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{d)}
プラセボ群	150	31.6 ± 3.57	17.7 ± 9.17	-13.99 ± 0.783		
本剤 5 mg/日群	142	31.6 ± 3.68	17.1 ± 9.39	-14.61 ± 0.805	-0.61 [-3.258, 2.035]	0.9070
本剤 10 mg/日群	147	31.8 ± 4.02	16.1 ± 9.75	-15.68 ± 0.791	-1.69 [-4.310, 0.938]	0.3006
本剤 20 mg/日群	149	31.7 ± 3.73	15.9 ± 10.52	-15.82 ± 0.786	-1.82 [-4.436, 0.794]	0.2399

平均値 ± 標準偏差

a) FAS のうち、ベースライン又は投与 8 週時点 (LOCF) における MADRS 合計スコアが欠測であった被験者は除外された。

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) 投与群を固定効果、ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく

d) プラセボ群と本剤各用量群との比較における検定の多重性の調整には Dunnett-Hsu の多重比較法を用いた

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 64.2% (97/151 例)、本剤 5 mg/日群の 66.7% (96/144 例)、10 mg/日群の 62.8% (93/148 例) 及び 20 mg/日群の 70.7% (106/150 例) に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例 (自殺企図)、本剤 5 mg/日群の 2 例 (腎仙痛及び失神各 1 例)、10 mg/日群の 2 例 (うつ病及び胃腸炎各 1 例) 及び 20 mg/日群の 3 例 (自殺企図・自殺念慮、稽留流産及び腎盂腎炎各 1 例) に認められ、20 mg/日群の自殺企図・自殺念慮及び稽留流産各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 40.4% (61/151 例)、本剤 5 mg/日群の 47.2% (68/144 例)、10 mg/日群の 48.6% (72/148 例) 及び 20 mg/日群の 56.7% (85/150 例) (以下

30) 前観察期間開始時に現在の大うつ病エピソードの持続期間が 3 カ月以上であり、前観察期間開始時及びベースライン時の MADRS 合計スコアが 26 以上、かつ CGI-S スコアが 4 以上である患者

31) 日本、クロアチア、フィンランド、ドイツ、ラトビア、ポーランド、ルーマニア、ロシア、セルビア、ウクライナ、インド、マレーシア、フィリピン、韓国

32) うつ病の 10 の中核症状 (外見に表出される悲しみ、言葉で表現された悲しみ、内的緊張、睡眠減少、食欲衰退、集中困難、制止、感情を持ってないこと、悲観的思考、自殺思考) を 0~6 点の 7 段階で評価するスコア

同順)に認められ、主な事象は悪心(10例、24例、27例、36例)、頭痛(14例、9例、12例、15例)、浮動性めまい(4例、6例、5例、10例)、口内乾燥(3例、3例、6例、9例)であった。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)について、臨床的に重要な変動として収縮期血圧低下(1例、1例、1例、2例)、収縮期血圧上昇(0例、0例、1例、0例)、拡張期血圧低下(1例、2例、1例、1例)、拡張期血圧上昇(1例、2例、3例、1例)、脈拍数増加(0例、0例、0例、1例)が認められた。また、心電図について、臨床的に重要な所見として心拍数減少(0例、0例、1例、0例)、PR間隔短縮(5例、1例、3例、4例)、PR間隔延長(1例、0例、0例、0例)、RR間隔延長(0例、2例、1例、2例)、QRS間隔延長(0例、0例、2例、0例)が認められた。

以上より申請者は、大うつ病性障害患者において、有効性の主要評価項目について本剤5mg/日、10mg/日及び20mg/日のプラセボに対する優越性は示されなかったこと、及び安全性について大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2.2 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: CCT-003 試験<2011年5月~2012年12月>)

DSM-IV-TRにより大うつ病性障害と診断された日本人患者³⁰⁾(目標症例数360例、各群120例)を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤5若しくは10mg/日を1日1回経口投与すると設定され、投与期間は8週間と設定された。また、8週間の二重盲検投与期間後、中止後症状を評価するため、単盲検下でプラセボを2週間投与する後観察期間が設定された。

無作為化症例366例(プラセボ群124例、本剤5mg/日群119例、10mg/日群123例、以下同順)のうち、他の臨床試験への重複登録が疑われた1例(10mg/日群1例)を除いた365例(124例、119例、122例)が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団のFASであった。中止例は28例(11例、7例、10例)であり、主な中止理由は投与開始前の事象又は有害事象(6例、3例、4例)、自発的な中止(3例、2例、3例)等であった。

主要評価項目である、FASにおける投与8週時点のMADRS合計スコアのベースラインからの変化量は表41のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

表41 投与8週時点のMADRS合計スコアのベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	評価例数 ^{a)}	MADRS合計スコア		ベースラインからの変化量 ^{b)}	プラセボ群との比較 ^{c)}	
		ベースライン	投与8週時点		群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{d)}
プラセボ群	123	32.5 ± 4.52	18.6 ± 9.53	-13.81 ± 0.870		
本剤5mg/日群	119	32.2 ± 4.81	16.5 ± 10.07	-15.84 ± 0.885	-2.03 [-4.467, 0.413]	0.1031
本剤10mg/日群	122	32.5 ± 4.94	17.6 ± 10.32	-14.85 ± 0.874	-1.04 [-3.461, 1.387]	0.4008

平均値±標準偏差

a) FASのうち、ベースライン又は投与8週時点(LOCF)におけるMADRS合計スコアが欠測であった被験者は除外された。

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) 投与群を固定効果、ベースラインのMADRS合計スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく

d) 名目上のp値。プラセボ群と本剤各用量群との比較における検定の多重性はFisherのleast significant difference法により調整する(Overall F検定におけるp値が0.05を下回った場合に限り、プラセボ群と本剤各用量群との比較を行う)計画であったが、Overall F検定におけるp値は0.2643であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)はプラセボ群の62.9%(78/124例)、本剤5mg/日群の67.2%(80/119例)及び10mg/日群の76.2%(93/122例)に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の1例(再発乳癌)、本剤5mg/日群の1例(交通事故・くも膜下出血・脳血腫・脳挫傷)及び10mg/日群の1例(自殺行為)に認められ、10mg/日群の自殺行為1例については、治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 33.1% (41/124 例)、本剤 5 mg/日群の 41.2% (49/119 例) 及び 10 mg/日群の 57.4% (70/122 例) (以下同順) に認められ、主な事象は悪心 (9 例、20 例、34 例)、傾眠 (8 例、7 例、12 例)、下痢 (4 例、7 例、8 例)、頭痛 (5 例、8 例、6 例) であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に重要な変動として収縮期血圧低下 (1 例、3 例、0 例)、収縮期血圧上昇 (0 例、0 例、1 例)、拡張期血圧低下 (3 例、2 例、1 例)、拡張期血圧上昇 (1 例、5 例、5 例)、脈拍数低下 (1 例、1 例、0 例) が認められた。また、心電図について、臨床的に重要な所見として PR 間隔短縮 (5 例、5 例、7 例)、RR 間隔延長 (3 例、1 例、1 例)、QRS 間隔延長 (1 例、0 例、0 例) が認められた。

以上より申請者は、大うつ病性障害患者において、有効性の主要評価項目について本剤 5 mg/日及び 10 mg/日のプラセボに対する優越性は示されなかったこと、及び安全性について大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2.3 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-3: CCT-004 試験<2015 年 4 月~2018 年 3 月>)

DSM-IV-TR により反復性の大うつ病性障害と診断された日本人患者³³⁾³⁴⁾ (目標症例数 480 例、各群 160 例) を対象に本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 10 若しくは 20 mg/日を 1 日 1 回経口投与すると設定された。本剤群では、開始用量を 10 mg/日とし、20 mg/日群のみ 2 週目に 20 mg/日に増量することと設定され、投与期間は 8 週間と設定された。

無作為化症例 493 例 (プラセボ群 164 例、本剤 10mg/日群 165 例、20 mg/日群 164 例、以下同順) のうち、治験薬未投与例 1 例 (プラセボ群) 及び他施設にて重複登録された 3 例 (2 例、0 例、1 例) を除いた 489 例 (161 例、165 例、163 例) が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 39 例 (14 例、13 例、12 例) であり、主な中止理由は投与開始前の事象又は有害事象 (4 例、6 例、7 例)、自発的な中止 (6 例、4 例、4 例) であった。

主要評価項目である、FAS における投与 8 週時点の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 42 のとおりであり、本剤 10 及び 20 mg/日群のいずれもプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

33) 前観察期間開始時に現在のうつ病エピソードの持続期間が 3 カ月以上 12 カ月以下であり、前観察期間開始時、プラセボリードイン期間開始時及び二重盲検投与期間開始時の MADRS 合計スコアが 26 以上、HAM-D17 合計スコアが 18 以上、かつ CGI-S スコアが 4 以上である患者

34) 本試験では、無作為割付前に単盲検下でプラセボ経口錠を 1 週間投与するプラセボリードイン期間を設定し、MADRS 合計スコアがプラセボリードイン期間開始時から 25%以上改善又は悪化した患者は組入れから除外すると規定された。

表 42 投与 8 週時点の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS、MMRM)

投与群	MADRS 合計スコア		ベースラインからの変化量 ^{a) b)}	プラセボ群との比較 ^{b)}	
	ベースライン	投与 8 週時点		群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
プラセボ群	30.6 ± 3.86 (161)	17.6 ± 9.48 (143)	-12.37 ± 0.714		
本剤 10 mg/日群	30.8 ± 3.73 (165)	15.6 ± 9.09 (153)	-15.03 ± 0.699	-2.66 [-4.63, -0.70]	0.0080
本剤 20 mg/日群	30.6 ± 3.61 (163)	14.9 ± 8.71 (151)	-15.45 ± 0.705	-3.07 [-5.05, -1.10]	0.0023

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及びベースラインの MADRS 合計スコアと評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM (被験者内の共分散構造: 無構造) に基づく

c) プラセボ群と本剤各用量群との比較における検定の多重性は Holm の多重比較法により調整した

有害事象 (臨床検査値異常を含む) はプラセボ群の 46.6% (75/161 例)、本剤 10 mg/日群の 50.3% (83/165 例) 及び 20 mg/日群の 54.6% (89/163 例) に認められた。死亡は本剤 20 mg/日群の 2 例 (くも膜下出血及び脳出血各 1 例)、死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例 (腎結石症)、本剤 10 mg/日群の 1 例 (意識変容状態) 及び 20 mg/日群の 1 例 (麻酔合併症) に認められ、20 mg/日群の脳出血 1 例については、治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 16.8% (27/161 例)、本剤 10 mg/日群の 35.2% (58/165 例) 及び 20 mg/日群の 36.2% (59/163 例) (以下同順) に認められ、主な事象は悪心 (1 例、20 例、25 例)、傾眠 (6 例、7 例、11 例)、嘔吐 (0 例、9 例、4 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に重要な変動として収縮期血圧低下 (2 例、1 例、1 例)、拡張期血圧低下 (1 例、3 例、0 例)、拡張期血圧上昇 (1 例、0 例、3 例) が認められた。また、心電図について、臨床的に重要な所見として PR 間隔短縮 (3 例、5 例、4 例)、PR 間隔延長 (1 例、0 例、0 例)、RR 間隔延長 (1 例、1 例、0 例)、QT 間隔延長 (0 例、1 例、0 例)、QTcF 間隔短縮 (4 例、2 例、3 例)、QTcF 間隔延長 (1 例、0 例、0 例) が認められた。

以上より申請者は、反復性の大きい患者において、有効性の主要評価項目について本剤 10 mg/日及び 20 mg/日のプラセボに対する優越性が示され、安全性について大きな問題はないと考えられることを説明した。

7.3 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1: OCT-001 試験<2011 年 7 月~2013 年 5 月>)

国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: CCT-003 試験) の 8 週間の投与を完了した患者 (目標症例数: 100 例以上) を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 mg/日より投与を開始し、3 週目以降は医師の判断により 5~20 mg/日の範囲で適宜増減可能³⁵⁾と設定され、1 日 1 回 52 週間経口投与すると設定された。

総投与症例 119 例全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 32 例であり、主な中止理由は投与開始前の事象又は有害事象 (12 例)、自発的な中止 (10 例) 等であった。

有効性評価項目である、MADRS 合計スコアのベースライン (投与期間開始時) からの変化量の推移は表 43 のとおりであった。

35) 増量は、CGI-I 又は CGI-S スコアが以下のいずれかの基準を満たし、現在の投与量の安全性に問題がなく、かつ増量が被験者の利益につながると判断した場合に行うこととされた。

- ・ CGI-I スコアが前回評価時のスコアから 1 ポイント以上増加 (悪化) した場合
- ・ CGI-S スコアで「軽症、中等症、やや重症、重症、極めて重症」と評価された場合

なお、安全性上直ちに減量が必要と判断される場合を除き、投与量変更後は少なくとも 2 週間は同一投与量を維持すること、5 mg/日から 20 mg/日への増量又は 20 mg/日から 5 mg/日への減量は不可とされた。

表 43 MADRS 合計スコア変化量 (FAS、OC)

	評価 例数	MADRS 合計スコア	ベースライン からの変化量
ベースライン	119	14.8 ± 7.45	
投与 4 週	118	12.5 ± 8.84	-2.4 ± 6.79
投与 8 週	116	10.0 ± 7.48	-4.6 ± 6.85
投与 12 週	115	8.6 ± 7.17	-6.0 ± 7.02
投与 24 週	105	8.2 ± 7.80	-6.0 ± 7.29
投与 36 週	95	7.2 ± 7.82	-7.4 ± 8.32
投与 52 週	88	4.9 ± 5.63	-9.9 ± 6.62
最終評価時 (LOCF)	119	6.7 ± 9.30	-8.1 ± 8.67

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 86.6%（103/119 例）に認められたが、死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 4 例（憩室炎、硬膜下血腫、回転性めまい及び大うつ病・自殺念慮各 1 例）に認められ、回転性めまい 1 例については本剤との因果関係は否定されていない。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 50.4%（60/119 例）に認められ、主な事象は悪心（20 例）、体重増加（7 例）、下痢（6 例）、傾眠（6 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に重要な変動として収縮期血圧低下（3 例）、収縮期血圧上昇（1 例）、拡張期血圧低下（6 例）、拡張期血圧上昇（8 例）、脈拍数増加（1 例）が認められた。体重については、CCT-003 試験のベースラインからの平均変化量は経時的に増加し、投与 60 週目には +1.98 kg となった。また、心電図について、臨床的に重要な所見として、PR 間隔延長（11 例）、RR 間隔延長（4 例）、QRS 間隔延長（1 例）、PR 間隔短縮（1 例）、QT 間隔延長（1 例）が認められた。

以上より申請者は、大うつ病性障害患者に対して、本剤 5～20 mg/日を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されると考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

7.R.1.1 CCT-002 試験及び CCT-003 試験について

機構は、国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験）及び国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-2: CCT-003 試験）において、本剤のプラセボに対する優越性が示されなかった要因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 海外で実施された臨床試験のうち CCT-002 試験及び CCT-003 試験と同様の重症度の患者を対象としており、本剤のプラセボに対する優越性が示された試験（参考 CTD 5.3.5.1-6: 305 試験、参考 CTD 5.3.5.1-7: 13267A 試験）と比較したところ、CCT-002 試験及び CCT-003 試験ではプラセボ群における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量が比較的大きかったことから（表 44）、このことが CCT-002 試験及び CCT-003 試験において本剤のプラセボに対する優越性が示されなかった要因と考える。

表 44 主な国内外臨床試験における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

試験	評価時点	MADRS 合計スコアの変化量			
		プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群
CCT-002 試験	8 週時点	-13.99 ± 0.783 (150)	-14.61 ± 0.805 (142)	-15.68 ± 0.791 (147)	-15.82 ± 0.786 (149)
CCT-003 試験	8 週時点	-13.81 ± 0.870 (123)	-15.84 ± 0.885 (119)	-14.85 ± 0.874 (122)	
305 試験 ^{a)}	8 週時点	-10.91 ± 0.708 (128)	-15.09 ± 0.712 (129)	-15.65 ± 0.728 (122)	
13267A 試験	8 週時点	-11.70 ± 0.76 (130)			-18.79 ± 0.78 (125)

最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

CCT-002 試験、CCT-003 試験：欠測値は LOCF により補完、投与群を固定効果、ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく

305 試験、13267A 試験：投与群、施設、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及びベースラインの MADRS 合計スコアと評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM (被験者内の共分散構造：無構造) に基づく

a) 主要評価項目は HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量であった。

- プラセボ群の反応については、反復性エピソードを有する患者では小さいという報告があり (J Psychiatry Neurosci 1995; 20(4): 265-270)、単一性及び反復性エピソードを有する大うつ病性障害患者を対象に本剤の有効性を検討した CCT-002 試験、CCT-003 試験及び海外第Ⅲ相試験³⁶⁾においても、試験ごとにはばらつきはあるものの、プラセボ群における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、単一性エピソードに比べて反復性エピソードで小さくなる傾向が認められた (表 45)。

表 45 主な国内外臨床試験におけるプラセボ群の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

試験	評価時点	MADRS 合計スコアの変化量	
		エピソードタイプ：単一性	エピソードタイプ：反復性
CCT-002 試験	8 週時点	-12.86 ± 1.334 (50)	-14.56 ± 0.966 (100)
CCT-003 試験	8 週時点	-15.72 ± 1.122 (75)	-10.84 ± 1.365 (48)
11492A 試験	6 週時点	-15.38 ± 2.62 (21)	-13.97 ± 1.16 (84)
11984A 試験	8 週時点	-16.99 ± 1.65 (46)	-13.10 ± 1.04 (99)
303 試験	6 週時点	-14.57 ± 2.15 (48)	-14.96 ± 0.80 (238)
304 試験	8 週時点	-14.55 ± 2.00 (30)	-10.50 ± 0.93 (119)
305 試験	8 週時点	-12.41 ± 1.73 (23)	-10.13 ± 0.86 (116)

最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

CCT-002 試験、CCT-003 試験：欠測値は LOCF により補完、投与群を固定効果、ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく

11492A 試験、11984A 試験、303 試験、304 試験、305 試験：欠測値は LOCF により補完、投与群及び施設を固定効果、ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく

- なお、反復性エピソードを有する患者のみを対象とした海外第Ⅲ相試験³⁷⁾においては本剤 10 mg/日及び 15 mg/日のプラセボに対する優越性が示されなかったものの、被験者背景に他の臨床試験との一貫した差異は認められず、プラセボに対する本剤の優越性が示されなかった原因は明確にはなかった。

7.R.1.2 CCT-002 試験及び CCT-003 試験を踏まえた CCT-004 試験デザインの適切性について

機構は、CCT-002 試験及び CCT-003 試験の成績を踏まえた国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-3: CCT-004 試験) の計画時の検討内容を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、プラセボ反応性の高い被験者及び評価のばらつきを可能な限り除外して本剤の有効性を評価するために、CCT-004 試験では以下に示す試験デザインの工夫を行ったことを説明した。

- プラセボ反応性の高い患者を除外するために、無作為割付前に単盲検下でプラセボ経口錠を 1 週間投与するプラセボリードイン期間を設定し、MADRS 合計スコアがプラセボリードイン期開始時から 25%以上改善又は悪化した患者は組入れから除外したこと

36) 参考 CTD 5.3.5.1-4: 11492A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-5: 11984A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-10: 303 試験、参考 CTD 5.3.5.1-11: 304 試験、参考 CTD 5.3.5.1-6: 305 試験

37) 参考 CTD 5.3.5.1-8: 315 試験、参考 CTD 5.3.5.1-9: 316 試験、参考 CTD 5.3.5.1-12: 317 試験

- 反復性エピソードを有する患者ではプラセボ反応率が低いという報告があり、本剤の有効性を検討した臨床試験³⁸⁾においてもプラセボ群における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は単一性エピソードに比べて反復性エピソードで小さくなる傾向が認められたことを踏まえ（7.R.1.1 参照）、CCT-004 試験では、可能な限りプラセボ反応性が低く、大うつ病性障害の誤診のリスクが少ないと考えられる反復性エピソードを有する患者を対象としたこと
- 試験組入れ時の MADRS 合計スコアの過大評価によって、本来は対象とならないような被験者が組み入れられるリスクを軽減するため、CCT-004 試験における対象患者の重症度の定義として、MADRS 合計スコア 26 点以上のカットオフ値に加え、HAM-D 17 合計スコア³⁹⁾18 点を設定したこと
- 急性大うつ病エピソードは 12 カ月以上持続することはなく、その 80~90%は特別な治療をしなくとも 2 年以内に寛解するとされていることから（J Clin Psychiatry 1990; 47: 519-26）、慢性化及び難治化した患者を除外するため、現在のうつ病エピソード持続期間が 12 カ月以下の患者を対象としたこと
- 施設における有効性評価の質を継続的に確認するため、中央評価モニタリング委員会を設置し評価内容の適切性をモニタリングしたこと

機構は、CCT-002 試験及び CCT-003 試験においては本剤 5 mg/日、10 mg/日及び 20 mg/日の有効性は認められなかったものの、CCT-002 試験及び CCT-003 試験では海外試験と比べプラセボ群のベースラインからの MADRS 合計スコアの変化量が比較的大きかったことが影響を及ぼした可能性があることから、CCT-002 試験及び CCT-003 試験成績を踏まえてプラセボ反応性の高い患者を可能な限り除外する等試験デザインを工夫して実施した CCT-004 試験の成績を基に、日本人大うつ病性障害患者における本剤の有効性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 本剤の有効性に対する前治療薬の影響について

機構は、本剤の有効性に対する前治療薬の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: CCT-004 試験）における投与 8 週時点の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、前治療薬の有無別の部分集団解析結果は表 46 のとおりであり、前治療に抗不安薬や抗うつ薬を使用した集団については、プラセボ群と比較して本剤のいずれの用量群でも改善する傾向が認められた。一方で、前治療に睡眠薬を使用した集団については、プラセボ群と比較して本剤 10 mg/日群では改善する傾向であったものの、本剤 20 mg/日群で改善が認められなかったが、前治療に睡眠薬を使用していた被験者の数は少なく結果の解釈は困難であることを説明した。

38) 参考 CTD 5.3.5.1-4: 11492A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-5: 11984A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-10: 303 試験、参考 CTD 5.3.5.1-11: 304 試験、参考 CTD 5.3.5.1-6: 305 試験

39) 身体症状を含むうつ病の全般的症状（抑うつ気分、罪責感、自殺、入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、仕事と活動、精神運動抑制、精神運動激越、不安の精神症状、不安の身体症状、食思不振（消化器症状）、全身の身体症状、性的関心（生殖に関する症状）、心気症、体重減少、病識欠如）を各項目 0~2、3、4 点で評価するスコア

表 46 CCT-004 試験における前治療薬の有無別の MADRS 合計スコア変化量 (FAS、MMRM)

前治療薬	投与群	前治療薬なし		前治療薬あり	
		MADRS 合計スコア 変化量 ^{a)}	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	MADRS 合計スコア 変化量 ^{a)}	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
抗不安薬	プラセボ群	-12.22 ± 0.824 (127)		-12.80 ± 1.363 (34)	
	本剤 10 mg/日群	-14.96 ± 0.820 (126)	-2.74 [-5.03, -0.45]	-15.21 ± 1.259 (39)	-2.41 [-6.10, 1.28]
	本剤 20 mg/日群	-15.23 ± 0.797 (136)	-3.01 [-5.26, -0.75]	-16.59 ± 1.488 (27)	-3.79 [-7.80, 0.22]
睡眠薬	プラセボ群	-11.15 ± 1.238 (134)		-13.09 ± 1.756 (27)	
	本剤 10 mg/日群	-15.30 ± 1.365 (138)	-4.15 [-7.80, -0.50]	-16.11 ± 1.769 (27)	-3.02 [-8.00, 1.96]
	本剤 20 mg/日群	-17.52 ± 1.289 (140)	-6.37 [-9.91, -2.83]	-11.99 ± 1.994 (23)	1.09 [-4.22, 6.41]
抗うつ薬	プラセボ群	-12.27 ± 0.906 (103)		-12.55 ± 1.154 (58)	
	本剤 10 mg/日群	-14.88 ± 0.850 (116)	-2.60 [-5.5, -0.16]	-15.45 ± 1.234 (49)	-2.90 [-6.24, 0.44]
	本剤 20 mg/日群	-15.21 ± 0.816 (127)	-2.94 [-5.33, -0.54]	-16.26 ± 1.436 (36)	-3.71 [-7.36, -0.07]

a) 最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)

b) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及びベースラインの MADRS 合計スコアと評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM (被験者内の共分散構造：無構造) に基づく

その上で申請者は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: CCT-003 試験) における主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の前治療における睡眠薬の有無別の部分集団解析結果は表 47 のとおりであり、CCT-002 試験及び CCT-003 試験では前治療に睡眠薬を使用した集団においてもプラセボ群と比較して本剤のいずれの用量群でも改善する傾向が認められており、試験間で一定の傾向は認められなかったことから、前治療に睡眠薬を使用した患者においても本剤の有効性は期待できると考えることを説明した。

表 47 CCT-002 試験及び CCT-003 試験における前治療睡眠薬の有無別の MADRS 合計スコア変化量 (FAS、LOCF)

試験	投与群	前治療睡眠薬なし		前治療睡眠薬あり	
		MADRS 合計スコア 変化量 ^{a)}	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	MADRS 合計スコア 変化量 ^{a)}	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CCT-002 試験)	プラセボ群	-14.29 ± 0.826 (135)		-11.09 ± 2.485 (15)	
	本剤 5 mg/日群	-14.46 ± 0.842 (130)	-0.17 [-2.945, 2.614]	-16.83 ± 2.794 (12)	-5.73 [-14.862, 3.393]
	本剤 10 mg/日群	-15.54 ± 0.826 (136)	-1.25 [-4.002, 1.504]	-17.24 ± 2.770 (12)	-6.14 [-15.187, 2.898]
	本剤 20 mg/日群	-15.61 ± 0.832 (134)	-1.32 [-4.081, -1.445]	-17.37 ± 2.402 (16)	-6.28 [-14.656, 2.101]
国内第Ⅲ相試験 (CCT-003 試験)	プラセボ群	-15.28 ± 1.030 (88)		-10.00 ± 1.514 (35)	
	本剤 5 mg/日群	-16.43 ± 1.025 (89)	-1.14 [-4.006, 1.718]	-14.21 ± 1.634 (30)	-4.21 [-8.633, 0.221]
	本剤 10 mg/日群	-15.95 ± 1.018 (90)	-0.67 [-3.519, 2.184]	-11.74 ± 1.582 (32)	-1.74 [-6.088, 2.614]

a) 最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)

b) 投与群を固定効果、ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく

以上より申請者は、前治療薬の有無が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

機構は、以上の検討を踏まえ、本剤の有効性について特段の問題はないものと判断した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 中枢神経系の有害事象について

機構は、本剤による中枢神経系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、短期投与試験⁴⁰⁾及び国内長期投与試験⁴¹⁾における中枢神経系の有害事象⁴²⁾の発現状況は表 48 のとおりであり、プラセボ群と比較し本剤群で発現割合が増加する傾向は認められなかったこと、投

40) CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験、CTD 5.3.5.1-2: CCT-003 試験、CTD 5.3.5.1-3: CCT-004 試験

41) CTD 5.3.5.2-1: OCT-001 試験

42) MedDRA SOC 「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

与開始1週間以内で発現頻度が高かったことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は、短期投与試験のプラセボ群で1例（自殺企図）、5 mg/日群で2例（失神及び脳血腫各1例）、10 mg/日群で3例（うつ病、自殺行為及び意識変容状態各1例）、20 mg/日群で2例（自殺企図・自殺念慮及び脳出血各1例）及び国内長期投与試験で1例（大うつ病・自殺念慮）に認められ、短期投与試験における10 mg/日群の自殺行為、20 mg/日群の自殺企図・自殺念慮及び脳出血は治験薬との因果関係が否定されなかったこと、その他の事象の多くが軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

表 48 国内外臨床試験における中枢神経系の有害事象の発現状況

	短期投与試験 ^{a)}				長期投与試験 ^{b)}
	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	
評価例数	436	263	435	313	119
中枢神経系の有害事象	82 (18.8)	68 (25.9)	93 (21.4)	71 (22.7)	47 (39.5)
主な事象					
頭痛	32 (7.3)	25 (9.5)	29 (6.7)	26 (8.3)	17 (14.3)
傾眠	17 (3.9)	14 (5.3)	26 (6.0)	17 (5.4)	14 (11.8)
浮動性めまい	7 (1.6)	9 (3.4)	14 (3.2)	12 (3.8)	6 (5.0)
不眠症	3 (0.7)	6 (2.3)	6 (1.4)	9 (2.9)	2 (1.7)
自殺念慮	6 (1.4)	3 (1.1)	10 (2.3)	2 (0.6)	6 (5.0)

発現例数（発現割合（%））

a) CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験、CTD 5.3.5.1-2: CCT-003 試験、CTD 5.3.5.1-3: CCT-004 試験

b) CTD 5.3.5.2-1: OCT-001 試験

機構は、本剤によるセロトニン症候群関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、短期投与試験⁴⁰⁾及び国内長期投与試験⁴¹⁾におけるセロトニン症候群関連の有害事象⁴³⁾の発現状況は表 49 のとおりであり、プラセボ群と比較し本剤群で発現割合が増加する傾向は認められなかったこと、発現時期に一定の傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、短期投与試験及び国内長期投与試験において重篤な事象は認められず、多くの事象が軽度又は中等度の事象であったことを説明した。さらに申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報¹⁵⁾におけるセロトニン症候群関連の有害事象は3178件（74.33件/10万人・年）で報告されており、主な事象は浮動性めまい（555件）、不眠症（507件）、下痢（469件）、易刺激性（383件）、激越（258件）、多汗症（243件）、振戦（180件）、セロトニン症候群（87件）であったことを説明した。

43) MedDRA PT で「セロトニン症候群」、「錯乱状態」、「多幸気分」、「昏睡」、「意識レベルの低下」、「激越」、「神経過敏」、「不眠症」、「発熱」、「多汗症」、「頻脈」、「頻呼吸」、「呼吸困難」、「下痢」、「低血圧」、「高血圧」、「ミオクローヌス」、「振戦」、「悪寒」、「筋固縮」、「反射亢進」、「協調運動異常」、「散瞳」、「易刺激性」、「アカシジア」、「失見当識」及び「浮動性めまい」に該当する事象

表 49 国内外臨床試験におけるセロトニン症候群関連の有害事象の発現状況

	短期投与試験 ^{a)}				長期投与試験 ^{b)}
	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	
評価例数	436	263	435	313	119
セロトニン症候群関連の有害事象	45 (10.3)	37 (14.1)	53 (12.2)	33 (10.5)	30 (25.2)
不眠症	3 (0.7)	6 (2.3)	6 (1.4)	9 (2.9)	2 (1.7)
下痢	25 (5.7)	17 (6.5)	26 (6.0)	8 (2.6)	15 (12.6)
多汗症	2 (0.5)	5 (1.9)	4 (0.9)	3 (1.0)	1 (0.8)
高血圧	0	1 (0.4)	3 (0.7)	3 (1.0)	4 (3.4)
発熱	2 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.2)	2 (0.6)	1 (0.8)
浮動性めまい	7 (1.6)	9 (3.4)	14 (3.2)	12 (3.8)	6 (5.0)
頻脈	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.8)
神経過敏	2 (0.5)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0
易刺激性	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0
アカシジア	1 (0.2)	0	0	0	0
振戦	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.8)
激越	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0	2 (1.7)
呼吸困難	1 (0.2)	2 (0.8)	1 (0.2)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験, CTD 5.3.5.1-2: CCT-003 試験, CTD 5.3.5.1-3: CCT-004 試験

b) CTD 5.3.5.2-1: OCT-001 試験

以上を踏まえ申請者は、中枢神経系の有害事象及びセロトニン症候群関連の有害事象について短期投与試験、長期投与試験及び海外製造販売後安全性情報において特段の懸念は示されていないが、転帰や重篤性から特に注意を要する事象であることを踏まえ、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤によるセロトニン症候群の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.2 出血関連の有害事象について

機構は、本剤による出血関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、短期投与試験⁴⁰⁾における出血関連の有害事象⁴⁴⁾の発現割合は、プラセボ群 1.1% (5/436 例)、本剤 5 mg/日群 1.1% (3/263 例)、10 mg/日群 0.9% (4/435 例)、20 mg/日群 1.0% (3/313 例) であり、死亡は、本剤 20 mg/日群で 2 例 (くも膜下出血及び脳出血各 1 例) であり、そのうち脳出血は本剤との因果関係が否定されなかったこと、死亡以外の重篤な有害事象は、本剤 5 mg/日群の 1 例 (脳挫傷・脳血腫・くも膜下出血) に認められたが、本剤との因果関係は否定されていることを説明した。また申請者は、国内長期投与試験⁴¹⁾における出血関連の有害事象の発現割合は 6.7% (8/119 例) であり、重篤な有害事象は硬膜下血腫が 1 例に認められたが、本剤との因果関係は否定されていることを説明した。さらに申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報¹⁵⁾における出血関連の有害事象は 364 件 (8.51 件/10 万人・年)、そのうち本剤投与との関連が否定できない重篤な有害事象は 82 件 (1.92 件/10 万人・年) 報告されており、主な事象は胃腸出血 (11 件)、挫傷 (8 件)、出血性卒中、鼻出血、出血及び出血性素因 (各 4 件) であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、出血関連の有害事象について短期投与試験、長期投与試験及び海外製造販売後安全性情報において特段の懸念は示されていないが、5-HT は血小板凝集に関与しており 5-HT 再取り込み阻害作用を介して出血傾向を示す可能性が指摘されており (Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009; 18: 412-6, Arch Intern Med 2003; 163: 59-64)、本剤の作用機序から出血関連の副作用が発現する可能性は否

44) MedDRA SMQ 「出血関連用語 (狭域、臨床検査用語を除く)」に含まれる事象

定できず、国内臨床試験において重篤な有害事象が発現していること、本剤の海外製造販売後安全性情報で、本剤投与との関連が否定できない出血関連の副作用が報告されていることも踏まえ、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、国内外臨床試験において出血関連の有害事象による死亡例及び重篤な有害事象が複数認められていること、海外製造販売後安全性情報で本剤投与との関連が否定できない出血関連の副作用が報告されていること等を踏まえると、添付文書において適切な注意喚起を行った上で、出血関連の有害事象については製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3 自殺関連有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

7.R.3.3.1 自殺関連の有害事象について

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

申請者は、短期投与試験⁴⁰⁾における自殺関連の有害事象⁴⁵⁾の発現割合は、プラセボ群 1.4% (6/436 例)、本剤 5 mg/日群 1.5% (4/263 例)、10 mg/日群 2.3% (10/435 例)、20 mg/日群 1.0% (3/313 例) であり、重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例 (自殺企図)、本剤 10 mg/日群の 1 例 (自殺行為)、20 mg/日群の 1 例 (自殺企図・自殺念慮) に認められ、本剤 10 mg/日群の自殺行為 1 例及び 20 mg/日群の自殺企図・自殺念慮 (1 例) は、本剤との因果関係は否定されなかったことを説明した。また申請者は、国内長期投与試験⁴¹⁾における自殺関連の有害事象の発現割合は 5.9% (7/119 例) であり、重篤な有害事象は自殺念慮が 1 例に認められたが、本剤との因果関係は否定されていることを説明した。

機構は、24 歳以下の患者で、抗うつ薬の投与により自殺念慮及び自殺企図のリスクが増加するとの報告 (BMJ 2009; 339: b2880) があることから、本剤による自殺関連の有害事象の発現状況について、年齢による影響が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、短期投与試験及び国内長期投与試験⁴¹⁾における年齢別の自殺関連の有害事象の発現割合は表 50 のとおりであり、25 歳未満の集団での発現頻度は 25 歳以上の集団と比較してやや高く、短期投与試験の本剤群における重篤及び高度の有害事象はいずれも 25 歳未満の集団で認められたものの、25 歳未満の症例数が少なく結果の解釈には限界があることを説明した。

表 50 国内外臨床試験における年齢別の自殺関連の有害事象の発現状況

	短期投与試験 ^{a)}								長期投与試験 ^{b)}	
	プラセボ群		本剤 5 mg/日群		本剤 10 mg/日群		本剤 20 mg/日群		25 歳未満	25 歳以上
年齢	25 歳未満	25 歳以上	25 歳未満	25 歳以上	25 歳未満	25 歳以上	25 歳未満	25 歳以上	25 歳未満	25 歳以上
評価例数	33	403	19	244	22	413	21	292	9	110
自殺関連の有害事象	0	6 (1.5)	1 (5.3)	3 (1.2)	1 (4.5)	9 (2.2)	2 (9.5)	1 (0.3)	1 (11.1)	6 (5.5)
企图的過量投与	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (0.9)
自殺念慮	0	6 (1.5)	0	3 (1.2)	1 (4.5)	9 (2.2)	1 (4.8)	1 (0.3)	1 (11.1)	5 (4.5)
故意の自傷行為	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
自殺企図	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
自殺行為	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験、CTD 5.3.5.1-2: CCT-003 試験、CTD 5.3.5.1-3: CCT-004 試験

b) CTD 5.3.5.2-1: OCT-001 試験

また申請者は、短期投与試験における C-SSRS を用いた評価において、自殺念慮及び自殺行動の最大スコアがベースラインより悪化した被験者割合は、25 歳未満では、プラセボ群で 0% (0/33 例)、本剤

45) MedDRA SMQ 「自殺/自傷 (狭域)」に含まれる事象

5 mg 群で0% (0/19 例)、10 mg 群で4.5% (1/22 例)、20 mg 群で0% (0/21 例)、25 歳以上ではプラセボ群で2.3% (9/400 例)、本剤5 mg 群で1.2% (3/242 例)、10 mg 群で2.4% (10/413 例)、20 mg 群で1.7% (5/291 例)であり、いずれもプラセボ群と比較して本剤群で同程度であり、年齢による明らかな影響はないと考えることを説明した。

さらに申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報¹⁵⁾における自殺関連の有害事象の報告状況は表 51 のとおりであり、年齢別 (25 歳未満/25 歳以上) の推定曝露人年が不明であるため、単位人年あたりの報告率による比較はできないものの、25 歳未満及び 25 歳以上のいずれにおいても最も多く認められた有害事象は自殺念慮であり、25 歳以上でのみ自殺行為が認められたものの、その他の有害事象は同一であり、年齢により異なる明らかな傾向はないと考えることを説明した。

表 51 海外製造販売後安全性情報における自殺関連の有害事象

	年齢別自発報告件数			合計	
	25 歳未満	25 歳以上	年齢不明	件数	報告率 ^{a)}
自殺関連の有害事象	39 (33)	293 (276)	189 (176)	521 (485)	12.19
自殺念慮	15 (14)	176 (173)	117 (114)	308 (301)	7.20
自殺既遂	4 (4)	50 (50)	25 (25)	79 (79)	1.85
自殺企図	8 (8)	29 (29)	19 (19)	56 (56)	1.31
企図的過量投与	9 (4)	16 (6)	14 (4)	39 (14)	0.91
故意の自傷行為	2 (2)	8 (6)	4 (4)	14 (12)	0.33
自殺行為	0	6 (6)	8 (8)	14 (14)	0.33
自傷念慮	1 (1)	8 (6)	2 (2)	11 (9)	0.26

報告件数 (うち重篤な件数)

a) 2013 年 9 月 30 日～2018 年 9 月 29 日の総累計推定曝露 4,275,393 人・年に基づき算出 (件/10 万人・年)

以上を踏まえ申請者は、本剤による自殺関連の有害事象の発現リスクは既存の抗うつ薬と比較して高くなるという情報は集積されていないことを説明した上で、うつ病患者では一般人口と比較して自殺リスクが高いこと (日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害, 日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン作成委員会; 2016) から、大うつ病性障害の治療においては薬剤プロファイルに関わらず、自殺関連の副作用について留意すべきであること、本剤については 25 歳未満の患者に対する安全性上の懸念は明確ではないものの、他の抗うつ薬のプラセボ対照二重盲検比較試験のメタ解析の結果、25 歳未満の患者で抗うつ薬投与時の自殺傾向のリスク増加が報告されていること (BMJ, 2009; 339: b2880) から、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、抗うつ薬の投与により、25 歳未満の患者で、自殺念慮及び自殺企図のリスクが増加するとの報告があること、少数例での検討ではあるが、本剤の短期投与試験及び国内長期投与試験における 25 歳未満の自殺関連の有害事象の発現割合が 25 歳以上と比較して高い傾向が認められたことを踏まえると、添付文書で適切な注意喚起を行った上で、自殺関連の有害事象については製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3.2 敵意・攻撃性関連の有害事象について

機構は、本剤による敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、短期投与試験⁴⁰⁾及び国内長期投与試験⁴¹⁾における敵意・攻撃性関連の有害事象⁴⁶⁾の発現状況は表 52 のとおりであり、プラセボ群と本剤群で敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合に大きな違

46) MedDRA SMQ 「敵意/攻撃性 (広域)」に含まれる事象

いは認められなかったこと、重篤な有害事象は認められなかったこと、ほとんどの事象は軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

表 52 国内外臨床試験における敵意・攻撃性の有害事象の発現状況

	短期投与試験 ^{a)}				長期投与試験 ^{b)}
	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	
評価例数	436	263	435	313	119
敵意攻撃性関連の有害事象	5 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.9)	2 (0.6)	3 (2.5)
裂傷	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.8)
易刺激性	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0
攻撃性	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0	0
激越	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0	2 (1.7)
精神運動亢進	0	1 (0.4)	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験、CTD 5.3.5.1-2: CCT-003 試験、CTD 5.3.5.1-3: CCT-004 試験

b) CTD 5.3.5.2-1: OCT-001 試験

また申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報¹⁵⁾における敵意・攻撃性関連の有害事象は 1411 件 (33.00 件/10 万人・年) 報告されており、主な事象は易刺激性 (383 件、うち重篤 7 件)、怒り (331 件、うち重篤 6 件)、激越 (258 件、うち重篤 16 件)、攻撃性 (113 件、うち重篤 14 件) であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、敵意・攻撃性関連の有害事象について、短期投与試験、長期投与試験及び海外製造販売後安全性情報において特段の懸念は示されていないが、転帰や重篤性から特に注意を要する事象であることを踏まえ、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、敵意・攻撃性関連の有害事象については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.4 痙攣関連の有害事象について

機構は、本剤による痙攣関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、短期投与試験⁴⁰⁾及び国内長期投与試験⁴¹⁾において痙攣関連の有害事象⁴⁷⁾は認められなかったことを説明した。また申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報¹⁵⁾における痙攣関連の有害事象は 103 件 (2.41 件/10 万人・年) 報告されており、主な事象は痙攣発作 (72 件、すべて重篤)、てんかん (15 件、すべて重篤)、全身性强直性間代性発作 (10 件、すべて重篤) であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、痙攣関連の有害事象について、短期投与試験、長期投与試験及び海外製造販売後安全性情報において特段の懸念は示されていないが、本剤と同様に SERT 阻害作用を有する SSRI 等の抗うつ薬では痙攣の発現リスクがあることが報告されており (Int J Clin Pract 2005; 59: 1435-40)、本剤の非臨床試験で痙攣が認められていること (5.2 及び 5.R.1 参照)、本剤の海外製造販売後安全性情報において重篤な症例が報告されていることも踏まえ、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤による痙攣関連の有害事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

47) MedDRA SMQ 「痙攣 (狭域)」に含まれる事象

7.R.3.5 SIADH 及び低 Na 血症関連の有害事象について

機構は、SIADH 及び低 Na 血症関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、短期投与試験⁴⁰⁾及び国内長期投与試験⁴¹⁾において SIADH 及び低 Na 血症関連の有害事象⁴⁸⁾は認められなかったことを説明した。また申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報¹⁵⁾における SIADH 及び低 Na 血症関連の有害事象は 73 件 (1.71 件/10 万人・年) 報告されており、主な事象は低 Na 血症 (53 件、うち重篤 25 件)、血中 Na 減少 (17 件、うち重篤 5 件) であったこと、これらの報告において年齢又は高齢者／非高齢者の背景情報が入手できた 50 例のうち、33 例が高齢者であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、SIADH 及び低 Na 血症関連の有害事象について短期投与試験、長期投与試験及び海外製造販売後安全性情報において特段の懸念は示されていないが、本剤と同様に SERT 阻害作用を有する SSRI 等では SIADH 及び低 Na 血症との関連が示唆されており (Am J Kidney Dis 2008; 52(1): 144-53)、本剤の作用機序から SIADH 及び低 Na 血症を引き起こす可能性は否定できないこと、また SSRI では高齢者で SIADH 及び低 Na 血症のリスクが高くなることが報告されており (CMAJ 1996; 155: 519-27、Psychosomatics 2014; 55: 536-47)、本剤でも高齢者で SIADH 及び低 Na 血症の発現割合が高くなる可能性は否定できないこと、本剤の海外製造販売後安全性情報において重篤例も含めた症例が報告されていることも踏まえ、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤による SIADH 及び低 Na 血症関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.6 離脱症状関連の有害事象について

機構は、離脱症状関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、短期投与試験⁴⁰⁾及び国内長期投与試験⁴¹⁾において離脱症状関連の有害事象⁴⁹⁾は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、CCT-002 試験及び CCT-003 試験では本剤投与終了後に DESS を用いて中止後症状を評価したが、臨床的に意義のある中止後症状は認められなかったことを説明した。また、本剤の海外製造販売後安全性情報¹⁵⁾における離脱症状関連の有害事象は 43 件 (1.01 件/10 万人・年) 報告されており、内訳は離脱症候群 (35 件、うち重篤 1 件)、薬剤離脱症候群 (8 件、うち重篤 0 件) であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、短期投与試験、長期投与試験及び海外製造販売後安全性情報において本剤と離脱症状との関連を強く示唆する情報は集積していないと考えられ、また、一般的に血中の消失半減期が長いほど中止後症状は発現しにくいとされており (Biol Psychiatry 1998; 44(2): 77-87)、本剤の消失半減期は約 66 時間と比較的長いことから、本剤投与中止により離脱症状が発現するリスクは低いと考えられる。しかしながら、抗うつ薬を突然中止又は急激に減量した場合に中止後症状が現れることが知られており、本剤も他の抗うつ薬と同様に、本剤を中止する際には患者の状態を観察しながら慎重に行うよう注意喚起することが適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、離脱症状関連の有害事象については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

48) MedDRA SMQ 「低ナトリウム血症/SIADH (広域)」に含まれる事象

49) MedDRA SMQ 「薬剤離脱 (広域)」に含まれる事象

7.R.3.7 消化器系の有害事象について

機構は、本剤による消化器系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、短期投与試験⁴⁰⁾及び国内長期投与試験⁴¹⁾における消化器系の有害事象⁵⁰⁾の発現状況は表 53 のとおりであり、悪心の発現割合はプラセボ群と比較して各本剤群で高かったが、その他の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であったことを説明した。また申請者は、短期投与試験及び国内長期投与試験において重篤な有害事象は認められず、多くの事象が軽度及び中等度の事象であったことを説明した。

表 53 国内外臨床試験における消化器系の有害事象の発現状況

	短期投与試験 ^{a)}				長期投与試験 ^{b)}
	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	
評価例数	436	263	435	313	119
消化器系の有害事象	79 (18.1)	81 (30.8)	141 (32.4)	104 (33.2)	68 (57.1)
主な事象					
悪心	21 (4.8)	46 (17.5)	83 (19.1)	62 (19.8)	40 (33.6)
下痢	25 (5.7)	17 (6.5)	26 (6.0)	8 (2.6)	15 (12.6)
便秘	9 (2.1)	8 (3.0)	11 (2.5)	14 (4.5)	6 (5.0)
嘔吐	6 (1.4)	5 (1.9)	13 (3.0)	12 (3.8)	9 (7.6)
口内乾燥	5 (1.1)	3 (1.1)	7 (1.6)	10 (3.2)	0
上腹部痛	9 (2.1)	3 (1.1)	8 (1.8)	4 (1.3)	3 (2.5)
腹部不快感	4 (0.9)	3 (1.1)	4 (0.9)	8 (2.6)	5 (4.2)
胃炎	1 (0.2)	2 (0.8)	4 (0.9)	1 (0.3)	3 (2.5)
口内炎	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.2)	0	3 (2.5)
齲蝕	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.3)	3 (2.5)

発現例数 (発現割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験、CTD 5.3.5.1-2: CCT-003 試験、CTD 5.3.5.1-3: CCT-004 試験

b) CTD 5.3.5.2-1: OCT-001 試験

以上を踏まえ申請者は、短期投与試験及び長期投与試験において特段の懸念は示されていないことを説明した。

機構は、以上について了承するが、消化器系の有害事象については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.8 性機能障害関連の有害事象について

機構は、本剤による性機能障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、短期投与試験⁴⁰⁾における性機能障害関連の有害事象⁵¹⁾の発現割合は、プラセボ群 0% (0/436 例)、本剤 5 mg/日群 0% (0/263 例)、10 mg/日群 0% (0/435 例) 及び 20 mg/日群 1.9% (6/313 例) であり、すべての事象は国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験) で認められたこと、主な事象はリビドー減退 (3 例) であり、すべての事象が軽度又は中等度の事象であったことを説明した。また申請者は、国内長期投与試験⁴¹⁾においては性機能障害関連の有害事象は認められなかったことを説明した。

50) MedDRA SOC 「胃腸障害」に含まれる事象

51) MedDRA HLT 「性機能および生殖能障害 NEC」 「性機能不全 NEC」 「性衝動障害」 「性欲障害」 「勃起および射精の状態および障害」 及び 「オルガズム障害」に含まれる事象、並びに PT 「外陰腫不快感」 「外陰腫乾燥」 「外陰腫感覚鈍麻」 「外陰腫痛」 及び 「不十分な陰の湿潤」に該当する事象

その上で申請者は、海外臨床試験⁵²⁾において Arizona Sexual Experiences Scale スコア⁵³⁾でベースライン時に性機能障害がなく、試験期間中に新たに性機能障害が発現⁵⁴⁾した被験者の割合は表 54 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で性機能障害を発現した被験者の割合が高くなる傾向は明確ではなく、本剤の用量の増加に伴い発現割合が増加する傾向も認められなかったことを説明した。

表 54 Arizona Sexual Experiences Scale スコアでベースライン時に性機能障害がなく、試験期間中に新たに性機能障害が発現した被験者の割合

	プラセボ群	本剤				
		2.5 mg/日群	5 mg/日群	10 mg/日群	15 mg/日群	20 mg/日群
11984A 試験 ^{a)}	8/16 (50.0)	11/23 (47.8)	3/15 (20.0)	10/21 (47.6)		
13267A 試験	12/27 (44.4)				22/40 (55.0)	23/35 (65.7)
315 試験	21/58 (36.2)				16/45 (35.6)	16/45 (35.6)
304 試験	14/42 (33.3)	25/49 (51.0)	18/48 (37.5)			
316 試験	14/50 (28.0)			23/49 (46.9)		20/48 (41.7)
317 試験	11/36 (30.6)			14/42 (33.3)	16/41 (39.0)	

発現例数/評価例数 (割合 (%))

a) Arizona Sexual Experiences Scale スコアは、試験途中における治験実施計画改訂以降に組み入れられた被験者のみで実施された。

さらに申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報¹⁵⁾における性機能障害関連の有害事象は 478 件 (11.18 件/10 万人・年) 報告されており、主な事象はリビドー減退 (210 件、うち重篤 4 件)、性機能不全 (99 件、うち重篤 5 件)、勃起不全 (42 件、うち重篤 2 件)、無オルガズム症 (29 件、うち重篤 1 件) 及びリビドー消失 (23 件、うち重篤 1 件) であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、CCT-002 試験において本剤 20 mg/日群では性機能関連の有害事象が認められたがすべて軽度又は中等度であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかったこと、海外臨床試験においてプラセボ群と比較して本剤群で性機能障害を発現した被験者の割合が高くなる傾向は示されていないことを説明した。

機構は、短期投与試験において本剤 20 mg/日投与時に性機能関連の有害事象が認められていること、海外臨床試験においてプラセボ群と比較して本剤群で性機能障害の発現が高い試験も認められていることを踏まえると、本剤による性機能障害の発現状況について添付文書で適切な注意喚起を行った上で、性機能関連の有害事象については製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.9 心血管系の有害事象について

機構は、本剤による心血管系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、短期投与試験⁴⁰⁾及び国内長期投与試験⁴¹⁾における心血管系の有害事象⁵⁵⁾の発現割合は表 55 のとおりであり、本剤群とプラセボ群で大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内臨床試験での有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかったこと、投与中止に至った有害事象は国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験) での本剤 10 mg/日群の第一度房室ブロック (1 例) 及び国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1: OCT-001 試験) の心電図 QT 延長 (1 例) であったことを説明した。

52) 参考 CTD 5.3.5.1-5: 11984A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-7: 13267A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-11: 304 試験、参考 CTD 5.3.5.1-8: 315 試験、参考 CTD 5.3.5.1-9: 316 試験、参考 CTD 5.3.5.1-12: 317 試験

53) 性機能に関連する 5 項目 (性的欲求、性的興奮、性機能、オーガズムの達しやすさ、オーガズムの満足度) をそれぞれ 1~6 点の 6 段階で評価するスコア

54) ①総合スコアが 19 点以上、②いずれかの項目が 5 点以上、又は③スコアが 4 点以上の項目が 3 つ以上のいずれかに該当する

55) MedDRA SOC 「心臓障害」及び「血管障害」並びに HLGT 「心血管系検査 (酵素検査を除く)」に含まれる事象

表 55 国内臨床試験における心血管系の有害事象の発現状況

	短期投与試験 ^{a)}				長期投与試験 ^{b)}
	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	
評価例数	436	263	435	313	119
心血管系の有害事象	6 (1.4)	2 (0.8)	12 (2.8)	9 (2.9)	9 (7.6)
高血圧	0	1 (0.4)	3 (0.7)	3 (1.0)	4 (3.4)
動悸	3 (0.7)	0	1 (0.2)	3 (1.0)	2 (1.7)
頻脈	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.8)
血圧上昇	0	0	2 (0.5)	0	0
潮紅	0	0	0	1 (0.3)	0
血栓性静脈炎	0	0	0	1 (0.3)	0
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.2)	0	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.8)
血腫	0	0	1 (0.2)	0	0
ほてり	0	0	1 (0.2)	0	0
心電図 QT 延長	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.8)
右脚ブロック	1 (0.2)	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験、CTD 5.3.5.1-2: CCT-003 試験、CTD 5.3.5.1-3: CCT-004 試験

b) CTD 5.3.5.2-1: OCT-001 試験

さらに申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報¹⁵⁾における心血管系の有害事象は 691 件 (16.16 件 /10 万人・年) 報告されており、主な事象は動悸 (107 件、うち重篤 10 件)、血圧上昇 (106 件、うち重篤 10 件)、心拍数増加 (58 件、うち重篤 3 件)、高血圧 (51 件、うち重篤 10 件)、頻脈 (48 件、うち重篤 12 件)、ほてり (45 件、うち重篤 3 件) であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、心血管系の有害事象について、短期投与試験、長期投与試験及び海外製造販売後安全性情報において特段の懸念は示されていないことを説明した。

機構は、以上について了承した。

7.R.3.10 体重への影響について

機構は、本剤による体重への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、短期投与試験⁴⁰⁾及び国内長期投与試験⁴¹⁾における最終評価時 (LOCF) におけるベースラインからの体重変化区分別の被験者の割合は表 56 のとおりであり、短期投与試験では 7%以上の減少又は 7%以上の増加を示した被験者の割合は低くプラセボ群と本剤群で同程度であったこと、国内長期投与試験では 7%以上の増加を示した被験者の割合は 21% (25/119 例) であったことを説明した。また申請者は、国内長期投与試験において該当する被験者の背景及び本剤の用量に一定の傾向は認められず、7%以上の体重増加を示した被験者の割合が高かった要因が不明であることを説明した上で、7%以上の増加を示した 25 例のうち有害事象と判断された体重増加は 8 例でありいずれも軽度の事象であったことから、臨床的に問題となる変化ではないと考えることを説明した。

表 56 国内臨床試験における最終評価時（LOCF）におけるベースラインからの体重変化区分別の被験者の割合

	短期投与試験 ^{a)}				長期投与試験 ^{b)}
	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	
評価例数	426	258	431	305	119
+7%以上	3 (0.7)	2 (0.8)	6 (1.4)	6 (2.0)	25 (21.0)
+0%超、+7%未満	210 (49.3)	134 (51.9)	237 (55.0)	168 (55.1)	58 (48.7)
0%	33 (7.7)	20 (7.8)	22 (5.1)	18 (5.9)	2 (1.7)
-7%以上、+0%未満	179 (42.0)	101 (39.1)	164 (38.1)	112 (36.7)	32 (26.9)
-7%未満	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (1.7)

発現例数（発現割合（%））

a) CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験、CTD 5.3.5.1-2: CCT-003 試験、CTD 5.3.5.1-3: CCT-004 試験

b) CTD 5.3.5.2-1: OCT-001 試験

その上で申請者は、体重増加関連の有害事象⁵⁶⁾の発現割合は、短期投与試験では本剤 10 mg/日群 0.5% (2/435 例) 及び 20 mg/日群 0.3% (1/313 例)、国内長期投与試験では 9.2% (11/119 例) であり、すべての事象が体重増加であったこと、重篤な有害事象は認められず、すべて軽度の事象であったことを説明した。さらに申請者は、食欲亢進関連⁵⁷⁾の有害事象について、短期投与試験では本剤 5 mg/日群の 0.8% (2/263 例) に食欲亢進（いずれも軽度）が認められたのみであり、本剤 10 mg/日群及び 20 mg/日群では認められず、国内長期投与試験でも認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、短期投与試験及び長期投与試験において特段の懸念は示されていないことを説明した。

機構は、以上について了承した。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤のうつ病治療における臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

- 国内で販売されている既存の抗うつ薬は三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、SSRI、SNRI 及び NA・5-HT 作動性抗うつ薬等に分類され、SSRI、SNRI 及び NA・5-HT 作動性抗うつ薬は、三環系抗うつ薬に比べて抗コリン作用及び心・循環器系の副作用の発現頻度は低く概ね忍容性に優れているが、自殺関連行動、アクチベーション症候群又は中止後症状に注意して使用するよう注意喚起されている。本邦の日本うつ病学会治療ガイドライン（日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病（DSM-5）／大うつ病性障害、日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン作成委員会; 2016）においては抗うつ薬の選択に関する順位付けを明確にしておらず、患者の状態に応じて使用する抗うつ薬が選択されており、抗うつ薬の第一選択薬としては、SSRI、SNRI 又は NA・5-HT 作動性抗うつ薬がよく用いられ、重度のうつ病に対してはすべての抗うつ薬が第一選択薬の候補となり得る。
- 本剤は複数の 5-HT 受容体への作用と SERT 阻害作用を介して、5-HT 系、DA 系及び NA 系等の複数の神経伝達系において神経伝達物質を調節することが示唆されている（3.1 参照）。これらの神経伝達系は不安、意欲、快楽などに関連するとされ（臨床精神薬理 2011; 14: 181-7）、本剤の作用機序は抑うつ症状への効果が期待できる。

56) MedDRA PT で以下に該当する事象

異常体重増加、ボディ・マス・インデックス増加、脂肪組織増加、肥満、過体重、体重増加、体重変動、体重減少不良、体重異常、ウエスト周囲径増加、中心性肥満、ボディ・マス・インデックス異常

57) MedDRA PT で以下に該当する事象

食欲亢進、過食症、神経性過食症、食物渴望

- 海外のうつ病診療ガイドライン及びガイダンス⁵⁸⁾において、本剤は第一選択薬 (Can J Psychiatry 2016; 61:540-60)、若しくは他の抗うつ薬で効果が不十分な場合の第二及び第三選択薬として推奨されている (Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2015; 49:1-185、National Institute for Health and Care Excellence [TA367])。海外の診療ガイドラインの中には他の抗うつ薬との比較データが不足している等の理由から本剤が第二選択薬以降の位置付けで推奨されているものもあるが、当該ガイドライン策定以降に報告された本剤を含む抗うつ薬の有効性又は安全性に関するメタ解析の結果 (J Affect Disord 2018; 228: 1-12、Lancet 2018; 391: 1357-66) を踏まえると、うつ病治療において本剤は SSRI 及び SNRI 等と有効性及び安全性に大きな差異はないと考えられる。
- その上で、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CCT-004 試験) において、前治療抗うつ薬の有無に関わらず、全体の結果と同様に、プラセボ群と比較して本剤群で MADRS 合計スコアのベースラインからの低下が大きく、第一選択薬として使用する場合及び他剤から本剤へ変更して使用する場合のいずれにおいても本剤は有効であると考えられる。

以上を踏まえて、本剤は既承認の他の抗うつ薬と同様に、うつ病治療における第一選択薬の一つとなると考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤はうつ病治療における新たな選択肢の一つとなり得ると考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CCT-004 試験) が反復性大うつ病性障害の被験者のみを対象とした試験であることを踏まえて、本剤の効能・効果 (うつ病・うつ状態) の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、欧州及び米国で実施された一部の臨床試験⁵⁹⁾では、より正確に診断を行うことを目的として、反復性エピソードを有する大うつ病性障害患者を対象としており (J Clin Psychiatry 2003; 64: 161-74)、CCT-004 試験においても、本剤の有効性を適切に評価するための工夫として、反復性エピソードを有する患者を対象として実施した (7.R.1 参照) が、以下の理由からエピソードタイプにかかわらず本剤の有効性が期待できると考えたことを説明した。

- DSM-5 の大うつ病性障害における抑うつエピソードの診断基準としては、エピソードタイプに関わらず特定の条件を満たすこと⁶⁰⁾が求められており、抑うつエピソードの発症回数以外に単一性及び反復性エピソードの違いはないこと
- 国内の治療ガイドライン (日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害, 日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン作成委員会; 2016) において、急性期の治療については、単一性エピソードと反復性エピソードでの区別なく、うつ病の重症度別に治療計画を策定することが推奨されており、回復期、維持期の治療については、単一性エピソードでは寛解後 4~9 カ月又はそれ以上、反復性エピソードでは 2 年以上にわたる抗うつ薬の継続療法が強く勧められてお

58) NICE technology appraisal guidance (英国)、BAP Guidelines (英国)、RANZCP guidelines (豪州、ニュージーランド)、CANMAT guidelines (カナダ)

59) 参考 CTD 5.3.5.1-7: 13267A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-8: 315 試験、参考 CTD 5.3.5.1-9: 316 試験、参考 CTD 5.3.5.1-12: 317 試験

60) 「うつ病の中核症状 (抑うつ気分、興味・喜びの喪失、体重の減少又は増加、食欲の減退又は増加、睡眠障害、精神運動性の焦燥又は制止、疲労感又は気力の減退、無価値観又は罪責感、思考力や集中力の減退及び自殺思考) のうち 5 つ (またはそれ以上) が同じ 2 週間の間に存在し、病前の機能からの変化を起こしている。これらの症状のうち少なくとも 1 つは (1) 抑うつ気分、または (2) 興味または喜びの喪失である。」に該当し、同様に「その症状は、臨床的に意味のある苦痛、または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。」及び「そのエピソードは物質の生理学的作用、または他の医学的疾患によるものではない。」を満たした場合

り投与維持期間は異なるものの、その他には単一性及び反復性エピソードにおける治療計画に違いはないこと

- 単一性エピソードと反復性エピソードの急性期における無投薬時の比較では、脳機能や神経生理学的な検査結果に検知可能な違いはなく、病態に差異はないと考えられること（J Psychiatr Res 2013; 47: 1984-90）
- 他の抗うつ薬の単一性及び反復性エピソードを有する患者における有効性について報告されている文献の多くはエピソード間で効果に差異がないとの報告であり、単一性でより効果があるという報告、反復性でより効果があるという報告もあるが、エピソードタイプ別の有効性について一貫した傾向は認められていないこと

機構は、以上について了承し、本剤の効能・効果をうつ病・うつ状態とすることは可能と考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.6 用法・用量について

機構は、本剤の開始用量及び維持用量を 10 mg/日、最高用量を 20 mg/日とし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うと設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外臨床試験⁶¹⁾において本剤 2.5、5 及び 10 mg/日投与時の悪心の発現割合は、それぞれ 16.4% (50/304 例)、20.8% (178/857 例) 及び 22.8% (89/390 例) であり、消化器系の有害事象の発現割合は用量の増加に伴って高くなったことを説明した。その上で申請者は、本剤 20 mg/日を漸増せずに投与した場合、消化器系の有害事象の発現割合がさらに増加すると考えられたことや投与初期の安全性の確認のため、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験）及び国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CCT-004 試験）の本剤 20 mg/日群では、他の海外臨床試験と同様に 10 mg/日から投与を開始し、1 週間後に 20 mg/日に増量したことを説明した。

また申請者は、CCT-004 試験において本剤 10 mg/日群及び 20 mg/日群を設定した理由について、以下のように説明した。

- CCT-002 試験の主要評価項目の主解析において、投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値の本剤 5、10 及び 20 mg/日群とプラセボ群との群間差はそれぞれ -0.61、-1.69 及び -1.82 であり、プラセボ群と比較していずれの本剤群も統計学的に有意な差は認められなかったものの、高用量になるにつれて差が大きくなる傾向が認められた。また、日本人集団でも同様の傾向が認められた。
- CCT-003 試験において、投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値の本剤 5 及び 10 mg/日群とプラセボ群との群間差はそれぞれ -2.03 及び -1.04 であり、本剤のいずれの用量群でもプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかったことから、さらに高用量における有効性を検討することが適切と考えられた。
- 欧米における本剤の開発では、複数のプラセボ対照比較試験⁶²⁾において、本剤 5 mg/日以下では有効性が示された試験及び示されなかった試験が認められたことから一貫した結果を示しておらず、

61) 参考 CTD 5.3.5.1-4: 11492A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-5: 11984A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-10: 303 試験、参考 CTD 5.3.5.1-11: 304 試験、参考 CTD 5.3.5.1-6: 305 試験

62) 参考 CTD 5.3.5.1-5: 11984A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-10: 303 試験、参考 CTD 5.3.5.1-11: 304 試験、参考 CTD 5.3.5.1-6: 305 試験

10 mg/日では有効性がプラトーに達していないと考えられたため、10 mg/日より高い用量における有効性及び安全性を評価した新たな複数の第Ⅲ相臨床試験⁶³⁾を行った。それらの結果に基づき、欧米においては10 mg/日を開始及び維持用量、20 mg/日を最高用量とし、5 mg/日については忍容性に懸念がある場合に減量する用量として承認されている。

- 以上より 5～20 mg/日の用量範囲では高用量において有効性が期待できると考えられることを踏まえ、CCT-004 試験では日本人において有効かつ安全な用量として期待できる本剤 10 及び 20 mg/日群を設定した。

その上で申請者は、CCT-004 試験では、主要評価項目である投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群と本剤 10 及び 20 mg/日群のいずれの比較においても統計学的に有意な差が認められ、本剤 10 mg/日群と比較して 20 mg/日群で改善が大きかったこと（7.2.3 参照）、本剤 10 及び 20 mg/日群ともに安全性に大きな問題は認められず、忍容性は良好であったことを説明した（7.2.3 参照）。また、短期投与試験⁴⁰⁾における発現時期別の有害事象は表 57 のとおりであり、有害事象の発現時期に一定の傾向は認められなかったことを説明した。

表 57 短期投与試験における発現時期別の有害事象の発現状況

発現時期	すべての有害事象				中枢神経系の有害事象 ^{a)}				消化器系の有害事象 ^{b)}			
	プラセボ群	本剤			プラセボ群	本剤			プラセボ群	本剤		
		5 mg/日群	10 mg/日群	20 mg/日群		5 mg/日群	10 mg/日群	20 mg/日群		5 mg/日群	10 mg/日群	20 mg/日群
1～7 日	80/436 (18.3)	89/263 (33.8)	140/435 (32.2)	105/313 (33.5)	36/436 (8.3)	31/263 (11.8)	42/435 (9.7)	34/313 (10.9)	30/436 (6.9)	46/263 (17.5)	93/435 (21.4)	68/313 (21.7)
8～14 日	78/428 (18.2)	44/262 (16.8)	69/428 (16.1)	52/307 (16.9)	15/426 (3.5)	10/262 (3.8)	21/428 (4.9)	11/306 (3.6)	22/427 (5.2)	16/262 (6.1)	22/428 (5.1)	21/306 (6.9)
15～28 日	67/420 (16.0)	54/258 (20.9)	78/421 (18.5)	49/302 (16.2)	10/420 (2.4)	10/258 (3.9)	14/421 (3.3)	11/302 (3.6)	11/420 (2.6)	13/258 (5.0)	18/421 (4.3)	21/302 (7.0)
29～42 日	51/404 (12.6)	36/247 (14.6)	49/411 (11.9)	35/294 (11.9)	11/404 (2.7)	9/247 (3.6)	12/410 (2.9)	8/294 (2.7)	9/403 (2.2)	8/247 (3.2)	11/410 (2.7)	7/293 (2.4)
43～56 日	52/396 (13.1)	35/241 (14.5)	50/401 (12.5)	42/286 (14.7)	7/396 (1.8)	2/241 (0.8)	6/400 (1.5)	8/285 (2.8)	11/396 (2.8)	10/241 (4.1)	6/400 (1.5)	7/284 (2.5)
57 日以上	41/104 (39.4)	37/72 (51.4)	44/104 (42.3)	27/70 (38.6)	14/87 (16.1)	12/52 (23.1)	16/85 (18.8)	12/60 (20.0)	9/83 (10.8)	10/51 (19.6)	13/86 (15.1)	2/52 (3.8)

発現例数/評価例数 (割合: (%))

a) MedDRA SOC 「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

b) MedDRA SOC 「胃腸障害」に含まれる事象

以上を踏まえ申請者は、本剤の開始用量及び維持用量は 10 mg/日とし、効果不十分の場合には最高用量 20 mg/日を超えない範囲で適宜増量すること、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うことに大きな問題は無いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、用法・用量の記載については専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者からは、追加の安全性監視活動として、うつ病患者における出血関連の有害事象の本剤との因果関係を検討することを目的とした製造販売後データベース調査を実施する計画であることが説明されている。

63) 参考 CTD 5.3.5.1-7: 13267A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-8: 315 試験、参考 CTD 5.3.5.1-9: 316 試験、参考 CTD 5.3.5.1-12: 317 試験

機構は、製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したいと考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のうつ病・うつ状態に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤はうつ病・うつ状態における治療選択肢のひとつを提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、用法・用量及び製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和元年 8 月 7 日

申請品目

[販売名] トリンテリックス錠 10 mg、同錠 20 mg
[一般名] ボルチオキセチン臭化水素酸塩
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 28 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 本剤の臨床データパッケージ及び有効性について

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験）及び国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: CCT-003 試験）において、本剤 5 mg/日群、10 mg/日群及び 20 mg/日群のプラセボ群に対する優越性は示されなかった。本剤のプラセボに対する優越性が示されなかった要因として、これらの試験ではプラセボ群における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量が大きかったこと等が要因である可能性が考えられた。そこで、機構は、プラセボ反応性の高い患者を除外する等試験デザインを工夫して実施された国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: CCT-004 試験）の成績を基に、日本人大うつ病性障害患者における本剤の有効性を評価することは可能であると判断した。

また、有効性について、CCT-004 試験において、本剤 10 mg/日群及び本剤 20 mg/日群でプラセボ群に対する優越性が示されたことから、本剤の有効性に特段の問題はないものと判断した。

以上の機構の考え（審査報告 (1) 7.R.1 及び 7.R.2 参照）は専門委員に支持された。

なお、CCT-002 試験及び CCT-003 試験において本剤の有効性が示されなかった理由について、審査報告 (1) 表 44 以外に国内外で実施された臨床試験で CCT-002 試験及び CCT-003 試験と同様の重症度の患者を対象とし、本剤の有効性が示されなかった第Ⅲ相試験が存在するのであれば、それらの試験も含めて考察すべきとの意見が一部の専門委員から示されたことから、追加で検討を行った。

その結果、表 58 のとおり、他の臨床試験⁶⁴⁾においても、CCT-002 試験及び CCT-003 試験と同様にプラセボ群のベースラインからの MADRS 合計スコアの変化量が大きい傾向が認められた。

表 58 主な海外臨床試験における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

試験	評価時点	MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量					
		プラセボ群	本剤 2.5 mg/日群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群
11984A 試験	8 週時点	-14.8 ± 0.82 (145)	-16.2 ± 0.79 (155)	-16.5 ± 0.80 (155)	-16.3 ± 0.80 (151)		
315 試験	8 週時点	-12.83 ± 0.834 (153)				-14.30 ± 0.890 (145)	-15.57 ± 0.880 (147)
316 試験	8 週時点	-10.77 ± 0.807 (155)			-12.96 ± 0.832 (154)		-14.41 ± 0.845 (148)
317 試験	8 週時点	-12.87 ± 1.043 (149)			-13.66 ± 1.064 (143)	-13.36 ± 1.087 (142)	

最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

11984A 試験：欠測値は LOCF により補完、投与群を固定効果、ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく

315 試験、316 試験、317 試験：投与群、施設、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及びベースラインの MADRS 合計スコアと評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM (被験者内の共分散構造：無構造) に基づく

以上の検討結果も含めて、本剤の有効性に特段の問題はないとの機構の考えは専門委員に支持された。

1.2 安全性について

本剤の安全性に関する検討内容並びに出血関連の有害事象及び自殺関連の有害事象等に対する添付文書における注意喚起の方針 (審査報告 (1) 7.R.3 参照) について、機構の考えは専門委員に支持された。

なお、性機能関連の有害事象について、申請者からは、本剤投与時にリスクが高くなる傾向は認められていない旨が説明されている。しかしながら、国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CCT-002 試験) において本剤 20 mg/日投与時に性機能関連の有害事象⁵¹⁾が認められていること、海外臨床試験においてプラセボ群と比較して本剤群で性機能障害の発現が高い試験も認められていることを踏まえると、既存の SSRI、SNRI 等の抗うつ薬と同様に本剤の添付文書において注意喚起する必要があると機構は考えた。この機構の考えは専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、添付文書を整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 効能・効果について

本剤の効能・効果を「うつ病・うつ状態」とすることは可能であるとの機構の考え (7.R.5 参照) は、専門委員に支持された。

1.4 用法・用量について

本剤の用法・用量について、開始用量及び維持用量を 10 mg/日とし、効果不十分の場合には最高用量である 20 mg/日を超えない範囲で適宜増量すること、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うと設定することに問題はないとの機構の考え (審査報告 (1) 7.R.6 参照) は専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

64) 参考 CTD 5.3.5.1-5: 11984A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-8: 315 試験、参考 CTD 5.3.5.1-9: 316 試験、参考 CTD 5.3.5.1-12: 317 試験

通常、成人にはボルチオキセチンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの以下の意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 59 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 60 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

- 追加の安全性監視活動として、うつ病患者における出血関連の有害事象の本剤との因果関係を検討することを目的とした調査を実施するにあたり、製造販売後データベース調査等により、適切な比較対照群を設定した調査を実施すべきである。

表 59 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> セロトニン症候群 痙攣 抗利尿ホルモン不適分泌症候群 (SIADH)・低ナトリウム血症 	<ul style="list-style-type: none"> 自殺念慮・自殺行動 出血 妊婦への投与による児への影響 (新生児遷延性肺高血圧症等) 	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表 60 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 製造販売後データベース調査（出血） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査等について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤と出血の因果関係を検討することを目的とした、製造販売後データベース調査を実施することを説明した。

機構は、以上について了承するが、得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
9	下から 6	マウス	C57BL/6J マウス
15	表 14 (代謝物の C _{max})	µg/mL	ng/mL
15	表 14 (代謝物の AUC _{0-24h})	µg·h/mL	ng·h/mL
31	下から 4	参考 CTD 5.3.3.3-5: 114 試験	参考 CTD 5.3.3.3-5: 112 試験
55	表 55	心電図 QT 延長	心電図 QT 短縮
59	3	10 mg/日を開始及び維持用量	10 mg/日を開始用量

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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のよう
に整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品で
あることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び
製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果] うつ病・うつ状態

[用法・用量] 通常、成人にはボルチオキセチンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者
の状態により 1 日 20 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔
をあけて行うこと。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACh	Acetylcholine	アセチルコリン
A/G	Albumin to Globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳がん耐性タンパク
BID	Bis In Die	1日2回
BrdU	5-bromo-2'-deoxyuridine	5-ブromo-2'-デオキシウリジン
Ca	Calcium	カルシウム
cAMP	cyclic Adenosine Monophosphate	環状アデノシン-リン酸
CGI-I	Clinical Global Impression - Global Improvement	臨床全般改善度
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness	臨床全般重症度
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
Cl	Chloride	クロライド
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CPP	Critical Process Parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DA	Dopamine	ドパミン
DAT	Dopamine Transporter	ドパミントランスポーター
DESS	Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms	中止後発現徴候及び症状
DMSO	Dimethyl Sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第5版
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text revision	精神疾患の診断・統計マニュアル第4版、新訂版
EC ₅₀	Effective Concentration, 50%	50%有効濃度
ED ₅₀	Effective Dose, 50%	50%有効量
EM	Extensive Metabolizer	
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid	γ-アミノ酪酸
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
Glu	Glutamic Acid	グルタミン酸
GTP _γ S	Guanosine 5'-O-[gamma-thio]Triphosphate	グアノシン 5'-O-[γ-チオ]三リン酸
HA	Histamine	ヒスタミン
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale	ハミルトンうつ病評価スケール

略語	英語	日本語
HEK	human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓細胞
hERG	human Ether-à-go-go-related Gene	ヒト遅延整流カリウムイオンチャネル遺伝子
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
HLT	High level terms	高位語
HP-β-CD	hydroxypropyl-beta-cyclodextrin	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	液体クロマトグラフィー
5-HT	5-hydroxytryptamine	セロトニン
5-HTP	5-hydroxytryptophan	5-ヒドロキシトリプトファン
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
IR	Infrared Absorption Spectrum	赤外吸収スペクトル
K	Potassium	カリウム
K _i	Inhibitory Constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LOCF	Last observation carried forward	
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale	モンゴメリー・アズバーグうつ病評価スケール
MATE	Multidrug and toxin extrusion	
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MF	Master File	原薬等登録原簿
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measures	経時測定データに対する混合効果モデル
mPFC	medial Prefrontal Cortex	内側前頭前皮質
NA	Noradrenaline	ノルアドレナリン
Na	Sodium	ナトリウム
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NAG	N-acetyl-beta-D-glucose aminidase	N-アセチル-β-D-グルコースアミラーゼ
NAS	Nucleus Accumbens	側坐核
NAT	Noradrenaline Transporter	ノルアドレナリントランスポーター
ND	Not Determined	測定せず
NZW	New Zealand White	
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	Observed Case	
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P	Phosphorus	リン
pCO ₂	partial Carbon Dioxide pressure	二酸化炭素分圧
PCPA	4-chloro-DL-phenylalanine methyl ester hydrochloride	4-クロロ-DL-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩
PET	Positron Emission Tomography	ポジトロン断層撮影法
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PM	Poor Metabolizer	

略語	英語	日本語
pO ₂	partial Oxygen pressure	酸素分圧
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
PTP	Press Through Packaging	
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
QTc 間隔	corrected QT interval	QT 間隔補正值
QTcB 間隔	Bazett-corrected QT interval	Bazett 法により補正された QT 間隔
QTcF 間隔	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
QTPP	Quality Target Product Profile	目標製品品質プロファイル
RH	Relative Humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	
SERT	Serotonin Transporter	セロトニントランスポーター
SIADH	Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
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
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time to reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
UV	Ultraviolet Spectrum	紫外吸収スペクトル
VHip	Ventral Hippocampus	腹側海馬
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		トリンテリックス錠 10 mg、同錠 20 mg
本薬		ボルチオキセチン臭化水素酸塩

