副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　499/1,050=47.5% 副作用の種類　例数 悪心　200 傾眠　63 頭痛　60 下痢　43 浮動性めまい　35 便秘　30 臨床検査値異常の種類　例数 体重増加　9 肝機能検査異常　7 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　6 血中クレアチンホスホキナーゼ増加　6 血中ビリルビン増加　5 血中尿酸増加　4 ※上記は CCT-002、CCT-003、CCT-004 及び OCT-001 を併合解析した結果である。
会社	武田薬品工業株式会社　　原薬：輸入、製剤：製造販売

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」参照のこと。

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
該当なし							
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1-1	Lu AA21004 錠の製剤及び処方	[redacted]	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1 製剤成分							
3.2.P.2.1.1-1	Lu AA21004 錠の原薬 [redacted] による製剤の [redacted] への影響			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.1.1-2	Lu AA21004 錠の原薬 原薬と添加剤との配合性試験			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.1.2-1	Lu AA21004 錠の添加剤			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2 製剤							
3.2.P.2.2-1	Lu AA21004 錠の製剤設計			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	Lu AA21004 錠の製造工程の開発の経緯			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	Lu AA21004 錠の容器及び施栓系			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	Lu AA21004 錠の微生物学的観点からみた特徴		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性							
該当なし							
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1 製造者							
3.2.P.3.1-1	Lu AA21004 錠の製造業者		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方							
3.2.P.3.2-1	Lu AA21004 錠の製造処方			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	Lu AA21004 錠の製造工程及びプロセス・コントロール			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	Lu AA21004 錠の重要工程及び重要中間体の管理			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	Lu AA21004 錠のプロセス・バリデーション/プロセスの評価			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1 規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	Lu AA21004 錠の添加剤の規格及び試験方法		―	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法(分析方法)							
3.2.P.4.2-1	Lu AA21004 錠の添加剤の規格及び試験方法（分析方法）		―	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	Lu AA21004 錠の添加剤の試験方法（分析方法）のバリデーション		―	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	Lu AA21004 錠の添加剤の規格及び試験方法の妥当性		―	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	Lu AA21004 錠のヒト又は動物起源の添加剤		―	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤							
該当なし							
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1 規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	Lu AA21004 錠（10 mg及び20 mg）の規格及び試験方法（一覧表）		―	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)							
3.2.P.5.2-1	Lu AA21004 錠（10 mg及び20 mg）申請用試験法 -外観-		―	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-2	Lu AA21004 錠（10 mg及び20 mg）申請用試験法 -確認試験（紫外可視吸収スペクトル）-		―	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-3	Lu AA21004 錠（10 mg及び20 mg）申請用試験法 -類縁物質・含量-		―	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-4	Lu AA21004 錠（10 mg及び20 mg）申請用試験法 -含量均一性-		―	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-5	Lu AA21004 錠（10 mg及び20 mg）申請用試験法 -溶出性-		―	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-6	Lu AA21004 錠（10 mg及び20 mg）申請用試験法 -水分-		―	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-7	Lu AA21004 錠（10 mg及び20 mg）申請用試験法 -硬度-		―	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.2-8	Lu AA21004錠（10 mg及び20 mg）申請用試験法 –微生物限度–	[redacted]	–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	Method Validation for Analytical Procedure for Lu AA21004 Tablets (5 mg, 10 mg and 20 mg) (Identification by Ultraviolet Absorption)				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	Method Validation for Analytical Procedure for Lu AA21004 Tablets (5 mg, 10 mg and 20 mg) (Related Substances and Assay)				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	Method Validation for Analytical Procedure for Lu AA21004 Tablets (5 mg, 10 mg and 20 mg) (Content Uniformity)				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	Method Validation for Analytical Procedure for Lu AA21004 Tablets (5 mg, 10 mg and 20 mg) (Dissolution)				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	Method Validation for Analytical Procedure for Lu AA21004 Tablets (5 mg, 10 mg and 20 mg) (Water content)				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	Method Validation for Analytical Procedure for Lu AA21004 Tablets (5 mg, 10 mg and 20 mg) -Microbiological Examination- (Test for application)				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析							
3.2.P.5.4-1	Lu AA21004錠（10 mg及び20 mg）のロット分析			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	Lu AA21004錠（10 mg及び20 mg）の不純物の特性			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5-2	Lu AA21004錠（10 mg及び20 mg）の元素不純物のリスクアセスメント			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	Lu AA21004錠（10 mg及び20 mg）の規格及び試験方法の妥当性			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6-2	Lu AA21004錠（10mg及び20mg）の国内申請用製剤の実測値測定			[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	Lu AA21004錠（10 mg及び20 mg）の標準品又は標準物質			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	Lu AA21004錠の容器及び施栓系			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	Lu AA21004錠（10mg及び20mg）の安定性のまとめ及び結論			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	Lu AA21004 錠（10mg 及び20mg）の承認後の安定性試験計画の作成及び実施	[redacted]	[redacted]	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3 安定性データ							
3.2.P.8.3-1	Lu AA21004 錠（10mg及び20mg）の国内申請用製剤の長期保存試験	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	Lu AA21004 錠（10mg及び20mg）の国内申請用製剤の加速試験	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	Lu AA21004 錠（10mg及び20mg）の国内申請用製剤の光安定性試験	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.A その他							
該当なし							
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							
3.3 参考文献							
該当なし							

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	In vitro pharmacolgy: 5HT3 binding of Lu AA21004	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	In vitro pharmacological activity of Lu AA21004 in eight multipoint binding assays	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	The affinity of Lu AA21004 at rat cerebral 5-HT1B and human recombinant 5-HT7 receptors as determined using in vitro binding assays	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	Assay development for serotonin and adrenergic receptors: Study of AA21004	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	In-vitro profile of Lu AA21004 for the human 5-HT1B Receptor	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research DK, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-6	MDS Pharma Services Pharmacology Data Report On Compound SNP-77, AA21004:21 For Lundbeck Research USA Inc	[redacted]	[redacted]	[redacted], Taiwan	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-7	Affinity study of Lu AA21004 to serotonin transporter	[redacted]	[redacted]	[redacted], Japan	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-8	AA21004 human SERT NET DAT binding and uptake data report, An in vitro pharmacology study.	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research USA, USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-9	In vitro pharmacology: Human 5-HT2B receptor binding assay - study of Lu C-456 and LU C-457 -	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-10	In vitro Pharmacology: Human 5-HT4e Receptor Binding Assay - Study of AA21004 -	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-11	The activity of Lu AA21004 at the rat celebral N (neuronal) (alpha-BGTX-sensitive) ion channels as determined using in vitro binding assays	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-12	In Vitro Pharmacology: N (neuronal) (alpha - BGTX-insensitive) (alpha 4beta 2) Binding Assay - Study of AA21004 -	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-13	In vitro pharmacology: Human β3 receptor - study of Lu C-408	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-14	In vitro pharmacology: High throughput profile - study of Lu C-408	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-15	Electrophysiological effects of Lu AA21004 on mouse, rat, guinea pig, canine and human 5-HT3 ion channels	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-16	Report Amendment 01. Electrophysiological effects of Lu AA21004 on mouse, rat, guinea pig, canine and human 5-HT3 ion channels	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-17	In-vitro functional activity of Lu AA21004 at the human 5HT7 receptor	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research USA, USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-18	The activity of Lu AA21004 at the human recommbinant 5-HT2B receptors using in vitro cellular functional assays	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-19	The activity of Lu AA21004 at the human recommbinant 5-HT6 receptors using in vitro cellular functional assays	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-20	In vitro binding affinity of Lu AA21004 at the rat 5-HT7 receptor	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research USA, USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-21	In vitro functional activity of Lu AA21004 at the rat 5-HT7 receptor	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research USA, USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-22	The activity of Lu AA21004 at the rat recombinant 5-HT1D receptors as determined using in vitro receptor binding assays	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-23	The activity of Lu AA21004 at the rat 5-HT1D receptor as determined using an in vitro CDS assay	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-24	The affinity of Lu AA21004 at the rat cerebral cortex of 5HT1B receptors as determined using in vitro receptor binding assays	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-25	In vitro pharmacological activity of Lu AA21004 in various multipoint binding and functional assays	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-26	5HT1A Species selectivity of Lu AA21004: 5HT1A binding affinity at human, rat, guinea pig and mouse receptors	[redacted]	[redacted]	[redacted], WA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-27	The potency of Lu AA21004 at rat SERT measured in rat synaptosomes	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research DK, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-28	In vitro pharmacology - study of Lu C-432	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-29	In vitro pharmacology - study of Lu C-432 and Lu C-434	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-30	In vitro pharmacology: high-throughput profile - study of Lu C-434	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-31	Lu AA21004: In vitro uptake inhibition of Lu AA34994 and Lu AA39835 at the human 5-HT transporter	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research USA, USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-32	In vitro pharmacology: high-throughput profile - study of Lu C-441	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-33	In vitro pharmacology - study of Lu C-441	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-34	In vitro pharmacology: human β1 receptor - study of Lu C-441	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-35	In vitro pharmacological activity of Lu AA34994 in multipoint binding assays	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-36	The in vitro pharmacological activity of Lu AA34994 in N neuronal α-BGTX receptor binding assays	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-37	In vitro pharmacology: high-throughput profile - study of Lu C-448	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-38	In vitro pharmacology: study of Lu C-448	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-39	The activity of Lu AA39835 at the human recombinant 5-HT6 receptors using in vitro cellular functional assays	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-40	Effect of LuAA21004 and the metabolite LuAA39835 on serotonin syndrome in mice	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research USA, USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-41	Lu AA21004: Ex vivo receptor occupancy at serotonergic 5-HT3 receptors in the rat brain	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research USA, USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-42	Lu AA21004: Ex vivo Receptor occupancy at serotonergic 5-HT1B receptors in the rat brain	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research USA, USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-43	Dose response 5HT1A in vivo brain receptor occupancy study of unlabelled Lu AA21004 in male Sprague Dawley rats	[redacted]	[redacted]	[redacted] India	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-44	LuAA21004 serotonin transporter ex vivo occupancy - correlation with brain and plasma exposure	[redacted]	－	Lundbeck Research USA, USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-45	Effects of Lu AA21004 on 5-HT levels in the rat ventral hippocampus	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research DK, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-46	Effect of Lu AA21004 and ondansetron on the Bezold-Jarisch reflex after subcutaneous dosing in anaesthetized rats	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S, Denmark [redacted], UK	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-47	The effects of AA21004 on changes in extracellular levels of serotonin, norepinephrine, dopamine, glutamate and acetylcholine measured in the medial prefrontal cortex of freely moving rats	[redacted]	[redacted]	[redacted], the Netherlands	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-48	The effects of AA21004 on extracellular serotonin, norepinephrine, dopamine, glutamate and acetylcholine levels in the nucleus accumbens and ventral hippocampus of freely moving rats	[redacted]	[redacted]	[redacted], the Netherlands	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-49	Effects of Lu AA21004 on extracellular levels of acetylcholine in the brain of freely moving rats	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research DK, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-50	The effects of Lu AA21004 on extracellular GABA and histamine levels in the medial prefrontal cortex of freely moving rats	[redacted]	[redacted]	[redacted], the Netherlands	海外	社内資料	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-51	The effects of Lu AA21004 on extracellular Serotonin, Norepinephrine, Dopamine and Aacetylcholine levels in the Prefrontal Cortex and ventral Hippocampus of freely moving Rats after 3-days sub chronic treatment	[redacted]	[redacted]	[redacted], USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-52	The effects of Lu AA21004 on extracellular serotonin, norepinephrine, dopamine and acetylcholine levels in the prefrontal cortex and ventral hippocampus of freely moving rats after subchronic treatment	[redacted]	[redacted]	[redacted], USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-53	Pre-clinical characterisation of Lu AA21004 - a putative fast-acting antidepressant	[redacted]	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-54	Electrophysiological and neuroanatomical characterization of the fast acting antidepressant Lu AA21004: key role for the serotonin(5-HT)3 receptors blockade	[redacted]	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-55	Behavioral and neurogenic effects of a 21-day chronic treatment with Lu AA21004	[redacted]	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-56	Antidepressant-like effect of Lu AA21004 in the tail suspension test in mice	[redacted]	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Co., Japan	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-57	Antidepressant-like effect of citalopram in the tail suspension test in mice	[redacted]	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Co., Japan	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-58	Effect of Lu AA21004 in the mouse forced swim test	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research USA, USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-61	The effects of Lu AA21004 in the olfactory bulbectomized rat model of depression	[redacted]	[redacted]	[redacted] Ireland	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-62	Antidepressant-like effect of AA21004 and Imipramineín a chronic mild stress model of depression	[redacted]	[redacted]	[redacted], Poland	海外	社内資料	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	Individual tests data report - Lu-96	[redacted]	[redacted]	[redacted], Taiwan	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-2	In vitro pharmacology: β2-adrenergic receptor bioassay - study of Lu C-408	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-3	In vitro pharmacology activity of Lu AA21004 in constitutive NOS (endothelial) enzyme assay	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-4	Effect of Lu AA21004 on pain-related behaviour in the mouse formalin paw test	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research DK, Denmark	海外	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.2-5	Effects of AA21004 in the Chronic Constriction Nerve Injury Model of Neuropathic Pain	[redacted]	[redacted]	[redacted], UK	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-6	Effects of AA21004 on the Carrageenan-Induced Inflamed Rat Paw	[redacted]	[redacted]	[redacted], UK	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-7	Effects of acute and chronic Lu AA21004 treatment on the sexual behavior of male rats	[redacted]	[redacted]	[redacted], Canada	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-8	Effect of Lu AA21004 in the mouse marble burying test	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research USA, USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-9	Effect of Lu AA21004 on rat social interaction	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research USA, USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-10	Effect of Lu AA21004 on conditioned fear-induced vocalization	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research USA, USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-11	AA21004 modulates the fear conditioning in rats	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research DK, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-12	The effects of Lu AA21004 on novel object recognition memory in rats	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research USA, USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-13	Effects of Lu AA21004 on recognition and spatial memory deficits, and target occupancy in 5-HT depleted rats	[redacted]	[redacted]	Lundbeck Research USA, USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	Effects of Lu AA21004 p.o. in the Irwin test in rats (Report No. 315-856)	[redacted]	[redacted]	[redacted], UK	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-2	Effects of Lu AA21004 (p.o.) in three quantitative neurological tests in the conscious rat (Report No. 334-856)	[redacted]	[redacted]	[redacted], UK	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-3	Electrophysiological effects of Lu AA21004 on the cloned human hERG channels (IKr) expressed in mammalian CHO cells (Report No. 001-882-2004)	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-4	Electrophysiological effects of Lu AA21004 on cloned human SCN5A channels (INa) expressed in mammalien CHO cells (Report No. 057-828-2009)	[redacted]	－	H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-5	Pilot Study: Cardiovascular and respiratory effects of Lu AA21004-hydrobromide after intravenous infusion over one hour in conscious Beagle dogs (Report No. 314-856)	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-6	Cardiovascular and respiratory effects of Lu AA21004-hydrobromide after intravenous infusion in conscious Beagle dogs (Report No. 312-856).	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-7	Effects of Lu AA21004 on ECG, LVP and blood pressure in the α-chloralose anaesthetised rabbit after continuous IV infusion (Report No. 300-856)	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.3-8	Haemodynamic effects of Lu AA21004-hydrobromide in surgically instrumented anaesthetised Beagle dogs (Report No. 318-856)	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-9	Effect of Lu AA21004 on isolated spontaneously beating rat right atria preparation (Report No. 329-856)			H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-10	The effect of Lu AA21004 on preconstricted guinea pig tracheal rings (Report No. 307-856)			H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-11	Influence of intravenously infused Lu AA21004 on pulmonary function in the anaesthetized, ventilated Guinea-pig (Report No. 319-856)			[redacted], UK	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-12	Effect of Lu AA21004 (p.o.) on the respiratory function in unrestrained rats (Report No. 370-856)			H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-13	Effect of Lu AA21004 on renal function in saline-loaded rats (Report No. 385-856)			[redacted], UK	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-14	Effects of Lu AA21004 and Lu 00-217-U (paroxetine) on the gastrointestinal transit of a charcoal suspension after oral gavage in rats (Report No.345-856)			H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Validation of a method for the determination of concentrations of Lu AA21004 and its metabolites, Lu AA34443 and Lu AA39835, in rat plasma by LC/MS/MS				国内	社内資料	評価
4.2.2.1-2	Validation of a method for the determination of concentrations of Lu AA21004 and its metabolites, Lu AA34443 and Lu AA39835, in dog plasma by LC/MS/MS				国内	社内資料	評価
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	Linearity in the plasma concentration-time profiles of Lu AA21004 after single oral and intravenous administration of Lu AA21004 to rats				国内	社内資料	評価
4.2.2.2-2	Linearity in the plasma concentration-time profiles of Lu AA21004 after single oral and intravenous administration of Lu AA21004 to dogs				国内	社内資料	評価
4.2.2.2-3	Absorption site of [^{14}C]Lu AA21004 in rats				国内	社内資料	評価
4.2.2.2-4	Portal transfer of the radioactivity after jejunal administration of [^{14}C]Lu AA21004 to rats				国内	社内資料	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.2-5	Metabolite profiles in the portal plasma, jejunum and jejunal contents after jejunal administration of [^{14}C]Lu AA21004 to rats				国内	社内資料	評価
4.2.2.2-6	Lymphatic absorption of the radioactivity after single oral administration of [^{14}C]Lu AA21004 to rats				国内	社内資料	評価
4.2.2.2-7	Lu AA21004: In vitro evaluation of P-gp substrate and inhibitor potential of Lu AA21004				海外	社内資料	評価
4.2.2.2-8	In vitro evaluation of the potential inhibitory effects of Vortioxetine and its metabolite Lu AA34443 on selected human transporters				国内	社内資料	評価
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	Concentrations of the radioactivity in the tissues after single oral administration of [^{14}C]Lu AA21004 to rats				国内	社内資料	評価
4.2.2.3-2	[^{14}C]-Lu AA21004: Tissue distribution (quantitative whole body autoradiography) and excretion in the rat				海外	社内資料	評価
4.2.2.3-3	Lu AA21004: In vitro protein binding of [^{14}C]-Lu AA21004 in plasma from mouse, rat, rabbit, dog, monkey, minipig, human and to specific human plasma proteins				海外	社内資料	評価
4.2.2.3-4	Lu AA21004: In vitro protein binding of Lu AA34443 in plasma from mouse, rat, rabbit, dog and human and to specific human plasma proteins				海外	社内資料	評価
4.2.2.3-5	Validation of an analytical method for quantitative determination of Lu AA21004, Lu AA34443 and Lu AA39835 in human EDTA plasma using protein precipitation followed by UPLC with tandem mass spectrometric detection			H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-6	In vitro distribution of [^{14}C]Lu AA21004 into the blood cells in rats, dogs and humans				国内	社内資料	評価
4.2.2.3-7	Lu AA21004: The disposition, plasma kinetics and *in vitro* protein binding in CD-1 mice following a single oral administration of 100 mg free base/kg (25 MBq/kg) of [^{14}C]-Lu AA21004				海外	社内資料	評価
4.2.2.3-8	Lu AA21004: The disposition, milk secretion and placental transfer of [^{14}C]-Lu AA21004 in the rat following oral administration				海外	社内資料	評価
4.2.2.3-9	Lu AA21004: Disposition and plasma kinetics in Beagle dogs following a single oral administration of 7.5 mg/kg (6 MBq/kg) of [^{14}C]-Lu AA21004				海外	社内資料	評価

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	Lu AA21004: Calculation of plasma exposures for [^{14}C]-Lu AA21004 and its radio-labelled metabolites in mice, rats, dogs and humans following a single oral administration of [^{14}C]-Lu AA21004	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-2	Lu AA21004: Investigation of metabolite profiles in plasma, urine and faeces from CD-1 mice following a single oral administration of 100 mg free base/kg (25 MBq/kg) of [^{14}C]-Lu AA21004	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-3	Lu AA21004: Radioprofiling of ^{14}C-Lu AA21004 and metabolites in plasma, faeces, urine and bile from rats following a single oral administration	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-4	Lu AA21004: Investigation of metabolite profiles in plasma, urine and faeces from Beagle dogs following a single oral administration of 7.5 mg/kg (6 MBq/kg) of [^{14}C]-Lu AA21004	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-5	Lu AA21004: Radioprofiling of [^{14}C]-Lu AA21004 and metabolites in plasma, urine and faeces following oral administration to human volunteers. Samples from study 10477	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-6	Lu AA21004: Biosynthesis of a glucuronide metabolite of Lu AE22404 using UDPGA and microsomes-Isolation and identification of M12	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-7	Lu AA21004: Toxicokinetic study by oral gavage administration to CD-1 mice for 7 days	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-8	Lu AA21004: Toxicokinetic study by twice daily oral gavage administration to Wistar Han Rats for 7 days	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-9	Recalculation of exposure in the toxicokinetic study 12923: "Lu AA21004: Toxicokinetic study by twice daily oral gavage administration to Wistar Han rats for 7 days"	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-10	Lu AA21004: Toxicokinetic study by oral gavage administration to dogs for 7 days	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-11	Determination of Lu AA21004, Lu AA34443, Lu AA39835 and Lu AA34443Glu and PK evaluation in plasma samples from the clinical study "Lu AA21004_117: A Phase 1, open-label, multiple dose, 2 cohort study to evaluate drug interaction between Lu AA21004 and bupropion [Wellbutrin] in healthy adult subjects"	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-12	In vitro metabolism of [^{14}C]Lu AA21004 by hepatic microsomes from humans and animals	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-13	[^{14}C]-Lu AA21004: Metabolite profiling in isolated cryopreserved hepatocytes from humans, rats, mice, dogs, monkeys, rabbits and minipigs	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.4-14	Identification of cytochrome P450 isoforms involved in the in vitro metabolism of [^{14}C]Lu AA21004 by correlation analysis				国内	社内資料	評価
4.2.2.4-15	Identification of cytochrome P450 isoforms involved in the in vitro metabolism of [^{14}C]Lu AA21004 by CYP-expressing microsomes				国内	社内資料	評価
4.2.2.4-16	Lu AA21004: Metabolism of Lu AA21004 by cDNA expressed human cytochrome P450 isoenzymes and in phenotyped human liver microsomes			H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-17	Lu AA21004: Identification of the enzymes involved in the metabolism of Lu AA21004 *in vitro* . Supplementary investigations			H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-18	Lu AA21004: An *in vitro* study to examine the effect of Lu AA21004 and its metabolites on human hepatic CYP enzyme activity				海外	社内資料	評価
4.2.2.4-19	Lu AA21004: *In vitro* evaluation of the inhibitory effect of Lu AA21004 and Lu AA34443 on human hepatic CYP2C8				海外	社内資料	評価
4.2.2.4-20	Lu AA21004: *In vitro* evaluation of Lu AA21004 and the metabolite Lu AA34443 as inducers of cytochrome P450 in fresh cultured human hepatocytes				海外	社内資料	評価
4.2.2.4-21	Lu AA21004: A relative comparison of the glucuronides M3, M11, M12 and LuAA35022Glu in plasma from dog, rat, mouse, rabbit and human			H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	参考
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5-1	Lu AA21004: The biliary elimination of total radioactivity in the rat following oral administration of [^{14}C]-Lu AA21004				海外	社内資料	評価
4.2.2.5-2	Enterohepatic circulation of [^{14}C]Lu AA21004 in rats				国内	社内資料	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)							
該当なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
4.2.2.7-1	Lu AA21004: TOF-SIMS analysis of crystal inclusions in liver and kidney cross-sections from male Han Wistar rats following oral administration of Lu AA21004 at 60 and 40 mg free base/kg b.i.d., respectively				海外	社内資料	参考
4.2.2.7-2	Lu AA21004: LC-MS/MS analysis of kidney and liver cross-section from study no. LBK0255 (Lundbeck reference no. 12687) and of urine samples from study no. LBK0201 (Lundbeck reference no. 11689)			H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	参考
4.2.2.7-3	Investigation of the saturated solubility of Lu AA34443 in rat, dog and human urine			H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	Acute oral toxicity study in the mouse (Report No. 259-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted], UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-2	Acute intravenous toxicity study in the mouse (Study No. 251-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted], UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-3	Acute oral toxicity study in the rat (Report No. 260-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted], UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-4	Acute intravenous toxicity study in the rat (Study No. 252-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted], UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	Maximum tolerated dose (MTD) study in CD-1 mice by twice daily oral gavage administration (Report No. 274-854)	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-2	Lu AA21004: Maximum tolerated dose (MTD) study in CD-1 mice by twice daily oral gavage administration II (Report No. 382-854)	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-3	Lu AA21004: 4-week toxicity study in CD-1 mice by once daily oral gavage administration (Report No. 368-854)	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-4	Lu AA21004: Toxicity study by oral gavage administration to CD-1 mice for 4 weeks (Report No. 423-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-5	Lu AA21004: Toxicity study by oral gavage administration to CD-1 mice for 13 weeks (Report No. 424-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-6	Lu AA21004: Maximum tolerated dose (MTD) study in Han Wistar rats by oral gavage administration (Report No. 239-854)	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-7	Lu AA21004: 4-week toxicity study in Han Wistar rats with twice daily oral gavage administration (Report No. 263-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-8	Lu AA21004: Toxicity study by twice daily oral gavage administration to Han Wistar rats for 13 weeks followed by a 4 week recovery period (Report No. 374-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-9	Lu AA21004: Toxicity study by twice daily oral gavage administration to Wistar rats for 26 weeks followed by a 12 week recovery period	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-10	Maximum tolerated dose (MTD) finding study in dogs with Lu AA21004 administered once daily by the oral (gavage) route (Report No. 236-854)	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-11	Lu AA21004: 4-week toxicity study in dogs with once daily administration by the oral (gavage) route (Report No. 243-854)	[redacted]	[redacted]	H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-12	Lu AA21004: Toxicity study by oral gavage administration to beagle dogs for 13 weeks followed by a 4 weeks recovery period (Report No. 421-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-13	Plasma concentrations of the Lu AA21004 metabolites Lu AA34994 and Lu AA34443 in selected samples from a 13-week toxicity study in Beagle dogs (Report No. 086-871)			H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-14	Bioanalytical sample analysis and toxicokinetic evaluation of data from study entitled "Lu AA21004: Determination of metabolites of Lu AA21004 in samples from study 10300" (Report No. 132-830)			H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-15	Lu AA21004: Toxicity study by oral gavage administration to Beagle dogs for 52 weeks followed by a 12 week recovery period			[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In vitro試験							
4.2.3.3.1-1	Lu AA21004: Ames test in four strains of Salmonella typhimurium and two strains of Escherichia coli (Report No. 113-855)			H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	Lu AA21004 (Batch No. 1001258): Chromosome aberration assay in cultured human peripheral blood lymphocytes (Report No. 112-855)			H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2 In vivo試験							
4.2.3.3.2-1	Lu AA21004: Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats (Report No. 146-855)			[redacted], UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	Lu AA21004: Carcinogenicity study by oral gavage administration to CD-1 mice for 103/104 weeks			[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1-2	Lu AA21004: Carcinogenicity study by twice daily oral gavage administration to Wistar Han rats for 104 weeks				海外	社内資料	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	Lu AA21004 : Oral (gavage) twice daily dosing general reproductive performance dose ranging study in the rat (Report No. 481-854)			[redacted], UK	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.1-2	Lu AA21004: Oral (gavage) 14 day investigative study in the male and female Sprague-Dawley rat (Report No. 483-854)			[redacted], UK	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.1-3	Lu AA21004: Oral (gavage) twice daily dosing fertility and early embryonic development study in the rat			[redacted], UK	海外	社内資料	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	Lu AA21004: Oral (gavage) developmental toxicity dose range finding study in the rat (Report No. 262-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted], Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	Lu AA21004 : Oral (gavage) developmental toxicity study in the rat (Report No. 309-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted], UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	Lu AA21004: Oral (gavage) twice daily dosing developmental toxicity study in the rat	[redacted]	[redacted]	[redacted], UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-4	Oral (gavage) maximum tolerated dose (MTD) study in the rabbit (Report No. 270-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted], UK	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-5	Oral (gavage) developmental toxicity dose range finding study in the rabbit (Report No. 310-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted], UK	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-6	Oral (gavage) twice daily dosing developmental toxicity dose range finding study in the rabbit	[redacted]	[redacted]	[redacted], UK	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-7	Lu AA21004 : Oral (gavage) developmental toxicity study in the rabbit (Report No. 357-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted], UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-8	Lu AA21004: Oral (Gavage) twice daily dosing developmental toxicity study in the rabbit	[redacted]	[redacted]	[redacted], UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験		[redacted]					
4.2.3.5.3-1	Lu AA21004: Oral (gavage) twice daily dosing pre- and post-natal developmental toxicity study in the rat	[redacted]	[redacted]	[redacted], UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験		[redacted]					
4.2.3.5.4-1	Lu AA21004: Toxicokinetic study in juvenile CD rats following single oral administration	[redacted]	[redacted]	[redacted] UK	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.4-2	Lu AA21004: Range finding toxicity study in the juvenile CD rat by twice daily (oral gavage) administration	[redacted]	[redacted]	[redacted] UK	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.4-3	Lu AA21004: Toxicity study in the juvenile CD rat by twice daily oral gavage administration	[redacted]	[redacted]	[redacted] UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.3-1	Lu AA21004: Mechanistic study by twice daily oral gavage administration to male Han Wistar rats for 26 weeks	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
4.2.3.7.5-1	Lu AA34443: Mechanistic toxicity study in Beagle dogs following intravenous infusion for two hours (Report No. 294-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted]H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.5-2	Lu AA34443: Intravenous mechanistic study in the dog	[redacted]	[redacted]	[redacted]H. Lundbeck A/S, Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	Lu AA21004: Preliminary toxicity study by twice daily intravenous infusion to Han Wistar rats for 7 days (Report No. 306-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-2	Lu AA21004: Toxicity and tolerability study by twice daily intravenous infusion to Han Wistar rats for 14 days (Report No. 307-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-3	Lu AA21004: Preliminary toxicity study by intravenous infusion in Beagle dogs for seven days (Report No. 316-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-4	Lu AA21004: Toxicity study by intravenous infusion (slow bolus) in Beagle dogs for 14 days (Report No. 394-854)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-5	Lu AA21004 Skin sensitisation: local lymph node assay (LLNA) in mice	[redacted]	[redacted]	[redacted]Denmark	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-6	Lu AA21004: Scientific and compliance aspects of bioanalysis conducted by [redacted], Scotland	Takeda Global Research & Development Center, Inc., H. Lundbeck A/S	[redacted]	—	海外	社内資料	参考
4.3 参考文献							
4.3-1	New-Generation, Non-SSRI Antidepressants: Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacological Interactions. Part 1: SNRIs, SMSs, SARIs.	Mandrioli R	—	—	—	Curr Med Chem. 2017;24:1-21.	参考
4.3-2	Vortioxetine: a review of its use in major depressive disorder.	Garnock-Jones KP	—	—	—	CNS Drugs. 2014;28(9):855-74.	参考
4.3-3	Beyond psychoanaleptics - can we improve antidepressant drug nomenclature?	Nutt DJ	—	—	—	J Psychopharmacol 2009;23(4):343-5	参考
4.3-4	A 5-HT3 receptor antagonist potentiates the behavioral, neurochemical and electrophysiological actions of an SSRI antidepressant.	Bétry C, et al	—	—	—	Pharmacol Biochem Behav. 2015;131:136-42.	参考
4.3-5	Effects of the 5-HT1B receptor antagonist NAS-181 on extracellular levels of acetylcholine, glutamate and GABA in the frontal cortex and ventral hippocampus of awake rats: A microdialysis study.	Hu XJ, et al	—	—	—	Eur Neuropsych 2007;17(9):580-6.	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-6	5-HT1B Autoreceptors limit the effects of selective serotonin re-uptake inhibitors in mouse hippocampus and frontal cortex.	Malagie I, et al	－	－	－	J Neurochem 2001;76(3):865-71.	参考
4.3-7	Combined administration of a 5- hydroxytryptamine (5-HT)1D antagonist and a 5-HT reuptake inhibitor synergistically increases 5-HT release in guinea pig hypothalamus in vivo.	Rollema H, et al	－	－	－	J Neurochem 1996;67(5):2204-7.	参考
4.3-8	Modulation of norepinephrine release by serotonergic receptors in the rat hippocampus as measured by in vivo microdialysis.	Matsumoto M, et al	－	－	－	J Pharmacol Exp Ther 1995;272(3):1044-51.	参考
4.3-9	Role of 5-HT3 receptors in the antidepressant response.	Bétry C, et al	－	－	－	Pharmaceuticals 2011;4:603-29.	参考
4.3-10	Is there a role for 5-HT1A agonists in the treatment of depression?	Blier P, et al	－	－	－	Biol Psychiatry 2003;53(3):193-203.	参考
4.3-11	Influence of 5-HT1A receptors on central noradrenergic activity: microdialysis studies using (+/-)-MDL 73005EF and its enantiomers.	Hajos-Korcsok E, et al	－	－	－	Neuropharmacology 1999;38(2):299-306.	参考
4.3-12	Role of the 5-HT7 receptor in the central nervous system: from current status to future perspectives.	Matthys A, et al	－	－	－	Mol Neurobiol 2011;43(3):228-53.	参考
4.3-13	Influence of serotonin 5-HT(7) receptor blockade on the behavioral and neurochemical effects of imipramine in rats.	Wesolowska A, et al	－	－	－	Pharmacol Rep 2008;60(4):464-74.	参考
4.3-14	Endogenous serotonin modulates histamine release in the rat hypothalamus as measured by in vivo microdialysis.	Laitinen KS, et al	－	－	－	Eur J Pharmacol 1995;285(2):159-64.	参考
4.3-15	Effects of acute and long-term administration of escitalopram and citalopram on serotonin neurotransmission: an in vivo electrophysiological study in rat brain.	El Mansari M, et al	－	－	－	Neuropsychopharmacology 2005;30(7):1269-77.	参考
4.3-16	The potential anxiolytic activity of GR38032F, a 5-HT3-receptor antagonist.	Jones BJ, et al	－	－	－	Br J Pharmacol 1988;93(4):985-93.	参考
4.3-17	The effects of acute treatment with escitalopram on the different stages of contextual fear conditioning are reversed by atomoxetine.	Montezinho LP, et al	－	－	－	Psychopharmacology (Berl) 2010;212(2):131-43.	参考
4.3-18	Effects of S-citalopram, citalopram, and R-citalopram on the firing patterns of dopamine neurons in the ventral tegmental area, N-methyl-D-aspartate receptor-mediated transmission in the medial prefrontal cortex and cognitive function in the rat.	Schilstrom B, et al	－	－	－	Synapse 2011;65(5):357-67.	参考
4.3-19	2-Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP-beta-CD): a toxicology review.	Gould S, et al	－	－	－	Food Chem Toxicol 2005;43(10):1451-9.	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-20	Comprehensive investigation of hydroxypropyl methylcellulose, propylene glycol, polysorbate 80, and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin for use in general toxicology studies.	Thackaberry EA, et al	－	－	－	Toxicol Sci 2010;117(2):485-92.	参考
4.3-21	Approaches to seizure risk assessment in preclinical drug discovery.	Easter A, et al	－	－	－	Drug Discov Today 2009;14(17-18):876-84.	参考
4.3-22	Enhancement of oral bioavailability of the poorly water-soluble drug silybin by sodium cholate/phospholipid-mixed micelles.	Yu JN, et al	－	－	－	Acta Pharmacol Sin 2010;31(6):759-64.	参考
4.3-23	Estimation of the increase in solubility of drugs as a function of bile salt concentration.	Mithani SD, et al	－	－	－	Pharm Res 1996;13(1):163-7.	参考
4.3-24	Canine intestinal contents vs. simulated media for the assessment of solubility of two weak bases in the human small intestinal contents.	Kalantzi L, et al	－	－	－	Pharm Res 2006;23(6):1373-81.	参考
4.3-25	The effects of food on the dissolution of poorly soluble drugs in human and in model small intestinal fluids.	Persson EM, et al	－	－	－	Pharm Res 2005;22(12):2141-51.	参考
4.3-26	The Biosure Study: influence of composition of diet and food consumption on longevity, degenerative diseases and neoplasia in Wistar rats studied for up to 30 months post weaning.	Roe FJ, et al	－	－	－	Food Chem Toxicol 1995;33 Suppl 1:1S-100S.	参考
4.3-27	Comparison of endothelial cell proliferation in normal liver and adipose tissue in B6C3F1 mice, F344 rats, and humans.	Ohnishi T, et al	－	－	－	Toxicol Pathol 2007;35(7):904-9.	参考
4.3-28	Cyclodextrins.	Stella VJ, et al	－	－	－	Toxicol Pathol 2008;36(1):30-42.	参考
4.3-29	Multimodal antidepressant vortioxetine increases frontal cortical oscillations unlike escitalopram and duloxetine--a quantitative EEG study in rats.	Leiser SC, et al	－	－	－	Br J Pharmacol. 2014;171(18):4255-72.	参考
4.3-30	Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study.	Blier P, et al	－	－	－	Am J Psychiatry 2010;167(3):281-8.	参考
4.3-31	In vivo excitation of GABA interneurons in the medial prefrontal cortex through 5-HT3 receptors.	Puig MV, et al	－	－	－	Cereb Cortex 2004;14(12):1365-75.	参考
4.3-32	5-HT1A Receptor Agonists Enhance Pyramidal Cell Firing in Prefrontal Cortex Through a Preferential Action on GABA Interneurons.	Llado-Pelfort L, et al	－	－	－	Cereb Cortex. 2012;22(7):1487-97.	参考
4.3-33	Inhibitory action of various 5-HT1B receptor agonists on rat masculine sexual behaviour.	Fernandez-Guasti A, et al	－	－	－	Pharmacol Biochem Behav 1989;34(4):811-6.	参考
4.3-34	Effects of stereoselective 5-HT1A agonists on male rat sexual behavior.	Ahlenius S, et al	－	－	－	Pharmacol Biochem Behav 1989;33(3):691-5.	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-35	Gepirone-ER treatment of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) associated with depression in women.	Fabre LF, et al	－	－	－	J Sex Med 2011;8(5):1411-9.	参考
4.3-36	Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors.	Landen M, et al	－	－	－	J Clin Psychopharmacol 1999;19(3):268-71.	参考
4.3-37	Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder.	Bang-Andersen B, et al	－	－	－	J Med Chem 2011;54(9):3206-21.	参考
4.3-38	Involvement of 5-HT3 receptors in the action of vortioxetine in rat brain: Focus on glutamatergic and GABAergic neurotransmission.	Riga MS, et al	－	－	－	Neuropharmacology. 2016;108:73-81.	参考
4.3-39	Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data.	Sanchez C, et al	－	－	－	Pharmacol Ther. 2015;145:43-57.	参考
4.3-40	Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters-A rat microdialysis and electrophysiology study.	Pehrson AL, et al	－	－	－	Eur Neuropsychopharmacol 2013;23:133-45.	参考
4.3-41	Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction.	Pehrson AL, et al	－	－	－	CNS Spectr. 2014;19(2):121-33.	参考
4.3-42	Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats.	Mørk A, et al	－	－	－	Pharmacol Biochem Behav. 2013;105:41-50.	参考
4.3-43	Involvement of 5-HT1A receptors in prefrontal cortex in the modulation of dopaminergic activity: role in atypical antipsychotic action.	Díaz-Mataix L, et al	－	－	－	J Neurosci. 2005;25(47):10831-43.	参考
4.3-44	Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors.	Artigas F, et al	－	－	－	Arch Gen Psychiatry 1994;51(3):248-51.	参考
4.3-45	Pindolol augmentation of antidepressant response.	Artigas F, et al	－	－	－	Curr Drug Targets 2006;7(2):139-47.	参考
4.3-46	The combination of a serotonin reuptake inhibitor and a 5-HT2C antagonist, inverse agonist or partial agonist.	Cremers TI, et al	－	－	－	International Application Published Under the Patent Cooperation Treaty (PCT) 2001;World Intellectual Property Organization(WO 01/41701 A2).	参考
4.3-47	The pharmacological effect of citalopram resides in the (S)-(+)-enantiomer.	Hyttel J, et al	－	－	－	J Neural Transm Gen Sect 1992;88(2):157-60.	参考
4.3-48	Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of Major Depressive Disorder.	Mørk A, et al	－	－	－	J Pharmacol Exp Ther 2012;340(3):666-75.	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-49	Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants.	Santarelli L, et al	－	－	－	Science 2003;301(5634):805-9.	参考
4.3-50	Rapid depletion of plasma tryptophan: a review of studies and experimental methodology.	Reilly JG, et al	－	－	－	J Psychopharmacol 1997;11(4):381-92.	参考
4.3-51	The effects of high-dose and low-dose tryptophan depletion on mood and cognitive functions of remitted depressed patients.	Booij L, et al	－	－	－	J Psychopharmacol 2005;19(3):267-75.	参考
4.3-52	Mood effects of 24-hour tryptophan depletion in healthy first-degree relatives of patients with affective disorders.	Klaassen T, et al	－	－	－	Biol Psychiatry 1999;46(4):489-97.	参考
4.3-53	Predictors of mood response to acute tryptophan depletion. A reanalysis.	Booij L, et al	－	－	－	Neuropsychopharmacology 2002;27(5):852-61.	参考
4.3-54	Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairment in memory consolidation.	Riedel WJ, et al	－	－	－	Psychopharmacology (Berl) 1999;141(4):362-9.	参考
4.3-55	Serotonin and acetylcholine are crucial to maintain hippocampal synapses and memory acquisition in rats.	Matsukawa M, et al	－	－	－	Neurosci Lett 1997;230(1):13-6.	参考
4.3-56	Depletion of 5-HT disrupts prepulse inhibition in rats: dependence on the magnitude of depletion, and reversal by a 5-HT precursor.	Prinssen EP, et al	－	－	－	Neuropsychopharmacology 2002;26(3):340-7.	参考
4.3-57	The beagle electrocardiogram.	Osborne BE, et al	－	－	－	Food Cosmet Toxicol 1971;9(6):857-64.	参考
4.3-58	Effects of duloxetine, a new serotonin and norepinephrine uptake inhibitor, on extracellular monoamine levels in rat frontal cortex.	Kihara T, et al	－	－	－	J Pharmacol Exp Ther 1995;272(1):177-83.	参考
4.3-59	Activation of 5-HT3 receptor by 1-phenylbiguanide increases dopamine release in the rat nucleus accumbens.	Chen JP, et al	－	－	－	Brain Res 1991;543(2):354-7.	参考
4.3-60	Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors).	Stahl SM	－	－	－	CNS Spectr. 2015 Apr;20(2):93-7.	参考
4.3-61	Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): blocking 5HT3 receptors enhances release of serotonin, norepinephrine, and acetylcholine.	Stahl SM	－	－	－	CNS Spectr. 2015 Oct;20(5):455-9.	参考
4.3-62	Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): actions at serotonin receptors may enhance downstream release of four pro-cognitive neurotransmitters.	Stahl SM	－	－	－	CNS Spectr. 2015 Dec;20(6):515-9.	参考
4.3-63	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies B, et al	－	－	－	Pharm Res 1993;10(7):1093-5.	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-64	Renal physiology of the mouse.	Meneton P, et al	－	－	－	Am J Physiol Renal Physiol 2000;278(3):F339-51.	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.2　全臨床試験一覧表								
5.2	－	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－
5.3　臨床試験報告書								
5.3.1　生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書								
5.3.1.1-1	CPH-004	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose, 2-Period Crossover Study to Assess the Pharmacokinetics of Lu AA21004 and Effect of Food on the Pharmacokinetics after Oral Administration of Lu AA21004 in Healthy Male Subjects	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2012年1月～2012年3月	[redacted], Japan	国内	社内資料	評価
5.3.1.1-2	Vortioxetine-1001	健康成人を対象としてLu AA21004 20 mg錠とLu AA21004 10 mg錠を単回投与したときの生物学的同等性を検討する臨床第1相、無作為化、非盲検、2×2クロスオーバー試験	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2018年2月～2018年3月	[redacted], Japan	国内	社内資料	評価
5.3.1.1-3	10982	A single-dose, open-label, partially-randomised, 5-way crossover study investigating the absolute bioavailability and the absorption profile of Lu AA21004 in healthy subjects	H. Lundbeck A/S	[redacted]	[redacted], UK	海外	社内資料	参考
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書								
5.3.1.2-1	CPH-002	A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Forced-Dose-Titration, Phase I Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Lu AA21004 Using Immediate-Release Tablets and Modified-Release Tablets in Healthy Japanese Male and Female Adult Subjects	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2010年5月～2010年7月	[redacted], Japan	国内	社内資料	評価
5.3.1.2-2	1176/RQ	Lu AA21004錠の生物学的同等性試験に準拠した溶出試験の実施1	[redacted]			国内	社内資料	評価
5.3.1.2-3	805/VT	Lu AA21004錠の生物学的同等性試験に準拠したBE溶出試験法バリデーション				国内	社内資料	評価
5.3.1.3 In vitroーIn vivoの関連を検討した試験報告書								
該当なし								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
該当なし								
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
該当なし								
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
該当なし								
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
5.3.2.3-1	00009	Validation for the Determination of Lu AA21004 and Its Metabolites, Lu AA34443 and Lu AA39835, in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	[redacted]			国内	社内資料	評価
5.3.2.3-2	00020	Validation for the Determination of Lu AA21004 and Its Metabolites, Lu AA34443 and Lu AA39835, in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry (Modification of Reference Standard Substance and Internal Standard)				国内	社内資料	評価

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.2.3-3	00010	Validation for the Determination of Lu AA21004 and Its Metabolites, Lu AA34443 and Lu AA39835, in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.2.3-4	00021	Validation for the Determination of Lu AA21004 and Its Metabolites, Lu AA34443 and Lu AA39835, in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry (Modification of Reference Standard Substance and Internal Standard)				国内	社内資料	評価
5.3.2.3-5	10663	Validation for the Determination of Lu AA21004 and Its Metabolites, Lu AA34443 and Lu AA39835, in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry - Stability of Lu AA21004 and Its Metabolites, Lu AA34443 and Lu AA39835, in Human Plasma, Stock Solution and Standard Solution -				国内	社内資料	評価
5.3.2.3-6	10664	Validation for the Determination of Lu AA21004 and Its Metabolites, Lu AA34443 and Lu AA39835, in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry - Stability of Lu AA21004 and Its Metabolites, Lu AA34443 and Lu AA39835, in Human Urine and Standard Solution -				国内	社内資料	評価
5.3.2.3-7	11005	Validation for the Determination of Lu AA21004 and Its Metabolites, Lu AA34443 and Lu AA39835, in Human Plasma and Urine by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry (Modification of Reference Standard Substance and Internal Standard) - Stability of Stock Solution and Standard Solution -				国内	社内資料	評価
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1-1	CPH-001	A Phase 1 Single and Multiple Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Lu AA21004 in Healthy Male and Female Subjects	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2008年6月～2008年9月	[redacted] Japan	国内	社内資料	評価
5.3.3.1-2	10272	A single-ascending-dose, randomised, double-blind and placebo-controlled phase I study investigating the safety, tolerability and pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of Lu AA21004 in healthy young male subjects	H. Lundbeck A/S	[redacted]	[redacted] UK	海外	社内資料	参考
5.3.3.1-3	10467	Multiple-ascending-doses, double-blind, placebo-controlled phase I study investigating safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of Lu AA21004 in healthy male and female subjects	H. Lundbeck A/S		[redacted] UK	海外	社内資料	参考
5.3.3.1-4	10477	A phase I, open-label study investigating the absorption, metabolism and elimination (AME) of ^{14}C-Lu AA21004 following a single oral dose to healthy male subjects	H. Lundbeck A/S		[redacted] UK	海外	社内資料	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当なし								
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.3-1	CPH-003	A Phase I Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Lu AA21004 in Japanese Healthy Elderly Subjects	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2010年12月～2010年12月	[redacted], Japan	国内	社内資料	評価
5.3.3.3-2	111	A Phase 1, Single-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Parallel Group Study to Evaluate the Possible Effects of Age, Gender and Race on the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of Lu AA21004 in Healthy Adult Subjects	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2008年7月～2010年3月	[redacted], US, US	海外	社内資料	参考
5.3.3.3-3	114	An Open-Label, Parallel-Group Study to Evaluate the Single Dose Pharmacokinetics of Lu AA21004 and Its Metabolites in Subjects With and Without Hepatic Impairment	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2008年9月～2008年12月	[redacted], US	海外	社内資料	参考
5.3.3.3-4	401	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Single Oral Dose of 5 mg Vortioxetine in Subjects With Normal Hepatic Function or Severe Hepatic Impairment	Takeda Development Center Americas, Inc. (TDC Americas)	2014年7月～2014年12月	[redacted], US	海外	社内資料	参考
5.3.3.3-5	112	An Open-Label, Parallel-Group Study to Evaluate the Single Dose Pharmacokinetics of Lu AA21004 and its Metabolites in Subjects With and Without Renal Impairment	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2008年7月～2010年7月	[redacted], US, US	海外	社内資料	参考
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.4-1	117	A Phase 1, Open-Label, Multiple Dose, 2 Cohort Study to Evaluate Drug Interaction Between Lu AA21004 and Bupropion [Wellbutrin®] in Healthy Adult Subjects	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2009年4月～2009年7月	[redacted], US	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-2	115	A Phase 1, Open-Label, Multiple-Dose, Single-Center Study to Evaluate the Effect of Rifampicin on the Pharmacokinetics of Lu AA21004	Takeda Global Research & Development Centre (Europe) Ltd.	2008年8月～2008年10月	[redacted], UK	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-3	103	The Effect of Multiple-Doses of Fluconazole, or Ketoconazole, on the Single-Dose Pharmacokinetic Profile of Lu AA21004 in Healthy Adult Subjects	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2008年6月～2008年8月	[redacted], US	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-4	11826A	An open-label, one-sequence, crossover study investigating the effects of Lu AA21004 on the pharmacokinetics of omeprazole in healthy young men and women	H. Lundbeck A/S	[redacted]	[redacted], US	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-5	101	An Open-Label, Multiple-Dose Study in Healthy Adults to Assess the Drug Interaction Potential of Lu AA21004 Using Indiana Cocktail	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2008年2月～2008年3月	[redacted], US	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-6	102	The Effect of Lu AA21004 on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ethinyl Estradiol (30 µg) and Levonorgestrel (150 µg) [Microgynon-30®], in Healthy Adult Female Subjects	Takeda Global Research & Development Centre (Europe) Ltd.	2008年3月～2008年8月	[redacted], UK	海外	社内資料	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.3.4-7	109	Phase 1 Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study Investigating the Effect of Lu AA21004 on Multiple-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin in Healthy Subjects	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2009年4月～2009年5月	[redacted], US	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-8	113	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 2-Sequence, 2-Period, Crossover Study Investigating the Effect of Lu AA21004 on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Diazepam in Healthy Adult Subjects	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2008年11月～2009年5月	[redacted], US	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-9	110	A Double-Blind, Randomized, Two-Parallel Group, Four-Period Crossover Study to Assess the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Drug-Drug Interaction between Lu AA21004 and Ethanol in Healthy Adult Subjects	Takeda Global Research & Development Centre (Europe) Ltd.	2008年9月～2009年6月	[redacted], UK	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-10	116	A Phase 1, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Dose Crossover Study to Evaluate the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Aspirin Coadministered With Multiple Doses of Lu AA21004 in Healthy Adult Subjects	Takeda Global Research & Development Centre (Europe) Ltd.	2008年11月～2009年4月	[redacted], France	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-11	118	A Phase 1, Single-Blind, Multiple-Dose, Single Sequence Study to Evaluate the Effect of Lu AA21004 on Steady State Pharmacokinetics of Lithium in Healthy Male Subjects	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2009年4月～2009年7月	[redacted], US	海外	社内資料	参考
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5-1	－	Population pharmacokinetics analysis of Lu AA21004 in healthy subjects	H. Lundbeck A/S	－	－	国内 海外	社内資料	参考
5.3.3.5-2	－	Population pharmacokinetic analysis of Lu AA21004 in Japanese patients with major depressive disorder	H. Lundbeck A/S	－	－	国内 海外	社内資料	参考
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.1-1	104	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled, 4-Arm Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Lu AA21004 on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Male Subjects	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2008年7月～2009年1月	[redacted], US	海外	社内資料	参考
5.3.4.1-2	12689A	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-way crossover study to investigate the effect of 10 mg Lu AA21004 and 30 mg mirtazapine on actual driving performance, psychomotor function and cognitive function in healthy subjects	H. Lundbeck A/S	[redacted]	[redacted], The Netherlands	海外	社内資料	参考
5.3.4.1-3	10985	An open-label study for evaluation of the degree of occupancy of 5-HT transporter and 5-HT_{1A} receptor after multiple doses of Lu AA21004 in healthy male subjects using PET, ^{11}C-MADAM and ^{11}C-WAY-100635	H. Lundbeck A/S	[redacted]	[redacted], Sweden	海外	社内資料	参考
5.3.4.1-4	12260A	An open-label comparable positron emission tomography (PET) study evaluating occupancy at the serotonin transporter (5-HTT) in the human brain after multiple oral doses of Lu AA21004 to healthy male subjects of either Caucasian or Japanese origin, using the radioligand [^{11}C]-DASB	H. Lundbeck A/S	[redacted]	[redacted] UK	海外	社内資料	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.4.1-5	124	A Phase 1, Single-Center, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Assess the Effects of Oral Administration of Lu AA21004 20 mg on the Concentrations of Selected Neurotransmitters in Healthy Male Subjects	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2011年3月～2011年6月	[redacted], US	海外	社内資料	参考
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当なし								
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	CCT-002	A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Ranging Study to Assess the Efficacy and Safety of Lu AA21004 in Patients With Major Depressive Disorder	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. Takeda Development Centre Europe, Ltd Takeda Development Center Asia, Pte Ltd	2010年11月～2012年4月	Japan, Europe, Asia/Oceania	国内 海外	社内資料	評価
5.3.5.1-2	CCT-003	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Lu AA21004 in Patients with Major Depressive Disorder	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2011年5月～2012年12月	Japan	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-3	CCT-004	大うつ病性障害の治療における、Lu AA21004を1日1回経口投与したときの有効性及び安全性を検討する、プラセボ対照の臨床第3相、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2015年4月～2018年2月	Japan	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-4	11492A	Double-blind, randomised, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of two fixed dosages of a novel antidepressant compound to that of placebo in patients with Major Depressive Disorder	H. Lundbeck A/S	[redacted]	Europe, Australia, Canada, Asia	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-5	11984A	A randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study evaluating the efficacy and safety of three dosages of Lu AA21004, in acute treatment of Major Depressive Disorder	H. Lundbeck A/S		Europe, Australia, Canada, Asia	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-6	305	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of 3 Doses of Lu AA21004 in Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder	Takeda Global Research & Development Centre (Europe) Ltd.	2008年8月～2009年8月	Europe, Australia, Asia, South Africa	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-7	13267A	A randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study evaluating the efficacy and safety of Lu AA21004 (15 and 20 mg/day) in the acute treatment of adult patients with Major Depressive Disorder	H. Lundbeck A/S	[redacted]	Europe, South Africa	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-8	315	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Duloxetine-Referenced, Fixed-Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses (15 and 20 mg) of Lu AA21004 in Acute Treatment of Adults with Major Depressive Disorder	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2010年6月～2012年3月	US	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-9	316	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses (10 and 20 mg) of Lu AA21004 in Acute Treatment of Adults with Major Depressive Disorder	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2010年7月～2012年1月	US	海外	社内資料	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.5.1-10	303	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of Lu AA21004 Versus Placebo in Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2008年4月～2008年11月	US	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-11	304	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Active-Referenced, Fixed-Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses of Lu AA21004 in Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2008年4月～2008年12月	US	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-12	317	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses (10 and 15 mg) of Lu AA21004 in Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2010年8月～2012年6月	US	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-13	12541A	Randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in acute treatment of Major Depressive Disorder in elderly patients	H. Lundbeck A/S	[redacted]	Europe, Canada, US	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-14	11985A	A double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre, relapse-prevention study with two doses of Lu AA21004 in patients with Major Depressive Disorder	H. Lundbeck A/S	[redacted]	Europe, Australia, Canada, Asia, South Africa	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-15	13926A	A randomised, double-blind, parallel-group, active-comparator (venlafaxine extended release), fixed-dosed study of Lu AA21004 in Major Depressive Disorder in Asian countries	H. Lundbeck A/S	[redacted]	China, South Korea, Taiwan, Thailand	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-16	318	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Active-Controlled, Flexible-Dose Study Evaluating the Effect of Lu AA21004 vs Escitalopram on Sexual Functioning in Adults With Well-Treated Major Depressive Disorder Experiencing Selective Serotonin Reuptake Inhibitor–Induced Sexual Dysfunction	Takeda Development Center Americas, Inc.	2011年6月～2013年12月	US, Canada	海外	社内資料	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	OCT-001	An Open-Label, Long-Term Extension Study of Lu AA21004 in Patients With Major Depressive Disorder (Extension to Lu AA21004/CCT-003 Study)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2011年7月～2013年5月	Japan	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-2	11492C	A long-term, open-label, flexible-dose, extension study evaluating the safety and tolerability of Lu AA21004 in patients with Major Depressive Disorder	H. Lundbeck A/S	[redacted]	Europe, Australia, Canada	海外	社内資料	参考
5.3.5.2-3	11984B	A long-term, open-label, flexible-dose, extension study evaluating the safety and tolerability of Lu AA21004 in patients with Major Depressive Disorder	H. Lundbeck A/S	[redacted]	Europe, Canada, Australia, Asia	海外	社内資料	参考
5.3.5.2-4	301	A Long-Term, Open-Label, Flexible-Dose Extension Study Evaluating the Safety and Tolerability of Lu AA21004 in Subjects With Major Depressive Disorder	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2008年6月～2010年8月	Europe, Australia, Asia, US	海外	社内資料	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.5.2-5	13267B	A long-term, open-label, flexible-dose, extension study evaluating the safety and tolerability of Lu AA21004 (15 and 20 mg/day) in patients with Major Depressive Disorder	H. Lundbeck A/S	[redacted]	Europe, South Africa	海外	社内資料	参考
5.3.5.2-6	314	A Phase 3, Long-Term, Open-Label, Flexible-Dose, Extension Study Evaluating the Safety and Tolerability of Lu AA21004 (15 and 20 mg) in Subjects with Major Depressive Disorder	Takeda Development Center Americas, Inc.	2010年9月～2013年5月	US	海外	社内資料	参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	Clin-Pharm	Summary of Clinical Pharmacology	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	－	－	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-2	NDA-001	Analysis of Lu AA21004 for CTD	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.5.4 その他の試験報告書								
該当なし								
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	－	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT NO. 8 for ACTIVE SUBSTANCE(S): Vortioxetine	H. Lundbeck A/S	－	－	国内 海外	社内資料	参考
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1 症例一覧表								
5.3.7.1-1	CPH-004	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-2	CPH-002	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-3	CPH-001	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-4	CPH-003	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-5	CCT-002	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内 海外	社内資料	評価
5.3.7.1-6	CCT-003	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-7	OCT-001	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-8	Vortioxetine-1001	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-9	CCT-004	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7.2 臨床検査値変動図								
5.3.7.2-1	CPH-004	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-2	CPH-002	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-3	CPH-001	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-4	CPH-003	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-5	CCT-002	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内 海外	社内資料	評価
5.3.7.2-6	CCT-003	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内	社内資料	評価

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.7.2-7	OCT-001	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-8	Vortioxetine-1001	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-9	CCT-004	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	国内	社内資料	評価
5.4　参考文献								
5.4-1	－	New-Generation, Non-SSRI Antidepressants: Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacological Interactions. Part 1: SNRIs, SMSs, SARIs.	Mandrioli R, Protti M, Mercolini L.	－	－	－	Current Medicinal Chemistry. 2017;24:1-21.	参考
5.4-2	－	DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル	高橋三郎、大野　裕	－	－	－	医学書院. 2014. p. 160-167.	参考
5.4-3	－	Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report	Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN, et al	－	－	－	Am J Psychiatry. 2008;165(3):342-351.	参考
5.4-4	－	Quality of life assessments in major depressive disorder: a review of the literature	Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M.	－	－	－	General Hospital Psychiatry. 2004;26:13-17.	参考
5.4-5	－	うつ病の認知機能・社会機能障害に対する薬物療法の効果	池澤　聰	－	－	－	臨床精神薬理. 2017;20(3):267-275.	参考
5.4-6	－	Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study	Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P.	－	－	－	Psychological Medicine. 2011;41(6):1165-1174.	参考
5.4-7	－	Cognitive functioning in major depression – a summary	Hammar Å, Årdal G.	－	－	－	Frontiers in Human Neuroscience. 2009;3(26).	参考
5.4-8	－	病態生理	田辺　英、野村総一郎	－	－	－	日本臨牀. 2007;65(9):1585-1590.	参考
5.4-9	－	Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates	World Health Organization	－	－	－	Global Health Estimates [cited 2018 Jul 19]	参考
5.4-10	－	平成26年　患者調査（傷病分類編）	厚生労働省大臣官房統計情報部	－	－	－	厚生労働省大臣官房統計情報部	参考
5.4-11	－	こころの健康についての疫学調査に関する研究	川上憲人	－	－	－	http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD02.do?resrchNum=200632010A	参考
5.4-12	－	うつ病患者の社会復帰を考える際に望ましい薬物療法とは	宮田明美、岩本邦弘、尾崎紀夫.	－	－	－	臨床精神薬理. 2017;20(3):277-282.	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-13	－	Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010	Salomon JA, Vos T, Hogan DR, Gagnon M, Naghavi M, Mokdad A, et al.	－	－	－	Lancet. 2012;380:2129-2143.	参考
5.4-14	－	自殺・うつ対策の経済的便益（自殺・うつによる社会的損失）の推計の概要	金子能宏、佐藤格	－	－	－	http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000000qvsy-att/2r9852000000qvuo.pdf	参考
5.4-15	－	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 2016	日本うつ病学会	－	－	－	http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/img/160731.pdf	参考
5.4-16	－	うつ病－維持療法－	樋口輝彦	－	－	－	臨床精神医学. 2006;35（増刊号）:85-92.	参考
5.4-17	－	Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, Third Edition	Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, et al	－	－	－	American Psychiatric Association. 2010.	参考
5.4-18	－	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy.	Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al.	－	－	－	Journal of Affective Disorders. 2009;117:S26-S43.	参考
5.4-19	－	SSRI/SNRIを中心とした抗うつ薬適正使用に関する提言	日本うつ病学会	－	－	－	http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/koutsu/pdf/antidepressant%20.pdf	参考
5.4-20	－	抗うつ薬の副作用と対策	上田展久、中村　純	－	－	－	日本臨牀. 2001;59(8):1535-1538.	参考
5.4-21	－	Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report	Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al.	－	－	－	Am J Psychiatry. 2006;163(11):1905-1917.	参考
5.4-22	－	The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)	Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al.	－	－	－	JAMA. 2003;289(23):3095-3105.	参考
5.4-23	－	Defining and measuring functional recovery from depression	Greer TL, Kurian BT, Trivedi MH.	－	－	－	CNS Drugs. 2010;24(4):267-284.	参考
5.4-24	－	Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder	Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S.	－	－	－	Psychiatry Research. 2006;145:39-48.	参考
5.4-25	－	Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: Preliminary findings from the STAR*D clinical trial	Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S, Warden D, Biggs MM, Friedman ES, et al.	－	－	－	Journal of Psychiatric Research. 2006;40:59-69.	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-26	－	Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression - A systematic review	Baune BT, Renger L.	－	－	－	Psychiatry Research. 2014;219:25-50.	参考
5.4-27	－	The Effects of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Randomized Controlled Trials	McIntyre RS, Harrison J, Loft H, Jacobson W, Olsen CK.	－	－	－	International Journal of Neuropsychopharmacology. 2016;19(10):.	参考
5.4-28	－	Patients' attitudes toward side effects of antidepressants: an Internet survey	Kikuchi T, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Kashima H.	－	－	－	Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2011;261:103-109.	参考
5.4-29	－	Suicidality as a Possible Side Effect of Antidepressant Treatment	Culpepper L, Davidson JRT, Dietrich AJ, Goodman WK, Kroenke K, Schwenk TL.	－	－	－	Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004;6(2):79-86.	参考
5.4-30	－	Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report	Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH, Fava M, Warden D, Wisniewski SR, et al.	－	－	－	Psychol Med. 2010;40(1):41-50.	参考
5.4-31	－	Residual sleep disturbance and risk of relapse during the continuation/maintenance phase treatment of major depressive disorder with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine	Yang H, Sinicropi-Yao L, Chuzi S, Youn SJ, Clain A, Baer L, et al.	－	－	－	Annals of General Psychiatry. 2010;9:10.	参考
5.4-32	－	Trazodone for antidepressant-associated insomnia	Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M.	－	－	－	Am J Psychiatry. 1994;151(7):1069-1072.	参考
5.4-33	－	Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis	Serretti A, Mandelli L.	－	－	－	J Clin Psychiatry. 2010;71(10):1259-1272.	参考
5.4-34	－	うつ病維持療法ガイドライン	伊賀淳一	－	－	－	臨床精神薬理. 2017;20(5):505-512.	参考
5.4-35	－	Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants	Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiani C, Lepri B.	－	－	－	Am J Psychiatry. 2010;167(8):934-941.	参考
5.4-36	－	近年の抗うつ薬の国内臨床試験におけるプラセボ反応性	渡部芳徳、渡邊衡一郎、平野陽子、浅見優子.	－	－	－	臨床精神薬理. 2017;20(5):565-579.	参考
5.4-37	－	Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction	Pehrson AL, Sanchez C.	－	－	－	CNS Spectrums. 2014;19:121-133.	参考
5.4-38	－	Antidepressant and anxiolytic potential of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) assessed by behavioural and neurogenesis outcomes in mice	Guilloux JP, Mendez-David I, Pehrson A, Guiard BP, Repérant C, Orvoën S, et al.	－	－	－	Neuropharmacology. 2013;73:147-159.	参考
5.4-39	－	Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats	Mørk A, Montezinho LP, Miller S, Trippodi-Murphy C, Plath N, Li Y, et al.	－	－	－	Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 2013;105:41-50.	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-40	－	Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters-A rat microdialysis and electrophysiology study	Pehrson AL, Cremers T, Bétry C, van der Hart MGC, Jørgensen L, Madsen M, et al.	－	－	－	European Neuropsychopharmacology. 2013;23:133-145.	参考
5.4-41	－	Occupancy of the serotonin transporter after administration of Lu AA21004 and its relation to plasma concentration in healthy subjects	Areberg J, Luntang-Jensen M, Søgaard B, Nilausen DØ.	－	－	－	Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2012;110:401-404.	参考
5.4-42	－	Serotonin Transporter Occupancy of Five Selective Serotonin Reuptake Inhibitors at Different Doses: An [11C]DASB Positron Emission Tomography Study	Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter WZ, et al.	－	－	－	Am J Psychiatry. 2004;161:826-835.	参考
5.4-43	－	Anxiolytic-like effects of DAIZAC, a selective high-affinity 5-HT3 receptor antagonist, in the mouse elevated plus-maze	Zhang ZJ, Schmidt DE, de Paulis T, Trivedi BL, Onaivi ES, Ebert MH, et al.	－	－	－	Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 2001;69:571-578.	参考
5.4-44	－	5-HT system and cognition	Meneses A.	－	－	－	Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 1999;23:1111-1125.	参考
5.4-45	－	Effects of the multimodal antidepressant Lu AA21004 on rat synaptic and cellular hippocampal plasticity and memory recognition	Haddjeri N, Etiévant A, Pehrson A, Sánchez C, Bétry C.	－	－	－	Eur Neuropsychopharmacol. 2012;22:S303.	参考
5.4-46	－	Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data	Sanchez C, Asin KE, Artigas F.	－	－	－	Pharmacology & Therapeutics. 2015;145:43-57.	参考
5.4-47	－	The 5HT7 receptor subtype is involved in the regulation of female sexual behaviour in the rat	Siddiqui A, Niazi A, Shaharyar S, Wilson CA.	－	－	－	Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 2007;87:386-392.	参考
5.4-48	－	Evidence for an involvement of 5-HT1B receptors in the inhibition of male rat ejaculatory behavior produced by 5-HTP	Ahlenius S, Larsson K.	－	－	－	Psychopharmacology. 1998;137:374-382.	参考
5.4-49	－	Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial	Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB.	－	－	－	Biol Psychiatry. 1998;44(2):77-87.	参考
5.4-50	－	A generalist's guide to treating patients with depression with an emphasis on using side effects to tailor antidepressant therapy	Bostwick JM.	－	－	－	Mayo Clin Proc. 2010;85(6):538-550.	参考
5.4-51	－	The histamine H3 receptor and eating behavior	Passani MB, Blandina P, Torrealba F.	－	－	－	J Pharmacol Exp Ther. 2011;336(1):24-29.	参考
5.4-52	－	The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies	Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W, et al.	－	－	－	J Psychopharmacol. 2016;30(3):242-252.	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-53	－	静穏作用を示す抗うつ薬mirtazapineの位置づけ	白川　治	－	－	－	臨床精神薬理. 2011;14(1):181-187.	参考
5.4-54	－	Comparative evaluation of vortioxetine as a switch therapy in patients with major depressive disorder	Thase ME, Danchenko N, Brignone M, Florea I, Diamand F, Jacobsen PL, et al.	－	－	－	European Neuropsychopharmacology. 2017;27:773-781.	参考
5.4-55	－	Treatment patterns in major depressive disorder after an inadequate response to first-line antidepressant treatment	Garcia-Toro M, Medina E, Galan JL, Gonzalez MA, Maurino J.	－	－	－	BMC Psychiatry. 2012;12:143.	参考
5.4-56	－	Vortioxetine restores reversal learning impaired by 5-HT depletion or chronic intermittent cold stress in rats	Wallace A, Pehrson AL, Sánchez C, Morilak DA.	－	－	－	International Journal of Neuropsychopharmacology. 2014;17:1695-1706.	参考
5.4-57	－	A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults	Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, Loft H, Vieta E.	－	－	－	European Neuropsychopharmacology. 2016;26:979-993.	参考
5.4-58	－	A meta-analysis of the efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms	Baldwin DS, Florea I, Jacobsen PL, Zhong W, Nomikos GG.	－	－	－	Journal of Affective Disorders. 2016;206:140-150.	参考
5.4-59	－	A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder	Katona C, Hansen T, Olsen CK.	－	－	－	International Clinical Psychopharmacology. 2012;27(4):215-223.	参考
5.4-60	－	Vortioxetine reduces BOLD signal during performance of the N-back working memory task: a randomised neuroimaging trial in remitted depressed patients and healthy controls	Smith J, Browning M, Conen S, Smallman R, Buchbjerg J, Larsen KG, et al.	－	－	－	Molecular Psychiatry. 2018;23(5):1127-1133.	参考
5.4-61	－	Is there an association between subjective and objective measures of cognitive function in patients with affective disorders?	Svendsen AM, Kessing LV, Munkholm K, Vinberg M, Miskowiak KW.	－	－	－	Nordic Journal of Psychiatry. 2012;66(4):248-253.	参考
5.4-62	－	Disability in major depression related to self-rated and objectively-measured cognitive deficits: a preliminary study	Naismith SL, Longley WA, Scott EM, Hickie IB.	－	－	－	BMC Psychiatry. 2007;7(32).	参考
5.4-63	－	Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia	Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM.	－	－	－	Arch Gen Psychiatry. 2007;64:532-542.	参考
5.4-64	－	Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition	Wechsler D.	－	－	－	－	参考
5.4-65	－	Adult age and digit symbol substitution performance: a meta-analysis	Hoyer WJ, Stawski RS, Wasylyshyn C, Verhaeghen P.	－	－	－	Psychol Aging. 2004;19(1):211-214.	参考
5.4-66	－	A survey of multiple sclerosis. Part 1: perceived cognitive problems and compensatory strategy use	Sullivan MJL, Edgley K, Dehoux E.	－	－	－	Can J Rehabil. 1990;4(2):99-105.	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-67	－	Evaluation of functionally meaningful measures for clinical trials of cognition enhancement in schizophrenia	Green MF, Schooler NR, Kern RS, Frese FJ, Granberry W, Harvey PD, et al.	－	－	－	Am J Psychiatry. 2011;168(4):400-407.	参考
5.4-68	－	Performance based assessment of functional skills in severe mental illness: Results of a large-scale study in China	McIntosh BJ, Zhang XY, Kosten T, Tan SP, Xiu MH, Harvey PD.	－	－	－	J Psychiatr Res. 2011;45(8):1089-1094.	参考
5.4-69	－	UCSD Performance-Based Skills Assessment: development of a new measure of everyday functioning for severely mentally ill adults	Patterson TL, Goldman S, McKibbin CL, Hughs T, Jeste DV.	－	－	－	Schizophr Bull. 2001;27(2):235-245.	参考
5.4-70	－	A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults	McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK.	－	－	－	International Journal of Neuropsychopharmacology. 2014;17:1557-1567.	参考
5.4-71	－	A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder	Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, Chen Y, Keefe RS.	－	－	－	Neuropsychopharmacology. 2015;40:2025-2037.	参考
5.4-72	－	Effect of Vortioxetine vs. Escitalopram on Sexual Functioning in Adults with Well-Treated Major Depressive Disorder Experiencing SSRI-Induced Sexual Dysfunction	Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, Chrones L, Clayton AH.	－	－	－	J Sex Med. 2015;12:2036-2048.	参考
5.4-73	－	Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: a pooled analysis	Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Palo WA, Chen Y, Dragheim M, Clayton AH.	－	－	－	CNS Spectrums. 2016;21:367-378.	参考
5.4-74	－	A comparison of placebo responders and nonresponders in subgroups of depressive disorder	Bialik RJ, Ravindran AV, Bakish D, Lapierre YD.	－	－	－	J Psychiatry Neurosci. 1995;20(4):265-270.	参考
5.4-75	－	抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成22年11月16日付薬食審査発1116第1号）	康生労働省医薬食品局	－	－	－	－	参考
5.4-76	－	Mental disorders and disability among patients in a primary care group practice	Olfson M, Fireman B, Weissman MM, Leon AC, Sheehan DV, Kathol RG, et al.	－	－	－	Am J Psychiatry. 1997;154(12):1734-40.	参考
5.4-77	－	A model of placebo response in antidepressant clinical trials	Rutherford BR, Roose SP.	－	－	－	Am J Psychiatry. 2013;170(7), 723-33	参考
5.4-78	－	Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant?	Montgomery SA, Möller HJ.	－	－	－	Int Clin Psychopharmacol. 2009;24(3):111-8	参考
5.4-79	－	Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications	Montgomery SA.	－	－	－	Int J Clin Pract. 2005;59:1435-40.	参考
5.4-80	－	The serotonin syndrome	Boyer EW, Shannon M.	－	－	－	N Engl J Med. 2005;352:1112-20.	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-81	－	Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports	Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH.	－	－	－	CMAJ. 1996;155(5):519-27.	参考
5.4-82	－	Risk of clinically relevant bleeding in warfarin-treated patients--influence of SSRI treatment	Wallerstedt SM, Gleerup H, Sundström A, Stigendal L, Ny L.	－	－	－	Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009;18:412-6.	参考
5.4-83	－	Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study	Dalton SO, Johansen C, Mellemkjaer L, Nørgård B, Sørensen HT, Olsen JH.	－	－	－	Arch Intern Med. 2003;163: 59-64.	参考
5.4-84	－	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders	Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ.	－	－	－	World J Biol Psychiatry. 2013;14:334-85.	参考
5.4-85	－	性機能障害	高塩　理	－	－	－	臨床精神医学. 2014;43(11):1617-24.	参考
5.4-86	－	Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration	Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, et al.	－	－	－	BMJ. 2009;339:b2880.	参考
5.4-87	－	Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function: Mechanisms, clinical outcomes and implications for use in elderly patients	de Abajo FJ.	－	－	－	Drugs Aging. 2011;28(5):345-67.	参考
5.4-88	－	Severe adverse drug reactions of antidepressants: Results of the German multicenter drug surveillance program AMSP	Degner D, Grohmann R, Kropp S, Rüther E, Bender S, Engel RR, et al.	－	－	－	Pharmacopsychiatry. 2004;37(Suppl 1):S39-45.	参考
5.4-89	－	A review of drug-induced hyponatremia	Liamis G, Milionis H, Elisaf M.	－	－	－	Am J Kidney Dis. 2008;52(1):144-53.	参考
5.4-90	－	Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn	Källén B, Olausson PO.	－	－	－	Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17(8):801-6.	参考
5.4-91	－	Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn	Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al.	－	－	－	N Engl J Med. 2006;354(6):579-87.	参考