目次

略号一覧表 6
2.5 臨床に関する概括評価 9
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 Lu AA21004 の薬理学的分類 9
2.5.1.2 うつ病の臨床的・病態的及び社会的側面 9
2.5.1.2.1 うつ病の臨床的・病態的側面 9
2.5.1.2.2 うつ病の社会的側面 9
2.5.1.3 うつ病の診断及び治療の現状 10
2.5.1.4 Lu AA21004 の開発の科学的根拠 12
2.5.1.4.1 既存の抗うつ薬の問題点 12
2.5.1.4.2 Lu AA21004 の特徴 13
2.5.1.4.3 Lu AA21004 の臨床的位置付け 15
2.5.1.5 Lu AA21004 の開発計画 16
2.5.1.5.1 うつ病・うつ状態に対する海外開発計画 16
2.5.1.5.2 海外臨床試験成績 17
2.5.1.5.3 うつ病・うつ状態に対する国内開発計画 19
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 23
2.5.2.1 製剤開発の経緯 23
2.5.2.2 生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティ 24
2.5.2.3 絶対的バイオアベイラビリティ 24
2.5.2.4 食事の影響 25
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 26
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 薬物代謝試験及び *in vitro* 薬物間相互作用試験 26
2.5.3.2 Lu AA21004 の臨床薬物動態 26
2.5.3.2.1 吸収 26
2.5.3.2.2 分布 27
2.5.3.2.3 代謝 27
2.5.3.2.4 排泄 27
2.5.3.2.5 単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較 27
2.5.3.2.6 曝露量の用量比例性 28
2.5.3.3 内因性要因の影響 28
2.5.3.3.1 年齢、性別、人種、体格及び薬物代謝酵素の遺伝子多型の影響 28
2.5.3.3.2 肝機能障害及び腎機能障害の影響 28
2.5.3.3.3 大うつ病性障害患者における薬物動態 29
2.5.3.4 外因性要因の影響 29
2.5.3.4.1 食事の影響 29
2.5.3.4.2 薬物相互作用 29
2.5.3.5 Lu AA21004 の薬力学的作用 32

2.5.3.5.1 心室再分極に及ぼす影響 32
2.5.3.5.2 自動車運転能力に及ぼす影響 32
2.5.3.5.3 他の薬力学的バイオマーカーに及ぼす影響 32
2.5.4 有効性の概括評価 34
2.5.4.1 背景及び概観 34
2.5.4.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 34
2.5.4.1.2 試験デザインの概観 35
2.5.4.2 短期投与時の有効性 38
2.5.4.2.1 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 38
2.5.4.2.2 被験者の内訳 38
2.5.4.2.3 MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 38
2.5.4.2.4 MADRS 反応率 44
2.5.4.2.5 MADRS 寛解率 44
2.5.4.3 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差 44
2.5.4.4 効果の持続、耐薬性 44
2.5.4.4.1 長期投与試験 44
2.5.4.4.2 再燃予防試験 44
2.5.4.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 45
2.5.4.5.1 用法の検討 45
2.5.4.5.2 用量の検討 45
2.5.4.6 特別な患者集団における有効性 45
2.5.5 安全性の概括評価 47
2.5.5.1 医薬品への曝露 47
2.5.5.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 47
2.5.5.1.2 安全性の解析方法 48
2.5.5.1.3 全般的な曝露状況 49
2.5.5.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 49
2.5.5.2 有害事象 51
2.5.5.2.1 有害事象の解析 51
2.5.5.2.2 比較的よくみられる有害事象 51
2.5.5.2.3 死亡及びその他の重篤な有害事象 55
2.5.5.2.4 中止に至った有害事象 56
2.5.5.2.5 Lu AA21004 投与で注意すべき有害事象 56
2.5.5.3 臨床検査値の評価 63
2.5.5.3.1 短期投与試験 63
2.5.5.3.2 長期投与試験 64
2.5.5.4 バイタルサイン、体重、心電図の評価 64
2.5.5.4.1 短期投与試験 64
2.5.5.4.2 長期投与試験 65
2.5.5.4.3 QT/QTc 評価試験 65

2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 65
2.5.5.5.1 内因性要因 65
2.5.5.5.2 外因性要因 67
2.5.5.5.3 薬物相互作用 67
2.5.5.5.4 妊娠及び授乳時の使用 67
2.5.5.5.5 過量投与 68
2.5.5.5.6 薬物乱用 68
2.5.5.5.7 離脱症状及び反跳現象 69
2.5.5.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 70
2.5.5.6 市販後データ 72
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 73
2.5.6.1 治療の背景 73
2.5.6.1.1 疾患又は症状 73
2.5.6.1.2 現行の治療 73
2.5.6.2 ベネフィット 73
2.5.6.3 リスク 75
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 78
2.5.7 参考文献 79
2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献 79
2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献 83
2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献 84
2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献 84
2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献 84
2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献 85

表

表 2.5.1-1　大うつ病性障害に対する欧米の効能・効果及び用法・用量の比較 17
表 2.5.1-2　Lu AA21004 の国内臨床開発計画スケジュール 20
表 2.5.1-3　臨床試験一覧表 21
表 2.5.3-1　併用薬が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響 30
表 2.5.3-2　Lu AA21004 が併用薬の薬物動態に及ぼす影響 31
表 2.5.4-1　試験の概要（評価資料） 34
表 2.5.4-2　試験の概要（参考資料） 35
表 2.5.4-3　短期投与試験の主な選択基準 36
表 2.5.4-4　短期投与試験の用量 36
表 2.5.4-5　長期投与試験の用量 37
表 2.5.4-6　短期投与試験の主要評価項目及び副次評価項目 37
表 2.5.4-7　投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアの変化量（ANCOVA）（CCT-002 試験） 39

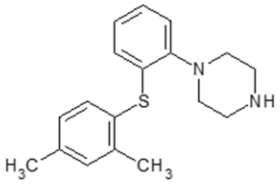
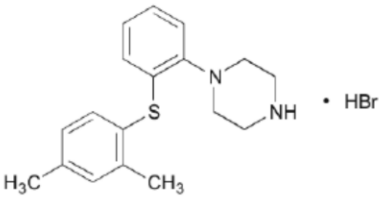
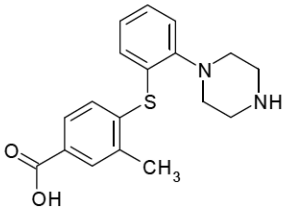
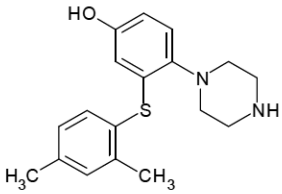
表 2.5.4-8　投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（CCT-002 試験）..... 39
表 2.5.4-9　日本人及び日本人以外の投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアの変化量（ANCOVA）（CCT-002 試験）..... 40
表 2.5.4-10　投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアの変化量（ANCOVA）（CCT-003 試験）..... 40
表 2.5.4-11　投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（CCT-003 試験）..... 41
表 2.5.4-12　投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（CCT-004 試験）..... 42
表 2.5.4-13　投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアの変化量（ANCOVA）（CCT-004 試験）..... 42
表 2.5.4-14　投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（部分集団解析）（CCT-004 試験）..... 43
表 2.5.5-1　CCT-002、CCT-003、CCT-004 及び OCT-001 試験の概要..... 47
表 2.5.5-2　人口統計学的特性及びその他の特性（短期投与試験併合）..... 50
表 2.5.5-3　CYP2D6 の表現型（CCT-003 試験）..... 50
表 2.5.5-4　人口統計学的特性及びその他の特性（OCT-001 試験）..... 50
表 2.5.5-5　有害事象の因果関係..... 51
表 2.5.5-6　いずれかの投与群で 2%以上の発現頻度であった有害事象（短期投与試験併合）..... 52
表 2.5.5-7　いずれかの投与群で 2%以上の発現頻度であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象（短期投与試験併合）..... 53
表 2.5.5-8　2%以上の発現頻度であった有害事象（OCT-001 試験）..... 54
表 2.5.5-9　2%以上の発現頻度であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象（OCT-001 試験）..... 55
表 2.5.5-10　Lu AA21004 投与で注意すべき有害事象の定義..... 56
表 2.5.5-11　自殺念慮／自殺行動に関連する有害事象（短期投与試験併合）..... 57
表 2.5.5-12　自殺念慮／自殺行動に関連する有害事象（OCT-001 試験）..... 57
表 2.5.5-13　出血に関連する有害事象（短期投与試験併合）..... 58
表 2.5.5-14　出血に関連する有害事象（OCT-001 試験）..... 59
表 2.5.5-15　消化器系の有害事象（短期投与試験併合）..... 60
表 2.5.5-16　消化器系の有害事象（OCT-001 試験）..... 60
表 2.5.5-17　中枢系の有害事象（短期投与試験併合）..... 61
表 2.5.5-18　中枢系の有害事象（OCT-001 試験）..... 61
表 2.5.5-19　性機能障害に関連する有害事象（短期投与試験併合）..... 62
表 2.5.5-20　他害行為に関連する有害事象（短期投与試験併合）..... 62
表 2.5.5-21　他害行為に関連する有害事象（OCT-001 試験）..... 63
表 2.5.5-22　妊娠例の転帰..... 68
表 2.5.5-23　薬物乱用に関連する有害事象（短期投与試験併合）..... 69
表 2.5.5-24　薬物乱用に関連する有害事象（OCT-001 試験）..... 69

表 2.5.5-25　DESS 合計スコア（CCT-002 試験） 69
表 2.5.5-26　DESS 合計スコア（CCT-003 試験） 70
表 2.5.5-27　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象 70
表 2.5.5-28　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象（短期投与試験併合） 71
表 2.5.5-29　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象（OCT-001 試験） 72

図

図 2.5.1-1　うつ病治療の手順 11
図 2.5.1-2　うつ病治療の各期（急性・持続・維持）における 5 つの転帰 11
図 2.5.1-3　Lu AA21004 の作用機序の概念図 14
図 2.5.1-4　プラセボ対照二重盲検比較試験メタ解析結果 18
図 2.5.2-1　国内の臨床試験で用いた製剤の種類 23
図 2.5.5-1　OCT-001 試験の有害事象の解析対象集団及びデータ収集 48
図 2.5.5-2　OCT-001 試験の臨床検査値、バイタルサイン並びに身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の解析対象集団及びデータ収集 48

略号一覧表

略号	一般名	化学構造式	由来
Lu AA21004	Vortioxetine ボルチオキセチン		フリー体
Lu AA21004-HBr	Vortioxetine Hydrobromide ボルチオキセチン臭化水素酸塩 （JAN）		原薬
Lu AA34443	—		代謝物
Lu AA39835	—		代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
5-HT	5-hydroxytryptamine（セロトニン）
ANCOVA	Analysis of covariance（共分散分析）
ASEX	Arizona Sexual Experience Scale
AUC	Area under the concentration-time curve（血中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{∞}	Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（0 時間から無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積）
AUCINR	Area under the INR-time curve from time 0 to 24 hours postdose（0 時間から 24 時間までの国際標準比－時間曲線下面積）
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration（0 時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの血中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{t}	Area under the concentration-time curve from time 0 to time t（0 時間から t 時間までの血中濃度－時間曲線下面積）
$AUEC_{24}$	Area under the effect-time curve from time 0 to 24 hours postdose（0 時間から 24 時間までの効果－時間曲線下面積）
BID	Bis in die（1 日 2 回）
BMI	Body mass index（体格指数）
CCDS	Company Core Data Sheet（企業中核データシート）
CGI-I	Clinical Global Impression Scale - Improvement（臨床全般印象－改善度）
CGI-S	Clinical Global Impression Scale - Severity（臨床全般印象－重症度）
CI	Confidence interval（信頼区間）
CL/F	Apparent clearance after extravascular administration（見かけの全身クリアランス）
C_{max}	Maximum observed concentration（最高血中濃度）
CSFQ-14	Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short-form
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
DA	Dopamine（ドパミン）
DESS	Discontinuation Emergent Signs and Symptoms（中止後発現徴候及び症状）
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（精神疾患の分類と診断の手引き）
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Ed., Text revision（精神疾患の分類と診断の手引き第 4 版改訂版）
DSST	Digit Symbol Substitution Test（数字符号置換検査）
EM	Extensive metabolizer（代謝能が高い人）
ESRD	End-stage renal disease（末期腎不全）
FSH	Follicle-stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）
GABA	Gamma-aminobutylic acid（γ-アミノ酪酸）
GAD	Generalized anxiety disorder（全般性不安障害）
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale（ハミルトン不安評価スケール）
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale（ハミルトンうつ病評価スケール）
HLGT	High level group terms（高位グループ語）
HLT	High level terms（高位語）
IC_{50}	50% Inhibitory concentration（50%阻害濃度）
IM	Intermediate metabolizer（代謝能が EM と PM の中間型の人）
INR_{Max}	Maximum observed INR value
JAN	Japanese accepted name〔（日本の）医薬品一般的名称〕
Ki	Dissociation constant of inhibitor（阻害剤の解離定数）
LDL	Low-density lipoprotein（低比重リポ蛋白）
LH	Luteinizing hormone（黄体形成ホルモン）
LOCF	Last observation carried forward（最終測定値の引き延ばしによる補完）
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
MDD	Major depressive disorder（大うつ病性障害）
MDR1	Multidrugresistance 1（多剤耐性蛋白質）

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）
MMRM	Mixed model for repeated measures（経時測定データに対する混合効果モデル）
mRNA	Messenger ribonucleic acid（メッセンジャーRNA）
NaSSA	Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant（ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬）
NA	Noradrenaline（ノルアドレナリン）
NEC	Not elsewhere classified（他に分類されない）
NOAEL	No observed adverse effect level（無毒性量）
OCT	Organic cation transporter
PCS	Potentially clinically significant
PET	Positron emission tomography（ポジトロン断層撮影法）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖蛋白質）
PM	Poor metabolizer（代謝能が低い人）
PPHN	Persistent pulmonary hypertension of the newborn（新生児遷延性肺高血圧症）
PSUR	Periodic safety update report（定期的安全性最新報告書）
PTE	Pretreatment event
QOL	Quality of life（生活の質）
QTc	QT interval corrected by heart rate（心拍数で補正した QT 間隔）
QTcNi	QT interval corrected by individual formula（個別の被験者データを用いて補正した QT 間隔）
$R_{ac(AUC)}$	Accumulation ratio based on AUC_{τ}（AUC に基づいて算出した累積係数）
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test（レイ聴覚性言語学習検査）
SDLP	Standard Deviation of Lateral Position（走行位置のずれの標準偏差）
SDS	Sheehan Disability Scale（シーハン障害スケール）
SERT（5-HTT）	Serotonin transporter（5-hydroxytryptamine transporter）（セロトニントランスポーター）
SHBG	Sex hormone-binding globulin（性ホルモン結合グロブリン）
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 and noradrenaline reuptake inhibitor（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）
STAR*D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
$t_{1/2}$	Half-life period（消失半減期）
$t_{1/2z}$	Terminal disposition phase half-life（見かけの終末消失相の消失半減期）
t_{max}	Time to reach C_{max}（最高血中濃度到達時間）
UM	Ultra-extensive metabolizer（EM よりも著しく代謝能が高い人）
V_z/F	Apparent volume of distribution（見かけの分布容積）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 Lu AA21004 の薬理学的分類

Lu AA21004（一般名：ボルチオキセチン臭化水素酸塩）は H. Lundbeck A/S により創製された bis-aryl-sulfanyl amine 骨格を有する抗うつ薬である。Lu AA21004 は新規の作用機序を有するセロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節剤であり、セロトニン 3（5-HT_3）、5-HT_7 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セロトニントランスポーター（SERT）阻害作用を有することが示唆されている。複数の 5-HT 受容体への作用及び SERT 阻害作用を有することから、Lu AA21004 は選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）及びノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬（NaSSA）とは異なる新たな抗うつ薬であり、海外でも上記の抗うつ薬とは異なる分類に属する[1]。

2.5.1.2 うつ病の臨床的・病態的及び社会的側面

2.5.1.2.1 うつ病の臨床的・病態的側面

うつ病は、抑うつ気分や興味・喜びの喪失等の症状により、強い苦痛を感じ、日常の生活に支障が出るまでに至った状態をいう。うつ病の中核症状には、抑うつ気分、興味・喜びの喪失のみならず、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が含まれる。その他に不安症状や様々な身体的症状を訴える患者も多く、さらに妄想や幻覚等の精神病症状が認められることもある[2][3]。

うつ病患者のうち、約 80%は慢性的な経過又は再発を繰り返し、社会機能障害や Quality of life（QOL）低下につながっている[4]。この背景には、記憶・注意・遂行機能といった認知機能障害との関連が想定されており、うつ病の認知機能障害に関する論文の報告件数は年々増加している[5]。認知機能障害の症状（例えば、思考力、集中力又は決断力の低下）はうつ病患者によく認められ、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（DSM）-5 の診断基準に含まれている[2]。遂行機能、処理速度、注意又は学習・記憶等に関連する認知機能の低下は急性期及び寛解期に認められ、これらの機能低下がうつ病の経過及び予後に悪影響を及ぼすと考えられている[6][7]。

うつ病の病因は明らかになっていないが、代表的な仮説として、脳内モノアミン〔5-HT、ドパミン（DA）、ノルアドレナリン（NA）〕の欠乏によりシナプス伝達が低下し、うつ病を発症するとのモノアミン仮説が提唱されている[8]。

2.5.1.2.2 うつ病の社会的側面

世界保健機関の報告では、2015 年時点で世界中のうつ病患者数は 3 億 2,200 万人と推定されている[9]。この人数は世界人口の 4.4%にあたり、2005 年から 18.4%増加している。また、障害を有することによって失われた年数を表す障害生存年数に関して、うつ病は、全疾患中最も高い[9]。厚生労働省の患者調査では、国内のうつ病総患者数は平成 11 年までは約 24 万人であったが、その後急激に増加し、平成 26 年の調査では約 73 万人であった[10]。国内で

実施された疫学調査では、DSM-IV の診断基準による大うつ病性障害の 12 ヵ月有病率は 2.1%、生涯有病率は 6.3%であった[11]。

うつ病による QOL の低下は、休職や失職、労働生産性の低下、さらに自殺を引き起こす要因として社会的に大きな問題となっている[12][13]。国立社会保障・人口問題研究所の推計では、国内のうつ病及び自殺による経済損失は 2009 年では年間約 2 兆 7,000 億円とされている[14]。このように、うつ病が社会経済に与える影響は大きく、社会への復帰のためにうつ病を中心とした精神障害への対策を講じることが強く求められている[12]。

2.5.1.3 うつ病の診断及び治療の現状

（1）うつ病の診断

うつ病の診断基準として一般的に使用されているのは DSM-5 における抑うつエピソードの診断基準であり、「うつ病の中核症状（2.5.1.2.1）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。」とされている[2]。

（2）うつ病の治療

うつ病は、1）患者ごとに多様な精神病症状及び身体的症状を呈すること、2）通常、長期の経過をたどり、寛解しても再燃、再発の可能性があること、3）一部の患者は難治性の経過をたどることがあること、4）躁転の可能性があることから、個々の患者に応じた適切な治療を選択することが重要である。

うつ病の治療法には、薬物療法、精神療法、修正型電気痙攣療法、経頭蓋磁気刺激療法及び高照度光療法等の様々な種類がある。「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」では、うつ病の治療には、まず患者に対する十分な心理教育を基本とし、軽症うつ病の患者では、初診時には支持的精神療法を行い、その後、薬物療法又は認知行動療法を単独又は組み合わせて用いることが検討される。一方、中等度及び重度うつ病の患者では薬物療法が積極的に推奨されている。また、自殺リスクの高い患者又は精神病症状を伴ううつ病等、抗うつ薬による治療が困難な患者に対しては、修正型電気痙攣療法の施行が検討される（図 2.5.1-1）[15]。

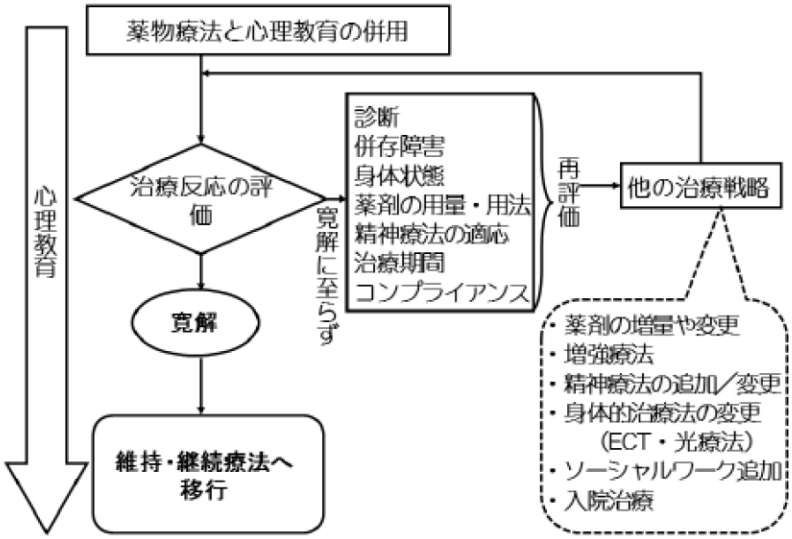


図 2.5.1-1　うつ病治療の手順

（参考文献[15]より抜粋）

うつ病の薬物治療は抑うつ症状から寛解に至る急性期治療、寛解から半年ほど治療を継続して回復に至る持続療法、回復してからも再発予防のために治療を継続する維持療法及び治療を終了する終了期の段階を経る（図 2.5.1-2）[16]。抗うつ薬は通常少量から漸増するが、用量不足若しくは投与期間の不足によるみかけの無反応例又は不完全寛解例があるため、十分な量を十分な期間服用することが重要である。治療期間の目安として、初発例では少なくとも寛解後 4～9 ヵ月、再発例では 2 年以上の期間、急性期と同量で維持すべきとされている[15][17][18]。

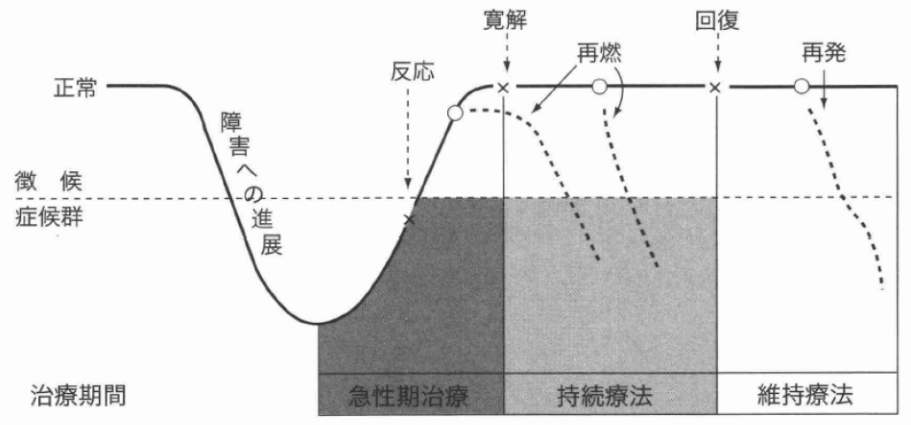


図 2.5.1-2　うつ病治療の各期（急性・持続・維持）における 5 つの転帰

（参考文献[16]より抜粋）

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 NaSSA 等に分類される。SSRI、SNRI 及び NaSSA 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が低く、概ね忍容性に優れている。一方、SSRI 及び SNRI を処方する際には、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[19]。四環系抗うつ薬は、鎮静作用による眠気が三環系抗うつ薬と同程度にみられる[20]。

治療には 1 種類の抗うつ薬を使用し、合理性のない多剤併用は行わないことが基本とされている。抗うつ薬の第一選択薬として、中等度のうつ病に対しては SSRI、SNRI 又は NaSSA がよく用いられ、重度のうつ病に対しては全ての抗うつ薬が第一選択薬の候補となり得る。第一選択薬を十分な量かつ十分な期間使用しても反応が得られなかった場合は、抗うつ薬の変更を考慮する。また、第一選択薬を十分な量かつ十分な期間使用しても部分的な反応にとどまる場合は、抗うつ効果増強療法の実施を考慮する[15]。

2.5.1.4 Lu AA21004 の開発の科学的根拠

2.5.1.4.1 既存の抗うつ薬の問題点

薬物治療は特に中等度及び重度のうつ病患者では治療の中心となるが、国内で販売されている既存の抗うつ薬の問題点について、有効性及び安全性／忍容性の観点から検討した。

（1）有効性の観点

適切な治療により寛解・回復に至る患者がいる半面、好ましい経過に到達しない患者も存在する。米国国立精神衛生研究所が実施した、初回治療を希望する大うつ病性障害患者を対象とした大規模研究である Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression（STAR*D）では、4 段階の切替え又は増強療法を行ったにもかかわらず、最終的に 33%の患者で寛解が得られなかった[21]。

重度のうつ病患者や不安障害を併発しているうつ病患者では、既存の抗うつ薬を使用しても抑うつ症状の回復が遅いと報告されている[22]。また、重度のうつ病と評価された患者や不安障害を併発しているうつ病患者の割合は約半数との報告もある[3][22]。

このように複数の薬物治療を実施したにもかかわらず寛解に至らない患者や既存の抗うつ薬では回復が遅い患者がいることから、新たな治療選択肢が望まれている。

抑うつ症状が寛解したにもかかわらず、認知機能障害の症状が残存しているために社会復帰に至らない患者や、社会復帰は果たしたが、学業、仕事又は家事等の効率が上がらず、社会に順応できずにうつ病を再発する患者が存在する。また、うつ病に伴う認知機能障害は社会機能の回復に影響を及ぼすことから、認知機能の改善は社会復帰を達成するために重要であると考えられているが[23][24]、認知機能について検討した臨床試験は少なく、さらに、既存の抗うつ薬により認知機能障害の症状が改善するとの報告があるものの、一部の症状の改善のみである[25][26]。

（2）安全性／忍容性の観点

アクチベーション症候群、睡眠障害、性機能障害、体重増加及び中止後症状は多くの抗うつ薬に共通してみられる副作用である[15][27]。副作用の発現により QOL が低下することから、薬剤を選択する際には、有効性のみならず副作用についても考慮する必要がある。

アクチベーション症候群は、特に SSRI や SNRI でよくみられる副作用であり、三環系抗うつ薬を含む全ての抗うつ薬で投与初期や増量時に発現する可能性があることが報告されてい

る[19]。このため、アクチベーション症候群に注意し、少量から漸増することが推奨されている[15][28]。

入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒及び過眠等の睡眠障害は、一部の SSRI や SNRI により誘発されることが報告されている[29][30]。急性期における治療中断の理由として眠気等の睡眠に関する副作用が報告されている。抗うつ薬治療中に不眠の症状が現れた患者では、睡眠薬と抗うつ薬との併用治療が必要なことがある[31]。

性欲減退、勃起不全及び射精障害等の性機能障害は特に SSRI でよくみられる副作用であり、うつ病患者における QOL 低下の要因となっている[18]。

体重増加は特に NaSSA でよくみられる副作用である[32]。体重増加は抗うつ薬治療中断の要因になるだけでなく、肥満に関連する病気を誘発するリスクを増加させる可能性がある。

中止後症状は特に SSRI でよくみられる症状であり、全ての抗うつ薬の用量を急激に減少又は漸減なしに中止することにより発現する可能性がある種々の症状の総称である。中止後症状は一般的に軽度で投与中止後 1 週間程度で自然におさまるが、急激な治療中断ではまれに重症になることがある[33]。そのため、既存の抗うつ薬では数週間から数ヵ月かけて漸減することが必要とされている[34]。

このように、有効性及び安全性／忍容性の両面から、うつ病の薬物療法における医療ニーズは必ずしも満たされているとはいえず、上記の問題を改善するような既存の抗うつ薬とは異なる新しい特徴を有する抗うつ薬の登場が望まれている。

さらに、海外で使用可能であるが国内では上市されていない抗うつ薬が複数あり、うつ病に対する薬物治療の選択肢は海外よりも限定的であることから、国内でも新たな治療選択肢が望まれている[35]。

2.5.1.4.2 Lu AA21004 の特徴

（1）有効性

Lu AA21004 は 5-HT_3、5-HT_7 及び 5-HT_{1D} 受容体のアンタゴニスト作用、5-HT_{1B} 受容体の部分アゴニスト作用、5-HT_{1A} 受容体のアゴニスト作用及び SERT 阻害作用を有する（図 2.5.1-3）。

Lu AA21004 は、複数の 5-HT 受容体への作用と SERT 阻害作用を介して、複数の神経伝達系〔5-HT 系、NA 系、DA 系、ヒスタミン系、アセチルコリン系、γ-アミノ酪酸系及びグルタミン酸系を含む〕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（図 2.5.1-3）[36]-[45]。また、動物モデルを用いた非臨床試験において、Lu AA21004 は抗うつ作用の他に、抗不安作用、認知機能改善作用及び鎮痛作用を有する可能性が示唆されている。

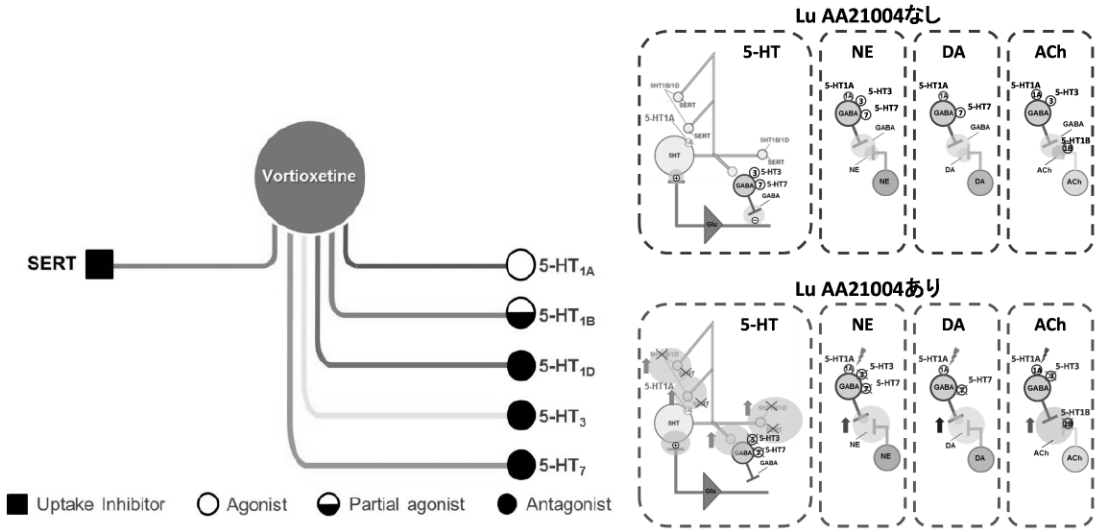


図 2.5.1-3　Lu AA21004 の作用機序の概念図

（参考文献[36]-[45]を基に作成）

1）抗うつ作用

5-HT 受容体及び SERT への作用は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により、うつ病の中核症状を改善すると報告されている。

Lu AA21004 は、SERT 占有率が約 60%となる用量以上で抗うつ効果がみられた[46]。これに対し、SSRI 及び SNRI の治療用量における SERT 占有率は約 80%又はこれを上回ると報告されている[47]。Lu AA21004 が既存の抗うつ薬と比較して低い SERT 占有率においても抗うつ作用を示す理由として、Lu AA21004 の SERT 阻害作用と複数の 5-HT 受容体への作用との相乗効果が寄与していると考えられる。尾懸垂試験や強制水泳試験等の動物モデルを用いた非臨床行動薬理試験の結果からも抗うつ作用は認められている。

非臨床での SERT 占有率データ及び in vitro でのヒトにおける結合データ並びに健康被験者における占有率データから、Lu AA21004 の用量増加に伴って 5-HT 受容体及び SERT への作用が増大すると考えられる。

2）抗不安作用

不安症状はうつ病患者によくみられる症状である。Lu AA21004 は、5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用及び 5-HT_3 受容体アンタゴニスト作用を有することから不安症状を改善すると考えられている[48][49][50]。社会性相互作用試験等の動物モデルを用いた非臨床行動薬理試験の結果から、Lu AA21004 は抗不安作用を有することが示唆されている。

3）うつ病に伴う認知機能障害の改善作用

うつ病に伴う認知機能障害は抑うつ症状が寛解したあとにおいても残存していることがあり、うつ病患者の社会機能の回復に影響を与えている。Lu AA21004 が作用する 5-HT 受容体（5-HT_3、5-HT_{1A}、5-HT_7、5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D}）それぞれは認知機能に関与すると考えられており、それぞれに対する作用により認知機能を改善させると考えられている[50][51]。ラットを用いて評価した非臨床試験において、Lu AA21004 は記憶力や学習、注意及び遂行機能等

に関連する認知機能改善作用を有することが示唆されている[52]。さらに、非臨床試験の結果から、海馬のシナプス可塑性及び細胞増殖に対する効果が認められている[49][51]。

（2）安全性／忍容性

Lu AA21004 の薬理学及び薬物動態学的観点から、既存の抗うつ薬で発現頻度が高い副作用が起こりにくいと考えられる。

1）性機能障害

性機能障害は特に SSRI のような 5-HT への作用を有する既存の抗うつ薬において、5-HT_2 受容体の刺激により、脳内 5-HT 濃度が上昇し、脳内 DA 及び NA 濃度が減少することで発現する副作用である。一方、Lu AA21004 では、5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用、5-HT_{1B} 受容体部分アゴニスト作用及び 5-HT_7 受容体アンタゴニスト作用により、DA や NA、ヒスタミンの放出が調節され、性機能への影響が少ないと考えられる[42][53][54]。

2）中止後症状

中止後症状は全ての既存の抗うつ薬の投与を急に中止することで発現する可能性がある症状である。これは薬剤の薬物動態が関連していると考えられ、半減期の短い抗うつ薬で発現頻度が高い傾向がみられている。一方、Lu AA21004 は見かけの半減期が 66 時間と長く、緩やかに体内から消失することにより中止後症状が起こりにくいと考えられる[55]。

3）体重増加

体重増加は特に NaSSA でよくみられる副作用であり、5-HT_{2C} 受容体の遮断やヒスタミン 1 受容体の遮断により発現する。一方、Lu AA21004 は 5-HT_{2C} 受容体への作用を有さず、また DA 及びヒスタミンの放出を調節することから、体重増加を引き起こしにくいと考えられる[56][57]。

4）他の既存の抗うつ薬で発現頻度が高い副作用

既存の抗うつ薬において、睡眠障害、頭痛、口渇又は疲労等の有害事象がよくみられると報告されている[58]。Lu AA21004 は複数の 5-HT 受容体及び SERT への作用から複数の神経伝達系において神経伝達物質が調節されることにより上記の有害事象は起こりにくいと考えられる。

2.5.1.4.3 Lu AA21004 の臨床的位置付け

Lu AA21004 は 5-HT_3、5-HT_7 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。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、NA 系及び DA 系等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。抑うつ症状が消失していく順序として、5-HT 神経伝達系が関与する「不安」、NA 神経伝達系が関与する「意欲」、DA 神経伝達系が関与する「快楽」と報告されている[59]。Lu AA21004 は上記の神経伝達系に関与することが示唆されており、新たな治療選択肢の一つになると考えられる。

また、同じ作用機序の抗うつ薬で治療しても個々の患者により薬剤の反応性が異なることが報告されており、第一選択薬による治療で十分な反応が得られなかった場合、抗うつ薬の変更を考慮することが「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」で推奨されている[15]。さらに、副作用の発現により服薬を中断する患者は少なくなく、第一選択薬の副作用により投与困難な場合、他の抗うつ薬に切り替えることにより、治療の継続が可能になることもある[60][61]。

これらより、治療の選択肢を増やすことは重要であると考えられ、Lu AA21004 は有効性及び安全性／忍容性の観点から新たな治療選択肢の一つになると考えられる。また、第一選択薬による治療で十分な治療効果が得られなかった患者や投与困難になる副作用が現れた患者に対する切替え治療の選択肢にもなると考えられる。

2.5.1.5 Lu AA21004 の開発計画

2.5.1.5.1 うつ病・うつ状態に対する海外開発計画

（1）欧米における新薬承認申請のための臨床開発計画

Lu AA21004 の海外開発は、H. Lundbeck A/S により、20[redacted] 年 10 月から開始された。その後、H. Lundbeck A/S と武田薬品工業株式会社（当社）は、20[redacted] 年 9 月に Lu AA21004 の共同開発契約を締結し、欧州及び米国を中心に国際的な開発を行った。

Lu AA21004 は、大うつ病性障害患者を対象とし、最高 20 mg/日までの用量を用いて、2 期にわたって海外で開発され、第 1 期には、第 2 相二重盲検比較試験 1 試験（11492A 試験）、第 3 相二重盲検比較試験 5 試験〔11984A、305、303、304 及び 12541A 試験（高齢者対象）〕、第 3 相再燃予防試験 1 試験（11985A 試験）並びに非盲検長期継続試験 3 試験（11492C、11984B 及び 301 試験）を最高 10 mg/日までの用量を用いて実施した。続いて、第 2 期には、さらに第 3 相二重盲検比較試験 4 試験（13267A、315、316 及び 317 試験）並びに非盲検継続試験 2 試験（13267B 及び 314 試験）を最高 20 mg/日までの用量を用いて実施した。これらの試験により、うつ病の短期及び長期治療における Lu AA21004 5～20 mg/日の有効性及び安全性が示唆されている。

（2）海外の承認状況

米国では 2013 年 9 月に、また、欧州では 2013 年 12 月に、成人の大うつ病性障害に対する治療薬として承認された（1.6）。そして、2019 年 4 月時点において、83 ヵ国で承認されている。米国（製品名：TRINTELLIX）及び欧州（製品名：Brintellix）において承認されている効能・効果及び用法・用量は表 2.5.1-1 のとおりである。

なお、海外で大うつ病性障害患者を対象として、認知機能に対する効果を検討した二重盲検比較試験 2 試験[62][63]及び 12541A 試験の結果を踏まえ、現在、米国添付文書の 14 CLINICAL STUDIES（臨床試験）及び欧州製品概要の 5.1 Pharmacodynamic Properties（薬力学的特性）ではうつ病に伴う認知機能に対する Lu AA21004 の効果について記載されている（1.6）。また、2019 年 7 月時点において、65 ヵ国でうつ病に伴う認知機能障害改善効果に関するデータが添付文書に記載されている。

表 2.5.1-1　大うつ病性障害に対する欧米の効能・効果及び用法・用量の比較

米国添付文書（2018 年 10 月）	欧州製品概要（2019 年 7 月）
効能・効果 トリンテリックスは、成人の大うつ病性障害の治療に用いられる。 用法・用量 · 推奨開始用量は 10 mg 1 日 1 回であり、食事の影響なく服用できる。 · 患者が忍容性に応じて、20 mg 1 日 1 回に増量すること。 · 高用量の忍容性に懸念がある場合、5 mg 1 日 1 回投与を考慮する。 · トリンテリックスはすぐに中止することができるが、15 又は 20 mg 1 日 1 回服用している患者では、服用中止前 1 週間は、可能ならば 10 mg 1 日 1 回投与を推奨する。 · CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者（poor metabolizers）では、最大推奨用量は 10 mg 1 日 1 回である。	4.1 効能・効果 ブリンテリックスは成人の大うつ病性障害の治療に用いられる。 4.2 用法・用量 <u>用量</u> 65 歳未満の成人患者において、ブリンテリックスの開始及び推奨用量はボルチオキセチンとして、10 mg 1 日 1 回である。患者の反応性に応じて最大 20 mg 1 日 1 回まで増量、また、5 mg 1 日 1 回に減量可能である。うつ症状が消失した後、少なくとも 6 ヵ月間治療を維持することが推奨される。 <u>投与の中止</u> ボルチオキセチンの投与を受けた患者は、減量することなくすぐに中止することができる。 <u>特殊な集団</u> [1)] · 高齢者：65 歳以上の患者における開始用量はいつもボルチオキセチンとして、5 mg 1 日 1 回にすべきである。臨床データが限られているため、65 歳以上の患者にボルチオキセチン 10 mg 1 日 1 回を上回る用量で投与する場合には注意が必要である。 · チトクローム P450 阻害剤：個々の患者の反応に応じて、ボルチオキセチンの投与に強力な CYP2D6 阻害剤（ブプロピオン、キニジン、フルオキセチン、パロキセチン等）を追加する場合、低用量のボルチオキセチンを投与することを考慮する。 <u>投与方法</u> ブリンテリックスは経口投与用である。フィルムコーティング錠は食事の影響なく服用できる。

1)　低用量投与の必要性が設定されている記載を抜粋した。

2.5.1.5.2 海外臨床試験成績

（1）うつ病・うつ状態に対する有効性

1）抗うつ作用

海外で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験 11 試験（CCT-002 試験含む）のメタ解析の結果、対象例数が他用量と比較して少なかった Lu AA21004 15 mg/日を除き、Lu AA21004 5、10、20 mg/日の用量においてプラセボに対して有意な改善を示し（図 2.5.1-4）、さらに、Montgomery Åsberg Depression Rating Scale（MADRS）の下位項目 10 項目全てに関して、Lu AA21004 10、20 mg/日はプラセボに対して有意な改善を示した[64]。この結果は Lu AA21004 の広範な抑うつ症状への影響を支持するデータと考えられる。さらに、Lu AA21004 は 5～20 mg/日の用量で概ね用量反応関係が認められている[64]。

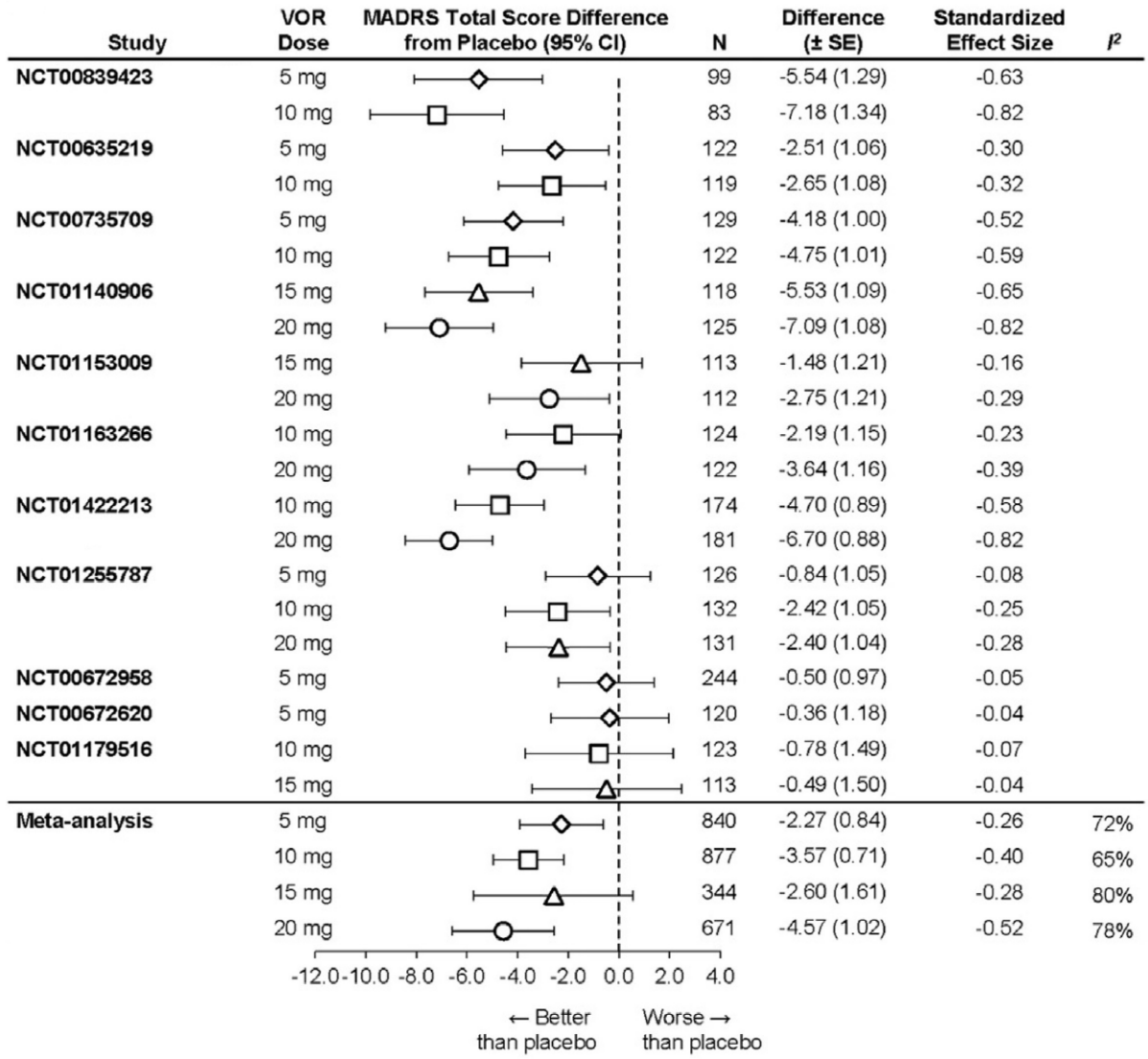


図 2.5.1-4　プラセボ対照二重盲検比較試験メタ解析結果

NCT00635219:11984A、NCT00672620:304、NCT00672958:303、NCT00735709:305、NCT00839423:11492A、NCT01140906:13267A、NCT01153009:315、NCT01163266:316、NCT01179516:317、NCT01255787:CCT-002、NCT01422213:14122A(a)
(a)14122A 試験は大うつ病性障害患者を対象としたが、認知機能に対する効果を検討した試験であったため、本承認申請に関わるデータパッケージに含めていない。

（参考文献[64]を一部改変）

また、重度の不安症状〔Hamilton Anxiety Rating Scale（HAM-A）合計スコアが 20 以上〕を呈する大うつ病性障害患者の抗うつ効果及び不安症状に対する効果について海外で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験 10 試験をメタ解析した結果、MADRS 合計スコアの変化量及び HAM-A 合計スコアの変化量に関して、Lu AA21004 5、10 及び 20 mg/日の用量においてプラセボに対して有意な改善を示した[65]。

なお、海外で大うつ病性障害患者を対象として、認知機能に対する効果を検討した二重盲検比較試験 2 試験では、主要評価項目（DSST 又は DSST 及び RAVLT の composite z-score）及び MADRS 合計スコアの変化量に関して、Lu AA21004 10～20 mg/日はプラセボに対して有意な改善を示した[62][63]。

2）高齢者に対する抗うつ作用

65 歳以上の高齢者を対象として、Lu AA21004 5 mg/日の抗うつ効果を検討した結果、Hamilton Depression Rating Scale（HAM-D）24 合計スコアの変化量及び MADRS 合計スコアの変化量に関して、プラセボに対して有意に改善した[66]。

（2）海外で実施した各種臨床試験における安全性

海外で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験 11 試験（うち、1 試験はベンラファキシン、5 試験はデュロキセチンを実薬参照群に設定）の併合解析の結果、Lu AA21004 の性機能障害、睡眠障害、頭痛、口渇及び疲労等の有害事象の発現頻度はプラセボと同程度であり、デュロキセチン及びベンラファキシンと比較して低かった[58]。Lu AA21004 の悪心の発現頻度はベンラファキシンやデュロキセチンと比較して低い傾向がみられた。また、体重増加に関して、Lu AA21004 の体重変化量はプラセボと同程度であった。

性機能障害に関して、SSRI 治療により性機能障害を発現した大うつ病性障害患者を対象として、Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short-Form（CSFQ-14）スコアにより性機能障害に対する効果を検討した（318 試験）結果、主要評価項目である CSFQ-14 合計スコアの変化量に関して、Lu AA21004 10～20 mg/日は実薬対照群であるエスシタロプラムに対して、有意に改善した[67]。海外で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験 7 試験で Arizona Sexual Experience Scale（ASEX）により性機能障害の発現頻度を検討した結果、Lu AA21004 5～20 mg/日はプラセボ群と比較して性機能障害の発現頻度に有意差は認められなかった[68]。

中止後症状に関して、海外で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験 3 試験において、Discontinuation Emergent Signs and Symptoms（DESS）により中止後症状の発現を評価した結果、中止後 1 週目及び中止後 2 週目の DESS 合計スコアに関して、Lu AA21004 10～20 mg/日はプラセボと同程度であった[58]。

高齢者に対する安全性に関して、65 歳以上の高齢者を対象として、Lu AA21004 5 mg/日を投与した結果、悪心の発現頻度のみがプラセボよりも有意に高くなった一方で、実薬参照群のデュロキセチンは悪心、疲労、便秘、口渇、多汗症及び傾眠の発現頻度がプラセボよりも有意に高くなった[66]。

2.5.1.5.3 うつ病・うつ状態に対する国内開発計画

（1）開発計画の概略

Lu AA21004 の国内開発は、当社が 20[redacted] 年 6 月より開始した。

国内開発計画では、日本人を含む大うつ病性障害患者を対象に、Lu AA21004 5～20 mg/日における用量反応性を検討する臨床第 2/3 相国際共同試験（CCT-002 試験）、日本人の大うつ病性障害患者を対象に、Lu AA21004 5 及び 10 mg/日の有効性を検証する臨床第 3 相試験（CCT-003 試験）、また、CCT-003 試験については長期投与時の安全性を検討するために長期継続投与試験（OCT-001 試験）を実施した（表 2.5.1-2）。その結果、CCT-002 及び CCT-003 試験両試験において、主要評価項目に対し Lu AA21004 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

CCT-002 及び CCT-003 試験において有効性が検証できなかった考察として、海外で実施した参考資料の試験でのプラセボ群の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量と比べ、

CCT-002 及び CCT-003 試験のプラセボ群で比較的大きな変化量がみられたことが原因の一つとなった可能性が考えられた。したがって、CCT-002 及び CCT-003 試験の結果は日本人における有効性を否定するものではないと考えられた。

これらの結果をうけて、新たに日本人の大うつ病性障害患者を対象に、Lu AA21004 10 及び 20 mg/日の有効性を検証する臨床第 3 相試験（CCT-004 試験）を実施した。対象患者の選択について、単一性エピソードを有する患者では、反復性エピソードを有する患者に比べプラセボ反応性が高いことが報告されていることから[69]、CCT-004 試験では反復性の大うつ病性障害患者を対象とした。また、プラセボ反応性の高い患者を除外するため、単盲検のプラセボリードイン期を設定し、プラセボリードイン期開始時から二重盲検投与期間の開始時までに MADRS 合計スコアが 25%以上改善した患者を除外する等の試験デザインを工夫することで、有効性が検証できると判断した。

この他に、臨床第 1 相試験として、健康成人を対象とした単回及び反復投与試験（CPH-001 試験）、速放錠と腸溶錠を用いた反復投与試験（CPH-002 試験）、高齢者における薬物動態試験（CPH-003 試験）、申請製剤を用いた薬物動態試験（CPH-004 試験）及び生物学的同等性試験（Vortioxetine-1001 試験）を実施した。

上記試験の成績に基づき、Lu AA21004 の有効性、安全性及び用法・用量に関する必要な情報が得られたものと判断し、製造販売承認申請を行うこととした。

表 2.5.1-2　Lu AA21004 の国内臨床開発計画スケジュール

試験＼実施時期	[redacted]
第 1 相単回及び反復投与試験（CPH-001 試験）	
第 1 相反復投与試験（CPH-002 試験）	
第 1 相高齢男女対象単回投与試験（CPH-003 試験）	
第 1 相食事の影響検討試験（CPH-004 試験）	
第 1 相生物学的同等性試験（Vortioxetine-1001 試験）	
第 2/3 相用量設定試験（CCT-002 試験）	
第 3 相二重盲検比較試験（CCT-003 試験）	
第 3 相二重盲検比較試験（CCT-004 試験）	
第 3 相長期継続投与試験（OCT-001 試験）	

表 2.5.1-3 に Lu AA21004 のうつ病・うつ症状の適応を支持する包括的な臨床データパッケージの概要を示す。Lu AA21004 の承認申請においては、国際共同試験（CCT-002 試験）を含め、当社が実施した日本人を対象とした国内臨床試験（CPH-001、CPH-002、CPH-003、CPH-004、Vortioxetine-1001、CCT-003、CCT-004 及び OCT-001 試験）を評価資料とし、H. Lundbeck A/S 又は Takeda Global Research & Development Center, Inc.によって実施された海外試験を参考資料とした。本パッケージに含まれる試験は、臨床薬理試験 29 試験、プラセボ対

照二重盲検比較試験 13 試験（高齢者を対象とした 1 試験を含む）、短期実薬対照試験 2 試験、長期プラセボ対照再燃予防試験 1 試験及び非盲検、長期継続試験 6 試験である。

表 2.5.1-3　臨床試験一覧表

試験区分		国内臨床試験	海外臨床試験
臨床薬理試験	食事の影響試験 生物学的同等性試験 バイオアベイラビリティ試験	CPH-004（2.7.6.1） Vortioxetine-1001（2.7.6.2）	10982（2.7.6.3）
	単回、反復投与試験	CPH-002（2.7.6.4） CPH-001（2.7.6.5）	10272（2.7.6.6） 10467（2.7.6.7）
	マスバランス試験	－	10477（2.7.6.8）
	内因性要因試験 （性別、年齢、人種、腎機能障害、肝機能障害の影響）	CPH-003（2.7.6.9）	111（2.7.6.10） 114（2.7.6.11） 401（2.7.6.12） 112（2.7.6.13）
	外因性要因試験 （チトクローム P450 及びその他の相互作用試験）	－	117（2.7.6.14） 115（2.7.6.15） 103（2.7.6.16） 11826A（2.7.6.17） 101（2.7.6.18） 102（2.7.6.19） 109（2.7.6.20） 113（2.7.6.21） 110（2.7.6.22） 116（2.7.6.23） 118（2.7.6.24）
	QT/QTc 評価試験	－	104（2.7.6.25）
	薬力学試験	－	12689A（2.7.6.26） 10985（2.7.6.27） 12260A（2.7.6.28） 124（2.7.6.29）
臨床試験	二重盲検比較試験	CCT-002（2.7.6.30） CCT-003（2.7.6.31） CCT-004（2.7.6.32）	11492A（2.7.6.33） 11984A（2.7.6.34） 305（2.7.6.35） 13267A（2.7.6.36） 315（2.7.6.37） 316（2.7.6.38） 303（2.7.6.39） 304（2.7.6.40） 317（2.7.6.41） 12541A（2.7.6.42）
	再燃予防試験	－	11985A（2.7.6.43）
	ベンラファキシンに対する非劣性試験	－	13926A（2.7.6.44）
	性機能障害に対する影響検討試験	－	318（2.7.6.45）
	長期継続投与試験	OCT-001（2.7.6.46）	11492C（2.7.6.47） 11984B（2.7.6.48） 301（2.7.6.49） 13267B（2.7.6.50） 314（2.7.6.51）

（2）規制当局による助言

Lu AA21004 の国内開発は 20[redacted] 年 6 月から開始され、臨床試験の実施に際しては、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医

薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）、さらに、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し、医薬品医療機器総合機構からの助言を得た。国内開発計画試験は、基本的に「抗うつ薬の臨床評価に関するガイドライン」（薬食審査発 1116 第 1 号）に整合したものになっている（ガイドライン発出前に計画した CCT-002 試験を除く）。また、これらの治験相談結果及び国内における「抗うつ薬の臨床評価に関するガイドライン」（薬食審査発 1116 第 1 号）を踏まえ、Lu AA21004 の効能効果を「うつ病・うつ状態」として開発した。

以下に治験相談の概略を記載する。

1）医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）

[redacted]について、[redacted]とすることに合意が得られ、[redacted]との助言を得た。[redacted]に関して、[redacted]を検討することについて助言を得た。

2）医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）

[redacted]について再度検討する必要があるとの助言から、[redacted]とする[redacted]した。[redacted]については、[redacted]とすることで合意を得た。

3）医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）

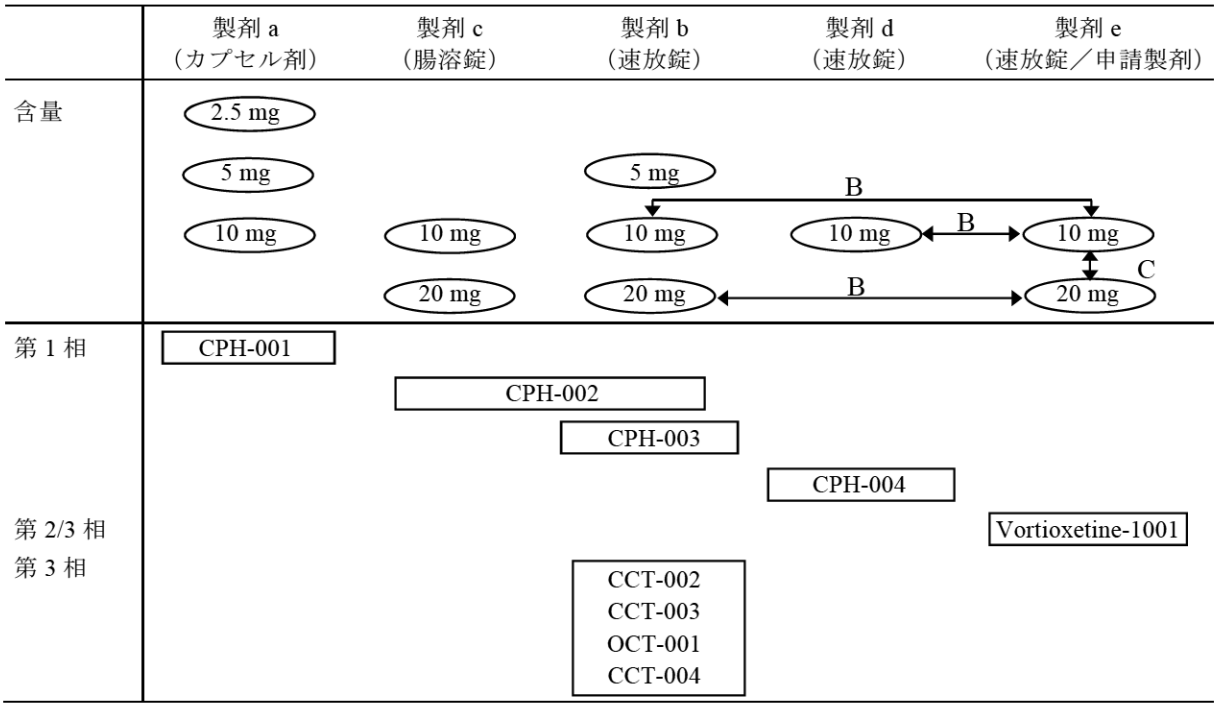
[redacted]について助言を得た。また、[redacted]について、[redacted]との見解を得た。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤の生物薬剤学に関する評価として、国内の臨床試験に用いた製剤と申請製剤との生物学的同等性又は相対的バイオアベイラビリティを、溶出試験及び臨床試験により検討した。また、国内及び海外の臨床試験において、本剤の絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

2.5.2.1 製剤開発の経緯

今回の承認申請に用いた Lu AA21004 の国内臨床試験（国際共同治験を含む）では、5 種類の製剤（製剤 a、b、c、d 及び e）を使用した。各試験で用いた製剤の種類を図 2.5.2-1 に示す。



矢印で示した錠剤間のアルファベットは製剤の変更水準を示す。

図 2.5.2-1　国内の臨床試験で用いた製剤の種類

国内で実施した第 1 相単回及び反復投与試験（CPH-001 試験）では、H. Lundbeck A/S 社で開発された速放錠を盲検化のために乳糖水和物とともに不透明のゼラチンカプセルに封入した製剤（製剤 a）を使用した（プラセボカプセルは乳糖水和物及びステアリン酸マグネシウムのみ充填）。その後、海外で実施した第 1 相絶対的バイオアベイラビリティ試験（10982 試験）の結果から、本剤を腸溶化することにより忍容性が向上する可能性が考えられた。そのため、腸溶錠（製剤 c）及び対応する速放錠（製剤 b）を開発したが、製剤 b 及び c を用いたときの安全性、忍容性及び薬物動態を国内第 1 相反復投与（速報錠及び腸溶錠）試験（CPH-002 試験）で検討した結果、両剤の忍容性に明らかな違いはみられなかった。このことから、国内第 1 相高齢男女対象単回投与試験（CPH-003 試験）、国際共同第 2/3 相用量設定試験（CCT-002 試験）、国内第 3 相二重盲検比較試験（CCT-003 試験及び CCT-004 試験）及び国内長期投与試験（OCT-001 試験）では、すべて製剤 b を使用した。また、製剤 b のフィルムコーティング層の組成に軽微な変更を加えた製剤 d を用いて国内第 1 相食事の影響検

討試験（CPH-004 試験）を実施した。その後、市販後の含量が異なる製剤間の識別性を確保するため、製剤 b のフィルムコーティング層の組成に変更を加えた製剤（製剤 e）を開発し申請製剤とした。

2.5.2.2 生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティ

国際共同第 2/3 相試験及び国内第 3 相試験（CCT-002、CCT-003、OCT-001、CCT-004 試験）で使用した製剤 b と申請製剤である製剤 e 間の変更水準は、10 mg 錠及び 20 mg 錠ともに水準 B であった。「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号 一部改正）及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審第 786 号 一部改正、平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号 一部改正及び平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号 一部改正）に従って溶出試験を実施した結果、製剤 b と製剤 e は同一含量の製剤間において溶出挙動が同等と判定されたため、生物学的に同等であるとみなすことができた。

製剤 e の 10 mg 錠と 20 mg 錠間の変更水準は水準 C であった。「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号 一部改正）及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を実施した結果、溶出試験では生物学的に同等であるとみなすことができなかったため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づいて生物学的同等性試験を実施した。生物学的同等性試験の結果から製剤 e の 10 mg 錠と 20 mg 錠は生物学的に同等であることが確認された。

製剤 b（速放錠）と製剤 c（腸溶錠）間の相対的バイオアベイラビリティは CPH-002 試験で検討した。日本人の健康成人女性では、製剤 c を反復投与したときの AUC_{24} は製剤 b に比べ約 10～約 19%低かった。一方、健康成人男性では、製剤 b と製剤 c の間で Lu AA21004 の曝露量に明らかな違いはみられなかった。以上の結果から、製剤 b と製剤 c のバイオアベイラビリティに臨床的に意味のある差はないと考えられた。

2.5.2.3 絶対的バイオアベイラビリティ

外国人の健康成人男性及び女性に Lu AA21004 溶液（約 10 mg）を単回静脈内投与、又は、速放錠（製剤 3）20 mg を単回経口投与し、Lu AA21004 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを検討した（10982 試験）。その結果、速放錠を単回経口投与したときの Lu AA21004 の絶対的バイオアベイラビリティは約 75%であった。

また、本試験において、Lu AA21004 の速放錠を経口投与したときに対する Lu AA21004 溶液を小腸上部又は下部で放出させたときの相対的バイオアベイラビリティを検討した。その結果、Lu AA21004 溶液を小腸上部又は下部で放出させたときの相対的バイオアベイラビリティは同程度であったことから、Lu AA21004 は小腸全体にわたって吸収されることが示唆された。

2.5.2.4 食事の影響

Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす食事の影響については、CPH-001 試験（製剤 a）において探索的に検討し、さらに CPH-004 試験において製剤 d を用いて検討を行った。

CPH-001 試験では、日本人の健康成人男性に Lu AA21004 2.5 mg を空腹時単回投与し、14 日間以上の休薬の後、同用量を食後に単回投与した。その結果、C_{max} の調整済み平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内に収まらなかったが、AUC の調整済み平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。

CPH-004 試験では、日本人の健康成人男性に Lu AA21004 10 mg をクロスオーバー法により空腹時又は高脂肪食摂取後に投与した。その結果、C_{max} 及び AUC のいずれについても、調整済み平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。

以上の結果より、食事は Lu AA21004 の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。申請製剤である製剤 e と食事の影響を検討する試験に用いた製剤 d は、いずれも国内第 3 相試験に用いた製剤 b と内核部分が同一処方であり、製剤 b のフィルムコーティング層の組成に変更を加えた製剤であること、及び製剤 e と製剤 d は溶出試験により生物学的に同等であることが示されており、製剤 d を用いて実施した CPH-004 試験の結果は、申請製剤（製剤 e）に外挿できると判断した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 薬物代謝試験及び *in vitro* 薬物間相互作用試験

消化管からの吸収過程における P-gp の関与について、MDR1 発現細胞細胞を用いて *in vitro* で検討した結果、Lu AA21004 は P-gp の良好な基質ではないと考えられた（2.6.4.3.7）。

Lu AA21004 の *in vitro* での血漿たん白結合率は 98.2～99.3%であり、10～12,000 ng/mL の範囲で濃度依存性がなかった（2.6.4.4.4）。肝機能障害（軽度、中等度、高度）又は腎機能障害（軽度、中等度、高度、ESRD）を有する被験者と健康被験者の間で、非結合型 Lu AA21004 の割合に明らかな差はみられなかった（2.7.2.2.1）。

Lu AA21004 の代謝には複数の CYP 分子種（CYP2D6、CYP3A4/5、CYP2C19、CYP2C9、CYP2A6、CYP2C8 及び CYP2B6）が関与するが、そのうち Lu AA21004 から主代謝物 Lu AA34443 への代謝には CYP2D6 が関与すると考えられた（2.6.4.5.4）。

ヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A）に対する Lu AA21004 及びその代謝物の阻害作用（直接阻害作用）を検討したところ、Lu AA21004 は CYP2C9（Ki≈15 – 30 μmol/L）及び CYP2C8（Ki=9.34 μmol/L）活性に対して阻害作用を示した。また、Lu AA34443 は CYP2C8（Ki=4.24 μmol/L）活性に対して阻害作用を示した。Lu AA21004 及びその代謝物に時間依存的な CYP 阻害作用は認められなかった（2.6.4.5.4）。

Lu AA21004 及び Lu AA34443 は、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 の酵素活性及び mRNA 発現量にほとんど又は全く影響を与えなかった（2.6.4.5.4）。

Lu AA21004 は OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の輸送活性を阻害し、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} 値はそれぞれ 1.93、12.3、21.7 及び 43.7 μmol/L と算出した。また、Lu AA34443 は OCT1 及び MATE1 の輸送活性を阻害し、OCT1 及び MATE1 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 9.18 及び 18.5 μmol/L と算出した。しかしながら、これら IC_{50} 値は臨床使用において予想される C_{max} に比べ十分高く、*in vivo* において他剤に影響を与えることはないと考えられた。その他のトランスポーターに対して Lu AA21004 及び Lu AA34443 は阻害作用を示さなかった（2.6.4.7.1）。

2.5.3.2 Lu AA21004 の臨床薬物動態

2.5.3.2.1 吸収

日本人健康成人男性及び女性を対象として、Lu AA21004 を 10 又は 20 mg の用量で単回又は反復経口投与した結果（CPH-001、CPH-002 及び CPH-004 試験）、t_{max} の中央値は 8～12 時間であり、吸収は比較的緩やかであった（2.7.2.2.2）。

外国人の健康成人男性及び女性に Lu AA21004 を単回静脈内又は経口投与し、絶対的バイオアベイラビリティを検討した結果（10982 試験）、Lu AA21004 の速放錠を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 75%であった。また、Lu AA21004 を小腸上部又は下部で放出させたときの相対的バイオアベイラビリティは類似しており、Lu AA21004 は小腸全体にわたって吸収されると考えられた（2.7.2.2.2）。

2.5.3.2.2 分布

日本人健康成人男性及び女性を対象として、Lu AA21004 を 10 又は 20 mg の用量で単回又は反復経口投与した結果（CPH-001、CPH-002 及び CPH-004 試験）、V_z/F は約 2,200～4,000 L であり、Lu AA21004 は組織中に広く分布すると考えられた（2.7.2.2.2）。健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析における V_z/F の母集団平均値は約 2600 L であり、単回又は反復経口投与したときの V_z/F と同程度であった。（2.7.2.3.3）。

白人及び日本人の健康成人男性の 5-HTT 占有率を検討した PET 試験（10985 及び 12260A 試験）において、Lu AA21004 は血液脳関門を通過し、Lu AA21004 の用量及び血漿中濃度の増加に伴い 5-HTT 占有率の増加がみられた（2.7.2.3.2）。

2.5.3.2.3 代謝

Lu AA21004 はヒト体内で主として酸化及びグルクロン酸抱合により広範な代謝を受ける。ヒト血漿中では Lu AA21004 に加え、6 種類の代謝物〔Lu AA34443、Lu AA39835、M3（Lu AA39835 のグルクロン酸抱合体）、M4(b)（Lu AA34443 のグルクロン酸抱合体）、M11 及び M12（Lu AE22404 のグルクロン酸抱合体）〕がみられた（2.7.2.3.2）。

2.5.3.2.4 排泄

日本人健康成人男性及び女性を対象として、Lu AA21004 を 10 又は 20 mg の用量で単回及び反復経口投与した結果（CPH-001、CPH-002 及び CPH-004 試験）、$t_{1/2z}$ は約 55～68 時間、また、CL/F は約 24～70 L/h であった（2.7.2.2.2）。健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析における $t_{1/2}$ 及び CL/F の母集団平均値は 66 時間及び 33 L/h であった（2.7.2.3.3）。

Lu AA21004 は主に肝代謝を経て消失し、代謝物は尿中及び糞便中に排泄される。健康成人男性に[^{14}C]Lu AA21004 50 mg（1.85 MBq；50 μCi）溶液を単回経口投与し、マスバランスを検討した結果、投与 360 時間後までに総放射能の約 59%が尿中に、26%が糞便中に回収された（10477 試験）。尿中及び糞便中には 3 種類の代謝物（Lu AA34443、M4(b)及び Lu AA25790）が検出され、そのうち Lu AA34443 が回収された総放射能の 45%、M4(b)が 9%を占めていた。未変化体はごく微量であった（10882 試験）（2.7.2.3.2）。

2.5.3.2.5 単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較

日本人健康成人男性及び女性を対象として、Lu AA21004 を 10 又は 20 mg の用量で単回又は反復投与した結果（CPH-001 試験）、$t_{1/2z}$ の平均値に明らかな違いはみられなかった。また、単回投与時の Lu AA21004 の AUC_∞ と反復投与後の AUC_{24} は同程度であり、その他の薬物動態学的パラメータも単回投与時と反復投与時で大きな差はみられなかったことから、Lu AA21004 は時間依存的な薬物動態を示さないと考えられた。また、この時の Lu AA21004 の $R_{ac(AUC)}$（AUC_{24} に基づき算出）は 3～6 であった。この結果は、Lu AA21004 の $t_{1/2z}$（約 60～80 時間）から算出した蓄積係数と同程度であり、予測し得ない蓄積が生じる可能性は小さいと考えられた（2.7.2.3.2）。

2.5.3.2.6 曝露量の用量比例性

Lu AA21004 を単回投与したときの曝露量の用量比例性は、CPH-001 試験（日本人の健康成人男性：2.5～40 mg）及び 10272 試験（外国人の健康成人男性：10～75 mg）の結果からパワーモデルを用いて評価した。

CPH-001 試験では、AUC_{∞}に関して、回帰直線の傾き β の点推定値はほぼ 1 であり、95%信頼区間も 1 を含んでいた。一方、C_{max}については β の 95%信頼区間の下限値はわずかに 1 を上回ったが、点推定値は 1 に近かった。

10272 試験では、C_{max}及びAUC_{∞}のいずれについても、β の点推定値の 95%信頼区間は 1 を含んでいた。

以上の結果から、Lu AA21004 を単回投与したとき、曝露量は検討した用量範囲で概ね用量に比例して増加すると考えられた（2.7.2.3.2）。

2.5.3.3 内因性要因の影響

2.5.3.3.1 年齢、性別、人種、体格及び薬物代謝酵素の遺伝子多型の影響

外国人の健康被験者を対象に、年齢、性別及び人種が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、Lu AA21004 の AUC は高齢者では非高齢者に比べ約 27%高く、女性被験者では男性被験者に比べ 27%高く、さらに、黒人被験者では白人被験者に比べ 25%高かった（111 試験）。

白人及び日本人男性被験者における Lu AA21004 の薬物動態を比較した結果（12260A 試験）では、Lu AA21004 の曝露量に白人と日本人の間で差はみられなかった。

健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析では、性別、人種、民族（ヒスパニック系又はヒスパニック系以外）及び地域は Lu AA21004 の薬物動態に有意な影響を及ぼさなかったが、CYP2D6 の代謝能及び年齢は CL/F の有意な共変量となり、また、身長は中央コンパートメントの分布容積の有意な共変量となった。これら共変量のうち、年齢が CL/F に及ぼす影響（0.277 L/hr/year）及び身長が分布容積に及ぼす影響（17.4 L/cm）は比較的小さかった。一方、CYP2D6 の代謝能に関しては、Lu AA21004 の CL/F は、CYP2D6 の EM に比べ UM では 55%高く、また、IM 及び PM ではそれぞれ 22%及び 47%低かった（2.7.2.3.3）。

上述の結果から、年齢、性別、人種及び体格によって Lu AA21004 の用量を調節する必要はないと考えられた。一方、薬物代謝酵素の遺伝子多型に関しては、CYP2D6 の PM では、EM に比べ Lu AA21004 の曝露量は約 2 倍に増加する（2.7.2.3.3）ことから、CYP2D6 の遺伝型が PM であることが判明している患者に Lu AA21004 を投与する場合は、1 日投与量の上限を 10 mg とすることが望ましいと考えられた。なお、海外の臨床第 1 相試験では、Lu AA21004 は 38 例の PM に 2.5～75 mg（単回投与）及び 2.5～60 mg/日（反復投与）の用量範囲で投与されているが、EM に比べ忍容性の明らかな違いはみられていない。また、国内の臨床第 1 相試験では、Lu AA21004 は 30 mg/日の用量まで良好な忍容性がみられている（2.7.2.3.4）。

2.5.3.3.2 肝機能障害及び腎機能障害の影響

外国人の軽度又は中等度の肝機能障害者及び健康成人に Lu AA21004 10 mg を単回投与し、肝機能障害が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討した（114 試験）。その結果、軽度又は中等度の肝機能障害者における Lu AA21004 の AUC_{last} は健康成人の約 0.91～約 0.98

倍、C_{max}は健康成人の約 0.84～約 0.86 倍であった。さらに、外国人の高度肝機能障害者及び健康成人に Lu AA21004 5 mg を単回投与し、肝機能障害が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討した（401 試験）。その結果、高度肝機能障害者の Lu AA21004 の AUC_{last}及び C_{max}は健康成人のそれぞれ 1.10 倍及び 0.76 倍であった。

以上より、肝機能障害を有する患者において Lu AA21004 の用量調節は不要と考えた。

外国人の腎機能障害者及び健康成人に Lu AA21004 10 mg を単回投与し、腎機能障害が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討した（112 試験）。その結果、軽度～重度の腎機能障害者では、Lu AA21004 の曝露量がわずかに増加した。一方、ESRD の被験者では、健康被験者に比べ Lu AA21004 の AUC_{last}は健康成人の約 1.09～約 1.16 倍、C_{max}は健康成人の約 0.89～約 1.08 倍であった。一方、ESRD の Lu AA21004 の AUC_{last}及び C_{max}は健康成人のそれぞれ約 0.87 倍及び約 0.73 倍であった（2.7.2.2.2）。

以上より、腎機能障害を有する患者において Lu AA21004 の用量調節は不要と考えた。

2.5.3.3.3 大うつ病性障害患者における薬物動態

CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 に組み入れられた日本人大うつ病性障害（MDD）患者データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。その結果、Lu AA21004 の CL/F 及び見かけの分布容積〔V2/F 及び見かけの末梢コンパートメントの分布容積（V3/F）の和〕の母集団平均値は、それぞれ約 42 L/h 及び約 2600 L と推定された。また、Lu AA21004 の母集団薬物動態パラメータに統計学的に有意な影響を及ぼす共変量として、CL/F に対して体重が組み込まれた。

母集団薬物動態解析により推定された日本人 MDD 患者における母集団薬物動態パラメータは、健康成人並びに、海外 MDD 又は全般性不安障害（GAD）患者データを用いた母集団薬物動態解析により推定したパラメータと概ね同程度であった。このことから、日本人 MDD 患者における薬物動態は、健康成人並びに外国人 MDD 又は GAD 患者における薬物動態と大きく異ならないことが示唆された。

2.5.3.4 外因性要因の影響

2.5.3.4.1 食事の影響

CPH-004 試験において、Lu AA21004 10 mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。C_{max}及び AUC のいずれについても、最小二乗平均値の比（食後投与／空腹時投与）の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であり、Lu AA21004 の薬物動態に食事は影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.3.4.2 薬物相互作用

（1）他の薬剤が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響

他の薬剤が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、CYP 阻害剤である Bupropion（CYP2D6 阻害剤）、ケトコナゾール（CYP3A4/5 及び P-gp 阻害剤）、フルコナゾール（CYP2C19、CYP2C9 及び CYP3A4/5 阻害剤）、オメプラゾール（CYP2C19 阻害剤）、また、CYP 誘導剤であるリファンピシンとの薬物相互作用を外国人の健康成人被験者を対象に検討した（117、103、11826A 及び 115 試験）。さらに、エタノール及びアスピリンが

Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響についても外国人の健康成人被験者を対象に検討した（110 及び 116 試験）。これらの試験の結果を表 2.5.3-1 に示す。

表 2.5.3-1　併用薬が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	測定化合物	パラメータ	比（併用投与／単独投与）		用量調節の必要性
			点推定値	90%CI	
CYP2D6 阻害剤 Bupropion	Lu AA21004	AUC_{24} C_{max}	2.2830 2.1357	(2.0651, 2.5240) (1.9366, 2.3553)	有
CYP 誘導剤 リファンピシン	Lu AA21004	AUC_{last} C_{max}	0.2774 0.4911	(0.2519, 0.3055) (0.4295, 0.5615)	有
CYP3A4/5、P-gp 阻害剤 ケトコナゾール	Lu AA21004	AUC_{last} C_{max}	1.3048 1.2573	(1.2234, 1.3915) (1.1920, 1.3262)	無
CYP2C19、2C9 及び 3A4/5 阻害剤 フルコナゾール	Lu AA21004	AUC_{last} C_{max}	1.4617 1.1464	(1.3264, 1.6108) (1.0664, 1.2324)	無
CYP2C19 阻害剤 オメプラゾール	Lu AA21004	AUC_{24} C_{max}	1.055 1.005	(1.005, 1.108) (0.949, 1.063)	無
その他 エタノール	Lu AA21004	AUC_{last} C_{max}	1.0663 1.0825	(1.0309, 1.1029) (1.0357, 1.1314)	無
その他 アスピリン	Lu AA21004	AUC_{24} C_{max}	1.0010 0.9942	(0.9734, 1.0295) (0.9689, 1.0202)	無

2.7.2.2.2.3、2.7.2.3.5.1 から引用

オメプラゾール、エタノール又はアスピリンは、Lu AA21004 の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

Lu AA21004 をケトコナゾール又はフルコナゾールと併用投与したとき、Lu AA21004 の曝露量は増加した。しかし、曝露量の増加は 50%未満であり、Lu AA21004 をこれら薬剤と併用したときに用量調節は不要であると考えられた。

Lu AA21004 を Bupropion と併用投与したとき、Lu AA21004 の曝露量は約 2 倍増加した。この結果は、健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析において、CYP2D6 の PM の CL/F が EM の約 1/2 であったことと一致していた。Lu AA21004 と Bupropion を併用投与したときの有害事象の発現頻度（89.3%）は Lu AA21004 単独で投与したとき（63.3%）に比べ高いことから、Lu AA21004 を CYP2D6 阻害剤と併用する場合には、個々の患者の反応に応じて用量の調節を考慮する必要があると考えられる。

Lu AA21004 を CYP 誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき、Lu AA21004 の AUC_{last} は 72%減少した。Lu AA21004 を CYP 誘導剤と併用する場合には、個々の患者の反応に応じて用量の調節を考慮する必要があると考えられる。

（2）Lu AA21004 が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

Lu AA21004 が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、各種 CYP 基質（CYP2C19：オメプラゾール及びジアゼパム、CYP2C9：トルブタミド及び *S*-ワルファリン、CYP2D6：デキストロメトルファン、CYP1A2：カフェイン及び *R*-ワルファリン、CYP3A4：ミダゾラム及びエチニルエストラジオール／レボノルゲストレル、CYP2B6：Bupropion）との薬物相互作用を外国人の健康成人被験者を対象に検討した（11826A、113、101、109、102 及び 117 試験）。さらにエタノール、アスピリン及びリチウムとの薬物相互作用を外国人の

健康成人被験者を対象に検討した（110、116 及び 118 試験）。これらの試験の結果を表 2.5.3-2 に示す。

表 2.5.3-2　Lu AA21004 が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	測定化合物	パラメータ	比（併用投与／単独投与）		用量調節の必要性
			点推定値	90%CI	
CYP1A2 基質 *R*-ワルファリン	*R*-ワルファリン	AUC_{24}	0.9757	(0.9244, 1.0297)	無
		C_{max}	0.9687	(0.9109, 1.0301)	
CYP1A2 基質 カフェイン	カフェイン	AUC_{last}	1.0571	(0.9623, 1.1611)	無
		C_{max}	0.9657	(0.9315, 1.0012)	
CYP2B6 基質 Bupropion	Bupropion	AUC_{12}	0.9922	(0.9412, 1.0460)	無
		C_{max}	1.1798	(1.0771, 1.2923)	
CYP2C9 基質 *S*-ワルファリン	*S*-ワルファリン	AUC_{24}	0.9779	(0.9247, 1.0341)	無
		C_{max}	0.9834	(0.9239, 1.0468)	
CYP2C9 基質 トルブタミド	トルブタミド	AUC_{last}	1.0803	(1.0394, 1.1228)	無
		C_{max}	1.0580	(1.0138, 1.1041)	
CYP2C19 基質 ジアゼパム	ジアゼパム	AUC_{last}	1.0492	(1.0297, 1.0691)	無
		C_{max}	0.9493	(0.8789, 1.0254)	
CYP2C19 基質 オメプラゾール	オメプラゾール	AUC_{∞}	0.990	(0.870, 1.13)	無
		C_{max}	1.11	(0.947, 1.30)	
CYP2D6 基質 デキストロメトルファン	デキストロメトルファン	AUC_{last}	0.8099	(0.6368, 1.0299)	無
		C_{max}	0.8608	(0.6830, 1.0849)	
CYP3A4 基質 エチニルエストラジオール	エチニルエストラジオール	AUC_{24}	0.9919	(0.9620, 1.0228)	無
		C_{max}	0.9387	(0.8931, 0.9866)	
CYP3A4 基質 レボノルゲストレル	レボノルゲストレル	AUC_{24}	1.0207	(0.9758, 1.0675)	無
		C_{max}	1.0706	(1.0085, 1.1365)	
CYP3A4 基質 ミダゾラム	ミダゾラム	AUC_{last}	1.1228	(1.0373, 1.2154)	無
		C_{max}	1.0531	(0.9446, 1.1740)	
その他 アスピリン	アスピリン	AUC_{24}	0.9888	(0.9385, 1.0418)	無
		C_{max}	1.0675	(0.9806, 1.1621)	
その他 エタノール	エタノール	AUC_{last}	0.9328	(0.8854, 0.9827)	無
		C_{max}	0.9491	(0.9186, 0.9806)	
その他 炭酸リチウム	リチウム	AUC_{12}	1.0259	(0.9526, 1.1048)	無
		C_{max}	1.0248	(0.9585, 1.0958)	

2.7.2.2.2.3、2.7.2.3.5.3、2.7.2.3.5.4 から引用

デキストロメトルファン、オメプラゾール及び Bupropion を除き、Lu AA21004 は各薬剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

Lu AA21004 をデキストロメトルファン、オメプラゾール、または Bupropion と併用投与したとき、これら薬剤の曝露量の増加又は低下が認められたが、これらの曝露量の変化はわずかであり、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

以上の結果より、Lu AA21004 は、CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、CYP1A2、CYP3A4 及び CYP2B6 の基質、エタノール、アスピリン並びにリチウムの薬物動態に対して、臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

（3）Lu AA21004 が他の薬剤の薬力学的作用に及ぼす影響

Lu AA21004 が他の薬剤の薬力学的作用に及ぼす影響として、経口避妊薬による性ホルモン濃度の変化、ワルファリンの抗凝固作用、エタノール又はジアゼパムの中枢神経系作用及び

アスピリンの血小板凝集阻害作用に及ぼす影響を外国人の健康成人被験者を対象に評価した（102、109、110、113 及び 116 試験）。

Lu AA21004 10 mg/日と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg／レボノルゲストレル 150 μg）を反復併用投与したとき、血清中性ホルモン（LH、FSH、17-β-ヒドロキシエストラジオール及びプロゲステロン）又は SHBG 濃度の変化量に、経口避妊薬単独投与時と比較して臨床的に問題となる差はみられなかった。

Lu AA21004 10 mg/日とワルファリン（1～10 mg/日）を反復併用投与したとき、プロトロンビン時間（AUCINR 及び INR_{Max}）及びその変化量にワルファリン単独投与時と比較して統計学的に有意な差はみられなかった。

Lu AA21004 20 又は 40 mg/日とエタノール（0.6 g/kg）を単回併用投与したとき、認知機能、視覚アナログスケール並びに姿勢安定性検査の結果に、エタノール単独投与時と比較して臨床的に問題となる変化はみられなかった。同様に、Lu AA21004 10 mg/日とジアゼパム（10 mg）を単回併用投与したとき、ジアゼパム単独投与時と比較して臨床的に問題となる変化はみられなかった。

Lu AA21004 10 mg/日とアスピリン（150 mg/日）を反復併用投与したとき、アラキドン酸、アデノシン 5′-二リン酸又はコラーゲン誘発血小板凝集の阻害率に、アスピリン単独投与時と比較して臨床的に問題となる変化はみられなかった。

以上の結果から、Lu AA21004 と経口避妊薬、ワルファリン、エタノール、ジアゼパム又はアスピリンとの間に薬力学的相互作用は認められなかった。

2.5.3.5 Lu AA21004 の薬力学的作用

2.5.3.5.1 心室再分極に及ぼす影響

外国人の健康成人男性に Lu AA21004（10 及び 40 mg/日）又はプラセボを 14 日間反復投与し、Lu AA21004 が心室再分極に及ぼす影響を評価した（104 試験）。その結果、Lu AA21004 群とプラセボ群の時間を一致させた QTc 間隔の差の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であり、Lu AA21004 は QT/QTc 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。一方、陽性対照薬のモキシフロキサシン（400 mg 単回投与）では、プラセボ群に比べ約 10 msec の QTc 間隔の延長が認められた。

2.5.3.5.2 自動車運転能力に及ぼす影響

外国人の健康成人男性及び女性に Lu AA21004 10 mg/日、ミルタザピン 30 mg/日又はプラセボを 15 日間反復投与し、自動車運転時の水平位置のずれ及び走行速度のばらつきを指標として、運転能力に及ぼす影響を評価した（12689A 試験）。その結果、Lu AA21004 は単回投与後及び反復投与後のいずれにおいても自動車運転能力に影響を及ぼさなかった。一方、ミルタザピンでは、単回投与後に自動車運転能力の低下がみられた。

2.5.3.5.3 他の薬力学的バイオマーカーに及ぼす影響

外国人及び日本人の健康成人被験者において、Lu AA21004 が血小板中 5-HT 濃度に及ぼす影響を評価した結果（10467 及び 12260A 試験）、用量及び投与期間に伴う血小板中 5-HT 濃度の低下がみられた。また、外国人の健康成人男性に Lu AA21004 20 mg/日又はプラセボを

14 日間反復投与し、Lu AA21004 が脳脊髄液中 5-HT 濃度に及ぼす影響を評価した結果（124 試験）、脳脊髄液中 5-HT の $AUEC_{24}$ は、プラセボに比べ Lu AA21004 20 mg 単回投与後は約 41%、14 日間反復投与後は約 176%増加した。

これらの結果は、Lu AA21004 がヒト末梢及び脳内において 5-HTT 阻害作用を有することを示している。

白人及び日本人の健康成人男性に Lu AA21004 を反復投与し、PET スキャンを用いて脳の各領域における 5-HTT 占有率を検討した結果（10985 及び 12260A 試験）、用量に依存した 5-HTT 占有率の上昇がみられた。Emax モデルを用いて解析した結果、Lu AA21004 5、10 及び 20 mg/日を反復投与したときの縫線核における 5-HTT 占有率は、それぞれ約 50%、63%及び>80%であった（2.7.2.3.6）。

SSRI/SNRI では、臨床用量での 5-HTT 占有率は約 80%であることが報告されているが[1]、Lu AA21004 は、5-HTT 占有率が約 80%未満の 10 mg/日においてもプラセボに対して有意な抗うつ作用を示している（CCT-004 試験）。このことから、Lu AA21004 は従来の SSRI/SNRI とは異なる作用機序を有すると考えられ、5-HT 受容体に対する直接的な作用（$5\text{-}HT_3$、$5\text{-}HT_7$ 及び $5\text{-}HT_{1D}$ 受容体アンタゴニスト作用、$5\text{-}HT_{1B}$ 受容体部分アゴニスト作用、$5\text{-}HT_{1A}$ 受容体アゴニスト作用）及び 5-HTT 阻害作用が、抗うつ作用の発現に関与している可能性が推察された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 背景及び概観

2.5.4.1.1 有効性評価に用いた臨床試験

Lu AA21004 の有効性評価は、大うつ病性障害患者を対象に実施した日本を含む第 2/3 相国際共同試験 1 試験（CCT-002 試験）及び国内第 3 相試験 3 試験（CCT-003、CCT-004 及び OCT-001 試験）の計 4 試験を評価資料とし、検討した。これらの評価資料の試験の概要を表 2.5.4-1 に示す。

評価資料の試験のうち、短期投与の有効性は、短期投与試験（CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験）の結果に基づき評価した。長期投与の有効性は、CCT-003 試験の継続投与試験である OCT-001 試験の結果に基づき評価した。

大うつ病性障害患者を対象に実施した海外試験のうち、再燃予防試験及び高齢の大うつ病性障害患者を対象とした試験を参考資料とした。参考資料の試験の概要を表 2.5.4-2 に示す。

表 2.5.4-1　試験の概要（評価資料）

試験番号	試験デザイン	用法・用量	有効性解析対象例数	添付資料番号
短期投与試験				
CCT-002	第 2/3 相、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 5、10 又は 20 mg を 1 日 1 回、8 週間投与（20 mg 群の第 1 週目は 10 mg） 投与中止期間（単盲検）：プラセボを 1 日 1 回、2 週間投与	最大の解析対象集団 プラセボ群：151 例 Lu AA21004 5 mg 群：144 例 Lu AA21004 10 mg 群：148 例 Lu AA21004 20 mg 群：150 例	5.3.5.1-1
CCT-003	第 3 相、国内、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 5 又は 10 mg を 1 日 1 回、8 週間投与 後観察期間（単盲検）：プラセボを 1 日 1 回、2 週間投与	最大の解析対象集団 プラセボ群：124 例 Lu AA21004 5 mg 群：119 例 Lu AA21004 10 mg 群：122 例	5.3.5.1-2
CCT-004	第 3 相、国内、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、固定用量	プラセボリードイン期間（単盲検）：プラセボを 1 日 1 回、1 週間投与 二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 10 又は 20 mg を 1 日 1 回、8 週間投与（20 mg 群の第 1 週目は 10 mg）	最大の解析対象集団 プラセボ群：161 例 Lu AA21004 10 mg 群：165 例 Lu AA21004 20 mg 群：163 例	5.3.5.1-3
長期投与試験				
OCT-001	第 3 相、国内、非盲検、可変用量、CCT-003 試験からの継続投与	第 1～2 週目は Lu AA21004 10 mg を、第 3～52 週目は Lu AA21004 5、10 又は 20 mg を 1 日 1 回投与	最大の解析対象集団 2[1] 119 例	5.3.5.2-1

[1] 最大の解析対象集団のうち、OCT-001試験の治験薬を投与された被験者

表 2.5.4-2　試験の概要（参考資料）

試験番号	試験デザイン	用法・用量	有効性解析対象例数	添付資料番号
再燃予防試験				
11985A	第 3 相、海外、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	非盲検期間：第 1～2 週目は Lu AA21004 5 mg、第 3～8 週目までは Lu AA21004 5 又は 10 mg（可変用量）、第 9～12 週目は Lu AA21004 5 又は 10 mg を 1 日 1 回投与（固定用量） 【プラセボ群】 二重盲検投与期間：プラセボを 1 日 1 回、24～64 週間投与 【Lu AA21004 群】 二重盲検投与期間：Lu AA21004 5 又は 10 mg を 1 日 1 回、24～64 週間投与（非盲検期間の最終投与量と同一用量）	最大の解析対象集団 プラセボ群：192 例 Lu AA21004 群：204 例	5.3.5.1-14
高齢者対象二重盲検比較試験				
12541A	第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、固定用量、実薬参照	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 5 mg 又はデュロキセチン 60 mg を 1 日 1 回、8 週間投与 二重盲検漸減投与期間：プラセボ又はデュロキセチン 30 mg を 1 週間投与	最大の解析対象集団 プラセボ群：145 例 Lu AA21004 5 mg 群：155 例 デュロキセチン群：148 例	5.3.5.1-13

2.5.4.1.2 試験デザインの概観

評価資料である短期投与試験（CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験）並びに長期投与試験（OCT-001 試験）の試験デザインの概観を本項に示す。また、参考資料の再燃予防試験（11985A 試験）は 2.5.4.4.2 に、高齢者対象二重盲検比較試験（12541A 試験）は 2.5.4.6 に示す。

試験デザインは、短期投与試験では無作為化、二重盲検、並行群間比較、長期投与試験では非盲検とした。短期投与試験ではプラセボ対照とした。CCT-004 試験は 1 週間のプラセボリードイン期間（単盲検）を設定した。

評価資料の試験デザインは、抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン[1]に基づき、設定した。当該ガイドライン発出前に治験実施計画書を作成した CCT-002 試験は海外の短期投与試験を参照し、設定した。

2.5.4.1.2.1 対象患者の選択

DSM-IV-TR で大うつ病性障害と診断された患者を対象とした。

短期投与試験の主な選択基準を表 2.5.4-3 に示す。

大うつ病エピソードのタイプについて、CCT-002 及び CCT-003 試験では単一性及び反復性エピソードを有する患者を対象とし、CCT-004 試験では反復性エピソードを有する患者のみを対象とした。

ベースラインの重症度について、CCT-002 及び CCT-003 試験では MADRS 合計スコアが 26 以上及び CGI-S スコアが 4 以上の患者を対象とし、CCT-004 試験では MADRS 合計スコアが 26 以上、CGI-S スコアが 4 以上及び HAM-D17 合計スコアが 18 以上の患者を対象とした。

また、CCT-004 試験ではプラセボリードイン期間を設定し、プラセボリードイン期間開始時から MADRS 合計スコアが 25%以上改善又は悪化した患者を除外した。

現在の大うつ病エピソードの持続期間について、CCT-002 及び CCT-003 試験では 3 ヵ月以上の患者を対象とし、CCT-004 試験では 3 ヵ月以上 12 ヵ月以下の患者を対象とした。

表 2.5.4-3 短期投与試験の主な選択基準

試験番号	年齢	大うつ病エピソードのタイプ	MADRS 合計スコア	HAM-D17 合計スコア	CGI-S スコア	現在の大うつ病エピソードの持続期間
CCT-002	20 歳以上 64 歳以下	単一性、反復性	26 以上	-	4 以上	3 ヵ月以上
CCT-003	20 歳以上 75 歳以下	単一性、反復性	26 以上	-	4 以上	3 ヵ月以上
CCT-004	20 歳以上 75 歳以下	反復性のみ	26 以上	18 以上	4 以上	3 ヵ月以上 12 ヵ月以下

長期投与試験では、先行する短期投与試験の二重盲検投与期間を完了し、二重盲検投与期間の投与 8 週時点の CGI-S スコアがベースラインから 1 ポイント以上改善した患者を対象とした。

2.5.4.1.2.2 投与期間、用量

投与期間、用量を表 2.5.4-1 及び表 2.5.4-2 に示す。

短期投与試験（CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験）では、有効性を評価する二重盲検投与期間について、8 週間とした。また、CCT-004 試験では二重盲検投与期間前のプラセボリードイン期間として 1 週間設定した。

二重盲検投与期間後の投与中止後の観察期間について、CCT-002 及び CCT-003 試験では 2 週間とした（CCT-003 試験の継続投与試験である OCT-001 試験に参加する被験者は CCT-003 試験で規定した投与中止後の観察期間は実施しないこととした）。CCT-004 試験では設定しなかった。

長期投与試験（OCT-001 試験）では、先行する短期投与試験に継続して Lu AA21004 を 52 週間投与した。

短期投与試験及び長期投与試験の用量をそれぞれ表 2.5.4-4 及び表 2.5.4-5 に要約する。

短期投与試験では固定用量とし、長期投与試験では可変用量とした。

表 2.5.4-4 短期投与試験の用量

試験番号	プラセボ	Lu AA21004		
		5 mg	10 mg	20 mg[a]
CCT-002	X	X	X	X
CCT-003	X	X	X	
CCT-004	X		X	X

a. 第 1 週目は 10 mg