

審議結果報告書

令和5年12月11日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] レキサルティ錠1mg、同錠2mg、同OD錠0.5mg、同OD錠1mg、
同OD錠2mg
[一般名] ブレクスピプラゾール
[申請者名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年1月30日

[審議結果]

令和5年12月8日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 5 年 11 月 28 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ①レキサルティ錠 1 mg、②同錠 2 mg、③同 OD 錠 0.5 mg、④同 OD 錠 1 mg、⑤同 OD 錠 2 mg
- [一 般 名] ブレクスピプラゾール
- [申 請 者] 大塚製薬株式会社
- [申請年月日] 令和 5 年 1 月 30 日
- [剤形・含量] ①② 1 錠中にブレクスピプラゾール 1 又は 2 mg を含有するフィルムコーティング錠
③④⑤ 1 錠中にブレクスピプラゾール 0.5、1 又は 2 mg を含有する口腔内崩壊錠
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第三部
- [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のうつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

統合失調症

うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

(下線部追加)

[用法及び用量]

統合失調症

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg から投与を開始した後、4 日以上の間隔をあけて増量し、1 日 1 回 2 mg を経口投与する。

うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg を経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、1 日量 2 mg に増量することができる。

(下線部追加)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和5年10月25日

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

申請品目

[販売名] ①レキサルティ錠1mg、②同錠2mg、③同OD錠0.5mg、④同OD錠1mg、⑤同OD錠2mg

[一般名] ブレクスピプラゾール

[申請者] 大塚製薬株式会社

[申請年月日] 令和5年1月30日

[剤形・含量] ①②1錠中にブレクスピプラゾール1又は2mgを含有するフィルムコーティング錠
③④⑤1錠中にブレクスピプラゾール0.5、1又は2mgを含有する口腔内崩壊錠

[申請時の効能・効果]

統合失調症

うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

統合失調症

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1mgから投与を開始した後、4日以上の間隔をあけて増量し、1日1回2mgを経口投与する。

うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1mgを経口投与する。以後、患者の状態により1日量2mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。

（下線部追加）

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	35

9. 審査報告（1）作成時における総合評価35

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、大塚製薬株式会社において創製された非定型抗精神病薬であり、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用、ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用、アドレナリン α_{1B} 受容体アンタゴニスト作用及びアドレナリン α_{2C} 受容体アンタゴニスト作用を有する薬剤である。本邦では、本薬は 2018 年 1 月に統合失調症の効能・効果で承認されている。海外では、本薬は、米国で 2015 年に統合失調症及び大うつ病性障害の補助療法の効能・効果で承認されて以降、2023 年 9 月現在、米国及び欧州を含む 60 以上の国又は地域で承認され、そのうち大うつ病性障害の補助療法では米国を含む 25 の国又は地域で承認されている。

本邦では、2018 年 7 月より本申請に係る国内臨床試験が開始され、今般、当該国内臨床試験成績に基づき、本薬の SSRI や SNRI 等の抗うつ剤で十分な効果が認められない場合のうつ病・うつ状態に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであることから、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであることから、効力を裏付ける試験成績が提出された。以下では主な試験成績を記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vivo* 試験

3.1.1.1 ラット強制水泳試験における検討（参考 CTD 4.2.1.1-01）

ラットに本薬 0.3、1 又は 3 mg/kg を強制水泳試験の 24 及び 2 時間前に経口投与し、当該試験を行った結果、無動時間は、すべての本薬群で溶媒群¹⁾と比較して差は認められず、効果は認められなかった。

ラットに fluoxetine 16 又は 32 mg/kg を強制水泳試験の 24、4 及び 1 時間前に腹腔内投与するとともに、本薬 0 又は 3 mg/kg を強制水泳試験の 24 及び 2 時間前に経口投与し、当該試験を行った結果、無動時間は、fluoxetine 32 mg/kg 群では溶媒群²⁾と比較して、fluoxetine 32 mg/kg 及び本薬併用群では fluoxetine 32 mg/kg 単独群と比較して、それぞれ減少し、本薬を fluoxetine と併用することで効果の増強が認められた。なお、fluoxetine 16 mg/kg 群及び fluoxetine 16 mg/kg 及び本薬併用群では、溶媒群と比較して差は認められず、効果は認められなかった。

3.1.1.2 マウス慢性緩和ストレスモデルにおける検討（参考 CTD 4.2.1.1-02）

複数の種類の軽度ストレスを 8 週間にわたって継続的に負荷したマウスにストレス負荷開始 3 週間後から 5 週間かけて、fluoxetine 5 又は 10 mg/kg を 1 日 1 回腹腔内投与及び本薬 0、0.03 又は 0.1 mg/kg を

1) 10% 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrine

2) 10% 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrine を試験の 24 時間前及び 2 時間前に経口投与、及び 0.2% hydroxypropylmethylcellulose を試験の 24 時間前、4 時間前及び 1 時間前に腹腔内投与

1日2回経口投与し、行動指標（被毛状態、巣作り行動、splash test³⁾、novelty suppression of feeding test⁴⁾、cookie test⁵⁾、home-cage locomotor activity) を評価した。

被毛状態のスコアは、fluoxetine 10 mg/kg 及び本薬 0.1 mg/kg 併用群、並びに fluoxetine 10 mg/kg 及び本薬 0.03 mg/kg 併用群では fluoxetine 10 mg/kg 群と比較して継続的又は一過的に減少し、本薬の併用による fluoxetine の効果の増強が認められたが、fluoxetine 5 mg/kg 及び本薬 0.1mg/kg 併用群では効果の増強は認められなかった。

巣作り行動のスコアは、巣材をケージに入れてから5時間後に、fluoxetine 10 mg/kg 及び本薬 0.1 mg/kg 併用群でのみ溶媒群と比較して増加し、効果が認められたが、巣材をケージに入れてから24時間後には、いずれの群においても本薬の併用による fluoxetine の効果の増強は認められなかった。

splash test 及び novelty suppression of feeding test の結果、いずれの群においても本薬の併用による fluoxetine の効果の増強は認められなかった。

cookie test の結果、クッキーのにおいを嗅ぐ頻度及びクッキーをかみ砕く回数は、fluoxetine 10 mg/kg 及び本薬 0.1 mg/kg 併用群でのみ fluoxetine 10 mg/kg 群と比較して増加し、効果の増強が認められたが、その他の評価項目については、いずれの群においても本薬の併用による fluoxetine の効果の増強は認められなかった。

home-cage locomotor activity のスコアは、fluoxetine 10 mg/kg 及び本薬 0.1 mg/kg 併用群でのみ fluoxetine 10 mg/kg 群と比較して増加し、本薬の併用による fluoxetine の効果の増強が認められた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本剤の効力を裏付ける試験について

申請者は、うつ病・うつ状態に対する本薬の効力について、以下のように説明した。

ラット強制水泳試験の結果から、本薬単独で効果は認められず、fluoxetine と併用することで、fluoxetine の効果が増強されたと考える。また、慢性緩和ストレスモデルマウスを用いた検討において、一部の評価指標では本薬による fluoxetine の効果の増強が認められた。

なお、本薬が抗うつ剤による効果を増強する作用機序は明確ではないが、本薬は、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用、ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用、アドレナリン α_{1B} 受容体アンタゴニスト作用及びアドレナリン α_{2C} 受容体アンタゴニスト作用を有すること（平成29年11月16日付け「レキサルティ錠 1mg 他」審査報告書）、本薬を用いた検討ではないが、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト（Psychopharmacology (Berl) 1990; 101: 497-504）、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト（Synapse 2004; 52: 73-5）、アドレナリン α_{2C} 受容体アンタゴニスト（Front Psychiatry 2017; 8: 144）を用いた強制水泳試験の結果、それぞれ無動時間の短縮が認められたとの報告があること等を踏まえると、本薬の各受容体への作用がうつ病・うつ状態の改善に寄与すると考える。

また、提出された効力を裏付ける試験ではいずれも SSRI である fluoxetine を用いたが、マウスを用いた強制水泳試験において、本薬を上乗せしたときに fluoxetine を含む SSRI の効果を増強したことが報告されていること（Neuropsychopharmacol Rep 2023; 43: 132-6）、fluoxetine を含む SSRI、SNRI 及びミル

3) マウスに 10% スクロース溶液を噴射し、スクロース溶液噴射から毛づくろい開始までの時間、毛づくろいの頻度、毛づくろいの継続時間を評価。

4) 新奇環境での、餌のにおいを嗅ぐまでの時間、においを嗅ぐ頻度、餌の摂食開始までの時間、餌の摂食量を評価。

5) grey chamber 入室までの時間、dark chamber 入室までの時間、クッキーのにおいを嗅ぐまでの時間、においを嗅ぐ頻度、クッキーをかみ砕くまでの時間、クッキーをかみ砕く回数を評価。

タザピンは、いずれもシナプス間隙の細胞外セロトニン濃度を上昇させることにより抗うつ効果を発現すると考えられていること（日薬理誌 2002; 120: 315-26、J Clin Psychiatry 1996; 57: 19-25）等を踏まえると、効力を裏付ける試験において本薬と fluoxetine との併用時に認められた効果の増強は、fluoxetine 以外の既存の抗うつ剤においても同様に期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

提出された *in vivo* 試験成績から、本薬単独投与による効果は認められていないが、fluoxetine に本薬を併用投与したときの効果について、ラット強制水泳試験において fluoxetine と本薬の併用により fluoxetine 単独投与と比較して無動時間の減少が認められ、本薬による fluoxetine の効果の増強が示されたこと、慢性緩和ストレスモデルマウスの検討において、一部の評価指標では本薬の併用下で fluoxetine の効果の増強が認められたことから、本薬は、fluoxetine の効果を増強する作用を有することが示唆されていると判断する。

なお、申請者が提示した公表文献を踏まえると、抗うつ剤の効果を増強する本薬の作用機序は明確ではないが、本薬が有するセロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用、ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用、アドレナリン α_{1B} 受容体アンタゴニスト作用及びアドレナリン α_{2C} 受容体アンタゴニスト作用が寄与している可能性がある旨の申請者の説明は一定の理解は可能である。

また、提出された試験では fluoxetine が用いられていたが、現時点で本邦において承認されている抗うつ剤は、fluoxetine と同じ SSRI に加え、SNRI やミルタザピンであり、これらの抗うつ剤はいずれもシナプス間隙の細胞外セロトニン濃度を上昇させることで効果を発揮すると考えられること等も考慮すると、fluoxetine 以外の本邦で承認されている抗うつ剤に、本薬を上乗せ投与することにより効果の増強が期待できる旨の申請者の説明は一定の理解は可能である。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであることから、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請において「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

血漿中本薬濃度は、LC-MS/MS（定量下限: 0.3 ng/mL（00058 試験は 0.5 ng/mL））を用いて測定された。なお、以下の記載において、本剤の投与量はブレクスピプラゾールとしての量を示す。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 MDD 患者における検討

6.2.1.1 MDD 患者を対象とした漸増反復投与試験（参考 CTD 5.3.3.2-01: 331-09-221 試験）

外国人 MDD 患者（薬物動態評価例数 17 例）を対象に、抗うつ剤併用下での本剤を漸増反復投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。SSRI 又は SNRI（グループ 1：エシタロプラム、セルトラリン、desvenlafaxine 又はベンラファキシン、グループ 2：パロキセチン又は fluoxetine）併用下で、本剤を表 1 の用量で 1 日 1 回 18 日間（用量漸増期①2 日間、用量漸増期②2 日間及び固定用量期 14 日間）反復経口投与することとされた。

投与開始 14 日目の血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 本剤を反復投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

コホート/ グループ	本剤の用量			評価 例数	投与 14 日目			
	用量漸 増期①	用量漸 増期②	固定用 量期		C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)
1-1	1 mg	2 mg	3 mg	6	146±44.2	3.00 [1.00, 3.00]	131±66.2 ^{b)}	2668±993
1-2	0.5 mg	1 mg	1.5 mg	3	108±75.2	1.00, 1.00 ^{c)}	63.7 ^{d)}	1899±1378
2-1	2 mg	3 mg	4 mg	4	188±66.3	2.53 [1.00, 3.00]	83.6±22.2 ^{b)}	3499±1495
2-2	1 mg	1.5 mg	2 mg	4	125±28.2	4.50 [1.00, 24.00]	76.4, 164 ^{c)}	2406±629

平均値±標準偏差、a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 3 例、c) 2 例（個別値）、d) 1 例（個別値）

6.2.1.2 MDD の高齢患者を対象とした用量漸増反復投与試験（参考 CTD 5.3.3.2-02: 331-12-291 試験）

70 歳以上 85 歳以下の外国人高齢 MDD 患者（薬物動態評価例数 11 例）を対象に、抗うつ剤併用下での本剤を漸増反復投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、コホート 1 では、用量漸増期に本剤 0.5 mg/日 1 日 1 回 7 日間投与後、本剤 1 mg/日を 1 日 1 回 7 日間投与し、固定用量期に本剤 2 mg/日を 1 日 1 回 14 日間投与後、本剤 3 mg/日を 1 日 1 回 14 日間経口投与することとされ、コホート 2 では、用量漸増期にコホート 1 と同じ用法・用量で本剤を投与し、固定用量期に本剤 3 mg/日 1 日 1 回 14 日間経口投与することとされた。なお、コホート 3（用量漸増期に本剤 0.5 mg/日、1mg/日、2mg/日をそれぞれ 1 日 1 回 7 日間投与し、固定用量期に本剤 3 mg/日を 1 日 1 回 14 日間投与する）も計画されていたが、コホート 1 及び 2 における安全性及び忍容性の結果を踏まえ、実施されなかった。

また、パロキセチン及び fluoxetine を含む強力な CYP2D6 阻害作用を有する薬剤は本剤投与前 14 日以内及び試験期間中、使用が禁止された。

コホート 1 及びコホート 2 の固定用量期における本剤 3 mg 投与 14 日目の各測定時点における血漿中本薬濃度は表 2 のとおりであった。外国人非高齢患者（18 歳以上 45 歳以下）を対象とした試験（331-09-221 試験）におけるコホート 1 グループ 1 の本剤 3 mg 投与 14 日目の血漿中本薬濃度と比較して 1.2～1.4 倍高値を示した。

表 2 本剤 3 mg 反復投与 14 日目の各測定時点における血漿中本薬濃度

測定時点	評価 例数	血漿中本薬濃度 (ng/mL)
投与前	11	140±53.4
投与 2 時間後	11	165±69.5
投与 6 時間後	11	151±60.1
投与 12 時間後	11	142±62.3
投与 24 時間後	11	140±58.7

平均値±標準偏差

6.2.1.3 MDD 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 331-102-00058 試験）

日本人 MDD 患者（薬物動態評価例数 468 例）を対象に、抗うつ剤（SSRI 又は SNRI）併用下での本

剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験計画の詳細等は 7.2.1 参照）。用法・用量は、二重盲検期では、抗うつ剤（SSRI 又は SNRI）1 剤併用下で、プラセボ又は本剤 1 若しくは 2 mg/日を 1 日 1 回 6 週間経口投与することとされた。なお、2 mg/日群では本剤 1 mg/日より投与開始し、投与 2 週目から本剤 2 mg/日に増量することとされた。

二重盲検期の本剤投与 3 週目の各測定時点における血漿中本薬濃度は表 3 のとおりであった。

表 3 MDD 患者に本剤 1 又は 2 mg を投与したときの血漿中本薬濃度

測定時点 ^{a)}	1 mg/日群		2 mg/日群	
	評価例数	本薬濃度 (ng/mL)	評価例数	本薬濃度 (ng/mL)
0～6 時間後	15	44.87 ± 26.13	17	72.41 ± 25.85
6～12 時間後	28	35.23 ± 20.84	17	56.63 ± 25.27
12～18 時間後	129	34.69 ± 21.34	126	67.63 ± 38.88
18～24 時間後	34	31.45 ± 18.08	42	51.68 ± 32.20
24～30 時間後	24	27.14 ± 12.90	24	55.84 ± 35.03
>30 時間後	7	16.51 ± 15.81	5	48.91 ± 47.01

平均値±標準偏差、定量下限未満の値は 0 として扱った。

a) 直近の投与後時間

6.2.1.4 MDD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-02 及び 03: 331-10-227 試験）

外国人 MDD 患者（薬物動態評価例数 414 例）を対象に、抗うつ剤（SSRI 又は SNRI）併用下で、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、二重盲検期では、抗うつ剤（SSRI 又は SNRI）1 剤併用下で、プラセボ又は本剤 1 若しくは 3 mg/日を 1 日 1 回 6 週間経口投与することとされた。なお、1 mg/日群では本剤 0.5 mg/日より投与開始し、投与 2 週目から本剤 1 mg/日に増量することとされ、3 mg/日群では本剤 0.5 mg/日より投与開始し、投与 2 週目から本剤 1 mg/日に、投与 3 週目から本剤 3 mg/日に増量することとされた。

二重盲検期の本剤投与 4 週、5 週及び 6 週目における血漿中本薬濃度は表 4 のとおりであった。

表 4 MDD 患者に本剤 1 又は 3 mg を投与したときの 4 週、5 週及び 6 週目における血漿中本薬濃度

測定時点 ^{a)}	1 mg/日群		3 mg/日群	
	評価データ数	本薬濃度 (ng/mL)	評価データ数	本薬濃度 (ng/mL)
0～6 時間後	210	36.1 ± 19.4	217	118 ± 74.3
6～12 時間後	53	39.6 ± 20.8	53	105 ± 60.6
12～18 時間後	94	33.2 ± 17.8	93	93.8 ± 60.1
18～24 時間後	72	31.3 ± 17.5	81	85.2 ± 62.8
24～30 時間後	135	29.4 ± 20.1	105	78.7 ± 63.3
>30 時間後	17	26.9 ± 22.5	21	46.6 ± 43.9

平均値±標準偏差、定量下限未満の値は除外した。

4 週、5 週及び 6 週目における血漿中本薬濃度データを統合。

a) 直近の投与後時間

6.2.1.5 MDD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-02: 331-10-228 試験）

外国人 MDD 患者（薬物動態評価例数 165 例）を対象に、抗うつ剤（SSRI 又は SNRI）併用下で、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、二重盲検期では、抗うつ剤（SSRI 又は SNRI）1 剤併用下で、プラセボ又は本剤 2 mg/日を 1 日 1 回 6 週間経口投与することとされた。なお、2 mg/日群では本剤 0.5 mg/日より投与開始し、投与 2 週目から本剤 1 mg/日に、投与 3 週目から本剤 2 mg/日に増量することとされた。

二重盲検期の本剤投与 4 週、5 週及び 6 週目における血漿中本薬濃度は表 5 のとおりであった。

表5 MDD患者に本剤2mgを投与したときの4週、5週及び6週目における血漿中本薬濃度

測定時点 ^{a)}	評価データ数	本薬濃度 (ng/mL)
0～6時間後	179	77.1 ± 38.2
6～12時間後	67	74.2 ± 42.1
12～18時間後	46	61.4 ± 32.0
18～24時間後	51	56.3 ± 33.0
24～30時間後	82	50.3 ± 34.0
>30時間後	21	40.9 ± 28.6

平均値±標準偏差、定量下限未満の値は除外した。

4週、5週及び6週目における血漿中本薬濃度データを統合。

a) 直近の投与後時間

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 強いCYP2D6阻害剤併用時の本剤の用量調節の必要性について

申請者は、既存の抗うつ剤で十分な効果が得られないうつ病・うつ状態への本剤の使用にあたって、強いCYP2D6阻害作用を有する抗うつ剤との併用時には本剤の用量調節は不要とし、抗うつ剤以外の強いCYP2D6阻害作用を有する薬剤との併用時には本剤の用量調節は必要とすることを申請時に提案していた。

機構は、申請者が提案した、強いCYP2D6阻害作用を有する薬剤併用時の本剤の用量調節の妥当性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

薬物相互作用試験（331-08-208試験）において、強いCYP2D6阻害作用を有する薬剤（キニジン）との併用時において本剤の曝露量が上昇することが示されている（平成29年11月16日付け「レキサルティ錠1mg他」審査報告書）。強いCYP2D6阻害作用を有する抗うつ剤であるパロキセチンを併用投与した場合の定常状態における曝露量を、PBPKモデル⁶⁾を用いて推定した結果、本剤単独投与時に対するパロキセチン併用投与時の本薬のC_{max}及びAUCの比は、併用時でそれぞれ1.16及び2.25、キニジン併用時と同様に本剤の曝露量は上昇することが推定された。

しかしながら、国内臨床試験（00058試験）においてパロキセチン併用時に安全性に重大な懸念は認められず、またその他の抗うつ剤併用例で認められた有害事象の発現割合及び種類と大きな違いはなかったこと、海外臨床試験（227試験及び228試験）においてもパロキセチン併用下で本剤の用量調節が必要と考えられるような安全性上の懸念は認められなかったことから、強いCYP2D6阻害作用を有する抗うつ剤（パロキセチン）を併用する際に、本剤の用量調節をしないことは適切と考える。なお、国内臨床試験（00058試験）並びに海外臨床試験（227試験及び228試験）において、強いCYP2D6阻害作用を有する抗うつ剤（パロキセチン及びfluoxetine）併用時に本剤の用量は調節せずに投与した結果、強いCYP2D6阻害作用を有する抗うつ剤併用の有無別での各測定時点の血漿中本薬濃度は表6～8のとおりであった。強いCYP2D6阻害作用を有する抗うつ剤（パロキセチン及びfluoxetine）併用例では、非併用例と比較して血漿中本薬濃度は高値を示した時点があったものの、一貫した傾向は認められなかった。

一方で、パロキセチン及びfluoxetine以外の強いCYP2D6阻害作用を有する薬剤は00058試験、227試験及び228試験では併用が禁止されていたことから、うつ病・うつ状態の患者を対象に当該薬剤を併用したときの本剤の薬物動態及び安全性は検討していない。キニジンとの薬物相互作用試験（331-08-208試験）及びPBPKモデル解析の結果から、パロキセチン及びfluoxetine以外の強いCYP2D6阻害作用を

6) PBPKモデル解析にはSimcyp version 19が使用された。

有する薬剤（キニジン等）との併用時において、本剤の曝露量の上昇程度はパロキセチン併用時と同程度と推定されたことを踏まえると、本剤の用法・用量を調節せずに抗うつ剤以外の強いCYP2D6阻害作用を有する薬剤を併用した場合においても、安全性上の懸念が生じる可能性は高くないと考える。ただし、投与経験が限られるので用量調節を必須とすることは妥当と考える。

表6 00058試験におけるMDD患者に1又は2mgを投与したときの血漿中本薬濃度(ng/mL)

測定時点 ^{a)}	1 mg/日群		2 mg/日群	
	パロキセチン併用あり	パロキセチン併用なし	パロキセチン併用あり	パロキセチン併用なし
0～6時間後	126 (1) ^{b)}	39.1 ± 13.9 (14)	69.9 (1) ^{b)}	72.6 ± 26.7 (16)
6～12時間後	57.1, 93.1 (2) ^{b)}	33.4 ± 17.0 (25)	—	60.2 ± 21.3 (16)
12～18時間後	58.8 ± 46.3 (6)	34.4 ± 18.4 (120)	92.4 ± 48.4 (7)	70.3 ± 35.2 (112)
18～24時間後	26.8 (1) ^{b)}	33.6 ± 17.0 (31)	32.8, 44.6 (2) ^{b)}	55.1 ± 31.3 (38)
24～30時間後	21.1 (1) ^{b)}	27.4 ± 13.1 (23)	—	60.9 ± 31.9 (22)
30時間以降	—	23.1 ± 13.6 (5)	—	61.1 ± 44.2 (4)

平均値±標準偏差（評価例数）、—：該当なし、定量下限未満の値は除外した。

- a) 直近の投与後時間
b) 個別値（評価例数）

表7 227試験におけるMDD患者に1又は3mgを投与したときの血漿中本薬濃度(ng/mL)

測定時点 ^{a)}	1 mg/日群			3 mg/日群		
	強いCYP2D6阻害作用を有する薬剤併用あり		強いCYP2D6阻害作用を有する薬剤併用なし	強いCYP2D6阻害作用を有する薬剤併用あり		強いCYP2D6阻害作用を有する薬剤併用なし
	パロキセチン併用あり	fluoxetine併用あり		パロキセチン併用あり	fluoxetine併用あり	
0～6時間後	36.0 ± 15.5 (22)	41.6 ± 10.9 (10)	35.8 ± 20.3 (178)	188 ± 102 (11)	157 ± 103 (30)	107 ± 61.5 (176)
6～12時間後	39.6 ± 14.3 (6)	34.0 (1) ^{b)}	39.8 ± 21.8 (46)	109 ± 114 (7)	130 ± 53.8 (6)	100 ± 49.1 (40)
12～18時間後	33.7 ± 18.7 (20)	43.4 ± 14.9 (11)	31.3 ± 17.6 (63)	80.9 ± 96.0 (8)	99.2 ± 33.1 (8)	94.6 ± 58.3 (77)
18～24時間後	26.6 ± 12.2 (14)	58.4 ± 21.4 (7)	28.8 ± 15.0 (51)	95.4 ± 65.1 (10)	95.8 ± 49.2 (9)	82.0 ± 64.7 (62)
24～30時間後	40.4 ± 27.3 (22)	17.5 ± 20.1 (6)	27.8 ± 17.6 (107)	93.3 ± 48.8 (18)	143 ± 72.6 (19)	56.7 ± 49.6 (68)
30時間以降	70.8 (1) ^{b)}	45.0 (1) ^{b)}	22.7 ± 19.9 (15)	13.24, 32.7 (2) ^{b)}	37, 177 (2) ^{b)}	42.3 ± 39.4 (17)

平均値±標準偏差（評価データ数）定量下限未満の値は除外した。

- 4週、5週及び6週目における血漿中本薬濃度データを統合
a) 直近の投与後時間
b) 個別値（評価例数）

表8 228試験におけるMDD患者に2mgを投与したときの血漿中本薬濃度(ng/mL)

測定時点 ^{a)}	2 mg/日群		
	強いCYP2D6阻害作用を有する薬剤併用あり		強いCYP2D6阻害作用を有する薬剤併用なし
	パロキセチン併用あり	fluoxetine併用あり	
0～6時間後	91.8 ± 26.5 (13)	64.5 ± 30.8 (23)	77.8 ± 39.8 (143)
6～12時間後	79.4 ± 43.6 (16)	96.4 ± 27.2 (4)	70.5 ± 42.5 (47)
12～18時間後	62.9 ± 29.0 (12)	66.8 ± 18.5 (4)	60.0 ± 35.1 (30)
18～24時間後	43.4 ± 27.9 (8)	104 ± 88.3 (3)	55.3 ± 25.5 (40)
24～30時間後	85.6 ± 14.7 (10)	69.4 ± 42.0 (11)	41.1 ± 29.6 (61)
30時間以降	59.6 ± 37.9 (4)	44.1 ± 26.2 (6)	32.4 ± 25.1 (11)

平均値±標準偏差（評価データ数）定量下限未満の値は除外した。

- 4週、5週及び6週目における血漿中本薬濃度データを統合
a) 直近の投与後時間

機構は、以下のように考える。

薬物相互作用試験及びMDD患者を対象とした国内外臨床試験の結果等から、本剤は、強いCYP2D6阻害作用を有する薬剤との併用時に曝露量が増加することが示されているものの、MDD患者を対象とした国内外の臨床試験において強いCYP2D6阻害作用を有する薬剤であるパロキセチンとの併用時に安全性上の懸念が認められていないこと（7.R.3.6参照）を踏まえると、強いCYP2D6阻害作用を有する薬剤であるパロキセチンとの併用時に本剤の減量は不要とする申請者の説明は受入れ可能である。

また、薬物相互作用試験及び PBPK モデル解析の結果から、パロキセチン以外の強い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤（キニジン、ダコミチニブ等）との併用時における本剤の曝露量の上昇の程度は、安全性上の懸念が認められなかったパロキセチンと同程度と推測されていることを踏まえると、抗うつ剤以外の強い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤との併用時に、曝露量の上昇に応じた本剤の減量を必須とする必要性は乏しいと判断する。また、CYP2D6 阻害作用を有する薬剤との併用のみならず、本剤の曝露量の上昇の程度がパロキセチン併用時と同程度と想定される場合においても、曝露量の上昇に応じて本剤の減量を必須とするまでの必要性は乏しいものと判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 9 に示す臨床試験が提出された。

表 9 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	00058 試験 5.3.5.1-01	II/III	抗うつ剤治療に反応が不十分な日本人 MDD 患者	740	プラセボ又は本剤 1 若しくは 2 mg/日を 6 週間経口投与	有効性 安全性 薬物動態
		00059 試験 5.3.5.2-01	III (長期)		248	本剤 2 mg/日を 52 週間経口投与	安全性 有効性

7.1 国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 00058 試験<2018 年 7 月~2022 年 7 月>)

DSM-5 分類により MDD と診断され、8 週間の抗うつ剤の単剤治療に対し反応不十分の患者（目標症例数 720 例、各群 240 例⁷⁾）を対象に、本剤を抗うつ剤と併用したときの有効性及び安全性等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が本邦で実施された。

本試験は、スクリーニング期（最長 28 日間）、抗うつ剤治療期（8 週間）、二重盲検期（6 週間）及び後観察期（30 日間、00059 試験に移行しない場合のみ）、並びに抗うつ剤反応例治療継続期（6 週間）で構成された。

主な選択基準は、スクリーニング時に、今回の大うつ病エピソードにおいて適切な抗うつ剤治療（抗うつ剤の承認用量による 6 週間以上の治療）を 1~3 回行い、いずれの治療においても反応が不十分であり、かつスクリーニング時及び抗うつ剤治療期開始時に HAM-D17 項目合計スコアが 18 点以上の 20 歳以上 65 歳未満の患者とされた。

また、二重盲検期への移行基準は、HAM-D17 項目合計スコアが 14 点以上で、抗うつ剤治療期における HAM-D17 項目合計スコアの減少率が 50%未満で、抗うつ剤治療期を通じて CGI-I スコアが 3（軽度改善）~7（重度悪化）であった患者とされた。

なお、抗うつ剤治療期（8 週間）終了時の評価で二重盲検期への移行基準を満たさなかった抗うつ剤反応例は、抗うつ剤反応例治療継続期（6 週間）へ移行した。

用法・用量は、抗うつ剤治療期では、SSRI（フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラム）又は SNRI（ミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラファキシン）のうち、同意取得時に服用していた前治療の抗うつ剤とは異なる 1 剤を承認用量の範囲内で可能な限り最高用量まで順次増量し、最後の 2 週間は用法・用量を変更せずに、プラセボとともに単盲検下で 1 日 1 回 8 週間経口投与す

7) 主要評価項目の本剤群とプラセボ群の群間差を -2.4、標準偏差を 7.7、有意水準両側 5%、検出力 90% とし、脱落率を 7% と仮定して、目標症例数は各群 240 例と設定された。

ることとした。二重盲検期では、抗うつ剤治療期で使用した抗うつ剤（SSRI 又は SNRI）1 剤を最終用法・用量を変更せず継続投与し、プラセボ又は本剤 1 若しくは 2 mg/日を 1 日 1 回 6 週間経口投与することとされた。なお、2 mg/日群では本剤 1 mg/日より投与開始し、投与 2 週目から本剤 2 mg/日に増量することとされた。

二重盲検期における無作為化症例 740 例（プラセボ群 244 例、1 mg/日群 250 例、2 mg/日群 246 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団とされ、MADRS 合計スコアが二重盲検期開始前のベースライン及びそれ以降に 1 回以上評価されている 736 例（243 例、248 例、245 例）が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。二重盲検期中止例は 51 例（12 例、12 例、27 例）であり、主な中止理由は有害事象 24 例（3 例、3 例、18 例）、治験実施計画書からの逸脱 16 例（5 例、3 例、8 例）、被験者による同意の撤回 7 例（1 例、5 例、1 例）、治験薬の著しい服薬不遵守 1 例（1 例、0 例、0 例）等であった。

主要評価項目である二重盲検期終了時における MADRS 合計スコアのベースライン（抗うつ剤治療期終了時）からの変化量は、表 10 のとおりであり、本剤 1 mg/日群及び 2 mg/日群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した。

表 10 二重盲検期終了時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	MADRS 合計スコア ^{a)}		変化量 ^{b) c)}	プラセボとの群間差 [95%信頼区間] ^{c)}	p 値 ^{c) d)}
	ベースライン	最終評価時			
プラセボ群	27.3 ± 6.2 (243)	20.5 ± 9.2 (233)	-6.7 ± 0.47		
本剤	1 mg/日群	26.7 ± 6.4 (248)	-8.5 ± 0.47	-1.7 [-3.0, -0.4]	0.0089
	2 mg/日群	26.9 ± 6.9 (245)	-8.2 ± 0.47	-1.4 [-2.7, -0.1]	0.0312

a) 平均値±標準偏差（評価例数）

b) 調整済み平均値±標準誤差

c) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用を要因、ベースラインの MADRS 合計スコア、ベースラインの MADRS 合計スコアと時点の交互作用を共変量として含む MMRM（相関構造：無構造）による解析

d) 有意水準両側 5%、プラセボ群と本剤各用量群との比較における検定の多重性は 2 mg/日群、1 mg/日群の順による固定順序法により考慮

安全性について、すべての有害事象及び全体集団のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 11 のとおりであった。

表 11 すべての有害事象及び全体集団のいずれかの群で2%以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤	
		1 mg/日群	2 mg/日群
評価例数	244	250	246
すべての有害事象	144 (59.0)	155 (62.0)	182 (74.0)
重篤な有害事象	2 (0.8)	3 (1.2)	3 (1.2)
投与中止に至った有害事象	3 (1.2)	2 (0.8)	18 (7.3)
いずれかの群で2%以上に認められた有害事象			
アカシジア	3 (1.2)	15 (6.0)	60 (24.4)
体重増加	6 (2.5)	18 (7.2)	19 (7.7)
上咽頭炎	24 (9.8)	20 (8.0)	16 (6.5)
血中プロラクチン増加	6 (2.5)	6 (2.4)	15 (6.1)
高プロラクチン血症	3 (1.2)	3 (1.2)	13 (5.3)
振戦	9 (3.7)	16 (6.4)	12 (4.9)
不眠症	8 (3.3)	9 (3.6)	12 (4.9)
錐体外路障害	2 (0.8)	1 (0.4)	11 (4.5)
便秘	5 (2.0)	5 (2.0)	9 (3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.0)	2 (0.8)	9 (3.7)
肝機能異常	6 (2.5)	3 (1.2)	8 (3.3)
傾眠	6 (2.5)	3 (1.2)	8 (3.3)
悪心	6 (2.5)	1 (0.4)	8 (3.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.6)	8 (3.2)	7 (2.8)
下痢	7 (2.9)	6 (2.4)	7 (2.8)
倦怠感	2 (0.8)	1 (0.4)	7 (2.8)
高血圧	0	8 (3.2)	6 (2.4)
血中インスリン増加	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (2.4)
食欲亢進	1 (0.4)	3 (1.2)	6 (2.4)
流涎過多	1 (0.4)	2 (0.8)	6 (2.4)
浮動性めまい	6 (2.5)	4 (1.6)	5 (2.0)
筋固縮	1 (0.4)	3 (1.2)	5 (2.0)
背部痛	4 (1.6)	2 (0.8)	5 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.2)	6 (2.4)	4 (1.6)
頭痛	11 (4.5)	6 (2.4)	3 (1.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.2)	6 (2.4)	3 (1.2)
発熱	6 (2.5)	7 (2.8)	1 (0.4)

発現例数（発現割合（%））

いずれの群でも死亡例は認められなかった。二重盲検期における死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群2例（蜂巣炎、くも膜下出血各1例）、1 mg/日群3例（第三脳神経麻痺、虫垂炎、企図的過量投与各1例）、2 mg/日群3例（てんかん、アルコール性膵炎、乳房外パジェット病各1例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されている。二重盲検期における治験薬の投与中止に至った有害事象は、表12のとおりであった。

表 12 二重盲検期における投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

プラセボ群	肝機能異常、うつ病 ^{a)} 、不眠症 ^{a)} 各1例
1 mg/日群	浮動性めまい ^{a)} ・よだれ ^{a)} ・感覚鈍麻 ^{a)} 、躁病 ^{a)} 各1例
2 mg/日群	アカシジア ^{a)} 4例、倦怠感 ^{a)} 2例、呼吸困難 ^{a)} ・浮動性めまい ^{a)} ・耳鳴 ^{a)} ・悪寒 ^{a)} ・アカシジア ^{a)} ・振戦 ^{a)} ・倦怠感 ^{a)} 、大うつ病 ^{a)} ・錐体外路障害 ^{a)} 、アカシジア ^{a)} ・躁病 ^{a)} 、不安 ^{a)} ・落ち着きのなさ ^{a)} 、不眠症 ^{a)} ・知覚変容発作 ^{a)} 、歯周炎・齲蝕、COVID-19、振戦 ^{a)} 、筋固縮 ^{a)} 、錐体外路障害 ^{a)} 、肝機能検査値上昇 ^{a)} 、悪心各1例

a) 治験薬との因果関係が否定できない事象

7.2 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-01: 00059 試験<2018年10月~2021年4月>)

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (00058 試験) からの継続例 (目標症例数 70 例) 及び新規例 (目標症例数 30 例) を対象に、本剤を抗うつ剤と長期併用したときの安全性及び有効性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、スクリーニング期 (最長 28 日間)、治療期 (52 週間) 及び後観察期 (30 日間) で構成された。

00058 試験からの継続例の主な選択基準は、00058 試験の二重盲検期を完了した、DSM-5 分類により MDD と診断された患者とされた。

新規例の主な選択基準は、DSM-5 分類により MDD と診断され、今回の大うつ病エピソードにおいて、適切な抗うつ剤治療 (抗うつ剤の承認用量による 6 週間以上の治療) を 1~3 回行い、いずれの治療においても反応が不十分である 65 歳以上の患者とされた。

用法・用量は、本剤 1 mg/日から開始し、投与開始 2 週目より本剤 2 mg/日に増量し、1 日 1 回 52 週間経口投与するとされた。なお、忍容性に問題ある場合は減量及び休薬せずに治験を中止する規定とした。併用抗うつ剤は、継続例では 00058 試験で使用した薬剤 (SSRI 又は SNRI) を最終の用法・用量を変更せずに、新規例では試験開始前から使用していた薬剤 (SSRI、SNRI 又はミルタザピン) 1 剤を同意取得時点の用法・用量を変更せずに治療期を通じて継続投与するが、治験責任医師等の判断により承認用量の範囲内での用量の変更は、本剤を増量する投与開始 2 週目を除き可能とされた。

本剤が投与された症例 248 例 (継続例 216 例、新規例 32 例、以下同順) のうち同意取得過程に問題があった 1 例を除く 247 例 (216 例、31 例) が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。投与症例のうち中止例は 109 例 (84 例、25 例) であり、主な中止理由は有害事象 66 例 (48 例、18 例)、被験者による同意の撤回 25 例 (20 例、5 例)、治験実施計画書からの逸脱 8 例 (8 例、0 例)、有効性の欠如 4 例 (3 例、1 例)、治験薬の著しい服薬不遵守 1 例 (1 例、0 例) 等であった。

有効性について、各評価時点における MADRS 合計スコアのベースライン (治療期開始時) からの変化量の推移は表 13 のとおりであった。

表 13 MADRS 合計スコアのベースライン (本剤投与開始前) からの変化量の推移 (有効性解析対象集団)

	ベースライン (投与開始前)	ベースラインからの変化量 (OC)				ベースラインからの 変化量 (LOCF)
		8 週後	16 週後	24 週後	52 週後	52 週後
全集団	20.1 ± 8.9 (247)	-3.4 ± 6.8 (226)	-4.0 ± 7.4 (193)	-5.0 ± 8.2 (167)	-7.3 ± 8.7 (138)	-4.6 ± 9.2 (247)
継続例	19.9 ± 8.8 (216)	-3.1 ± 6.5 (202)	-3.7 ± 7.2 (179)	-4.7 ± 8.0 (160)	-7.1 ± 8.7 (132)	-4.9 ± 9.0 (216)
新規例	22.2 ± 9.9 (31)	-5.8 ± 8.4 (24)	-7.4 ± 9.8 (14)	-11.6 ± 9.3 (7)	-11.2 ± 8.1 (6)	-2.8 ± 10.4 (31)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

OC: observed case、LOCF: last observation carried forward

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に認められた事象の発現状況は、表 14 のとおりであった。

表 14 すべての有害事象及びいずれかの集団で 5%以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	全集団	継続例	新規例
評価例数	247	216	31
すべての有害事象	231 (93.5)	201 (93.1)	30 (96.8)
重篤な有害事象	9 (3.6)	8 (3.7)	1 (3.2)
投与中止に至った有害事象	66 (26.7)	48 (22.2)	18 (58.1)
いずれかの群で 5%以上に認められた事象			
アカシジア	58 (23.5)	46 (21.3)	12 (38.7)
体重増加	82 (33.2)	78 (36.1)	4 (12.9)
上咽頭炎	52 (21.1)	47 (21.8)	5 (16.1)
傾眠	26 (10.5)	24 (11.1)	2 (6.5)
不眠症	24 (9.7)	22 (10.2)	2 (6.5)
頭痛	23 (9.3)	22 (10.2)	1 (3.2)
振戦	21 (8.5)	15 (6.9)	6 (19.4)
食欲亢進	18 (7.3)	17 (7.9)	1 (3.2)
錐体外路障害	16 (6.5)	12 (5.6)	4 (12.9)
倦怠感	15 (6.1)	13 (6.0)	2 (6.5)
大うつ病	14 (5.7)	10 (4.6)	4 (12.9)
便秘	14 (5.7)	11 (5.1)	3 (9.7)
下痢	12 (4.9)	12 (5.6)	0
悪心	12 (4.9)	12 (5.6)	0
高プロラクチン血症	11 (4.5)	11 (5.1)	0
ジスキネジア	11 (4.5)	7 (3.2)	4 (12.9)
浮動性めまい	11 (4.5)	9 (4.2)	2 (6.5)
ジストニア	8 (3.2)	5 (2.3)	3 (9.7)
口渇	8 (3.2)	6 (2.8)	2 (6.5)
疲労	6 (2.4)	4 (1.9)	2 (6.5)
運動緩慢	6 (2.4)	3 (1.4)	3 (9.7)
高血圧	6 (2.4)	4 (1.9)	2 (6.5)
動悸	5 (2.0)	2 (0.9)	3 (9.7)
パーキンソニズム	3 (1.2)	1 (0.5)	2 (6.5)

発現例数（発現割合（%））

死亡が継続例 1 例に認められ、死因は特定されなかったが、死亡は治験薬投与中止後に発現し治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、継続例に 7 例（十二指腸穿孔・敗血症性ショック・動脈閉塞性疾患、虫垂炎、HIV 感染、靱帯捻挫、結腸癌・リンパ節転移・肺の悪性新生物、ジスキネジア、うつ病各 1 例）、新規例に 1 例（大うつ病）で認められ、ジスキネジア及び大うつ病を除き治験薬との因果関係が否定された。投与中止に至った有害事象は、表 15 のとおりであった。

表 15 投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

新規例	アカシジア ^{a)} 4 例、倦怠感 ^{a)} 、錐体外路障害 ^{a)} 各 2 例、疲労 ^{a)} ・口渇 ^{a)} 、不眠症・ジスキネジア ^{a)} 、ジストニア ^{a)} ・パーキンソニズム ^{a)} 、疲労 ^{a)} ・注意力障害 ^{a)} ・食欲亢進 ^{a)} ・体重増加 ^{a)} 、大うつ病 ^{a)} ・アカシジア ^{a)} 、浮動性めまい ^{a)} ・アカシジア ^{a)} 、うつ病、高血圧 ^{a)} 、振戦 ^{a)} 、大うつ病各 1 例
継続例	体重増加 ^{a)} 、傾眠 ^{a)} 各 4 例、錐体外路障害 ^{a)} 、大うつ病、うつ病、不安 ^{a)} 、ジスキネジア ^{a)} 、倦怠感 ^{a)} 、アカシジア ^{a)} 各 2 例、大うつ病 ^{a)} 、食欲亢進 ^{a)} ・うつ病、ジスキネジア ^{a)} ・ジストニア ^{a)} 、倦怠感 ^{a)} ・食欲亢進 ^{a)} 、体重増加 ^{a)} ・不眠症 ^{a)} 、不安・食欲減退・睡眠障害、アカシジア ^{a)} ・錐体外路障害 ^{a)} 、羞明 ^{a)} ・振戦 ^{a)} 、体重増加 ^{a)} ・傾眠 ^{a)} ・異常感 ^{a)} 、不眠症 ^{a)} ・気力低下 ^{a)} 、十二指腸穿孔・動脈閉塞性疾患、運動緩慢 ^{a)} ・アカシジア ^{a)} 、口腔内不快感 ^{a)} 、概日リズム睡眠障害、下肢静止不能症候群 ^{a)} 、ジストニア ^{a)} 、心電図 QT 延長 ^{a)} 、頭痛 ^{a)} 、失神 ^{a)} 、頭部不快感 ^{a)} 、HIV 感染、結腸癌、貧血、不眠症 ^{a)} 、注意欠如・多動性障害、食欲亢進 ^{a)} 各 1 例

a) 治験薬との因果関係が否定できない事象

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の試験デザインの適切性について

7.R.1.1 二重盲検期の移行基準及び主要評価項目の評価期間について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（00058 試験）における二重盲検期への移行基準及び主要評価項目の評価期間（二重盲検期の期間）の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本邦のうつ病治療ガイドライン（うつ病治療ガイドライン第2版. 医学書院; 2017）で第一選択薬として推奨されている SSRI、SNRI 又はミルタザピンに反応が不十分な場合の増強療法として本剤を医療現場に提供することを目指して、海外第Ⅲ相試験①（227 試験）、海外第Ⅲ相試験②（228 試験）及び海外第Ⅲ相試験③（参考 CTD 5.3.5.1-05: 331-13-214 試験）と同様に、00058 試験に単盲検下で既承認の抗うつ剤とプラセボを投与する抗うつ剤治療期を設定し、これらの抗うつ剤に対して反応が不十分であった被験者を対象に二重盲検期で抗うつ剤に上乘せして本剤又はプラセボを投与する試験計画とした。
- 00058 試験において、抗うつ剤治療期はうつ病治療ガイドラインに基づき抗うつ剤の反応を評価する上で十分な期間と考えられた 8 週間を、00058 試験の主要評価項目の評価期間である二重盲検期は海外臨床試験と同様に 6 週間をそれぞれ設定した。
- 00058 試験の二重盲検期への移行基準は、海外臨床試験と同様としたが、本邦で抗うつ剤の増強療法として承認されているアリピプラゾールの国内第Ⅲ相試験（031-08-001 試験）も参考とした。031-08-001 試験結果から、抗うつ剤によって症状が改善したにもかかわらず、抗うつ剤治療期終了時の一過性の症状悪化により二重盲検期に移行した被験者が存在したと考えられたことから、抗うつ剤治療期の終了時のみならず、すべての期間にわたって明確な改善を示さないことを移行基準に含めることが適切と考え、00058 試験では計画当初から、227 試験及び 228 試験では試験途中から、抗うつ剤治療期を通し CGI-I スコアが 3（軽度改善）～7（重度悪化）であることを移行基準に設定した。また、抗うつ薬に反応不十分であることを評価するため、HAM-D17 項目合計スコアの減少率が 50% 未満かつ HAM-D17 項目合計スコアが 14 点以上であることを二重盲検期への移行基準として設定した。

機構は、以下のように考える。

00058 試験における二重盲検期への移行基準について、CGI-I により抗うつ剤治療期の全期間において抗うつ剤による改善が認められていないことを確認することで、本剤の投与対象として適切な集団が二重盲検期に組み入れられるという申請者の考えは、うつ病患者における症状の自然経過による変動を考慮すると、適切であったと判断する。また、HAM-D-17 項目合計スコアに関する基準についても大きな問題はない。

00058 試験の主要評価項目の評価期間である二重盲検期を 6 週間としたことは、海外臨床試験における本剤群とプラセボ群の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の経時的推移を踏まえると、妥当と判断する。

7.R.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（00058 試験）における本剤の用量について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（00058 試験）における本剤の用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MDD 患者を対象とした本剤の国内臨床試験はなかったものの、本薬の薬物動態に民族差は認められなかったこと等から、MDD 患者を対象とした海外臨床試験の結果を参考に 00058 試験の本剤の用量を検討することとした。海外第Ⅲ相試験②（228 試験）及び海外第Ⅲ相試験③（214 試験）では、2 mg/日のプラセボに対する優越性が検証され、安全性及び忍容性にも大きな問題がないことが確認されている。

また、米国添付文書における「大うつ病性障害の補助療法」に対する本剤の推奨用量は2 mg/日である。以上を踏まえ、日本人 MDD 患者においても、米国と同様、2 mg/日が最適な用量になる可能性が高いと考え、00058 試験における本剤の用量として、2 mg/日を設定した。

また、海外第Ⅲ相試験①（227 試験）では、主要評価項目である投与 6 週後の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、1 mg/日のプラセボに対する優越性は検証されなかったが、1 mg/日群は投与 1～6 週後のいずれの時点でもプラセボ群に比べて改善傾向であったことを踏まえ、日本人 MDD 患者に対する用量の妥当性も検討するため、00058 試験における本剤の用量として 1 mg/日も設定した。以上より、00058 試験は、1 mg/日群、2 mg/日群、及びプラセボ群の並行群間無作為化比較試験として実施した。

なお、227 試験では、3 mg/日の有効性も確認されているものの、FDA の審査報告書（https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/205422Orig1Orig2s000ClinPharmR.pdf（最終確認日 2023 年 10 月 11 日））では、227 試験と 228 試験の結果を統合した曝露-反応モデリングの結果、本剤の AUC 増加に伴う MADRS 反応率（MADRS 合計スコアが 50%以上減少した被験者の割合）の有意な増加は認められないとの結論が提示されており、3 mg/日は米国添付文書で最大用量としての記載はあるが推奨用量とはなっていない。また、海外臨床試験成績等から、本剤によるアカシジアの発現割合は用量依存的であることも明らかとなっている。以上を考慮して、00058 試験では 3 mg/日群は設定しなかった。

機構は、以下のように考える。

MDD 患者を対象とした本剤の第Ⅱ相試験は国内では実施されていなかった試験開始時の状況等を考慮すると、検証的試験として実施した 00058 試験において、日本人の推奨用量を検討することを目的として複数用量の本剤群を設定したことはやむを得なかった。また、海外臨床試験成績等に基づき、本剤の AUC 増加に伴う有効性の向上は認められていないこと、本剤の用量が高くなるとアカシジア等の有害事象の発現割合が増加することを踏まえ、00058 試験における本剤群の用量として 1 mg/日及び 2 mg/日を設定したことは理解可能である。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤のうつ病・うつ状態に対する有効性について、以下のように説明した。

日本人 MDD 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（00058 試験）における主要評価項目の結果、本剤 1 mg/日群、2 mg/日群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（表 10）。また、MADRS 合計スコアのベースライン（抗うつ剤治療期終了時）からの変化量の経時的推移は、表 16 のとおりであり、本剤投与開始 2 週以降のいずれの時期においてもプラセボ群と比較して改善する傾向が認められた。

表 16 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（00058 試験）における
二重盲検期各評価時点の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS、MMRM）

評価時点	投与群	MADRS 合計スコア ^{a)}	ベースラインからの 変化量 ^{b)}	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{c)}
ベースライン	プラセボ群	27.3 ± 6.2 (243)	—	—
	1 mg/日群	26.7 ± 6.4 (248)	—	—
	2 mg/日群	26.9 ± 6.9 (245)	—	—
1 週後	プラセボ群	25.4 ± 7.0 (243)	-1.9 ± 0.27	—
	1 mg/日群	24.4 ± 6.9 (248)	-2.4 ± 0.27	-0.4 [-1.2, 0.3]
	2 mg/日群	24.3 ± 7.3 (244)	-2.6 ± 0.27	-0.7 [-1.4, 0.1]
2 週後	プラセボ群	24.5 ± 7.7 (233)	-2.9 ± 0.35	—
	1 mg/日群	22.5 ± 7.7 (240)	-4.2 ± 0.35	-1.3 [-2.3, -0.4]
	2 mg/日群	22.4 ± 7.8 (238)	-4.4 ± 0.35	-1.5 [-2.5, -0.6]
3 週後	プラセボ群	23.0 ± 8.1 (237)	-4.3 ± 0.39	—
	1 mg/日群	20.9 ± 8.0 (237)	-5.9 ± 0.39	-1.6 [-2.7, -0.5]
	2 mg/日群	20.9 ± 8.2 (231)	-6.2 ± 0.39	-1.9 [-3.0, -0.8]
4 週後	プラセボ群	21.9 ± 8.5 (232)	-5.2 ± 0.41	—
	1 mg/日群	19.9 ± 8.4 (233)	-7.0 ± 0.41	-1.7 [-2.8, -0.6]
	2 mg/日群	19.8 ± 8.4 (226)	-7.3 ± 0.41	-2.0 [-3.2, -0.9]
5 週後	プラセボ群	21.3 ± 8.8 (231)	-5.9 ± 0.44	—
	1 mg/日群	19.3 ± 8.5 (233)	-7.6 ± 0.43	-1.7 [-2.9, -0.5]
	2 mg/日群	19.6 ± 8.7 (223)	-7.4 ± 0.44	-1.5 [-2.7, -0.3]
6 週後	プラセボ群	20.5 ± 9.2 (233)	-6.7 ± 0.47	—
	1 mg/日群	18.3 ± 8.8 (237)	-8.5 ± 0.47	-1.7 [-3.0, -0.4]
	2 mg/日群	18.8 ± 9.0 (218)	-8.2 ± 0.47	-1.4 [-2.7, -0.1]

a) 平均値±標準偏差（評価例数）、—：算出せず

b) 調整済み平均値±標準誤差

c) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用を要因、ベースラインの MADRS 合計スコア、ベースラインの MADRS 合計スコアと時点の交互作用を共変量として含む MMRM（相関構造：無構造）による解析

加えて、副次評価項目として設定された、二重盲検期終了時の MADRS 反応率（MADRS 合計スコアがベースライン（抗うつ剤治療期終了時）から 50%以上減少した被験者の割合）は、1 mg/日群で 25.4%（63/248 例）、2 mg/日群で 24.5%（60/245 例）、プラセボ群で 18.9%（46/243 例）であり、MADRS 寛解率（MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上減少し、かつ 10 点以下になった被験者の割合）は、1 mg/日群で 17.7%（44/248 例）、2 mg/日群で 17.6%（43/245 例）、プラセボ群で 13.6%（33/243 例）であった。

また、本剤は抗うつ剤と併用して投与されることから、併用抗うつ剤別での部分集団解析を行った。その結果は表 17 のとおりであり、症例数が少なく評価には限界はあるが、併用抗うつ剤の種類が本剤の有効性に影響を与える可能性は示唆されなかった。なお、2 mg/日群でのパロキセチン併用例並びに 1 mg/日群及び 2 mg/日群でのフルボキサミン併用例において本剤群の MADRS 変化量がプラセボ群より低値を示した理由は不明であるが、症例数が少なかったことによる偶発的な結果であると考え。また、ミルタザピン併用を可能としていた海外長期投与試験（CTD 5.3.5.2-03: 16160A 試験）において、MADRS 合計スコアのベースラインから 26 週後までの変化量（平均値±標準偏差）は、全集団 89 例で -16.2 ± 7.8、ミルタザピン併用例 9 例で -14.8 ± 7.6 であり、全体集団とミルタザピン併用例で大きな違いはなかった。

以上より、症例数が少なく評価には限界はあるが、併用する抗うつ剤（SSRI、SNRI、ミルタザピン）の種類によって、本剤の有効性が大きく異なる可能性は低いと考える。

00058 試験において、併用抗うつ剤以外の患者背景因子（年齢、性別、うつ病エピソードの数等）別の検討を行った結果、本剤の有効性に大きな影響を与える可能性は示唆されなかった。

表 17 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（00058 試験）における
併用抗うつ剤別での二重盲検終了時の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS、MMRM）

併用抗うつ剤	投与群	MADRS 合計スコア ^{a)} (ベースライン)	ベースラインから の変化量 ^{b)}	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{c)}
デュロキセチン	プラセボ群	27.6 ± 6.0 (39)	-7.4 ± 1.26	—
	1 mg/日群	26.6 ± 7.0 (44)	-9.1 ± 1.18	-1.6 [-5.0, 1.8]
	2 mg/日群	27.2 ± 6.3 (47)	-7.9 ± 1.15	-0.5 [-3.8, 2.9]
エシタロプラム	プラセボ群	26.7 ± 5.8 (69)	-7.4 ± 0.91	—
	1 mg/日群	27.4 ± 6.9 (81)	-8.1 ± 0.84	-0.7 [-3.2, 1.7]
	2 mg/日群	26.1 ± 6.7 (77)	-8.0 ± 0.89	-0.6 [-3.1, 1.9]
フルボキサミン	プラセボ群	26.8 ± 7.2 (10)	-10.0 ± 2.50	—
	1 mg/日群	26.9 ± 8.3 (9)	-8.6 ± 2.76	1.3 [-6.4, 9.0]
	2 mg/日群	29.1 ± 6.2 (9)	-3.1 ± 2.63	6.8 [-0.7, 14.4]
ミルナシبران	プラセボ群	28.8 ± 6.5 (8)	-2.2 ± 2.98	—
	1 mg/日群	28.6 ± 5.8 (5)	-5.7 ± 3.69	-3.5 [-13.4, 6.3]
	2 mg/日群	19.0 ± 3.4 (5)	-11.2 ± 4.62	-9.0 [-21.6, 3.6]
パロキセチン	プラセボ群	27.7 ± 5.1 (15)	-7.2 ± 1.74	—
	1 mg/日群	25.4 ± 6.5 (11)	-8.3 ± 2.03	-1.2 [-6.7, 4.3]
	2 mg/日群	26.6 ± 6.1 (12)	-6.7 ± 1.93	0.5 [-4.8, 5.8]
セルトラリン	プラセボ群	27.9 ± 6.4 (72)	-5.6 ± 0.76	—
	1 mg/日群	26.6 ± 6.1 (77)	-8.0 ± 0.74	-2.4 [-4.5, -0.3]
	2 mg/日群	26.2 ± 6.7 (77)	-8.5 ± 0.74	-2.9 [-5.0, -0.7]
ベンラファキシン	プラセボ群	26.6 ± 7.1 (30)	-7.3 ± 1.46	—
	1 mg/日群	24.5 ± 3.5 (21)	-10.0 ± 1.82	-2.7 [-7.2, 1.9]
	2 mg/日群	34.1 ± 6.0 (18)	-10.4 ± 2.13	-3.1 [-8.4, 2.2]

a) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）、—：算出せず

b) 調整済み平均値 ± 標準誤差

c) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用を要因、ベースラインの MADRS 合計スコア、ベースラインの MADRS 合計スコアと時点の交互作用を共変量として含む MMRM（相関構造：無構造）による解析

なお、00058 試験からの継続投与例を含め、本剤を 52 週間投与した 00059 試験において MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の経時的推移は、表 13 のとおりであり、本剤の長期併用により、有効性は維持されると考えた。

機構は、海外第Ⅲ相試験④（CTD 5.3.5.1-06:14570A 試験）では、主要評価項目及び副次評価項目で本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められていないが、その結果が、本剤の抗うつ剤の増強療法としての有効性を否定するものではないのかを説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

14570A 試験は、抗うつ剤治療期（8 週間又は 10 週間）と二重盲検期（24 週間）から構成され、二重盲検期において本剤 1~3 mg/日の可変用量（二重盲検期 6 週後以降は一定用量を維持）群とプラセボ群が設定され、主要評価項目は二重盲検期における完全寛解（二重盲検期の 8 週以上連続で、MADRS 合計スコアが 10 以下及び MADRS 合計スコアの無作為割付時からの低下が 50%以上と定義）した被験者の割合として計画、実施した。その結果、主要評価項目は、本剤群で 21.4%（95/444 例）、プラセボ群 24.9%（110/441 例）であり、統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 [95%信頼区間]：0.83 [0.60, 1.15]、 $p=0.2641$ 、無作為化時の MADRS 合計スコアを共変量、投与群、国及び割付基準⁸⁾を固定効果としたロジスティック回帰モデルによる解析）。また、副次評価項目の一つである FAS における二重盲検期開始から 6 週後の MADRS 合計スコアの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、本剤群で -6.3 ± 0.4 、プラセボ群で -5.9 ± 0.4 であり両群に差は認められなかった（群間差 [95%信頼区間]： $-0.4 [-1.2, 0.4]$ 、 $p=0.3259$ 、投与群、国、割付基準⁸⁾、時点、割付基準⁸⁾と時点の交互作用及び投与群

8) 被験者の二重盲検期への移行時点及び移行基準の違いを反映した因子

と時点の交互作用を固定効果、無作為化時の MADRS 合計スコア及び無作為化時の MADRS 合計スコアと時点の交互作用を共変量とした MMRM（相関構造：無構造）による解析）。

一方、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（00058 試験）と同様のデザインで実施した海外第Ⅲ相試験（227 試験、228 試験、214 試験、CTD 5.3.5.1-04: 331-12-282 試験）では、主要評価項目である二重盲検期（6 週間）終了時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、227 試験の 3 mg/日群、228 試験及び 214 試験の 2 mg/日群、並びに 282 試験では本剤可変用量（2 又は 3 mg/日）群でプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた。

14570A 試験とその他の臨床試験（00058 試験、227 試験、228 試験、214 試験、282 試験）では、二重盲検期の治験薬の投与期間及び有効性の評価時点（6 週間又は 24 週間）、主要評価項目（MADRS 合計スコアの変化量又は MADRS 合計スコアに基づく完全寛解した被験者の割合）に違いがあるものの、14570A 試験の副次評価項目の一つである二重盲検期開始から 6 週後の MADRS 合計スコアの変化量では本剤群とプラセボ群の間に差が認められていなかったことから、本剤の長期投与が 14570A 試験で有効性が示されなかった要因ではないと考えた。また、各試験間で組み入れられた患者背景等に大きな差異はなかったことから、14570A 試験において、本剤群とプラセボ群との間に有意な差が認められなかった理由は不明であった。しかしながら、1983 年から 2008 年までに FDA に抗うつ剤として申請された品目の開発期間中に実施された 81 の無作為化二重盲検試験のうち、有効性が確認された試験は 43 の試験（53%）であったと報告されていること（J Clin Psychiatry 2011; 72: 464-72）等から、一般的に抗うつ剤の臨床試験ではプラセボに対する優越性を示すことが容易ではないと考える。このことを考慮すると、複数の臨床試験より本剤のプラセボに対する有効性が確認されている状況において、14570A 試験結果のみから本剤の抗うつ効果の増強作用が否定されるものではないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（00058 試験）において、主要評価項目である二重盲検期（6 週間）終了時の MADRS 合計スコアのベースライン（抗うつ剤治療期終了時）からの変化量について、プラセボに対する本剤の優越性が検証され、副次評価項目とされた二重盲検期の MADRS 反応率及び MADRS 寛解率等についていずれの本剤群でもプラセボ群を上回る改善傾向が示された。また、00058 試験等において、併用した抗うつ剤（強い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤として知られるパロキセチンを含む）の種類によって本剤の有効性が異なる傾向は示唆されなかった。さらに、国内長期投与試験（00059 試験）において本剤の投与中は有効性が一定程度維持される傾向が示された。

一方、国内外の臨床試験の中で唯一本剤投与 24 週間後の有効性をプラセボと比較した海外臨床試験（14570A 試験）では、プラセボに対する本剤の有効性を検証することができなかった。14570A 試験における副次評価項目の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の経時的推移をみると、6 週時点でも本剤群とプラセボ群との間に明確な差が認められていないことから、本剤の投与期間が長期であることが、当該試験で本剤の有効性が確認できなかった要因ではなく、本剤の有効性が示されなかった理由は申請者の考察からは明らかになっていない。しかしながら、00058 試験及び複数の海外第Ⅲ相試験（227 試験、228 試験、214 試験及び 282 試験）において、プラセボに対する本剤の優越性が検証されていること等も踏まえると、14570A 試験結果のみにより、本剤の有効性は否定されるものではないものと判断する。

以上より、国内臨床試験（00058 試験及び 00059 試験）から、うつ病・うつ状態の日本人患者に対する抗うつ剤併用時の本剤の有効性は示されたと判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された試験成績に基づく、以下の 7.R.3.1～7.R.3.6 項における検討により、本剤の使用にあたっては、アカシジアを含む錐体外路症状、体重増加、自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象については注意を要するが、これらの事象も含めて適切な注意喚起の下で使用されることで、うつ病・うつ状態の日本人患者における本剤の安全性は、認められた有効性（7.R.2 参照）を考慮すると、許容可能と判断する。

7.R.3.1 MDD 患者への本剤使用時の安全性プロファイルについて

機構は、MDD 患者に本剤を使用したときの安全性プロファイルについて、統合失調症患者における本剤の安全性プロファイルとの異同も含め、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MDD 及び統合失調症患者を対象とし、本剤又はプラセボを 6 週間投与した国内臨床試験（00058 試験、初回申請時 CTD 5.3.5.1-01: 331-10-002 試験）における主な有害事象の発現割合は、表 18 のとおりであり、すべての有害事象の発現割合は疾患によって大きな差異は認められず、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれも統合失調症患者と比べて MDD 患者で低い傾向だった。MDD 患者を対象とした 00058 試験のいずれかの群で 2%以上に発現した事象のうち、統合失調症患者と比較して MDD 患者で 5%以上発現割合が高かった事象はアカシジア及び体重増加のみであり、MDD 患者への投与に際して新たに注意喚起を必要とする事象はなかった。

表 18 MDD 及び統合失調症患者を対象とした国内臨床試験における主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	MDD 患者対象試験 (00058 試験)			統合失調症患者対象試験 (初回申請時 CTD 5.3.5.1-01: 331-10-002 試験)			
	プラセボ群	本剤		プラセボ群	本剤		
		1 mg/日群	2 mg/日群		1 mg/日群	2 mg/日群	4 mg/日群
投与期間	6 週間						
評価例数	244	250	246	116	115	114	113
すべての有害事象	144 (59.0)	155 (62.0)	182 (74.0)	89 (76.7)	81 (70.4)	79 (69.3)	74 (65.5)
重篤な有害事象	2 (0.8)	3 (1.2)	3 (1.2)	5 (4.3)	8 (7.0)	5 (4.4)	5 (4.4)
投与中止に至った有害事象	3 (1.2)	2 (0.8)	18 (7.3)	20 (17.2)	19 (16.5)	12 (10.5)	17 (15.0)
00058 試験のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象							
アカシジア	3 (1.2)	15 (6.0)	60 (24.4)	8 (6.9)	2 (1.7)	4 (3.5)	6 (5.3)
体重増加	6 (2.5)	18 (7.2)	19 (7.7)	0	0	1 (0.9)	0
上咽頭炎	24 (9.8)	20 (8.0)	16 (6.5)	11 (9.5)	12 (10.4)	8 (7.0)	10 (8.8)
血中プロラクチン増加	6 (2.5)	6 (2.4)	15 (6.1)	3 (2.6)	1 (0.9)	3 (2.6)	7 (6.2)
高プロラクチン血症	3 (1.2)	3 (1.2)	13 (5.3)	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
振戦	9 (3.7)	16 (6.4)	12 (4.9)	3 (2.6)	3 (2.6)	3 (2.6)	1 (0.9)
不眠症	8 (3.3)	9 (3.6)	12 (4.9)	3 (2.6)	3 (2.6)	1 (0.9)	3 (2.7)
錐体外路障害	2 (0.8)	1 (0.4)	11 (4.5)	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.8)	4 (3.5)
便秘	5 (2.0)	5 (2.0)	9 (3.7)	9 (7.8)	8 (7.0)	8 (7.0)	7 (6.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.0)	2 (0.8)	9 (3.7)	2 (1.7)	3 (2.6)	2 (1.8)	2 (1.8)
肝機能異常	6 (2.5)	3 (1.2)	8 (3.3)	2 (1.7)	0	1 (0.9)	0
傾眠	6 (2.5)	3 (1.2)	8 (3.3)	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (2.6)	0
悪心	6 (2.5)	1 (0.4)	8 (3.3)	2 (1.7)	4 (3.5)	6 (5.3)	3 (2.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.6)	8 (3.2)	7 (2.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)
下痢	7 (2.9)	6 (2.4)	7 (2.8)	2 (1.7)	4 (3.5)	3 (2.6)	6 (5.3)
倦怠感	2 (0.8)	1 (0.4)	7 (2.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.8)
高血圧	0	8 (3.2)	6 (2.4)	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
血中インスリン増加	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (2.4)	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	0
食欲亢進	1 (0.4)	3 (1.2)	6 (2.4)	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.4)	2 (0.8)	6 (2.4)	0	1 (0.9)	3 (2.6)	1 (0.9)
浮動性めまい	6 (2.5)	4 (1.6)	5 (2.0)	1 (0.9)	0	5 (4.4)	3 (2.7)
筋固縮	1 (0.4)	3 (1.2)	5 (2.0)	0	2 (1.7)	0	0
背部痛	4 (1.6)	2 (0.8)	5 (2.0)	1 (0.9)	3 (2.6)	2 (1.8)	3 (2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.2)	6 (2.4)	4 (1.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
頭痛	11 (4.5)	6 (2.4)	3 (1.2)	5 (4.3)	8 (7.0)	9 (7.9)	3 (2.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.2)	6 (2.4)	3 (1.2)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
発熱	6 (2.5)	7 (2.8)	1 (0.4)	3 (2.6)	2 (1.7)	2 (1.8)	3 (2.7)

発現例数（発現割合（%））

長期投与時の安全性について、MDD 患者及び統合失調症患者を対象とした国内長期投与試験（00059 試験、初回申請時 CTD 5.3.5.2-01: 331-10-003 試験）における本剤のすべての有害事象の発現割合はそれぞれ 93.5%（231/247 例）及び 83.6%（235/281 例）、重篤な有害事象の発現割合は 3.6%（9/247 例）及び 13.2%（37/281 例）、並びに投与中止に至った有害事象の発現割合は 26.7%（66/247 例）及び 15.3%（43/281 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、統合失調症患者と比べて MDD 患者で高い傾向が認められたが、統合失調症患者を対象とした長期投与試験は本剤の減量が可能な設定であり、統合失調症患者における投与中止又は減量に至った有害事象の発現割合（35.2%）と比較した場合には MDD 患者における投与中止に至った有害事象の発現割合は低い傾向であると考えた。MDD 患者の本剤群で 10%以上に発現した有害事象のうち、統合失調症患者と比較して MDD 患者で 5%以上発現割合が高かった事象は、体重増加及びアカシジアであった。

なお、高齢者（65 歳以上）における安全性について、投与期間が異なることから評価には限界があるが、00059 試験における有害事象の発現割合は、00058 試験からの継続例（非高齢者）で 93.1%（201/216

例)、新規例(高齢者)で96.8%(30/31例)であり、発現割合に差異は認められなかった。00059試験での重篤な有害事象(死亡を含む)の発現割合は非高齢者で3.7%(8/216例)、高齢者で3.2%(1/31例)であった一方、本剤の投与中止に至った有害事象の発現割合は非高齢者で22.2%(48/216例)、高齢者で58.1%(18/31例)と高齢者で高い傾向が認められたが、高齢者ではアカシジアの発現が多かったためと考えられた(表19)。

以上を踏まえると、MDD患者と統合失調症患者で認められた有害事象の発現割合に違いはあるものの、認められた事象の種類に大きな差異はないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における有害事象の発現状況及び本薬の薬理作用等を踏まえ、本剤投与時のアカシジアを含む錐体外路症状関連の有害事象、体重増加、痙攣及び過鎮静関連の有害事象、自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象、併用抗うつ剤別の安全性については、7.R.3.2項以降で詳細に検討する(7.R.3.2~7.R.3.6参照)。上記の事象等を除く本剤投与時の有害事象について、臨床試験における発現割合や重症度等を踏まえると、本剤の臨床使用において大きな問題となる懸念は示されていないと判断する。

7.R.3.2 錐体外路症状について

機構は、抗精神病薬で発現することが知られている錐体外路症状について、本剤投与時の発現状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(00058試験)及び国内長期投与試験(00059試験)における錐体外路症状関連の有害事象⁹⁾の発現割合は、表19のとおりであり、00058試験ではプラセボ群と比較して本剤群で用量依存的に錐体外路症状関連の有害事象の発現割合が多く認められたが、ほとんどが軽度又は中等度の事象であった。

表19 錐体外路症状関連の有害事象(00058試験及び00059試験、安全性解析対象集団)

	00058 試験			00059 試験		
	プラセボ群	1 mg/日群	2 mg/日群	2 mg/日群		
				全集団	継続例	新規例
評価例数	244	250	246	247	216	31
錐体外路症状関連の有害事象	18 (7.4)	37 (14.8)	90 (36.6)	98 (39.7)	76 (35.2)	22 (71.0)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.4)	12 (4.9)	27 (10.9)	15 (6.9)	12 (38.7)
いずれかの群で2%以上に認められた有害事象						
アカシジア	3 (1.2)	15 (6.0)	60 (24.4)	58 (23.5)	46 (21.3)	12 (38.7)
振戦	9 (3.7)	16 (6.4)	12 (4.9)	21 (8.5)	15 (6.9)	6 (19.4)
錐体外路障害	2 (0.8)	1 (0.4)	11 (4.5)	16 (6.5)	12 (5.6)	4 (12.9)
ジスキネジア	0	3 (1.2)	3 (1.2)	11 (4.5)	7 (3.2)	4 (12.9)
パーキンソニズム	0	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.2)	1 (0.5)	2 (6.5)
流涎過多	1 (0.4)	2 (0.8)	6 (2.4)	5 (2.0)	4 (1.9)	1 (3.2)
筋固縮	1 (0.4)	3 (1.2)	5 (2.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0
ジストニア	1 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.4)	8 (3.2)	5 (2.3)	3 (9.7)
運動緩慢	0	2 (0.8)	3 (1.2)	6 (2.4)	3 (1.4)	3 (9.7)
歩行障害	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (3.2)

発現例数(発現割合(%))

9) MedDRA SMQ「錐体外路症候群」(狭域又は広域)に含まれる事象、及び以下の事象

不器用、ファンブル、項部硬直、ミオトニー、固定姿勢保持困難、本態性振戦、企図振戦、ミオクローヌス、構語障害、構音障害、舌の麻痺、注視麻痺、眉間反射異常、下肢静止不能症候群、筋拘縮、周期性四肢運動障害、瞬目過多、流涎過多、ハンチントン病、唾液変性、頭部動揺

重篤な有害事象について、00058 試験において認められなかったものの、00059 試験において重篤なジスキネジアが 1 例認められ、治験薬との因果関係がありと判断されたが、重症度は中等度で本剤投与中止後に回復した。なお、海外臨床試験併合解析¹⁰⁾においては、重篤な有害事象は認められなかったものの、海外長期試験統合解析¹¹⁾において重篤な錐体外路障害 1 例が認められ、治験薬との因果関係は関連ありと判断されたが、本剤投与の中止により回復した。

錐体外路症状に対して併用可能としていた抗コリン性パーキンソン病治療薬を使用した被験者の割合は、00058 試験においては 1 mg/日群で 4.4% (11/250 例)、2 mg/日群で 19.9% (49/246 例)、プラセボ群で 1.2% (3/244 例) であり、00059 試験においては全体で 21.9% (54/247 例)、うち新規例 (65 歳以上の高齢者) で 19.4% (6/31 例) であった。なお、抗コリン性パーキンソン病治療薬の併用後に発現した錐体外路症状関連の有害事象 (悪化を含む) の本剤全体での発現割合は、00058 試験で 13.3% (8/60 例)、00059 試験で 25.9% (14/45 例) であった。

最も発現割合が高かったアカシジアについて、00058 試験の本剤各用量群でプラセボ群と比較して高く、1 mg/日群と 2 mg/日群を比較すると、2 mg/日群の方が高い傾向が認められた (表 19)。本剤各用量群で発現したアカシジアのほとんどは軽度又は中等度であり、重篤と判断されたものはなく、投与中止に至った 6 例 (2.4%) はいずれも 2 mg/日群であり、投与中止後に回復又は軽快が確認された。00059 試験の全体では、アカシジアの発現割合は 23.5% (58/247 例) であり、そのうち継続例 (非高齢者) では 4 例、新規例 (高齢者) では 6 例が投与中止に至った。なお、継続例 (非高齢者) 4 例のうち、3 例が投与中止により回復又は軽快、1 例が未回復であった。新規例 (高齢者) でアカシジアにより投与中止に至った 6 例のうち、投与中止後に 5 例は回復、1 例は未回復であり、多くは回復が確認された。また、アカシジアは 00058 試験においては投与 14 日目前までに全発現例数の半数以上は発現しており、投与初期での発現が多く投与期間に伴って発現割合が高くなることはなかった。投与中止に至ったアカシジアの多くの症例では投与中止により回復が確認されたことから、アカシジアの発現に注意し、発現後に適切な処置をすることでその症状を軽減できると考える。

国内外の製造販売後¹²⁾に報告された錐体外路系症状に関する事象の副作用報告は、アカシジア 1088 件 (うち重篤 44 件)、振戦 453 件 (うち重篤 27 件)、遅発性ジスキネジア 355 件 (うち重篤 108 件)、ジスキネジア 206 件 (うち重篤 11 件)、錐体外路障害 195 件 (うち重篤 27 件)、ジストニア 108 件 (うち重篤 36 件) 等であった。

以上より、国内臨床試験成績等を踏まえると、本剤投与によりアカシジアを含めた錐体外路系症状関連の有害事象は認められるものの、重篤と判断されたものはなく、投与中止に至った症例も多くは回復しており、忍容可能であると考え。ただし、1 mg/日と比較して 2 mg/日で事象が多く認められる傾向があること等を考慮し、MDD 患者では、2 mg 投与時にはアカシジア等の本剤の作用機序に基づく副作用の発現が増加するおそれがあることから、2 mg 投与時は定期的に患者の症状を観察し、副作用が認められた場合にはリスク・ベネフィットを考慮して減量又は中止等の適切な処置を行う旨、添付文書にて注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。

10) 参考 CTD 5.3.5.1-07: 331-08-211 試験、参考 CTD 5.3.5.2-08: 331-09-222 試験、参考 CTD 5.3.5.1-02: 331-10-227 試験、参考 CTD 5.3.5.1-03: 331-10-228 試験、参考 CTD 5.3.5.1-04: 331-12-282 試験、参考 5.3.5.1-05: 331-13-214 試験

11) 参考 CTD 5.3.5.2-04: 331-08-212 試験、参考 CTD 5.3.5.2-02: 331-10-238 試験

12) 第 ■ 回定期的安全性最新報告 (2015 年 7 月 10 日～20■年 ■ 月 ■ 日。このうち 20■年 ■ 月 ■ 日～20■年 ■ 月 ■ 日の推定投与人数: 343987.05 人年。2022 年 7 月 22 日にデータを抽出し集計。)

00058 試験においてプラセボ群と比較して本剤群で高い割合で認められたアカシジアを含む錐体外路症状について、致死的な転帰に至る事象ではないものの、患者の QOL には大きな影響を及ぼす事象であり、本剤投与時にはその発現に注意を要するものと判断する。また、00058 試験においてアカシジアを含む錐体外路症状関連の有害事象は、本剤 1 mg/日群と比較して 2 mg/日群で高い割合で認められたこと等も踏まえ、当該有害事象を含む本剤の安全性と有効性のバランスを考慮した本剤の用法・用量については、7.R.6 項で引き続き検討する。

7.R.3.3 体重増加について

機構は、抗精神病薬で発現することが知られている体重増加について、本剤投与時の発現状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（00058 試験）における体重増加関連の有害事象¹³⁾については、プラセボ群 2.5%（6/244 例）、1 mg/日群 7.2%（18/250 例）、2 mg/日群 8.1%（20/246 例）に認められ、報告された主な事象は体重増加（プラセボ群 6 例、1 mg/日群 18 例、2 mg/日群 19 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向を示したが、重篤及び高度と判定された事象はなかった。国内長期投与試験（00059 試験）における体重増加関連の有害事象については、33.6%（83/247 例）に認められ、報告された主な事象は体重増加（82 例）であり、投与中止に至った事象は体重増加（7 例）であったが、投与中止に至った症例は限られており、重篤及び高度と判定されたものはなかった。なお、本剤の統合失調症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（331-10-002 試験）及び国内長期投与試験（331-10-003 試験）と比較したところ、体重増加関連の有害事象の発現割合は、統合失調症患者と比べて MDD 患者で高い傾向が認められたものの、発現した事象の種類、重症度、転帰等は疾患による大きな違いはなかった。

00058 試験では、二重盲検期終了時又は最終評価時の体重について、ベースラインからの変化量、及びベースラインから 7%以上の増加が認められた被験者の割合は、表 20 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤各用量群で高い傾向を認めた。00059 試験では、体重の最終評価時のベースラインからの変化量(平均値)は 3.27 kg、ベースラインから 7%以上の増加が認められた被験者の割合は 44.5%（110/247 例）であった。また、00058 試験及び 00059 試験と統合失調症患者を対象とした 331-10-002 試験及び 331-10-003 試験を比較したところ、体重の増加量は MDD 患者で大きく、7%以上の増加が認められた被験者の割合も MDD 患者で高い傾向を認めた。

表 20 MDD 及び統合失調症患者を対象とした国内臨床試験における体重変動（安全性解析対象集団）

	MDD ^{a)}			統合失調症 ^{b)}			
	プラセボ群	1 mg/日群	2 mg/日群	プラセボ群	1 mg/日群	2 mg/日群	4 mg/日群
評価例数	244	250	246	116	115	114	113
投与開始前 ^{c)} 体重 ^{d)}	64.22 ± 14.83	64.31 ± 14.58	66.19 ± 14.66	60.8 ± 12.3	60.4 ± 13.0	61.8 ± 13.4	64.1 ± 14.2
最終評価時 ^{e)} の変化量 ^{d)}	0.35 ± 1.45	2.01 ± 1.93	2.17 ± 2.14	-1.2 ± 2.1	-0.7 ± 2.2	0.0 ± 2.1	-0.5 ± 2.2
7%以上の増加を示した被験者の割合 ^{f)}	0.8 (2)	9.2 (23)	12.2 (30)	0.9 (1)	4.3 (5)	5.3 (6)	2.7 (3)

a) 00058 試験、b) 331-10-002 試験、c) MDD では二重盲検期開始前の直近の値。統合失調症では治験薬投与開始前の直近の値。

d) 平均値 ± 標準偏差 (kg)、e) MDD では二重盲検期終了時又は最終評価時の値。統合失調症では治験実施計画書で規定した来院時の最後の値。

f) 発現割合 (%) (発現例数)

13) MedDRA PT で次に該当する事象：ボディ・マス・インデックス増加、肥満、過体重、体重増加、体重変動、ウエスト周囲径増加、異常体重増加、ボディ・マス・インデックス異常

以上より、00058 試験及び 00059 試験ともに体重増加関連の有害事象は発現していたものの、重症度が高度の被験者はおらず、投与中止に至った被験者も限定的だった。国内外の臨床試験成績から、本剤を長期投与された患者では体重関連の有害事象の発現割合が高く、7%以上の増加が認められていた患者が多かったが、本剤投与により MDD の症状の 1 つである食欲減退が改善した結果として体重が増加した被験者が存在する可能性も考えられること等を踏まえると、MDD 患者への本剤投与にあたって、体重増加が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

統合失調症患者と比較して、MDD 患者では体重増加の発現割合が高いものの、体重の変動に関連する患者背景の違いが影響した可能性もあると判断できる。また、MDD 患者への投与時に重篤又は高度と判断された症例は認められず、本剤による体重増加そのものが、うつ病・うつ状態の患者において大きな問題となる事象とまではいえない。しかしながら、本剤使用時には、体重の推移を観察し、体重増加が認められた際には、その原因を十分に精査し、適切な対応を行うことが重要である。

7.R.3.4 痙攣及び過鎮静関連の有害事象について

申請者は、痙攣及び過鎮静関連の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

痙攣関連の有害事象¹⁴⁾について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（00058 試験）では、2 mg/日群の 1 例で重篤なてんかんが発現したが、治験薬最終投与日より後に発現しており、治験薬との関連性はなしと判断された。国内長期投与試験（00059 試験）では発現がなかった。また、海外試験統合解析においては 1~3 mg/日群の 1 例に重篤なてんかんが発現したが、治験薬最終投与日より後に発現しており、治験薬との関連性はなしと判断された。海外長期試験統合解析では、重篤な痙攣発作 1 例が認められた。331-08-212 試験に参加していた 30 代白人男性が非盲検下で fluoxetine 40 mg 及び本剤 0.5 mg を投与されていたが、本剤投与 101 日目に 6 秒間意識を失い椅子から転落し、その後は意識を回復したが混乱し 2 分間人を認識できない状況であった。その後も短時間発話困難が認められたが回復し、その他の神経症状は認めなかった。痙攣発作のため同日入院した。

国内外の製造販売後情報¹²⁾の副作用報告においても、痙攣発作 80 件（うち重篤 73 件）、てんかん 10 件（うち重篤 10 件）等が認められている。

00058 試験及び 00059 試験における過鎮静関連の有害事象¹⁵⁾は表 21 のとおりであった。重篤な有害事象はなく、投与中止に至った有害事象は 00058 試験では 2 mg/日群の 3 例に倦怠感が発現し、そのうち 2 例の重症度は高度であった。00059 試験では倦怠感、傾眠（各 5 例）、及び疲労（2 例）であり、転帰は倦怠感の 1 例が未回復、疲労の 1 例が回復したが後遺症ありであったことを除き、その他の事象では回復が確認された。なお、海外臨床試験での重篤例は、海外試験統合解析及び長期試験統合解析において認められなかった。

14) MedDRA SMQ 「痙攣」（狭域又は広域）に含まれる事象

15) MedDRA PT で次に該当する事象：疲労、過眠症、倦怠感、鎮静、傾眠、鎮静合併症

表 21 過鎮静関連の有害事象 (00058 試験及び 00059 試験、安全性解析対象集団)

	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (00058 試験)			国内長期投与試験 (00059 試験)
	プラセボ群	1 mg/日群	2 mg/日群	
評価例数	244	250	246	247
過鎮静関連の有害事象	8 (3.3)	5 (2.0)	15 (6.1)	45 (18.2)
重篤な有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	3 (1.2)	12 (4.9)
いずれかの群で認められた有害事象				
傾眠	6 (2.5)	3 (1.2)	8 (3.3)	26 (10.5)
倦怠感	2 (0.8)	1 (0.4)	7 (2.8)	15 (6.1)
疲労	0	2 (0.8)	1 (0.4)	6 (2.4)
過眠症	0	0	0	1 (0.4)

発現例数 (発現割合 (%))

国内外の製造販売後情報¹²⁾の副作用報告においても、傾眠 346 件 (うち重篤 7 件)、疲労 236 件 (うち重篤 11 件)、倦怠感 174 件 (うち重篤 12 件) 等が認められている。

以上に加えて、本剤により痙攣閾値が低下する可能性、及び本剤使用中の過鎮静の恐れを考慮して、自動車運転等の危険を伴う機械の操作に従事させない旨を添付文書にて既に注意喚起していることを踏まえると、MDD 患者において痙攣及び過鎮静関連の有害事象が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、痙攣及び過鎮静関連の有害事象について、提出された臨床試験成績等を踏まえると、既承認効能・効果と同様の注意喚起を行うことは適切であり、当該注意喚起の下で本剤が使用されることで、うつ病・うつ状態の患者において痙攣及び過鎮静関連の有害事象が臨床上の大きな問題となる可能性は低いと判断する。

7.R.3.5 自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

機構は、うつ病患者では自殺リスクが懸念されること、抗精神病薬を含むうつ病治療薬において自殺リスクが増加する報告も認められることを踏まえて、本剤による自殺関連の有害事象¹⁶⁾について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (00058 試験) では、自殺関連の有害事象はプラセボ群及び 2 mg/日群で認められず、1 mg/日群で 0.8% (2/250 例、企図的過量投与及び故意の自傷行為各 1 例) に認められた。いずれの事象も投与終了後に発現し、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復だが、企図的過量投与 1 例は重篤な事象と判断された。00058 試験において C-SSRS の評価でベースライン時に自殺念慮を認めた被験者の割合は、プラセボ群で 13.9% (34/244 例)、1 mg/日群で 14.8% (37/250 例) 及び 2 mg/日群で 15.0% (37/246 例) であり、ベースライン時に自殺念慮を認めず、二重盲検期中に新たに自殺念慮を認めた被験者の割合は、プラセボ群で 6.1% (15/244 例)、1 mg/日群で 3.2% (8/250 例) 及び 2 mg/日群で 6.1% (15/246 例) であった。また、C-SSRS の評価で自殺行動をベースライン時に認めた被験者はいなかったが、二重盲検期中に認めた症例は 2 mg/日群で 1 例であった。なお、当該症例は後観察期に自殺行動を認めたため、当該事象は有害事象とはされなかった。

国内長期投与試験 (00059 試験) では自殺関連の有害事象は認められず、C-SSRS の評価で自殺行動もベースライン時及び投与期間中には認められなかった。C-SSRS の評価で自殺念慮をベースライン時に

16) MedDRA SMQ 「自殺/自傷」 (狭域) に含まれる PT

認められた被験者の割合は 10.5% (26/247 例) で、ベースライン時に認めず、その後認められた被験者の割合は 9.7% (24/247 例) であった。

統合失調症患者と MDD 患者では、自殺関連の有害事象の発現割合及び C-SSRS の評価で「自殺行動」又は「自殺念慮」をベースライン時に認めず投与後に新たに認められた被験者の割合について、異なる傾向は認められなかった。また、本剤投与時の自殺関連の有害事象の発現割合は、他の抗うつ剤の国内臨床試験等での自殺関連の有害事象の発現割合と異なる傾向は認められなかった。

国内外の製造販売後情報¹²⁾の副作用報告において、自殺関連の事象は 387 例 (うち重篤 355 例) に認められ、主な事象は自殺念慮 217 例 (うち重篤 207 例)、自殺既遂 47 例 (うち重篤 47 例)、自殺企図 46 例 (うち重篤 46 例)、自殺行動 29 例 (うち重篤 29 例) であった。

以上より、国内の臨床試験成績等から、自殺関連の有害事象が発現する可能性は低く、本剤投与により自殺が発現が明確に高まる可能性は低いと考える。ただし、うつ病患者では自殺に関して注意が必要であることから、他の抗うつ剤と同様に添付文書にて注意喚起を行うこととする。

機構は、非定型抗精神病薬による敵意・攻撃性の増加が懸念されていることを踏まえて、本剤による敵意・攻撃性関連の有害事象¹⁷⁾について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

00058 試験及び 00059 試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は表 22 のとおりであった。重篤例は認めず、投与中止例は 00058 試験の躁病 2 例で、いずれも回復した。

表 22 敵意・攻撃性関連の有害事象 (00058 試験及び 00059 試験、安全性解析対象集団)

	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (00058 試験)			国内長期投与試験 (00059 試験)
	プラセボ群	1 mg/日群	2 mg/日群	
評価例数	244	250	246	247
敵意・攻撃性関連の有害事象	1 (0.4)	4 (1.6)	2 (0.8)	1 (0.4)
重篤な有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
いずれかの群で認められた有害事象				
軽躁	0	1 (0.4)	0	0
易刺激性	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0
躁病	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
感情不安定	0	0	0	1 (0.4)

発現例数 (発現割合 (%))

海外の製造販売後情報¹⁸⁾の副作用報告において、敵意・攻撃性関連の有害事象は MDD 患者においては 472 例 (うち重篤 52 例) が認められ、主な有害事象は激越 211 例 (うち重篤 3 例)、躁病 165 例 (うち重篤 11 例)、易刺激性 52 例 (うち重篤 4 例) であった。

以上より、臨床試験成績等から本剤により敵意・攻撃性の発現が明確に高まる傾向は認められなく、敵意・攻撃性についても自殺と同様にうつ病患者において注意が必要であることから、他の抗うつ剤と同様に添付文書にて注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。

17) MedDRA SMQ 「敵意／攻撃性」 (広域) に含まれる PT

18) 2022 年 7 月 9 日までの海外製造販売後安全性情報 (推定曝露患者数 892.0/千人年)。うち MDD の有害事象総数は 5398 例であった。

提出された臨床試験成績等を踏まえると、うつ病・うつ状態の患者に対する本剤の投与によって、自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現が明確に高まる可能性は低いと判断する。したがって、他の抗うつ剤と同様の注意喚起を行うことは適切と判断する。

7.R.3.6 併用する抗うつ剤の種類が本剤の安全性に及ぼす影響について

機構は、併用抗うつ剤（SSRI、SNRI 及びミルタザピン）の種類が本剤の安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内臨床試験（00058 試験及び 00059 試験）における併用抗うつ剤の種類別での有害事象の発現状況は、表 23 のとおりであり、症例数は限られるものの、すべての有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、強い CYP2D6 阻害作用を有する抗うつ剤（パロキセチン）を含め併用抗うつ剤の種類により大きな差異は認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、症例数は限られるものの、ミルタザピンで高い傾向であったが、高血圧 1 例以外は他の抗うつ剤（SSRI 又は SNRI）でも認められた事象であり、高度な事象及び重篤な有害事象の発現も認められなかった。

以上より、併用抗うつ剤の種類により安全性が大きく異なることはないと考えます。

表 23 併用抗うつ剤の種類別での有害事象の発現状況

	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（00058 試験）						国内長期投与試験（00059 試験）	
	プラセボ群		1 mg/日群		2 mg/日群		2 mg/日群	
	評価例数	発現割合	評価例数	発現割合	評価例数	発現割合	評価例数	発現割合
すべての有害事象	244	144 (59.0)	250	155 (62.0)	246	182 (74.0)	247	231 (93.5)
デュロキセチン	39	22 (56.4)	46	31 (67.4)	47	36 (76.6)	38	33 (86.8)
エスシタロプラム	69	35 (50.7)	81	48 (59.3)	77	59 (76.6)	67	62 (92.5)
フルボキサミン	10	7 (70.0)	9	5 (55.6)	10	9 (90.0)	9	9 (100.0)
ミルナシブラン	8	8 (100.0)	5	2 (40.0)	5	3 (60.0)	8	8 (100.0)
ミルタザピン	—	—	—	—	—	—	7	7 (100.0)
パロキセチン	16	9 (56.3)	11	9 (81.8)	12	10 (83.3)	17	16 (94.1)
セルトラリン	72	45 (62.5)	77	48 (62.3)	77	51 (66.2)	78	74 (94.9)
ベンラファキシン	30	18 (60.0)	21	12 (57.1)	18	14 (77.8)	23	22 (95.7)
重篤な有害事象	244	2 (0.8)	250	3 (1.2)	246	3 (1.2)	247	9 (3.6)
デュロキセチン	39	0	46	1 (2.2)	47	0	38	1 (2.6)
エスシタロプラム	69	1 (1.4)	81	2 (2.5)	77	1 (1.3)	67	3 (4.5)
フルボキサミン	10	0	9	0	10	0	9	0
ミルナシブラン	8	0	5	0	5	0	8	0
ミルタザピン	—	—	—	—	—	—	7	0
パロキセチン	16	0	11	0	12	0	17	0
セルトラリン	72	1 (1.4)	77	0	77	2 (2.6)	78	4 (5.1)
ベンラファキシン	30	0	21	0	18	0	23	1 (4.3)
投与中止に至った有害事象	244	3 (1.2)	250	2 (0.8)	246	18 (7.3)	247	66 (26.7)
デュロキセチン	39	0	46	0	47	2 (4.3)	38	11 (28.9)
エスシタロプラム	69	1 (1.4)	81	0	77	11 (14.3)	67	18 (26.9)
フルボキサミン	10	0	9	1 (11.1)	10	1 (10.0)	9	5 (55.6)
ミルナシブラン	8	0	5	0	5	1 (20.0)	8	2 (25.0)
ミルタザピン	—	—	—	—	—	—	7	6 (85.7)
パロキセチン	16	0	11	0	12	0	17	3 (17.6)
セルトラリン	72	2 (2.8)	77	1 (1.3)	77	2 (2.6)	78	17 (21.8)
ベンラファキシン	30	0	21	0	18	1 (5.6)	23	4 (17.4)

発現例数（発現割合（%））、—：該当せず

また、MDD 患者を対象とした海外臨床試験（331-10-227 試験、331-10-228 試験、331-13-214 試験、331-10-238 試験、331-12-282 試験、14570A 試験、331-08-211 試験、331-09-222 試験、16160A 試験及び 331-08-212 試験）の成績においても、併用した抗うつ剤の種類により重篤な有害事象、投与中止に至った有

害事象、減量に至った有害事象の発現状況に大きな差異はなかった。海外臨床試験併合解析¹⁰⁾にてパロキセチン併用下でのすべての有害事象の発現割合はプラセボ群併合 50.0% (64/128 例)、本剤 1~3 mg 群併合 57.9% (95/164 例) であり、プラセボ群と本剤群で大きな差異は認められず、本剤 1~3 mg 併合群で 5%以上に認められプラセボ群併合よりも発現割合が高かった事象は体重増加 (プラセボ群併合 1.6%、本剤 1~3 mg 群併合 7.3%、以下同様) 及びアカシジア (5.5%、10.4%) であり、他の抗うつ薬と比較して、安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。

以上より、抗うつ剤の併用薬剤別での安全性について、強い CYP2D6 阻害作用を有する抗うつ剤 (パロキセチン) を含め併用抗うつ剤の種類によって異なる傾向は認められなかった。

機構は、提出された臨床試験成績等を踏まえると、薬剤により併用例数が少なく評価に限界はあるものの、強い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤として知られるパロキセチンを含め併用抗うつ剤の種類により安全性が異なる傾向は認められていないと判断する。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

日本うつ病学会監修のうつ病治療ガイドライン (うつ病治療ガイドライン第 2 版, 医学書院; 2017) によると、中等症及び重症の MDD に対する中心的治療は抗うつ剤による薬物療法であり、第一選択薬としては、SSRI、SNRI、ミルタザピンが挙げられているが、これらの抗うつ剤を用いた治療による寛解率は 30%~40%程度である (精神経誌 2003; 105: 1318)。第一選択薬による治療に成功しない場合は、有害作用が臨床上問題とならない範囲で十分量まで増量を行い、十分量まで増やしてから 4 週間程度を目安に投与し、それでもほとんど反応がない場合には薬剤変更を、一部の抑うつ症状に改善が認められるがそれ以上の改善が認められない場合には、増強療法が推奨されている。

増強療法としてはリチウム、トリヨードサイロニン/レボチロキシン (T3/T4)、ラモトリギン、バルプロ酸、カルバマゼピン及び非定型抗精神病薬が挙げられる。非定型抗精神病薬以外は、SSRI、SNRI との併用のデータが少ない等で有効性が十分に検証されているわけではない。なお、非定型抗精神病薬による増強療法としては、本邦ではアリピプラゾールが承認されている。

検証的試験として実施された国内第 II/III 相試験 (00058 試験) では、適切な抗うつ剤治療で反応が不十分な MDD 患者を対象に、抗うつ剤 (SSRI 又は SNRI) 併用下で増強療法として本剤を投与したときのプラセボに対する優越性が示された (7.R.2 参照)。また、00058 試験及び国内長期投与試験 (00059 試験) の結果、本剤の安全性は許容可能と考える (7.R.3 参照)。

以上の臨床試験成績に加え、本邦のうつ病治療ガイドラインにおいて、抗うつ剤による治療に成功しない場合の対応の一つとして、抗うつ効果の増強療法を考慮することが記載されていること等を踏まえ、本剤は、SSRI 又は SNRI 等の抗うつ剤で反応不十分なうつ病・うつ状態に対して、抗うつ効果の増強療法を目的として使用される薬剤の一つに位置付けられるものとする。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績から、本剤の抗うつ剤の増強療法としての有効性が示され、許容可能な安全性が確認された (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。本邦のうつ病治療ガイドラインでは、抗うつ剤の治療では効

果が不十分な場合の対応の一つとして抗うつ効果の増強療法が挙げられていること、抗うつ効果の増強療法の一つとして非定型抗精神病薬の併用が挙げられているものの、非定型抗精神病薬はその使用によるアカシジア等の有害作用のリスクを慎重に考慮し、安易な併用は控えるべきであり、抗うつ効果の増強療法における非定型抗精神病薬の位置付けは他剤よりも優先されるべきものではないことが記載されている。以上を踏まえると、本剤は、アリピプラゾールと同様に、うつ病・うつ状態の患者に対して、抗うつ剤である SSRI、SNRI 等の既存治療で十分な効果が認められず、非定型抗精神病薬による抗うつ効果の増強療法を選択する場合の治療選択肢の一つに位置付けられるものと判断する。

なお、本邦のうつ病治療診療ガイドラインでは、臨床試験成績が限られており、抗うつ効果の増強療法としての非定型抗精神病薬を長期間使用することの臨床上的是非は明らかではない旨の記載があることから、本剤を含め長期の非定型抗精神病薬投与による抗うつ効果の増強療法に係るプラセボ対照試験成績は限られていること、及び当該内容や本剤の国内外の臨床試験成績も踏まえて本剤の投与期間は慎重に判断することが重要であることを医療従事者向け資料等で適切に周知する必要がある。

7.R.5 効能・効果について

機構は、7.R.1～7.R.4 項の検討を踏まえ、本剤の効能・効果を、抗うつ効果の増強療法に係る承認を有するアリピプラゾール製剤と同じ「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」とし、効能・効果に関連する使用上の注意の項で「SSRI 又は SNRI 等による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること」と注意喚起することは妥当と判断する。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。

開始用量について、海外臨床試験において本剤は 0.5 mg/日又は 1 mg/日で開始したときに、いずれの用量でも安全性に違いは認められなかったことから、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（00058 試験）では有効用量に早く到達できるように、いずれの本剤群においても開始用量は 1 mg/日と設定した。その結果、投与 7 日後までの有害事象の発現割合は 1 mg/日群で 22.0%（55/250 例）、2 mg/日群で 27.2%（67/246 例）であり、プラセボ群の 23.0%（56/244 例）と比較して大きな違いは認められなかった。1 mg/日群及び 2 mg/日群で投与 7 日までに重篤な有害事象を発現した被験者は 1 mg/日の 1 例、投与 7 日までに投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 2 mg/日群の 2 例のみであったことから、開始用量として 1 mg/日の忍容性は良好であった。以上より、本剤の開始用量を 1 mg/日とすることとした。

また、00058 試験において、1 mg/日群及び 2 mg/日群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められ、両用量ともに安全性に大きな問題はなく忍容性も良好であったが、アカシジア等の発現割合は投与量の増加に伴い高くなったことを考慮し、本剤の用量は、通常、1 mg/日として、患者の状態により 2 mg/日を超えない範囲で適宜増減できることとすることが適切と考えた。

機構は、00058 試験では主要評価項目及び副次評価項目のいずれにおいても 1 mg/日群と 2 mg/日群でプラセボ群との群間差は同程度である一方で、本剤の用量依存的にアカシジア等の副作用の発現割合が増える傾向が認められたこと等を踏まえ、申請者に対して、うつ病・うつ状態に係る本剤の用法・用量

に、「患者の状態により 2 mg/日を超えない範囲で適宜増減できる」と設定することの適切性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

00058 試験では、主要評価項目である二重盲検期終了時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均±標準誤差）はプラセボ群で -6.7 ± 0.47 、1 mg/日群で -8.5 ± 0.47 、2 mg/日群で -8.2 ± 0.47 であり、いずれにおいてもプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。ベースラインからの変化量は数値的には1 mg/日群の方が2 mg/日群より大きかったが、1 mg/日群及び2 mg/日群の群間差（点推定値及び標準誤差）は0.3 及び0.66 であることから、変動の範囲内であり、2 mg の有効性が1 mg より劣っていると結論付けることはできないと考える。また、00058 試験において1 mg/日群と2 mg/日群の結果に大きな違いはなかったが、MDD 患者は異質性が高いため、単一の試験結果から用量反応性を見出すことは困難であると考ええる。

海外第Ⅲ相試験②（228 試験）及び海外第Ⅲ相試験③（214 試験）では2 mg/日群のみが設定され、プラセボ群に対して統計学的な有意差が認められている。一方、1 mg/日群及び3 mg/日群を設定した海外第Ⅲ相試験①（227 試験）では1 mg/日群でプラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかった。00058 試験と227 試験との試験デザインや組入れられた被験者の背景情報に大きな差異を認められず、227 試験の1 mg/日群で有効性が認められなかった理由は不明である。しかしながら、277 試験の1 mg/日群では有効性を示唆する傾向は認められており、本剤の1 mg の有効性が必ずしも否定される結果ではなかったと考える。本剤の至適用量を検討する目的で実施した、海外の6つの臨床試験結果を用いた用量反応メタ解析の結果では、本剤の用量反応曲線は1 mg から2 mg にかけて増加していた（Psychiatry Clin Neurosci 2022; 76: 416-22）。さらに、00058 試験を加えた計7試験の結果を用いて同様の方法で新たに実施した用量反応メタ解析においても、同様の結果が得られた。以上より、00058 試験及び227 試験の1 mg/日群の結果、用量反応メタ解析の結果等を踏まえると、1 mg/日は有効かつ最小有効用量付近の用量であり、一方2 mg/日は複数の臨床試験で一貫して統計学的に有意な改善を示す頑健な用量と考える。なお、00058 試験並びに海外試験（227 試験及び228 試験）の定常状態における投与後6時間未満（ピーク付近）及び投与後20～28時間（トラフ付近）の血漿中本薬濃度を比較した結果、日本人と外国人間で大きな違いはなく（表24）、本剤の薬物動態に対する民族差の影響は認められていないことから、国内外の試験結果をまとめて評価することには問題ないと考ええる。

表 24 MDD 患者に1又は2 mg を投与したときの血漿中本薬濃度(ng/mL)

測定時点 a)	1 mg/日群		2 mg/日群	
	0～6 時間後	20～28 時間後	0～6 時間後	20～28 時間後
国内試験（00058 試験）	36.7 [24.4, 70.9]	29.5 [13.0, 49.4]	70.7 [33.6, 123.2]	55.1 [21.0, 116.1]
海外試験（227 試験及び228 試験）	33.7 [15.2, 59.2]	26.4 [9.0, 46.9]	74.5 [29.3, 127.0]	42.5 [14.3, 86.4]

中央値 [10 パーセンタイル, 90 パーセンタイル]

a) 直近の投与後時間

本剤1 mg で効果が不十分であった患者に対する本剤2 mg への増量意義について考察するため、00058 試験から00059 試験に移行した被験者のうち、00058 試験の二重盲検期終了時点で十分な反応が得られなかった（MADRS 合計スコアのベースラインからの減少率が50%未満）被験者について検討した。その結果、1 mg/日群からの移行例では00059 試験移行2週後以降8週後までの間のMADRS 反応率が増加し、投与8週後におけるMADRS 反応率は26.32%（15/57 例）であった一方で、2 mg/日群からの移行例では、00059 試験移行2週後以降8週後までの間のMADRS 反応率は概ね一定であり、投与8週後時点

における MADRS 反応率は 11.43% (4/35 例) であった。したがって、1 mg/日で効果不十分な被験者に対して 2 mg/日に増量することで効果が得られる被験者の存在が示唆されたと考える。

また、専門家の見解や以下の国内外の医療現場における抗うつ治療における抗精神病薬の使用状況等を踏まえると、推奨用量 (1 mg/日) に加えて、選択肢として 2 mg/日への増量を含め、用量に幅を持たせることが重要であると考ええる。

- 227 試験及び 228 試験では、主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースライン (抗うつ剤治療期終了時) から治験薬投与開始 6 週後の平均変化量のプラセボ群との群間差 [95%信頼区間] は、海外 228 試験の 2 mg/日群で $-3.21 [-4.87, -1.54]$ ¹⁹⁾、海外 227 試験の 3 mg/日群で $-1.95 [-3.39, -0.51]$ ²⁰⁾ であり、2 mg 以上の用量において用量反応性は明確ではないものの、これら海外第Ⅲ相試験 (227 試験及び 228 試験) 成績等に基づき、米国の添付文書には、MDD の補助療法として、開始用量 0.5~1 mg/日、推奨用量 2 mg/日、及び忍容性が確認された最大用量として 3 mg/日が記載されている。米国で MDD 患者に処方された本剤の用量別での処方数 (2022 年における処方総件数 702,840 件) の分布を確認した結果、2 mg/日未満が 51%、2 mg/日が 29%、2 mg/日超が 20% であり、米国での推奨用量 (2 mg/日) を上回る用量を処方されている患者が一定数存在していることが確認された。なお、米国では成人における統合失調症の治療として、本剤は、開始用量 1 mg/日、推奨用量 2~4 mg/日、及び最大用量 4 mg/日で承認されている。
- 本邦において、うつ病・うつ状態に係る効能・効果で承認されているアリピプラゾールの用法・用量には、通常、3 mg/日で投与すること、及び年齢、症状により適宜増減するが 15 mg/日を超えないことが記載されている。特定使用成績調査 (1103 例、平均投与日数 253.7 ± 169.8 日) の結果より、うつ病・うつ状態の患者ごとのアリピプラゾールの 1 日平均投与量の分布は、3 mg/日未満が 14.5% (160/1103 例)、3 mg が 63.7% (703/1103 例)、3 mg 超の患者が 21.8% (240/1103 例) であり、3 mg/日を上回る用量を処方されている患者が一定数存在することが確認された。

本剤 2 mg への増量が必要な患者集団について、アリピプラゾールの日常診療での処方状況を鑑みた専門家の見解等を踏まえると、個々の患者における治療目標に達していない等で効果不十分と判断された場合、2 mg/日への増量は治療選択肢になると考えた。2 mg/日への増量が必要と判断する場合の本剤の効果判定時期については、00058 試験ではプラセボ又は本剤投与開始 2 週間後より 1 mg/日群及び 2 mg/日群で改善傾向が認められ、6 週間まで持続したこと (7.R.1.2 参照) から、6 週間が適切と考えた。

2 mg/日での安全性について、00058 試験では本剤 2 mg/日群で治験薬の投与中止に至った有害事象が多かったものの、倦怠感で中止し転帰が未回復であった 2 例を除き、いずれも中止することで回復又は軽快しており、転帰が未回復であった症例のうち 1 例は 1 mg/日投与時に鎮静が認められ、増量前に中止している。重篤な有害事象の発現割合は各用量群に差はなく、本剤 2 mg の安全性に大きな問題は認められなかった。また、うつ病・うつ状態に係る効能・効果で承認されているアリピプラゾールの安全性と比較した場合にも、本剤 2 mg の安全性に問題はないと考える。

以上より、2 mg/日の安全性に大きな問題はないと考えるものの、国内臨床試験では、1 mg/日群と比較し 2 mg/日群で有害事象の発現割合が高く、アカシジア、倦怠感等の本剤の作用機序により誘発される投与中止に至った有害事象が多く認められていることを踏まえ、適正使用の観点から、患者ごとに想定される治療目標に達していない等、効果不十分と判断された場合に 2 mg/日へ増量することが適切と考え

19) 投与群、実施施設、時点、投与群と時点の交互作用、及びベースライン (抗うつ剤治療期 8 週間後) の MADRS 合計スコアと時点の交互作用を含む MMRM (相関構造: 無構造) による解析。解析対象集団は治験実施計画書改訂第 3 版の改訂基準を満たした被験者からなるあらかじめ規定した有効性解析対象集団を用いた。

る。また、2 mg/日への増量の必要性は投与開始6週間後をめぐりに検討することとし、以後も6週間を目安に投与継続の可否についての検討が行われる必要があると考える。本剤の安易な増量につながらないよう、添付文書及び資材等による注意喚起も必要と考える。以上を踏まえ、申請用法・用量を、以下のように変更する。

[変更後の用法・用量 (案)]

通常、成人にはブレスピプラゾールとして1日1回1 mgを経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、効果不十分な場合にのみ1日量2 mgに増量することができる。

また、用法・用量に関連する注意では、以下のような内容について、注意喚起を行う予定である。

- 本剤はSSRI、SNRI等と併用すること及びうつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていないこと。
- 本剤の投与量は必要最小限とすること。本剤2 mgへの増量は、投与開始後6週間を目処に検討すること。
- 増量後は6週間を目処に本剤2 mgの投与継続の必要性を検討し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続しないこと。

機構は、以下のように考える。

00058試験の結果等から、開始用量を1 mg/日と設定することは妥当であると判断する。

00058試験の主要評価項目におけるプラセボ群に対する2 mg/日群の群間差の点推定値は、1 mg/日群と同程度であり、副次評価項目もいずれも同様の傾向であることから、00058試験においては2 mg/日では1 mg/日を上回る有効性が期待できる成績は得られておらず、有効性の観点から、本邦での推奨用量を1 mg/日とすることは妥当である。また、申請者は2 mg/日でも本剤の忍容性は担保されている旨を説明しているが、00058試験においては、死亡や高度な事象が2 mg/日で多く認められている傾向はないものの、軽度又は中等度の事象の発現割合や投与中止に至った事象の発現割合は1 mg/日より2 mg/日で高いこと等を踏まえると、2 mg/日と比べ1 mg/日でより良好な安全性プロファイルが示されている。

以上より、本剤のベネフィットとリスクのバランスが最も良好な用量である1 mg/日が本邦における本剤の推奨用量であると判断する。

その上で、2 mg/日を用法・用量に含めることの妥当性については、以下のように考える。

00058試験成績に加えて、以下を踏まえると、提出された試験成績からは、1 mg/日で効果が不十分と判断された場合に2 mg/日に増量することにより本剤の更なる効果が得られるかについては不明である。

- 申請者は、薬物動態に国内外で大きな差異はないこと等も踏まえ、海外臨床試験6試験、及び00058試験を用いた用量反応メタ解析結果から日本人MDD患者に対する1 mg/日から2 mg/日への用量反応性を考察している。しかしながら、1 mg/日を唯一投与した海外臨床試験である227試験では1 mg/日での有効性は検証されておらず、本剤の既承認効能・効果では国内外の承認用量が異なることも踏まえると、国内外で本剤の用量反応関係が異なる可能性も否定できない。加えて、6つの海外臨床試験（うち1 mg/日の情報は1試験のみ）の結果に1つの国内臨床試験の結果を併合したときの用量反応曲線が海外臨床試験6試験のみの用量反応曲線の結果と大きな変化がないことをもって、日本人MDD患者でも1 mg/日から2 mg/日への増量効果が示唆されたとはまではいえない。

- 申請者は、00058 試験から 00059 試験に移行した被験者のうち、00058 試験終了時に効果不十分であった被験者の 00059 試験の結果から、1 mg/日で効果不十分な症例に対する 2 mg/日への増量効果が示唆されたと主張している。しかしながら、当該比較は 1 mg/日群で効果不十分な被験者集団と 2 mg/日群で効果不十分な被験者集団という、背景等が異なる集団間の比較であり、1 mg/日で効果不十分な症例に対する増量の効果を適切に評価することは困難である。これに加えて、00059 試験は非盲検非対照試験であり、疾患の自然経過の影響やプラセボ効果の影響を分離して評価することができないことから、提示された 00058 試験の MADRS 非反応例の 00059 試験における MADRS 反応率の結果より、1 mg/日の投与では効果不十分であるものの、2 mg/日に増量することによって効果が得られた被験者が存在する可能性が示唆されたとはいえない。

また、00058 試験における患者背景別の有効性の結果からは、医学的な観点や本剤の作用機序の観点より、2 mg/日へ増量したときに有効性の向上が期待できる集団は示唆されていないことから、そのような検討からは推奨用量を上回る用量での投与が必要となる患者集団を定義することは困難である。

加えて、00058 試験において用量依存的にアカシジア等の錐体外路症状関連の有害事象の発現割合が高いことを含め、提出された試験成績から、日本人における安全性プロファイルは 2 mg/日よりも 1 mg/日の方が良好であること、うつ病治療ガイドラインでは、非定型抗精神病薬使用によるアカシジア等の有害作用のリスクを慎重に考慮し、非定型抗精神病薬の安易な併用は控えるべきであり、抗うつ効果の増強療法における非定型抗精神病薬の位置付けは他剤よりも優先されるべきものではないとされていること等を踏まえると、同程度の有効性が得られる用量の中での最小用量で本剤を投与することが適切と判断する。

しかしながら、2 mg/日への増量を用法・用量に含めることの妥当性や医療上の必要性等については、うつ病の病態や本剤の臨床的位置付け等も考慮して、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、MDD 患者に係る製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。

国内臨床試験（00058 試験及び 00059 試験）成績から、既承認の統合失調症患者での使用と比べ、うつ病・うつ状態の患者での使用にあたって新たに注意喚起を要する事象は認められていないこと、統合失調症患者における国内製造販売後の副作用の発現状況からも現時点で新たな安全性の懸念は認められていないこと、及び海外製造販売後におけるうつ病・うつ状態の患者への本剤の使用経験からも新たな安全性の懸念は認められていないこと（7.R.3 参照）等から、追加の医薬品安全性監視活動は実施せず、通常的安全性監視活動によりうつ病・うつ状態における本薬の安全性について情報収集を行うことが適切と考える。

機構は、7.R.3 項における検討を踏まえると、うつ病・うつ状態の患者に対する本剤の使用において認められる事象は、本剤の既承認の効能・効果又は抗うつ剤の使用で既に発現が知られている事象であること等から、製造販売後は、申請者が提案するように追加の医薬品安全性監視活動は実施せず、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集し、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討することは妥当と判断する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のうつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は抗うつ効果の増強療法の選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 11 月 27 日

申請品目

[販 売 名] ①レキサルティ錠 1 mg、②同錠 2 mg、③同 OD 錠 0.5 mg、④同 OD 錠 1 mg、
⑤同 OD 錠 2 mg
[一 般 名] ブレクスピプラゾール
[申 請 者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 1 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した国内第 II/III 相試験の試験デザインに関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性について

本剤の有効性について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 国内第 II/III 相試験 (00058 試験) の二重盲検期における中止例は、2 mg/日群では 11.0% (27/246 例)、また治験実施計画書からの逸脱を理由とするものが全群で計 16 例認められているが (7.1 参照)、欠測について missing not at random (MNAR) を仮定した感度解析 (Placebo Multiple Imputation 及び Tipping Point Analysis) の結果を踏まえて中止等に伴う欠測が本剤の有効性の評価に影響を与えた可能性は限定的であると考えたとの機構の説明は妥当である。

1.2 安全性について

本剤によるアカシジア等の錐体外路症状は、致死的な転帰に至る事象ではないものの、患者の QOL には大きな影響を及ぼす事象であり、本剤投与時にはその発現に注意を要する旨の機構の判断を含め、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

その上で、本剤を含む抗精神病薬による錐体外路症状として、投与中止や減量により改善するアカシジア等の可逆的な症状だけではなく、遅発性ジスキネジアといった不可逆的な症状も発現することから、

遅発性ジスキネジアも含めて慎重に議論すべきであるとの意見が専門委員から示され、アカシジア及び遅発性ジスキネジアについて、それぞれ、以下の意見が専門委員より示された。

<アカシジアについて>

- MDD 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（00058 試験）におけるアカシジアの発現割合は 1 mg/日群で 6.0%（15/250 例）、2 mg/日群で 24.4%（60/246 例）であり、統合失調症患者を対象とした国内臨床試験（331-10-002 試験）の 1 mg/日群 1.7%（2/115 例）、2 mg/日群 3.5%（4/114 例）よりも高かった（表 18）。また、MDD 患者を対象とした海外臨床試験である 227 試験におけるアカシジアの発現割合は 1 mg/日群で 4.4%（10/226 例）、3 mg/日群で 13.5%（31/229 例）、228 試験における 2 mg/日群で 7.4%（14/188 例）、214 試験における 2 mg/日群で 8.3%（16/192 例）であり、国内臨床試験の 2 mg/日群の発現割合の方が高かった。そのため、日本人 MDD 患者への 2 mg/日投与時にアカシジアの発現割合が高い傾向が認められた原因を考察するとともに、アカシジアの発現に影響を及ぼしうる患者背景等が特定できた場合は、その内容を注意喚起することが適切と考える。
- 00058 試験における 2 mg/日群では、錐体外路症状関連の有害事象による中止例の割合は 4.9%（12/246 例）であったものの（表 19）、錐体外路症状に対して併用可能としていた抗コリン性パーキンソン病治療薬を使用した被験者の割合は 19.9%（49/246 例）と高い。錐体外路症状に対する薬剤を併用してまで本剤投与を継続すべきであるかは、本剤の副作用と他の治療選択肢も踏まえて、個々の患者に応じて慎重に判断されるべきである。
- 国内長期投与試験（00059 試験）において、新規例（高齢者）では、00058 試験からの継続例（非高齢者）と比較してアカシジアの発現割合が高く、また投与中止に至った有害事象の発現割合も高いこと（表 14）は適切に情報提供する必要がある。

<遅発性ジスキネジアについて>

- 遅発性ジスキネジアは、特に高齢者に対して、長期間大量に投与すれば発現する確率が高くなるようだが、MDD は強力な薬物治療を積極的に行わなくとも 3 カ月程度で自然寛解することも多く、本邦の日常診療では改善がみられたら薬物治療を一旦中断し、再発・再燃後に改めて薬物治療を開始することが多いことも考慮すると、うつ病に対して本剤を使用する際には長期投与に伴う遅発性ジスキネジアの発現を可能な限り回避すべきである。
- 長期間の抗精神病薬の投与による遅発性ジスキネジアは極めて治療困難であることから、発症を未然に防ぐことが重要である。しかしながら、日常診療下において、その発症を予見する有用な手段は現時点において確立していないことから、本剤の不要な投与は行わないことを徹底すること以外に効果的な対策はないことを認識すべきである。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、日本人 MDD 患者でアカシジア及び遅発性ジスキネジアの発現に影響を及ぼしうる患者背景等を考察するとともに、臨床試験成績や当該考察を踏まえ、必要な注意喚起及び情報提供を行うよう、申請者に求めた。

申請者は、アカシジア及び遅発性ジスキネジアについて、それぞれ、以下のように説明した。

<アカシジアについて>

本剤の臨床試験で統合失調症患者と比較して MDD 患者でアカシジアの発現割合が高い傾向が認められた。これについて、アカシジアは主にドパミン受容体の遮断によって発現する旨が報告されており（Biol Psychiatry 2009; 66: 201-5）、統合失調症患者では脳内ドパミン神経系機能が過剰活動の状態であ

る一方、抑うつ症状の背景に脳内ドパミン神経系機能の低下があるとの仮説に基づくと、MDD 患者ではアカシジアが生じやすい状態である可能性が影響したものと考える。

本剤の国内臨床試験で海外臨床試験と比較してアカシジアの発現割合が高い傾向が認められた。これについて、統合失調症、双極性障害又は MDD 患者を対象とした 56 の臨床試験結果を用いて、本剤を含む抗精神病薬でのアカシジアの発現割合を比較したメタ解析では、白人を多く含む臨床試験でアカシジアの発現割合が低かったことを示唆する報告 (CNS Drugs 2019; 33; 549-66) はあるものの、1 mg/日群でのアカシジアの発現割合は国内臨床試験 (00058 試験) と海外臨床試験 (227 試験) で同程度であったこと等から、人種の違いが本剤投与時のアカシジアの発現割合に影響したかは明確ではないと考える。

また、開始用量や増量時期の違い等を含め、MDD 患者においてアカシジアの発現に影響を及ぼしうる患者背景等は特定できなかった。

したがって、日本人 MDD 患者においてアカシジアの発現に影響を及ぼしうる要因は、現時点では投与量以外は特定できなかった。

<遅発性ジスキネジアについて>

国内外の臨床試験において遅発性ジスキネジアの発現はなかったことから、遅発性ジスキネジアの発現に影響を及ぼしうる患者背景等について考察することは困難であった。国内外の製造販売後安全性情報²⁰⁾において、海外では、遅発性ジスキネジアは 349 例 350 件 (0.39/千人年) 報告され、その内訳はうつ病 181 例 182 件 (0.20/千人年)、統合失調症 20 例 20 件 (0.02/千人年)、不明 149 例 149 件 (0.17/千人年) であり、重篤例はうつ病 60 例 61 件 (0.07/千人年)、統合失調症 5 例 5 件 (0.01/千人年)、不明 37 例 37 件 (0.04/千人年) であった。国内では、遅発性ジスキネジアは 12 例 12 件 (0.03/千人年、いずれも統合失調症) 報告され、重篤例は 5 例 5 件 (0.01/千人年) であった。国内外でいずれも報告数は少なく、大きな相違はなかった。また、自発報告等に基づく考察には限界はあるものの、患者背景の観点から疾患別で特定のリスクは確認されなかった。加えて、いずれの疾患でも千人年あたりの報告数は 0.5 未満と非常に少ないこと、及び疾患別での重篤例の報告割合に大きな差異はないことから、うつ病患者で特別に遅発性ジスキネジアの発現が懸念される状況ではないと考える。

なお、遅発性ジスキネジアについては、抗精神病薬を長期に投与した際に発現するとされており (厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル ジスキネジア. 平成 21 年 5 月 (令和 4 年 2 月改定))、遅発性ジスキネジアのリスク因子に係る公表文献の報告 (臨精薬理 2023; 26: 367-73) もあるものの、否定的な見解 (Neurol Clin 2011; 29: 127-48) もあり、公表文献からもリスク因子は特定できなかった。

以上より、日本人 MDD 患者において遅発性ジスキネジアの発現に影響を及ぼしうる要因は、現時点では投与期間以外は特定できなかった。添付文書で、遅発性ジスキネジアは長期投与によりあらわれることがある旨を注意喚起していることから、追加の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

抗うつ効果の増強療法を目的とした本剤投与によるアカシジアの発現リスクが高まる患者背景等は、申請者の分析からは特定されなかったが、臨床試験の結果、2 mg/日を投与したときに発現割合が高いこと、及び一般的に高齢者ではその発現割合が高いこと等について適切に情報提供する必要があると判断する。

20) 第■回定期的安全性最新報告で報告された症例を対象に、海外は 2023 年 1 月 5 日及び国内は 2022 年 7 月 22 日にデータを抽出し集計。

本剤の長期投与により発現が懸念される遅発性ジスキネジアは、極めて治療困難な事象であり、その発現リスクは最小化すべきである。国内臨床試験（00058 試験及び 00059 試験）及び海外臨床試験¹⁰⁾¹¹⁾において遅発性ジスキネジアは認められなかったが、当該事象は長期投与で認められることが知られている事象であることから、治験では検出できなかったものと考えられ、治験での発現例がないことを以てそのリスクを否定できるものではない。また、国内外の製造販売後に遅発性ジスキネジアの副作用報告が一定数報告されているものの、現時点において、これらの副作用報告に対する申請者の考察からは本剤投与により遅発性ジスキネジアの発現リスクが高まる患者背景等は特定されていない。公表文献においては様々な要因が遅発性ジスキネジアのリスク因子として報告されており、加齢は確実なリスクとされているものの、その他の患者背景は一定の見解が得られていない（厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル ジスキネジア. 平成 21 年 5 月（令和 4 年 2 月改定））。また、抗精神病薬による遅発性ジスキネジアは高齢者以外にも発現している。以上を踏まえると、遅発性ジスキネジアのリスクを軽減するためには、本剤投与を必要最小限とすることが重要である。

したがって、アカシジア及び遅発性ジスキネジア等の錐体外路系症状を考慮して、本剤を投与した場合の投与量及び投与期間は必要最小限とする必要がある旨を注意喚起するとともに、臨床試験におけるアカシジアの発現状況（2mg/日投与時、高齢者への投与時に発現割合が高いことを含む）や重篤副作用疾患別対応マニュアルの遅発性ジスキネジアに係る情報等について適切に情報提供することが適切と判断する。以上の内容について申請者に対応を求め、申請者は適切に対応した。

1.3 臨床的位置付けについて

本剤の臨床的位置付けについて、専門委員より以下の意見が示され、審査報告（1）の「7.R.4 臨床的位置付けについて」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 本剤は、本邦のうつ病治療ガイドラインを踏まえると、抗うつ剤による適切な治療が実施されても十分な効果が認められず、非定型抗精神病薬による抗うつ効果の増強療法を選択する場合の治療選択肢の一つに位置付けられるとの機構の判断は妥当である。しかしながら、本邦の一部の医療機関では、うつ病治療ガイドラインで示された選択肢よりも優先的に抗精神病薬による抗うつ効果の増強療法を使用している実態もあり、抗精神病薬による抗うつ効果の増強療法が本来必要ではない患者も含めて、本剤が安易に使用されることが危惧される。したがって、本剤の適正使用が徹底されるような方策を講じるべきである。
- 本邦のうつ病治療ガイドラインでは、中等症及び重症うつ病の第一選択として、SSRI、SNRI、ミルタザピンといった新規抗うつ剤に加えて、三環系抗うつ剤等にも言及されていることに加え、第一選択薬による治療に成功しない場合の選択肢として上記の抗うつ剤の中での変更等が挙げられている。医療現場では、第一選択として新規抗うつ剤がよく用いられるが、特に重症例においては三環系抗うつ剤の方が新規抗うつ剤よりも有効である可能性を示すエビデンス（J Affect Disord 2000; 58: 19-36）が存在することから、本剤の投与を検討する前には、少なくとも抗うつ剤による適切な治療が複数回行われるべきである。また、当該ガイドラインでは、抗うつ効果の増強療法として複数の選択肢がある中で、抗精神病薬を用いた抗うつ効果の増強療法は優先されるべきではないとの言及もあること、及び本剤の安全性の議論を踏まえると、本剤投与による副作用（アカシジアや遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状）や他の治療も考慮した上で本剤を用いた抗うつ効果の増強療法の適否を慎重に検討すべきであり、それが徹底される必要があると考える。

- 本剤の臨床試験において有効性及び安全性が確認された本剤と併用された抗うつ剤を情報提供するとともに、難治例に対して三環系抗うつ剤の単独投与と SSRI や SNRI に本剤を上乗せ投与する増強療法との有効性及び安全性は比較検討されていないことは明確にすべきと考える。

機構は、本剤を用いた抗うつ効果の増強療法の適否は、SSRI、SNRI 等による適切な治療を複数回行っても十分な効果が認められない場合に限り、本剤投与による副作用（アカシジアや遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状）や他の治療も考慮した上で判断すること等を添付文書において適切に注意喚起するとともに、本邦のうつ病治療ガイドラインに示された抗うつ治療の治療体系やその中での本剤の位置付けを資材等で情報提供し、本剤の適正使用を徹底するよう申請者に対応を求め、申請者は適切に対応した。

1.4 効能・効果について

本剤の効能・効果について、専門委員より以下の意見が示され、「7.R.5 効能・効果について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 本剤を用いた抗うつ効果の増強療法の位置付けを踏まえると、本剤の投与対象にうつ状態の患者は含まれないこと等から、本剤の申請効能・効果から、「うつ状態」を削除することが本来は適切である。
- 本剤と同じ抗うつ効果の増強療法に係る承認を有する既承認のアリピプラゾール製剤の効能・効果は「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」とされており、既存治療で十分な効果が認められない場合に限定することで、本剤の投与対象は明確であること、及び本剤と同じ臨床的位置付けで用いられるアリピプラゾール製剤と本剤の効能・効果が異なった場合には医療現場で混乱が生じる可能性があることから、本剤の効能・効果をアリピプラゾール製剤と同一とした機構の方針はやむを得ないと考える。
- 本剤の効能・効果を「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」とした機構の判断は許容可能であるが、うつ病治療の早期から安易に本剤が使用されることがないように、本剤の適正使用が徹底される必要があると考える。

機構は、以上を踏まえ、本剤の効能・効果は申請効能・効果のとおり設定し、うつ病治療の早期から安易に本剤が使用されないよう、添付文書において、本剤を用いた抗うつ効果の増強療法の適否判断に係る注意喚起を行う等により、本剤の適正使用を徹底するように申請者に対応を求め、申請者は適切に対応した。

1.5 用法・用量について

本剤の用法・用量のうち、開始用量及び推奨用量について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告(1)の「7.R.6 用法・用量について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- アカシジアを含めた有害事象は、投与初期に多く認められ、また本剤の投与量が高いほど、発現割合が高くなる傾向が示されていることを踏まえると、米国と同様に開始用量を 0.5 mg/日とすることも一案と考える。

- 開始用量を 1 mg/日とした海外臨床試験（331-09-222 試験及び 14570A 試験）における有害事象の発現割合は開始用量を 0.5 mg/日とした海外臨床試験（227 試験、228 試験及び 214 試験）と比較し、顕著に高くなる傾向は認められていないこと、国内臨床試験（00058 試験及び 00059 試験）では開始用量 1 mg/日のみが設定されており、忍容性に問題なかったこと等から、開始用量を 1 mg/日と設定可能との機構の判断は妥当である。
- 提出された臨床試験における有効性及び安全性の結果を踏まえると、本邦における推奨用量は 1 mg/日であるとする旨の機構の判断は妥当である。

一方で、本剤の用法・用量に 2 mg/日への増量を含めることについては、専門委員より以下の意見が示された。

- 本剤投与により治療困難な遅発性ジスキネジアの発現リスクがあること、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（00058 試験）では 1 mg/日群よりも 2 mg/日群でアカシジア等の錐体外路症状の発現割合が高い傾向が認められていること等を踏まえると、00058 試験から 2 mg/日投与時の症状改善の効果が 1 mg/日を上回っている結果が得られていないにもかかわらず、2 mg/日の使用も可能とすることは適切ではないと考える。医療現場では用量調節が可能な薬剤の方が使い易いが、それを考慮しても 2 mg/日への増量を用法・用量に含める妥当性がない。
- 本邦のうつ病治療ガイドラインでは、抗精神病薬を用いた抗うつ効果の増強療法よりも他の治療を優先すべきとされている一方で、現時点において抗精神病薬を用いた抗うつ効果の増強療法が安易に行われ、それにより、本来、三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤で管理可能な患者も遅発性ジスキネジアの発現リスクに曝されるのではないかと危惧する。そのような観点から 2 mg/日への増量は認めるべきではないと考える。
- 00058 試験において、2 mg/日のプラセボに対する有効性は検証されていることから、医学的に本剤の増量が選択肢となり得る患者が想定されるのであれば、2 mg/日への増量を用法・用量に含める余地はあると考える。
- 2 mg/日での投与が有用な患者を病態や本剤の作用機序の観点から具体的に特徴付けられないものの、本剤の投与対象はいわゆる難治例であり、忍容性がある症例であれば 2 mg/日への増量も日常診療で検討される可能性は否定できないと考える。薬物治療に対する反応性の個体間変動が大きいといったうつ病特有の状態を踏まえれば、効果不十分例では安全性に十分留意しながら 2 mg/日への増量も許容してもよいのではないかと考える。
- 現在の本邦の医療現場では、本剤と抗うつ剤が併用投与されている事例も散見されており、MDD 患者で 2 mg/日への増量が用法・用量に含まれない場合であっても 2 mg/日が使用される状況が想定される。

機構は、以上の専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

現時点において、2 mg/日への増量が有用な患者集団や状態を具体的に特定することは困難である一方で、本剤 1 mg/日で、一定の反応はみられるものの十分な効果までは得られていない患者に対する治療選択肢として 2 mg/日への増量を試みたいという医療現場のニーズが一定程度存在している状況であると理解した。それらの状況に加え、1 mg/日よりも 2 mg/日で副作用の発現割合が高くなること、抗うつ効果の増強療法の対象は複数の適切な抗うつ治療でも管理が困難な患者であること等も考慮すると、

1 mg/日と比べ2 mg/日でより高い有効性が発揮されるかは不明ではあるものの、少なくともプラセボに対する優越性は検証された2 mg/日への増量も用法・用量に含めた上で、以下の注意喚起を行い、抗うつ効果の増強療法に用いる本剤の適正使用を徹底していくことが保健衛生上の観点からは重要であると判断した。

- 00058 試験において1 mg/日群と2 mg/日群の有効性は同程度で、1 mg/日群よりも2 mg/日群ではアカシジア等の副作用の発現割合が高くなることから、本邦における推奨用量は1 mg/日であり、基本的には2 mg/日への増量は推奨されないものである。したがって、00058 試験成績を熟知した上で、本剤2 mg への増量の可否を慎重に判断すること。また、本剤2 mg への増量を考慮する場合には、本剤1 mg 投与開始後6週間を目処に増量の可否を慎重に検討すべきであること。
- 00058 試験において1 mg/日群よりも2 mg/日群では副作用の発現割合が高くなること、発症を予測する有用な手段が存在しない遅発性ジスキネジアは長期間の抗精神病薬の投与により生じると知られていること等から、本剤投与による副作用（アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状等）を考慮して、本剤の投与量及び投与期間を必要最小限とすること。
- 本剤2 mg への増量後は、より頻回に患者の症状を観察し、錐体外路症状等の副作用の発現に注意し、副作用が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行う必要があること。また、増量後も含め、6週間を目処に本剤2 mg の投与継続の可否を検討し、期待する効果が得られない場合には、漫然と投与を継続しないこと。

以上を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量は以下のとおり設定し、添付文書の用法・用量に関連する注意の項にて、上記の内容を注意喚起するとともに、本剤の投与対象、投与量及び投与期間の判断にあたって考慮すべき事項について資料等で情報提供するよう申請者に対応を求め、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

統合失調症

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1 mg から投与を開始した後、4日以上の間隔をあけて増量し、1日1回2 mg を経口投与する。

うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1 mg を経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、1日量2 mg に増量することができる。

（下線部追加）

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表25に示す安全性検討事項を設定すること、及び表26に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、遅発性ジスキネジアは長期投与で認められる事象であることから、通常の医薬品安全性監視活動において自発報告や文献報告等か

らその発現状況を注視し、必要に応じて速やかに対応策を検討していくことで差し支えないものと判断する。

表 25 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> アカシジアを含む錐体外路症状・遅発性ジスキネジア 痙攣発作 脂質異常症（トリグリセリド、LDL コレステロール、HDL コレステロール、総コレステロール） 悪性症候群 麻痺性イレウス 横紋筋融解症 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡 無顆粒球症・白血球減少 肺塞栓症・深部静脈血栓症 	<ul style="list-style-type: none"> 自殺行動・自殺念慮 低血糖 衝動制御障害 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

(下線部追加)

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要^{a)}

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成と提供 患者向け資材の作成と提供

a) 本申請に関連する追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及び用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

統合失調症

うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限り）

(下線部追加)

[用法・用量]

統合失調症

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1mgから投与を開始した後、4日以上の間隔をあけて増量し、1日1回2mgを経口投与する。

うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限り）

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1mgを経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、1日量2mgに増量することができる。

(下線部追加)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BMI	Body mass index	体格指数
CGI-I	Clinical Global Impression - Improvement	—
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第5版
desvenlafaxine	desvenlafaxine succinate hydrate	—
fluoxetine	fluoxetine hydrochloride	—
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression	ハミルトンうつ病評価尺度
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale	—
MDD	Major Depressive Disorder	大うつ病性障害
MMRM	Mixed-model repeated measures	混合効果モデル反復測定
QOL	Quality of Life	生活の質
SNRI	Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
t _{1/2}	Elimination Half-life	消失半減期
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
エスシタロプラム	—	エスシタロプラムシュウ酸塩
キニジン	—	グルコン酸キニジン
セルトラリン	—	セルトラリン塩酸塩
デュロキセチン	—	デュロキセチン塩酸塩
パロキセチン	—	パロキセチン塩酸塩水和物
ベンラファキシン	—	ベンラファキシン塩酸塩
ミルナシプラ	—	ミルナシプラ
ミルナシプラ	—	ミルナシプラ
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
00058 試験	—	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (331-102-00058 試験)
00059 試験	—	国内長期継続投与試験 (331-102-00059 試験)
214 試験	—	331-13-214 試験
227 試験	—	331-10-227 試験
228 試験	—	331-10-228 試験
本剤	—	レキササルティ錠 1 mg、同錠 2 mg、同 OD 錠 0.5 mg、同 OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg
本薬	—	プレクスピプラゾール