

ボルチオキセチン(トリンテリックス®)に関する

費用対効果評価 [第 1.1 版]

武田薬品工業株式会社

2021年5月12日

[2020年8月11日(第1.0版提出)]

本資料内容の無断転載・引用等の行為はご遠慮ください

【目次】

略語一覧	5
0. 要旨	7
1. 対象となる医薬品・医療機器の性質	12
1.1 名称	12
1.2 保険償還価格	12
1.3 治療効果のメカニズム	12
1.4 対象疾患	12
1.4.1 保険適用となる疾患	12
1.4.2 疾患の疫学的性質	12
1.5 使用方法等	15
1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ	16
1.6.1 治療に対するアプローチ: 主要な治療選択肢／治療内容	16
1.6.2 代替治療選択肢	17
1.6.3 治療におけるトリンテリックスの位置付け及び想定される使用法	17
1.6.4 期待される治療効果	18
1.7 主な有害事象	21
1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果	22
1.8.1 主要国の医療技術評価機関における評価結果の概要	22
1.8.2 主要国の医療技術評価機関における評価結果の詳細	23
1.8.3 その他の医療技術評価機関における評価結果の概要	28
2. 費用効果分析における分析条件の設定	30
2.1 分析対象とする集団	30
2.2 比較対照	30
2.3 分析の立場と費用の範囲	31
2.4 効果指標	31
2.5 分析期間	31
2.6 割引率	32
2.7 分析条件の設定の要約	32
3. 追加的有用性	34
3.1 クリニカルクエスチョン	34
3.1.a 軽度のうつ病・うつ状態の患者	34
3.1.b 中等度以上のうつ病・うつ状態の患者	34

3.2 システマティックレビュー	36
3.2.a 軽度のうつ病・うつ状態の患者	36
3.2.b 中等度以上のうつ病・うつ状態の患者	41
3.3 クリニカルクエスション(異なる比較対照あるいは単群試験)	55
3.4 システマティックレビュー(異なる比較対照あるいは単群試験)	55
3.5 既存データの再解析	55
3.6 メタアナリシスの詳細	55
3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果	55
3.7.a 軽度のうつ病・うつ状態の患者	55
3.7.b 中等度以上のうつ病・うつ状態の患者	55
3.7.b.1 組み入れる研究に関する取扱い	56
3.7.b.2 統計手法	67
3.7.b.3 結果	69
3.7.b.4 考察	105
3.8 追加的有用性の有無に関する評価	106
4. 分析方法の詳細	108
4.1 分析方法	108
4.1.1 費用対効果の算出方法	108
4.1.2 モデルで使用した仮定	112
4.2 分析で使用したパラメータ	113
4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細	118
4.2.2 QOL 値の詳細	119
4.2.3 費用のパラメータの詳細	120
5. 分析結果	124
5.1 基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果	124
5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	124
5.1.2 感度分析	125
5.1.3 分析の妥当性の検討	129
5.1.4 分析結果の解釈	130
5.1.5 価格調整率の重み	131
5.1.6 価格の引き上げ	131
5.2 公的介護費用や生産性損失を含めた分析	131
5.3 その他の分析	131
6. 再分析用のデータ	132
7. 実施体制	133

8. 参考文献	134
9. 付録.....	161

略語一覧

略語	正式名(英語)
5-HT	5-hydroxytryptamine
AE	Adverse event
AMED	Allied and Complementary Medicine Database
ASEX scale	Arizona Sexual Experiences Scale
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
BGR	Brooks-Gelman-Rubin
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CGI	Clinical Global Impressions
CGI-I	Clinical Global Impressions-Improvement
CGI-S	Clinical Global Impressions-Severity
CI	Confidence interval
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CONSORT	Consolidated Standards Of Reporting Trials
CR	Controlled release
CrI	Credible interval
CSFQ	Changes in Sexual Functioning Questionnaire
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
DA	Dopamine
DESS	Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms scale
DIC	Deviance information criterion
D-L	DerSimonian Laird
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECG	Electrocardiogram
ECT	Electroconvulsive therapy
EMBASE	Excerpta Medica Database
FAS	Full Analysis Set
FinCCHTAn	Finnish Coordinating Center for Health Technology Assessment
GCP	Good clinical practice
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IF	Impact Factor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Immediate release
ITT	Intention-to treat

略語	正式名(英語)
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LSD	lysergsäurediethylamid
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MDD	Major depressive disorder
MEDLINE	MEDical Literature Analysis and Retrieval System Online
mITT	Modified intention-to-treat
N/A	Not applicable
NA	Noradrenaline
NaSSA	Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NDB	National database
NECA	National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
OD	Oral disintegrant
OR	Odds ratio
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PPS	Per protocol set
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QALY	Quality-adjusted life year
QOL	Quality of life
RCT	Randomized controlled trial
SAE	Serious adverse event
SERT	Serotonin transporter
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SNRI	Serotonin noradrenaline reuptake inhibitor
SR	Sustained release
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor
TESD	Treatment-emergent sexual dysfunction
TLV	Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket
XR	Extended release

0. 要旨

分析対象技術名 [1.1 節]	ボルチオキセチン臭化水素酸塩(一般名)																				
他国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8 節]	<p>主要国の医療技術評価機関における評価結果の一覧は以下のとおり。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>国名</th> <th>機関名</th> <th>評価結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">イギリス</td> <td>NICE</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 推奨(ボルチオキセチンは、MDD の当該エピソードにおいて、抗うつ薬 2 剤による治療でも十分な反応が得られない状態の成人におけるひとつの選択肢である) 評価ステータス:最終ガイダンス </td> </tr> <tr> <td>SMC</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 推奨(SMC restriction: 過去 2 つ以上の抗うつ薬に対して十分な反応が得られなかった患者(有効性の欠如及び/又は安全性の懸念/不耐性のため)) </td> </tr> <tr> <td>フランス</td> <td>HAS</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> SMR: 中等度 ASMR: V(No additional benefit) 効率性評価: 未実施 </td> </tr> <tr> <td>ドイツ</td> <td>IQWiG</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 軽度 MDD: No additional benefit 中等度 MDD: No additional benefit 高度 MDD: No additional benefit </td> </tr> <tr> <td>カナダ</td> <td>CADTH</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 推奨(ただし、他の抗うつ薬と同様に償還、既存の償還済み抗うつ薬の価格を超えない) </td> </tr> <tr> <td>オーストラリア</td> <td>PBAC</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 非推奨 </td> </tr> </tbody> </table>	国名	機関名	評価結果	イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> 推奨(ボルチオキセチンは、MDD の当該エピソードにおいて、抗うつ薬 2 剤による治療でも十分な反応が得られない状態の成人におけるひとつの選択肢である) 評価ステータス:最終ガイダンス 	SMC	<ul style="list-style-type: none"> 推奨(SMC restriction: 過去 2 つ以上の抗うつ薬に対して十分な反応が得られなかった患者(有効性の欠如及び/又は安全性の懸念/不耐性のため)) 	フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> SMR: 中等度 ASMR: V(No additional benefit) 効率性評価: 未実施 	ドイツ	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> 軽度 MDD: No additional benefit 中等度 MDD: No additional benefit 高度 MDD: No additional benefit 	カナダ	CADTH	<ul style="list-style-type: none"> 推奨(ただし、他の抗うつ薬と同様に償還、既存の償還済み抗うつ薬の価格を超えない) 	オーストラリア	PBAC	<ul style="list-style-type: none"> 非推奨
	国名	機関名	評価結果																		
	イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> 推奨(ボルチオキセチンは、MDD の当該エピソードにおいて、抗うつ薬 2 剤による治療でも十分な反応が得られない状態の成人におけるひとつの選択肢である) 評価ステータス:最終ガイダンス 																		
		SMC	<ul style="list-style-type: none"> 推奨(SMC restriction: 過去 2 つ以上の抗うつ薬に対して十分な反応が得られなかった患者(有効性の欠如及び/又は安全性の懸念/不耐性のため)) 																		
	フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> SMR: 中等度 ASMR: V(No additional benefit) 効率性評価: 未実施 																		
	ドイツ	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> 軽度 MDD: No additional benefit 中等度 MDD: No additional benefit 高度 MDD: No additional benefit 																		
	カナダ	CADTH	<ul style="list-style-type: none"> 推奨(ただし、他の抗うつ薬と同様に償還、既存の償還済み抗うつ薬の価格を超えない) 																		
オーストラリア	PBAC	<ul style="list-style-type: none"> 非推奨 																			
対象とする疾患・集団 [2.1 節]	<p>以下の対象患者(a)(b)それぞれについて分析を実施した。</p> <p>(a)軽度のうつ病・うつ状態の患者</p> <p>(b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者</p>																				
比較対照技術名 [2.2 節]	<p>対象患者(a)(b)について、以下のそれぞれを比較対照技術とした。</p> <p>(a)経過観察</p>																				

	(b)新規抗うつ薬(SSRI、SNRI、NaSSA)のうち最も安価なもの(ミルナシبران)
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	分析の立場と費用の範囲は以下のとおり。 分析の立場: 公的医療の立場 費用の範囲: 公的医療費のみ
使用する効果指標 [2.4 節]	該当せず
設定した分析期間 [2.5 節]	1 年
割引率 [2.6 節]	該当せず
システマティックレビューのク リニカルクエスチョン [3.1/3.3 節]	対象患者(a)(b)について、以下のそれぞれをシステマティックレビュー におけるクリニカルクエスチョンとした。 (a)軽度のうつ病・うつ状態の患者 P: 軽度のうつ病・うつ状態の患者 I: ボルチオキセチン C: 経過観察 O: うつ状態改善(寛解割合、反応割合)、忍容性(投与中止割合) (b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者 P: 中等度以上のうつ病・うつ状態の患者 I: ボルチオキセチン C: 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)、SNRI(ミルナシبران、デュロキセチン、ベンラファキ シン)、NaSSA(ミルタザピン) O: うつ状態改善(寛解割合、反応割合)、忍容性(投与中止割合)
システマティックレビュー結果 の概要 [3.2/3.4 節]	対象患者(a)(b)それぞれにおけるシステマティックレビュー結果の概 要は以下のとおり。 (a)軽度のうつ病・うつ状態の患者 システマティックレビューの結果、組み入れ対象となる臨床試験等は 0 件であった。 (b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者 システマティックレビューの組み入れ対象となる臨床試験等は 179 件(167 報)であった。 なお、本検討においては、既存のシステマティックレビューであり、成 人の MDD 患者に対する全 21 種の抗うつ薬に関する二重盲検 RCT を対象としてシステマティックレビュー及びネットワークメタアナリシス

	<p>(NMA)を実施した Cipriani ら(Lancet 2018;391:1357-66) を活用した。活用にあたっては、クリニカルクエスチョンとの整合等を確認し、その活用は妥当であると考えた。</p>
<p>間接比較の結果 [3.7 節]</p>	<p>対象患者(a)(b)それぞれにおける間接比較の結果は以下のとおり。</p> <p>(a)軽度のうつ病・うつ状態の患者 システマティックレビューの結果を踏まえ、NMA を含む間接比較は実施しなかった。</p> <p>(b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者 システマティックレビューの結果を踏まえ、ベイズ理論に基づくNMA を実施した。NMA に組み入れた研究は 153 件(144 報)であった。基本分析の結果、投与中止割合(全体、AE)については、ボルチオキセチンは他の新規抗うつ薬と比較して小さい傾向にあるものの明らかな違いはみられず、概ね同程度であった。反応割合及び寛解割合についてもボルチオキセチンは他の新規抗うつ薬と概ね同程度であった。</p>
<p>追加的有用性の有無 [3.8 節]</p>	<p>対象患者(a)(b)それぞれにおける追加的有用性の有無は以下のとおり。</p> <p>(a)軽度のうつ病・うつ状態の患者 <input type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input checked="" type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「あるとは判断できない」 (システマティックレビューの結果、組み入れ対象となった臨床試験等は 0 件であったため)</p> <p>(b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者 <input type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input checked="" type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「あるとは判断できない」 (追加的有用性の検討における基本分析等の結果を総合的に考慮し、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の間で効果は同等であると考えたため)</p>
<p>費用対効果の分析方法の概要 [4.1.1 項、4.2 節等]</p>	<p>対象患者(a)(b)それぞれにおける費用対効果の分析方法の概要は以下のとおり。</p> <p>(a)軽度のうつ病・うつ状態の患者 該当せず (費用対効果の検討のための分析(感度分析を含む)を実施しなかったため)</p>

	<p>(b) 中等度以上のうつ病・うつ状態の患者</p> <p><u>費用対効果の算出方法</u></p> <p>追加的有用性の有無について、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の間で効果は同等であると考えたため、分析対象技術と比較対照技術の費用を比較する、費用最小化分析を実施した。</p> <p>分析対象集団の治療費用は、一次治療及び二次治療の患者それぞれを対象とした急性期、維持期及び回復期の治療推移を示したモデルに基づき算出した。本分析モデルは、次治療への切り替えまでの推移に関するモデル(決定樹モデル)と次治療への切り替え後の推移に関するモデル(マルコフモデル:2ヵ月サイクル)から構成される。本分析モデルの構造は、NICE、TLV 及び NECA による MDD 領域及びボルチオキセチンの費用対効果の評価で用いられた分析モデルに基づくものである。</p> <p><u>費用のパラメータ</u></p> <p>分析対象技術と比較対照技術の薬剤費については、各薬剤の汎用規格の 1mg あたりの薬価と平均処方量(mg)から 1 日薬価を計算することにより設定した。</p> <p>分析対象技術又は比較対照技術からの初回の治療切り替え時については、標準的治療として新規抗うつ薬による治療が実施されるものとし、治療切り替え後の新規抗うつ薬について、各薬剤の汎用規格の 1mg あたりの薬価と平均処方量(mg)から 1 日薬価を計算した後、各薬剤の市場における構成比をもとに加重平均し設定した。2 回目以降の治療切り替え時については、新規抗うつ薬に抗精神薬が併用されると仮定し、上記で設定した新規抗うつ薬にアリピプラゾールが併用されると設定した。</p> <p>薬剤費以外の治療費は、想定される治療について、診療報酬を基に設定した。</p>
<p>結果の概要 [5.1 節]</p>	<p>(a) 軽度のうつ病・うつ状態の患者</p> <p>該当せず (費用対効果の検討のための分析(感度分析を含む)を実施しなかったため)</p> <p>(b) 中等度以上のうつ病・うつ状態の患者</p> <p>分析対象技術と比較対照技術の効果が同等であるとの前提のもと、費用最小化分析を実施したところ、新規抗うつ薬のうち最も安価なものであるミルナシبرانと比較して、ボルチオキセチンによる費用増</p>

	<p>加がみられた。ミルナシプラン(後発品)を比較対照とした場合においても同様であった。</p> <p>なお、臨床現場等において幅広く使用されている新規抗うつ薬(ベンラファキシン、エスシタロプラム、デュロキセチン)それぞれを比較対照とした場合においては、いずれの場合もボルチオキセチンによる費用削減がみられた。</p> <p>主な結果を以下に示す。</p> <p>基本分析</p> <p>ボルチオキセチンの期待総費用は 274,454 円、ミルナシプランの期待総費用は 258,401 円であり、ボルチオキセチンのミルナシプランに対する増分費用は 1 年あたり 16,053 円であった。</p> <p>感度分析</p> <p>ボルチオキセチンのベンラファキシン、エスシタロプラム及びデュロキセチンに対する増分費用はそれぞれ 1 年あたり-14,521 円、-1,030 円及び-2,771 円(すなわち、いずれもボルチオキセチンによる費用削減)であった。</p>
<p>ICER の所属する確率が最も高いと考える区間</p>	<p>(a) 軽度のうつ病・うつ状態の患者</p> <p>該当せず (費用対効果の検討のための分析(感度分析を含む)を実施しなかったため)</p> <p>(b) 中等度以上のうつ病・うつ状態の患者</p> <p><input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント</p> <p><input type="checkbox"/> 500 万円以下(750 万円以下)</p> <p><input type="checkbox"/> 500 万円超(750 万円超)かつ 750 万円以下(1125 万円以下)</p> <p><input type="checkbox"/> 750 万円超(1125 万円超)かつ 1000 万円以下(1500 万円以下)</p> <p><input type="checkbox"/> 1000 万円超(1500 万円超)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い (分析対象技術と比較対照技術の効果が同等であるとの前提のもと、費用最小化分析を実施)</p>

1. 対象となる医薬品・医療機器の性質

1.1 名称

販売名：トリンテリックス錠 10mg

トリンテリックス錠 20mg

一般名：ボルチオキセチン臭化水素酸塩

1.2 保険償還価格

保険償還価格： 10mg 1錠 168.90円（1日薬価：168.90円）

20mg 1錠 253.40円

算定方式： 類似薬効比較方式(I)

算定上の最類似技術： 販売名：レクサプロ錠 10mg

レクサプロ錠 20mg

一般名：エスタロプラムシュウ酸塩

有用性系加算： 有(有用性加算II)

加算率： 5%

1.3 治療効果のメカニズム

トリンテリックス錠(ボルチオキセチン臭化水素酸塩)(以下、本剤)はH. Lundbeck A/Sにより創製された bis-aryl-sulfonyl amine 骨格を有する抗うつ薬である。本剤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-ヒドロキシトリプタミン[5-HT]₃)、5-HT₇及び5-HT_{1D}受容体アンタゴニスト作用、5-HT_{1B}受容体部分アゴニスト作用、5-HT_{1A}受容体アゴニスト作用及び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、本剤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]。

1.4 対象疾患

1.4.1 保険適用となる疾患

うつ病・うつ状態

1.4.2 疾患の疫学的性質

(1) 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、精神疾患の診断・統計マニュアル(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モノアミン仮説が提唱されている [8]。

(2) 有病率等

世界保健機関の報告によれば、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]。厚生労働省の疾患調査では、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 万人と報告されている [10]。また、国内で実施された疫学調査によれば、DSM-IV の診断基準による大うつ病(MDD)性障害の 12 ヶ月有病率は 2.1%、生涯有病率は 6.3%であった [11]。一方、米国においては、うつ病の生涯有病率は 19.2%と報告されている [12]。米国疾病対策センター(CDC)は、Healthy People 2020 イニシアチブにおいて、先進国では、精神疾患が、心疾患や癌などのその他の疾患グループよりも、障害の大きな割合を占めていると報告している。また、CDC は 2009~2012 年の National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES)において、成人の 7.6%が中等度から重度のうつ病に罹患していたことが報告されている [13]。このように、うつ病は全世界で重大な問題となっており、うつ病は一般的な気分障害の1つであると認識されている [14]。

うつ病発症のリスク因子として、うつ病の有病率が集団によって異なることが報告されている [15]。

- 女性のうつ病の生涯リスクは男性の約 2 倍である [12]。
- 非ヒスパニック系白人は、非ヒスパニック系黒人よりも MDD を発症する可能性が高い [13]。
- 低学歴かつ低収入で、農村地域に居住する未婚者は、それ以外の人よりも MDD の罹患率が高い [12, 13]。

また、うつ病エピソードを経験した人は次のエピソードを経験する可能性が高い [12]。Kessler は、うつ病のレビューで、うつ病エピソードが 2 回発生した後は、その患者で再発する確率は 70%であり、エピソードが 3 回以上発生した後では、そのリスクは 90%を上回ることを示した [12]。うつ病患者の 15~20%でうつ病が慢性化し、2 年以上持続する可能性があることが示唆されている [16]。

一方、以前の抗うつ薬の単剤療法が不成功であった患者や、認知症状、不安、又は治療に起因する性機能障害 (TESD) を発現しているうつ病患者などでは、うつ病の治療はより困難となる [17]。

- メタアナリシスにおいて、初回うつ病エピソードが発生した患者の認知機能は、精神運動速度作業、注意力、視覚・学習記憶、遂行機能(注意の切り替え、言語流暢性、及び認知の柔軟性)などで有意な低下が認められた [18]。また、未治療の患者の 90%及び既治療の患者の 71%で集中困難などの認知機能の低下が生じ、未治療の患者の 64%で精神運動遅滞が発現した [19]。うつ病に伴う認知機能障害のリスク因子は、高齢、低学歴、入院状態などがあげられる。認知機能障害は残存し(適切に治療されない)、うつ病エピソード間で持続することが多い [18]。
- うつ病患者の 57.4%~67.8%において、DSM-IV の基準に基づく、パニック障害、全般性不安障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害などを含む不安障害を並存している [20]。Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) スコアに基づく不安症状の発現頻度が高いうつ病と定義される不安うつ病は、うつ病患者 1,500 例を対象とする試験で患者全体の 46%を占めた [21]。不安を併発するうつ病のリスク因子は、高齢、失業状態、低学歴などが上げられる。
- 抗うつ薬の初回治療に対して反応が不十分であった患者には、抗うつ薬治療の切り替えが勧められることが多い [22]。抗うつ薬治療に対する反応が得られない頻度は高く、4,000 例を超えるうつ病患者を対象とした臨床試験では、うつ病の第一選択薬治療に対して患者の 51.4%、第二選択薬の治療に対して患者の 71.5%が反応を示さなかった [23]。
- 抗うつ薬治療下で発現した TESS の発現頻度は臨床試験で厳密に検討されていないが、患者の 18%~65%と推定されている [24]。TESS の発現頻度は抗うつ薬分類によって異なるが、TESS の発現リスクの低い治療選択肢は限られている。TESS を発現した患者では、治療が中止されるか、アドヒアランスの問題が生じる可能性が高い [17, 25]。

(3) 使用見込者数

本剤の使用見込者数を図表 1 に示す。

図表 1. 本剤の使用見込者数

年度	本剤の使用見込者数
■■■■	■■■■
■■■■	■■■■
■■■■	■■■■
■■■■	■■■■
■■■■	■■■■
■■■■	■■■■
■■■■	■■■■
■■■■	■■■■
■■■■	■■■■
10 年度	37.0 万人

(4) 本剤を使用する患者の主な年齢(層)や性別等

うつ病は一般的な精神障害である。全世界で、全ての年齢層の 3 億 5 千万人以上がうつ病に罹患している [26]。なお、女性のほうが、男性よりも多くうつ病に罹患しているとの報告がある [26]。本剤の効能・効果は「うつ病・うつ状態」であり、幅広い患者層が使用の対象となると考える。

1.5 使用方法等

本剤の使用方法を図表 2 に示す。

図表 2. 本剤の使用方法を

項目	内容
投与経路	経口
投与方法	• 通常、10mg 1 日 1 回投与(成人) • 患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減可能 (ただし、増量には 1 週間以上の間隔必要)
投与量	10mg、20mg
投与頻度	毎日
平均処方量	■■■■mg*

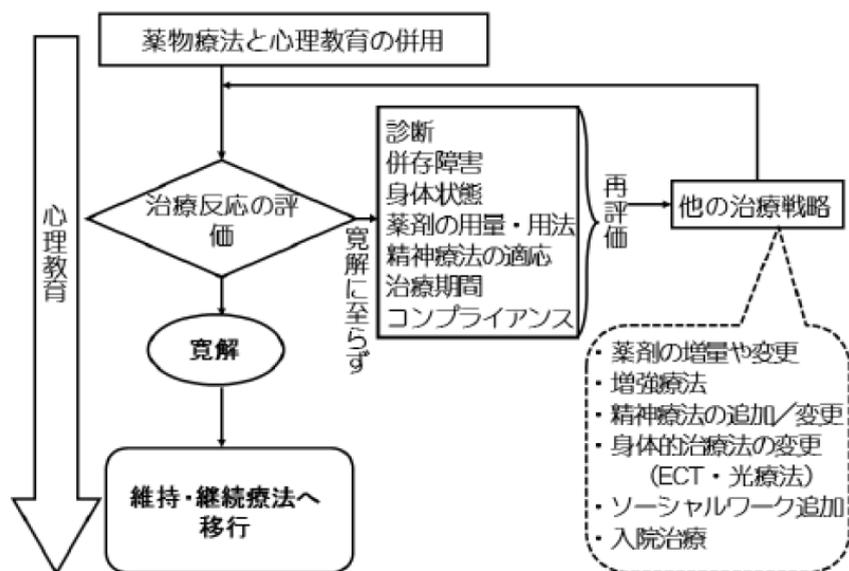
* ■■■■試験における平均処方量(個別症例データを用いて事後的に算出)[27]

1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ

1.6.1 治療に対するアプローチ: 主要な治療選択肢/治療内容

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)/うつ病 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、軽度うつ病の患者では、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(図表 3) [28]。

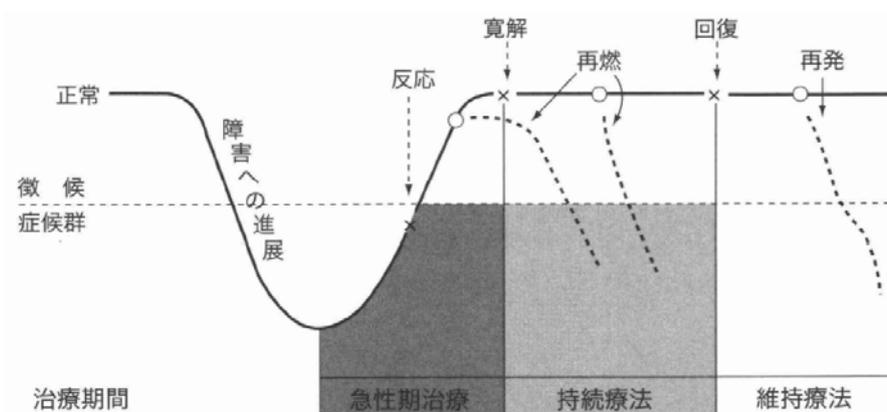
図表 3. うつ病治療の手順



ECT, 電気痙攣療法.

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(図表 4) [29]。抗うつ薬は通常少量から漸増するが、用量不足又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 ヶ月、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 [16, 28, 30]。

図表 4. うつ病治療の各期(急性・持続・維持)における 5 つの転帰(反応・寛解・再燃・回復・再発)



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 [31]。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 [32]。

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 [28]。

1.6.2 代替治療選択肢

うつ病患者は、薬物療法以外に、精神療法、薬物療法と精神療法の併用、又は身体療法により治療することができる。詳細な情報については、「1.6.1 治療に対するアプローチ: 主要な治療選択肢/治療内容」を参照のこと。

1.6.3 治療におけるトリンテリックスの位置付け及び想定される使用法

トリンテリックスは 5-HT₃、5-HT₇ 及び 5-HT_{1D} 受容体アンタゴニスト作用、5-HT_{1B} 受容体部分アゴニスト作用、5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用及び SERT 阻害作用を有する。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 [33]。トリンテリックスは上記の神経伝達系に関与することが示唆されていることから、幅広い抑うつ症状に効果があると期待される。また、トリンテリックスの複数の 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ことが期待され、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)／うつ病 2016」で推奨されている [34]。さらに、副作用の発現により服薬を中止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 [35, 36]。

これらにより、治療の選択肢を増やすことは重要であると考えられ、トリンテリックス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り替え治療の選択肢にもなると考えられる。特に、不安、TESD、認知機能障害を伴ううつ病患者に対しては有効な治療選択肢となろう。

1.6.4 期待される治療効果

うつ病において期待される治療効果を以下に示す。

- 症状の消失及びエピソードの寛解の達成
- 機能障害の軽減
- QOL の改善
- うつ病エピソードが再発するまでの期間の延長

成人うつ病の治療に対するトリンテリックス(国内では 10、20mg、海外では 5～20mg 1 日 1 回投与)の有効性及び安全／忍容性に関する主要成績は、13 件の短期(6 又は 8 週間)無作為化比較臨床試験(高齢者を対象とする試験を 1 件含む)、うつ病エピソードの再発までの期間について評価した 1 件の長期プラセボ対照維持試験、及び 6 件の長期非盲検継続試験に基づいている。

10 件の短期試験(高齢者のみを対象とする試験を 1 件含む)中 8 件(7 件で肯定的結果、1

件で支持的結果が得られた)において、不安を伴ううつ病の患者を含む中等度から重度のうつ病患者に対してトリンテリックスを投与した結果、ベースラインからの Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)又は HAMD 24 合計スコアの平均変化量(主要評価項目)は、プラセボと比較して有意に改善した [37-44]。また、反応割合、寛解割合、全般印象度尺度-改善度(CGI-I)及び全般印象度尺度-重症度(CGI-S)も有意に改善することが確認された。

(1) 有効性

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。トリンテリックスは、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。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 [45]。トリンテリックス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、トリンテリックスの SERT 阻害作用と複数の 5-HT 受容体への作用が協調すること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 [46]。

さらに、海外で実施された REVIVE 試験及び ReMIND Switch 試験の結果から、現在の治療で治療効果が得られなかった患者集団においてトリンテリックスの抗うつ効果が示唆されている [46]。

- REVIVE 試験から、SSRI 又は SNRI の単剤療法から十分な反応が得られなかったあとに抗うつ薬治療を切り替えた患者では、トリンテリックス 10~20mg/日によって、アゴメラチン 25~50mg/日と比較して、投与 8 週後の MADRS 合計スコアで評価した抑うつ症状が大きく改善したことが示された [47]。
- ReMIND Switch 試験から、トリンテリックスの 10~20mg/日は、SSRI/SNRI による治療で十分な治療効果の得られなかった患者の切り替え治療薬として、良好な忍容性を示す有効な抗うつ薬であることが確認された [48]。

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。トリンテリックスは、5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用及び 5-HT₃ 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 [49-51]。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、トリンテリックス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

うつ病患者の社会機能の回復に影響を与えている。トリンテリックスが作用する 5-HT 受容体(5-HT₃、5-HT_{1A}、5-HT₇、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 [51, 52]。ラットを用いて評価した非臨床試験において、トリンテリックスは記憶力や学習、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。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 [50, 52]。

- うつ病の認知機能障害に対するトリンテリックスの効果について、2件のプラセボ対照臨床試験(FOCUS 及び CONNECT 試験)で評価された。これらの試験から、トリンテリックスの遂行機能、処理速度、注意力、記憶、及び言語学習に対する有益な効果が示された。パス解析から、これらの効果は主に直接作用に基づくもので、抑うつ症状の改善による間接作用ではないことが示唆された [53, 54]。

(2) 安全性／忍容性

トリンテリックス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) TESD

TESD 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-HT₂ 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、トリンテリックスでは、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-HT₇ 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 [55]。

- 全てのトリンテリックスの試験で、TESD について自発的な有害事象(AE)報告に基づいて評価され、6件の短期検証試験では前向き Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX Scale)に基づいて評価された。これらの試験では、AE 報告又は ASEX のいずれかで評価した場合、TESD の発現頻度に関して、トリンテリックス投与群とプラセボ投与群の間に有意差は認められなかった(開始用量 10mg/日)。さらに、単剤療法が奏効していたが MDD と TESD を有する患者を、8週間にわたるエシタロプラム 10~20mg/日又はトリンテリックス 10~20mg/日による治療のいずれかに切り替えて直接比較した試験では、Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short-Form(CSFQ-14)に基づいて、トリンテリックスにより、エシタロプラムと比較して性機能が統計学的に有意に改善し、有効性は低下しなかった [56]。

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、トリンテリックス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りにくいと考えられる [57]。

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、トリンテリックスは 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 [58, 59]。

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 AE がよくみられると報告されている [60]。トリンテリックスは複数の 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 AE は起りにくいと考えられる。

1.7 主な有害事象

トリンテリックスは、広範な成人患者において、試験で検討された全ての用量で、概ね安全で忍容性は良好であった [60]。

国内の短期プラセボ対照試験(CCT-004 試験)で、5%以上の頻度で発現した AE は、悪心、嘔吐、上咽頭炎及び傾眠であった。AE の発現頻度は、プラセボ群では 46.6%(75/161 例)、トリンテリックス 10mg 群では 50.3%(83/165 例)及び 20mg 群では 54.6%(89/163 例)であった。また、因果関係が否定できない AE の発現頻度は、プラセボ群では 16.8%(27/161 例)、トリンテリックス 10mg 群では 35.2%(58/165 例)及び 20mg 群では 36.2%(59/163 例)であった。なお、AE の程度はほとんどが軽度又は中等度であった [46]。

一方、海外の短期プラセボ対照試験で、発現頻度が 5%以上かつプラセボの 2 倍以上の特に報告頻度の高かった AE は、悪心、便秘、及び嘔吐であった。AE による投与中止割合は、トリンテリックスの 5~20mg が投与された患者ではそれぞれ 5%~8%であったのに対し、プラセボが投与された患者では 4%であった。重篤な有害事象(SAE)の発現頻度は低く、トリンテリックスとプラセボの間で同程度であった [60]。短期(6/8 週間)検証うつ病試験では、ベースライン及び試験期間中のコロンビア自殺評価スケール(C-SSRS)に基づく自殺念慮及び自殺行為の発現頻度は、プラセボ群と併合したトリンテリックス投与群で同程度であった。

短期及び長期プラセボ対照試験における AE 報告を総括すると、トリンテリックスによって不眠症や傾眠などの睡眠関連障害の発現頻度は有意に上昇しなかった [60]。さらに、短期及び長期プラセボ対照試験において、トリンテリックスは、ベースラインからの平均変化量で評価した体

重にも有意な影響を及ぼさなかった。さらに、短期及び長期試験において、投薬中止に伴う離脱症状の発現が Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms (DESS) 尺度で評価された結果、プラセボ群とトリンテリックス群間に臨床的意義のある差異は認められなかったことから、投与を中止する際の漸減は必要ないと結論付けられた。したがって、トリンテリックスの安全性プロファイルは優れており、既存の抗うつ薬で見られる睡眠、体重増加、離脱症状、及びバイタルサインなどへの影響は低いと考えられる。

1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果

1.8.1 主要国の医療技術評価機関における評価結果の概要

主要国の医療技術評価機関における評価結果の一覧を図表 5 に示す。

図表 5. 主要国の医療技術評価機関における評価結果の一覧

国名	機関名	評価結果	リスト価格 (現地通貨建)
イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> 推奨(ボルチオキセチンは、MDD の当該エピソードにおいて、抗うつ薬 2 剤による治療でも十分な反応が得られない状態の成人におけるひとつの選択肢である) 評価ステータス: 最終ガイダンス 	10mg 1 錠 £0.99 20mg 1 錠 £0.99 (いずれも pharmacy selling price)
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> 推奨(SMC restriction: 過去 2 つ以上の抗うつ薬に対して十分な反応が得られなかった患者(有効性の欠如及び/又は安全性の懸念/不耐性のため)) 	
フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> SMR: 中等度 ASMR: V(No additional benefit) 効率性評価: 未実施 	10mg 1 錠 €0.84 20mg 1 錠 €1.26
ドイツ	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> 軽度 MDD: No additional benefit 中等度 MDD: No additional benefit 高度 MDD: No additional benefit 	該当せず (Product withdrawn: 2016 年 8 月)
カナダ	CADTH	<ul style="list-style-type: none"> 推奨(ただし、他の抗うつ薬と同様に償還、既存の償還済み抗うつ薬の価格を超えない) 	10mg 1 錠 CAD2.95 20mg 1 錠

			CAD3.20 (いずれも manufacturer submitted price)
オーストラリア	PBAC	・ 非推奨	該当せず

NICE, National Institute for Health and Care Excellence; SMC, Scottish Medicines Consortium; HAS, Haute Autorité de Santé, SMR, Service Médical Rendu; ASMR, Amélioration du Service Médical Rendu; IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.

1.8.2 主要国の医療技術評価機関における評価結果の詳細

主要国の医療技術評価機関における評価結果の詳細を以下に示す。

(1) 評価の有無の一覧

図表 6. 主要国の医療技術評価機関における評価有無の一覧

国名	機関名	評価結果の有無
イギリス	NICE	あり
	SMC	あり
フランス	HAS	あり
ドイツ	IQWiG	あり
カナダ	CADTH	あり
オーストラリア	PBAC	あり

(2) 評価結果の詳細

以下、「(1) 評価の有無の一覧」にて評価結果が「あり」とした評価結果についてのみ記載する。

図表 7. イギリスの医療技術評価機関(NICE)における評価結果の詳細

国名	イギリス
機関名	NICE
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/ta367
評価対象技術	ボルチオキセチン
評価結果	推奨(ボルチオキセチンは、MDD の当該エピソードにおいて、

	抗うつ薬 2 剤による治療でも十分な反応が得られない状態の成人におけるひとつの選択肢である)
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	該当せず
評価対象疾患	成人における MDD エピソードの治療(Licensed indication)
使用方法	65 歳未満の成人患者において、プ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、10mg 1 日 1 回である。 患者の反応性に応じて最大 20mg 1 日 1 回まで増量、また、5mg 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 ヶ月間治療を維持することが推奨される。
比較対照	SSRI 3 剤、SNRI 2 剤、アゴメラチン
主要な増分費用効果比の値	Reviewer による結果： £9000/QALY を下回る (Appraisal Committee)

QALY, 質調整生存年.

図表 8. イギリスの医療技術評価機関(SMC)における評価結果の詳細

国名	イギリス
機関名	SMC
評価結果の URL など	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2492/vortioxetine_brintellix_final_june_2016_for_website.pdf
評価対象技術	ボルチオキセチン
評価結果	推奨(SMC restriction: 過去 2 つ以上の抗うつ薬に対して十分な反応が得られなかった患者(有効性の欠如及び/又は安全性の懸念/不耐性のため))
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	該当せず
評価対象疾患	成人における大うつエピソードの治療
使用方法	65 歳未満の成人患者において、プ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、10mg 1 日 1 回である。

	患者の反応性に応じて最大 20mg 1 日 1 回まで増量、また、5mg 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 ヶ月間治療を維持することが推奨される。
比較対照	ベンラファキシン、ミルタザピン、デュロキセチン
主要な増分費用効果比の値	Reviewer による結果： 比較対照による。不確実性はあるものの経済性は示されている。

図表 9. フランスの医療技術評価機関(HAS)における評価結果の詳細

国名	フランス
機関名	HAS
評価結果の URL など	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-10/brintellix_summary_ct13896.pdf
評価対象技術	ボルチオキセチン
評価結果	<ul style="list-style-type: none"> SMR: 中等度 ASMR: V (No additional benefit) 効率性評価: 未実施
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	該当せず
評価対象疾患	MDD 患者
使用方法	65 歳未満の成人患者において、プ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、10mg 1 日 1 回である。 患者の反応性に応じて最大 20mg 1 日 1 回まで増量、また、5mg 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 ヶ月間治療を維持することが推奨される。
比較対照	MDD 患者の治療における全ての抗うつ薬
主要な増分費用効果比の値	該当せず

図表 10. ドイツの医療技術評価機関(IQWiG)における評価結果の詳細

国名	ドイツ
機関名	IQWiG

評価結果の URL など	https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a15-16-vortioxetine-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-dossier-assessment.6723.html
評価対象技術	ボルチオキセチン
評価結果	G-BA (federal joint committee)により、うつ重症度に応じて3つの対象集団が定義された。IQWiG は提出された間接比較について、方法論の観点から no additional benefit と評価した。薬価交渉の結果、Lundbeck 社はドイツから本剤を撤退することを決定した。 Reviewer による結果： <ul style="list-style-type: none"> 軽度 MDD: No additional benefit 中等度 MDD: No additional benefit 高度 MDD: No additional benefit
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	該当せず
評価対象疾患	成人の MDD 患者
使用方法	65 歳未満の成人患者において、プ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、10mg 1 日 1 回である。 患者の反応性に応じて最大 20mg 1 日 1 回まで増量、また、5mg 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 ヶ月間治療を維持することが推奨される。
比較対照	<ul style="list-style-type: none"> 軽度 MDD: watchful waiting 中等度 MDD: SSRI 高度 MDD: SSRI、心理療法
主要な増分費用効果比の値	該当せず

図表 11. カナダの医療技術評価機関(CADTH)における評価結果の詳細

国名	カナダ
機関名	CADTH
評価結果の URL など	https://www.cadth.ca/vortioxetine-hydrobromide
評価対象技術	ボルチオキセチン

評価結果	推奨(ただし、他の抗うつ薬と同様に償還、既存の償還済み抗うつ薬の価格を超えない)
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	該当せず
評価対象疾患	成人の MDD 患者
使用方法	開始及び推奨用量は、65 歳未満の成人の場合、ボルチオキセチンとして 10mg 1 日 1 回 個々の反応及び忍容性に応じて、用量を最大 20mg 1 日 1 回まで増量可 高用量での忍容性に問題がある場合、最低 5mg 1 日 1 回まで減量可
比較対照	SNRI、SSRI、プロピオン、ミルタザピン
主要な増分費用効果比の値	Reviewer による結果： 本剤と他の比較対照の間における QALY の差はわずかである。すなわち、MDD 患者における全体的な治療ベネフィットは同程度であると考えられる。

図表 12. オーストラリアの医療技術評価機関(PBAC)における評価結果の詳細

国名	オーストラリア
機関名	PBAC
評価結果の URL など	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/vortioxetine-psd-07-2014.pdf
評価対象技術	ボルチオキセチン
評価結果	非推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	該当せず
評価対象疾患	初回の抗うつ薬による前治療で十分な反応が得られなかった MDD 患者、又は、忍容性に問題があった MDD 患者、又は、他の初回の抗うつ薬に対して禁忌がある MDD 患者
使用方法	65 歳未満の成人におけるプリンテリックスの開始及び推奨用量は 10mg 1 日 1 回 個々の患者の反応に応じて、用量は毎日最大 20mg まで増量、又は、毎日最小 5mg まで減量可

比較対照	<ul style="list-style-type: none"> • 主要な比較対照: SNRI • 副次的な比較対照: SSRI (費用最小化分析の場合: デスペンラファキシン(SNRI))
主要な増分費用効果比の値	該当せず

1.8.3 その他の医療技術評価機関における評価結果の概要

その他の医療技術評価機関における評価結果を図表 13 に示す。

図表 13. その他の医療技術評価機関における評価結果

国	医療技術評価機関	評価結果
アイルランド	NCPE	<主な結果> <ul style="list-style-type: none"> • 償還可 (following confidential price negotiations) <評価の枠組み> <ul style="list-style-type: none"> • 対象集団: 1 剤又は 2 剤以上の抗うつ薬による前治療で十分な反応が得られなかった(例えば、有効性の欠如、安全性/忍容性の懸念)MDD 患者 • 比較対照: シタロプラム、ベンラファキシン、エスシタロプラム、アゴメラチン、セルトラリン、デュロキセチン
フィンランド	FinCCHTAn	<主な結果> <ul style="list-style-type: none"> • 推奨 <評価の枠組み> <ul style="list-style-type: none"> • 対象集団: SSRI 又は SNRI による前治療で十分な反応が得られなかった MDD 患者 • 比較対照: アゴメラチン、ブプロピオン、セルトラリン、ベンラファキシン
スウェーデン	Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social services	<主な結果> <ul style="list-style-type: none"> • 推奨 <評価の枠組み> <ul style="list-style-type: none"> • 対象集団: 少なくとも 1 剤での抗うつ薬による前治療で十分な反応が得られなかった又は忍容性に問題があった MDD 患者 • 比較対照: アゴメラチン、セルトラリン、ベンラファキシン
韓国	NECA	<主な結果> <ul style="list-style-type: none"> • 推奨 <評価の枠組み> <ul style="list-style-type: none"> • 対象集団: MDD 患者 • 比較対照: ベンラファキシン

台湾	Bureau of National Health Insurance	<主な結果> • 推奨 <評価の枠組み> • 対象集団:MDD 患者 • 比較対照:アゴメラチン、ベンラファキシン
----	---	---

NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics; FinCCTHAn, Finnish Coordinating Center for Health Technology Assessment; NECA, National Evidence-based healthcare Collaborating Agency.

2. 費用効果分析における分析条件の設定

費用対効果評価専門組織において決定された分析枠組みに基づく内容について示す。

2.1 分析対象とする集団

以下の対象患者(a)(b)それぞれについて分析を実施する。

(a) 軽度のうつ病・うつ状態の患者

(b) 中等度以上のうつ病・うつ状態の患者

(「うつ病・うつ状態」の患者は、原則として DSM に基づく MDD 患者を指す)

2.2 比較対照

対象患者(a)(b)について、以下のそれぞれを比較対照技術とする。

(a)経過観察

(「経過観察」は、医療機関を受診している積極的な治療・介入を行っていない状況を指す)

選定理由:

我が国におけるうつ病治療ガイドライン [28] に基づけば、軽度のうつ病・うつ状態患者に対する治療法として、抗うつ薬は主に推奨される治療として位置づけられていない。したがって、軽度のうつ病・うつ状態の患者においては、抗うつ薬によらない経過観察と比較して追加的有用性を検討する必要があると考えられる。

(b)新規抗うつ薬(SSRI、SNRI、NaSSA)のうち最も安価なもの(ミルナシプラン)

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

SNRI:ミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラファキシン

NaSSA:ミルタザピン

選定理由:

我が国におけるうつ病治療ガイドラインに基づけば、中等度以上のうつ病・うつ状態に対する治療法として、抗うつ薬は推奨される治療として位置づけられている。抗うつ薬の中でも、SSRI、SNRI 又は NaSSA を含む新規抗うつ薬については、忍容性の観点から第一選択薬として使用されており、主に有効性の観点においてそれらの薬剤間に優劣は示されていない。よって、これらの薬剤の中から最も安価なものを比較対照技術として設定することが適切であると考えられる。

なお、平均処方量に基づく1日薬価から、新規抗うつ薬(SSRI、SNRI、NaSSA)のうち最

も安価なものはミルナシبرانであると考える。

図表 14. 比較対照技術(ミルナシبران)の使用方法等

項目	内容
投与経路	経口
投与方法	100mg 1日2~3分服(成人)
投与量	12.5mg、15mg、25mg、50mg
投与頻度	毎日
平均処方量	54.1mg*

* National database(NDB)のレセプトデータによる平均処方量

2.3 分析の立場と費用の範囲

分析の立場と費用の範囲は以下のとおり。

分析の立場: 公的医療の立場

費用の範囲: 公的医療費のみ

2.4 効果指標

該当せず

理由:

「(a)軽度のうつ病・うつ状態の患者」を対象とした場合については費用対効果に関する分析を実施せず(システマティックレビューの結果、組み入れ対象となった臨床試験等が0件)、
「(b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者」を対象とした場合については費用最小化分析を実施した(分析対象技術と比較対照技術の間で効果は同等)ため(費用対効果評価専門組織にて決定された費用効果分析の枠組みにおける効果指標は QALY)。

2.5 分析期間

1年

設定理由:

うつ病の薬物治療においては、抑うつ症状から4~12週間以内に寛解に至り [61]、その後、4~6ヵ月間寛解の状態を維持し回復に至るものと考えられている [62]。この抑うつエピソードを踏まえると、抑うつ状態から回復に至るまでの期間を対象とした分析にお

いて、分析期間 1 年は十分な期間であると考えられる。なお、回復後の再発も考えられるが、そのリスクに関する十分なデータ等は得られていない。本分析期間は NICE での評価 [63] 及び NECA で評価された Choi らの韓国での分析 [64] 等と同様である。

2.6 割引率

該当せず

設定理由:

分析期間が 1 年と短期であり、割引率の考慮は不要と考えたため。

2.7 分析条件の設定の要約

分析条件の設定の要約について図表 15 に示す。

図表 15. 分析条件の設定の要約

設定項目	要約
分析対象とする集団	(a)軽度のうつ病・うつ状態の患者 (b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者
比較対照技術	対象患者(a)(b)について、以下のそれぞれを比較対照技術とする (a)経過観察 (b)新規抗うつ薬(SSRI、SNRI、NaSSA)のうち最も安価なもの(ミルナシプラン)
比較対照技術を選定した理由	(a) 我が国におけるうつ病治療ガイドラインに基づけば、軽度のうつ病・うつ状態患者に対する治療法として、抗うつ薬は主に推奨される治療として位置づけられていない。したがって、軽度のうつ病・うつ状態の患者においては、抗うつ薬によらない経過観察と比較して追加的有用性を検討する必要があると考えられる。 (b) 我が国におけるうつ病治療ガイドラインに基づけば、中等度以上のうつ病・うつ状態に対する治療法として、抗うつ薬は推奨される治療として位置づけられている。抗うつ薬の中でも、SSRI、SNRI 又は NaSSA を含む新規抗うつ薬については、忍容性の観点から第一選択薬として使用されており、主に有効性の観点においてそれらの薬剤間に優劣は示されていない。よって、これらの薬剤の中から最も安価なものを比較対照技術として設定することが適切であると考えられる。

	なお、平均処方量に基づく1日薬価から、新規抗うつ薬(SSRI、SNRI、NaSSA)のうち最も安価なものはミルナシプランであると考え る。
分析の立場と費用の 範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	該当せず
分析期間	1年
割引率	該当せず

3. 追加的有用性

ボルチオキセチン臭化水素酸塩(以下、ボルチオキセチン)の追加的有用性の検討は、(a)軽度のうつ病・うつ状態の患者、(b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者それぞれについて実施した。

3.1 クリニカルクエスチョン

3.1.a 軽度のうつ病・うつ状態の患者

軽度のうつ病・うつ状態の患者におけるボルチオキセチンの追加的有用性に関するクリニカルクエスチョンを図表 16 に示す。

図表 16. 軽度のうつ病・うつ状態の患者における追加的有用性に関するクリニカルクエスチョン

項目	内容
対象集団	軽度のうつ病・うつ状態の患者 ^{*1}
介入	ボルチオキセチン
比較対照	経過観察 ^{*2}
アウトカム	• うつ状態改善(寛解割合、反応割合) • 忍容性(投与中止割合)
研究デザイン	二重盲検 RCT
文献検索期間	対象データベースの所蔵開始～20██年██月

*1 「うつ病・うつ状態」の患者は、原則として DSM に基づく MDD 患者を指す(以下同様)

*2 「経過観察」は、医療機関を受診している積極的な治療・介入を行っていない状況を指す RCT, 無作為化比較試験.

3.1.b 中等度以上のうつ病・うつ状態の患者

中等度以上のうつ病・うつ状態の患者におけるボルチオキセチンの追加的有用性に関するクリニカルクエスチョンを図表 17 に示す。

「2. 費用効果分析における分析条件の設定」において比較対照技術の選定理由に記載のとおり、抗うつ薬の中で、SSRI、SNRI 又は NaSSA を含む新規抗うつ薬については主に有効性の観点において薬剤間に優劣は示されていない。本検討においては、比較対照を日本で承認されている新規抗うつ薬(SSRI、SNRI、NaSSA)の 8 剤とし、ボルチオキセチンの各新規抗うつ薬に対する追加的有用性を検討した。

本検討においては、既存のシステマティックレビューであり、成人の MDD 患者に対する全 21 種の抗うつ薬に関する二重盲検 RCT を対象としてシステマティックレビュー及びネットワークメタ

アナリシス(NMA)を実施した Cipriani ら(Lancet 2018;391:1357-66) [65] を活用した。活用にあたっては、図表 17 に示すクリニカルクエスチョンとの整合等を確認し、以下の観点からその活用は妥当であるとする。

既存のシステマティックレビューCipriani2018 を活用することの妥当性：

以下の点を踏まえ、Cipriani2018 を活用することは妥当であるとする。

- ・ あらかじめ設定したシステマティックレビューにおける PICO を狭める条件はない
- ・ MDD を対象とした 21 剤の新規抗うつ薬に関する RCT を用いた NMA である
- ・ 評価アウトカム(寛解割合、反応割合、投与中止割合)が本分析と合致している
- ・ 報告年が 2018 年と比較的新しく、掲載雑誌の Impact Factor(IF)が高い

なお、Cipriani2018 は、対象データベースの所蔵開始から 2016 年 1 月 8 日の期間の文献が対象であり、また、対象データベースに医中誌 Web が含まれていないことから、20●●年●●月から 20●●年●●月までに発表された文献及び医中誌 Web を対象とした追加的システマティックレビューを行い、追加の文献を収集した。Cipriani2018 で採用された文献のうち本検討の対象となる文献に関しては、改めて原著を確認の上、データ抽出を実施した。

図表 17. 中等度以上のうつ病・うつ状態の患者における追加的有用性に関するクリニカルクエスチョン

項目	内容
対象集団	中等度以上のうつ病・うつ状態の患者
介入	ボルチオキセチン
比較対照	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 SNRI:ミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラファキシン NaSSA:ミルタザピン
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> ・ うつ状態改善(寛解割合、反応割合) ・ 忍容性(投与中止割合)
研究デザイン	二重盲検 RCT
文献検索期間	対象データベースの所蔵開始～20●●年●●月 <ul style="list-style-type: none"> ・ 所蔵開始～2016 年 1 月 8 日:Cipriani2018 で収集されたエビデンスを使用(ただし、医中誌 web は Cipriani2018 の対象データベースに含まれないため、追加的システマティックレビューを実施) ・ 20●●年●●月～20●●年●●月:追加的システマティックレビューを実施

3.2 システマティックレビュー

3.2.a 軽度のうつ病・うつ状態の患者

3.2.a.1 臨床試験等の組み入れ基準及び除外基準

システマティックレビューにおける臨床試験等の組み入れ基準及び除外基準を図表 18 に示す。

図表 18. システマティックレビューの組み入れ基準及び除外基準[軽度のうつ病・うつ状態]

項目	組み入れ基準	除外基準
言語	英語及び日本語	-
疾患対象患者	成人(18歳以上)の軽度 MDD 患者	-
研究デザイン・論文タイプ	二重盲検 RCT	<ul style="list-style-type: none">非公表文献抄録双極性障害、精神病性うつ病、治療抵抗性うつ病が 20%以上を占める試験
治療	<ul style="list-style-type: none">ボルチオキセチン経過観察	-
アウトカム	<ul style="list-style-type: none">うつ状態改善(寛解割合、反応割合)忍容性(投与中止割合)	-

3.2.a.2 使用したデータベース

以下のデータベースを対象とした。

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online(MEDLINE)
- Excerpta Medica Database(EMBASE)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)
- 医中誌 Web

3.2.a.3 使用した検索式

後述する「(b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者」と同様に、疾患、治療及び研究デザインに関するキーワードを用いて検索式を構成した。キーワードは各データベースで共通とすることを基本とし、各データベースの仕様に応じた MeSH タグを用いて検索式を構築した。検索式の妥当性は 2 名の独立したレビュアーが確認した。

それぞれのデータベースで使用した検索式を「9.1 システマティックレビューにおける検索式(別添)」に示す。

3.2.a.4 システマティックレビューの実施

システマティックレビューは、「(1)アブストラクトレビュー」、「(2)原著を用いたデータ抽出」、「(3)バイアスリスクの評価」の順に実施した。

(1) アブストラクトレビュー

2名の独立したレビューアーにより、アブストラクトレビューを実施した。各レビューアーは、あらかじめ定めた評価基準に則って各文献の採否を評価した。両者の採否結果に乖離があった場合は、両者及びもう一名のレビューアーとの協議により最終判定を行った。評価基準を以下に示す。

以下の5つの不適条件に基づきアブストラクトを評価した。いずれかの不適条件に合致した場合、その文献を不採用とした(1stスクリーニング)。

不適条件:

- ① 言語不適
- ② 疾患対象不適
- ③ 介入不適
- ④ 研究デザイン・論文タイプ不適
- ⑤ アウトカム不適

アブストラクトのみでは、上記不適条件に基づく最終判定ができなかった文献に関しては、原著を取り寄せ上記基準に則り再評価を行った(2ndスクリーニング)。

(2) 原著を用いたデータ抽出

「(1)アブストラクトレビュー」によって採択された文献は、原著を取り寄せ、上記評価基準に基づく最終判定を行うとともに、予め定めた項目についてデータ抽出を行った。データ抽出項目を図表19に示す。

図表 19. データ抽出項目[軽度のうつ病・うつ状態]

対象治療	ボルチオキセチン、経過観察 ^{*1}
試験デザイン	試験名、試験デザイン、プラセボ対照/実薬対照、研究実施年、患者登録地域、多施設/単施設、患者区分、プラセボ Run-in(あり/なし)、レスキュー薬(あり/なし)、観察期間、治療群数、薬剤名、無作為割付された患者数、投与量(最大-最小、mg/日)、投与スケジュール(Flexible/Fixed)
対象集団	疾患名、診断基準、対象患者の重症度スケールの基準、平均年齢、男女比(女

	性%)、重症度スケールのベースライン平均(MADRS、HAMD、CGI-S)、治療歴(previous treatment 又は previous episode がある患者を含む/含まない/再発例のみ)、前治療の内容
アウトカム	反応割合(定義、値及び評価期間:MADRS、HAMD、CGI)* ² 、寛解割合(定義及び値:MADRS、HAMD、CGI)* ² 、投与中止割合(全体、AE)* ³

*1 経過観察にはプラセボ群も該当するものとして扱った。

*2 うつ状態改善の評価指標として、MADRS、HAMD、全般印象度尺度(CGI)に基づく反応割合及び寛解割合を対象とした。

*3 忍容性の評価指標として、全ての理由による投与中止割合及び AE による投与中止割合を対象とした。

(3) バイアスリスクの評価

「(2) 原著を用いたデータ抽出」において評価対象となった文献(質的統合に組み入れられた臨床試験等)に関して、Cochrane のバイアスリスク評価基準を参考に各臨床試験等のバイアスリスクを評価した [66, 67]。評価基準を図表 20 に示す。

図表 20. バイアスリスク評価基準

バイアスの種類	評価項目	評価基準
選択バイアス	無作為割付の適切性(順序)	無作為化の手法が適切であるか(乱数表の使用等)
	無作為割付の適切性(隠ぺい)	割付が参加者及び研究者に予測できないように実施されているか
実行バイアス	治療の盲検化(患者)	患者が治療の割付について盲検化されているか
	治療の盲検化(医師)	医師が治療の割付について盲検化されているか
検出バイアス	アウトカムの盲検化	アウトカム測定者が治療の割付について盲検化されているか
報告バイアス	アウトカムの報告	試験デザインで設定している評価項目が全て報告されているか
症例減少バイアス	ITT 解析の実施	主要評価項目について ITT 解析もしくは FAS 解析が実施されているか

ITT, intention-to-treat; FAS, full analysis set.

バイアスリスクの評価は、各項目について上記基準を満たしていれば「低リスク」、基準を満たしていると判断できる記載が文献中がない場合は「不明」、明らかに基準を満たしていなければ「高リスク」とし、実行バイアス及び検出バイアスについては、「低リスク」「不明」「高リスク」の3段階に加え「記載はあるが未検証(Stated not tested)」の4段階で評価した。2名のレビューアールが実施し、両者の評価が不一致の場合は協議により最終判定を行った。

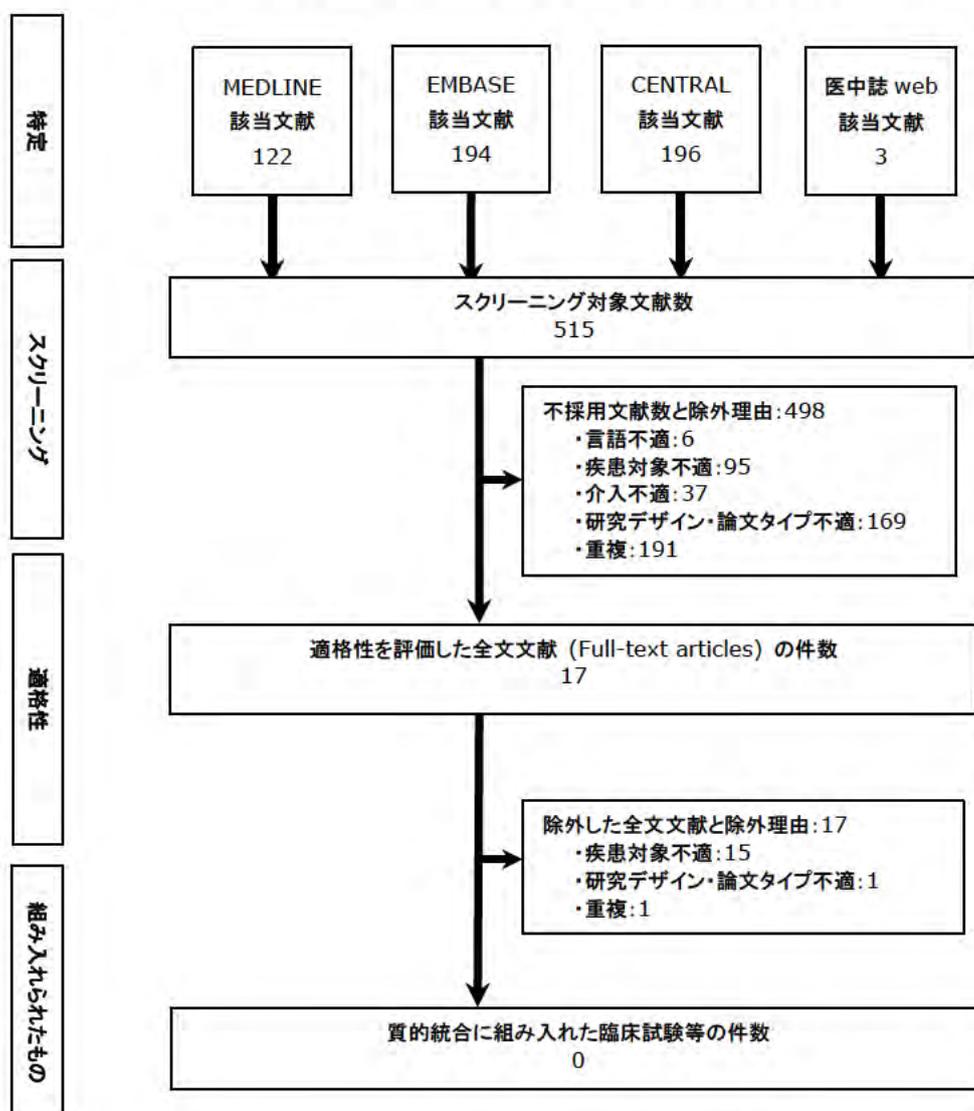
評価結果は、Cochraneのバイアスリスク評価基準に基づき、4色のシグナル(赤:高リスク、黄:不明、緑:低リスク、薄緑:記載はあるが未検証)で表示した[65, 66]。したがって、緑が多い、すなわちバイアスリスクが低い項目が多いほど、バイアスリスクの少ない良質な臨床試験等であると考えられる。バイアスリスクの評価は、システマティックレビューの組み入れ基準に則り収集した各臨床試験等の質を把握するために実施した。

3.2.a.5 システマティックレビューの結果

(1) システマティックレビューのフローチャート

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses(PRISMA) 声明の推奨 [68] に準じて、システマティックレビューのフローチャートを図表 21 に示す。

図表 21. システマティックレビューのフローチャート[軽度のうつ病・うつ状態]



組み入れ基準により該当した文献は MEDLINE 122 報、EMBASE 194 報、CENTRAL 196 報、医中誌 Web 3 報であり、アブストラクトレビュー対象文献は計 515 報であった。このうち、不適条件に該当せず、適格性を評価した全文文献 17 件のうち、15 件については、対象患者に中等度以上の MDD 患者が含まれると判断し [69]、疾患対象不適として除外した。システマティックレビューの結果、質的統合に組み入れられた臨床試験等は 0 件であった。

(2) バイアスリスクの評価結果

該当せず(システマティックレビューの結果、組み入れ対象となった臨床試験等は 0 件であったため)

(3) システマティックレビューの組み入れ対象となった臨床試験等の詳細

該当せず(システマティックレビューの結果、組み入れ対象となった臨床試験等は 0 件であったため)

3.2.b 中等度以上のうつ病・うつ状態の患者

3.2.b.1 臨床試験の組み入れ基準及び除外基準

システマティックレビューにおける臨床試験等の組み入れ基準及び除外基準を図表 22 に示す。

図表 22. システマティックレビューの組み入れ基準及び除外基準[中等度以上のうつ病・うつ状態]

項目	組み入れ基準	除外基準
言語	英語及び日本語	-
疾患対象患者	成人(18 歳以上)の MDD 患者	-
研究デザイン・論文タイプ	二重盲検 RCT	<ul style="list-style-type: none"> • 非公表文献 • 抄録 • 双極性障害、精神病性うつ病、治療抵抗性うつ病が 20%以上を占める試験
治療	<ul style="list-style-type: none"> • ボルチオキセチン • フルボキサミン • パロキセチン • セルトラリン 	-

	<ul style="list-style-type: none"> • エシタロプラム • ミルナシプラシ • デュロキセチン • ベンラファキシン • ミルタザピン • プラセボ 	
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> • うつ状態改善(寛解割合、反応割合) • 忍容性(投与中止割合) 	-

3.2.b.2 使用したデータベース

(1) 2016年1月8日以前の文献を対象としたシステマティックレビュー(Cipriani2018を活用したシステマティックレビュー)

2016年1月8日以前の文献については、Cipriani2018で使用されたデータベースに医中誌 Web を追加し、以下のデータベースを対象とした。

- CENTRAL
- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature(CINAHL)
- EMBASE
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde(LILACS) database
- MEDLINE
- MEDLINE In-Process
- PsycINFO
- Allied and Complementary Medicine Database(AMED)
- The UK National Research Register
- PSYINDEX
- 医中誌 Web

(2) 20■■年■■月以降の文献を対象としたシステマティックレビュー(追加的システマティックレビュー)

20■■年■■月以降 20■■年■■月までの文献については、以下のデータベースを対象とした。

- MEDLINE
- EMBASE
- CENTRAL

- 医中誌 Web

3.2.b.3 使用した検索式

2016年1月8日以前の文献を対象とした Cipriani2018 では、疾患名に該当する “depress*” OR “dysthymi*” OR “adjustment disorder*” OR “mood disorder*” OR “affective disorder” OR “affective symptoms” に、対象薬剤名を組み合わせて検索を実施した。

20■■年■■月以降の文献を対象とした追加的システマティックレビューでは、Cipriani2018 に記載された検索ターム及び組み入れ基準を基に、疾患、治療及び研究デザインに関するキーワードを用いて検索式を構成した。キーワードは各データベースで共通とすることを基本とし、各データベースの仕様に応じた MeSH タグを用いて検索式を構築した。検索式の妥当性は2名の独立したレビューヤーが確認した。

それぞれのデータベースで使用した検索式を「9.1 システマティックレビューにおける検索式(別添)」に示す。

3.2.b.4 システマティックレビューの実施

システマティックレビューは、「(1)アブストラクトレビュー」、「(2)原著を用いたデータ抽出」、「(3)バイアスリスクの評価」の順に実施した。

(1) アブストラクトレビュー

「3.2.a.4(1) アブストラクトレビュー」と同様。

(2) 原著を用いたデータ抽出

データ抽出項目の「対象治療」を除き、「3.2.a.4(2) 原著を用いたデータ抽出」と同様。データ抽出項目を図表 23 に示す。

図表 23. データ抽出項目[中等度以上のうつ病・うつ状態]

対象治療	ボルチオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスタロプラム、ミルナシبران、デュロキセチン、ベンラファキシン、ミルタザピン
試験デザイン	試験名、試験デザイン、プラセボ対照/実薬対照、研究実施年、患者登録地域、多施設/単施設、患者区分、プラセボ Run-in(あり/なし)、レスキュー薬(あり/なし)、観察期間、治療群数、薬剤名、無作為割付された患者数、投与量(最大-最小、

	mg/日)、投与スケジュール(Flexible/Fixed)
対象集団	疾患名、診断基準、対象患者の重症度スケールの基準、平均年齢、男女比(女性%)、重症度スケールのベースライン平均(MADRS、HAMD、CGI-S)、治療歴(previous treatment 又は previous episode がある患者を含む/含まない/再発例のみ)、前治療の内容
アウトカム	反応割合(定義、値及び評価期間:MADRS、HAMD、CGI) ^{*1} 、寛解割合(定義及び値:MADRS、HAMD、CGI) ^{*1} 、投与中止割合(全体、AE) ^{*2}

*1 うつ状態改善の評価指標として、MADRS、HAMD、CGI に基づく反応割合及び寛解割合を対象とした。

*2 忍容性の評価指標として全ての理由による投与中止割合及び AE による投与中止割合を対象とした。

(3) バイアスリスクの評価

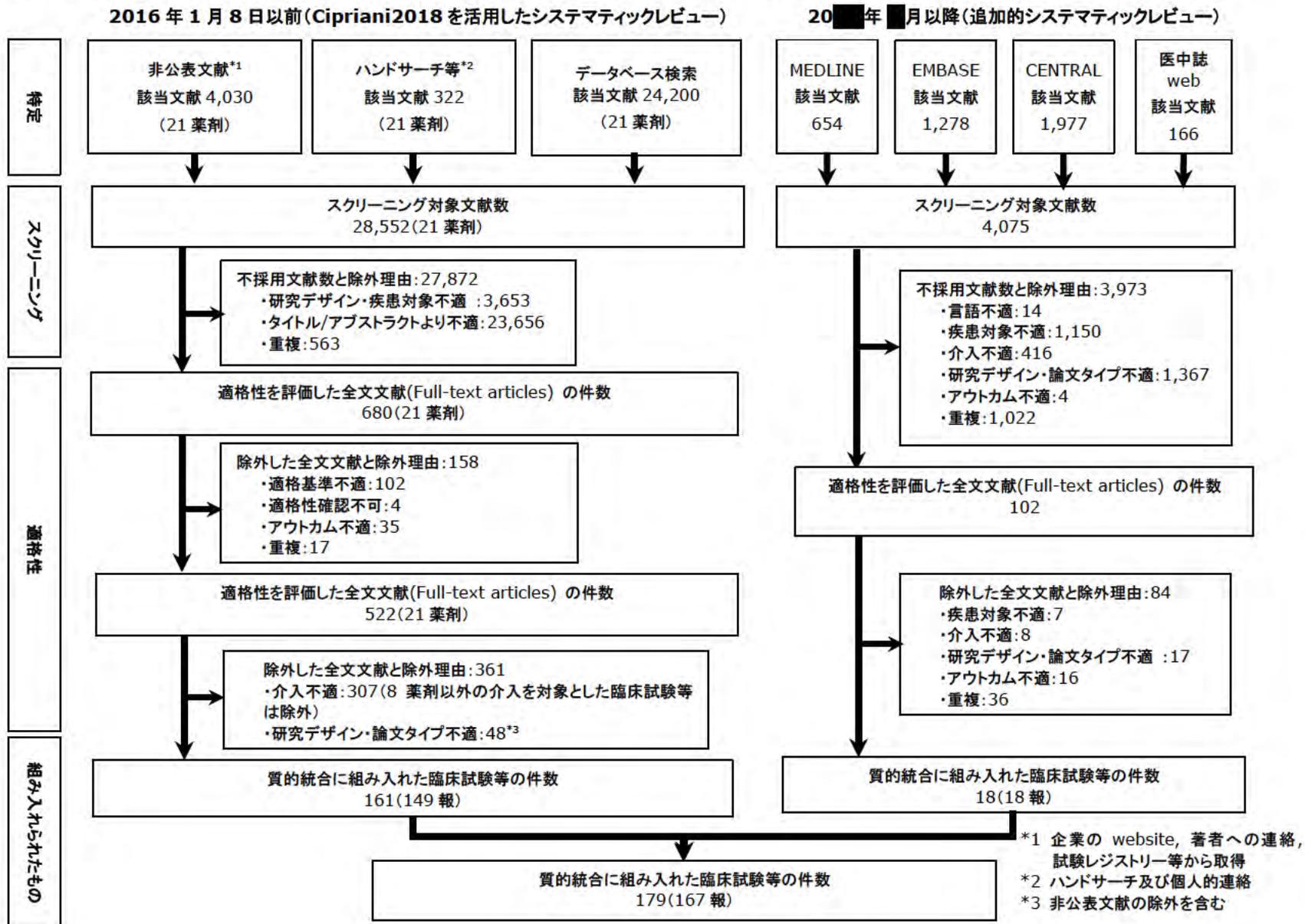
「3.2.a.4(3) バイアスリスクの評価」と同様。

3.2.b.5 システマティックレビューの結果

(1) システマティックレビューのフローチャート

PRISMA 声明の推奨 [68] に準じて、システマティックレビューのフローチャートを図表 24 に示す。

図表 24. システマティックレビューのフローチャート[中等度以上のうつ病・うつ状態][65]



「3.2.b.2(1) 2016年1月8日以前の文献を対象としたシステマティックレビュー(Cipriani2018を活用したシステマティックレビュー)」のフローチャートについては、Cipriani2018からの抜粋とし、ボルチオキセチン及び比較対照の国内で承認されている新規抗うつ薬(SSRI、SNRI、NaSSA)8剤を含む21剤を対象に、2016年1月8日以前の文献に関して「特定」、「スクリーニング」及び「適格性」の結果について記載した。「3.2.b.2(2) 2016年1月以降の文献を対象としたシステマティックレビュー(追加的システマティックレビュー)」のフローチャートについては、組み入れ基準により該当した文献はMEDLINE 654報、EMBASE 1,278報、CENTRAL 1,977報、医中誌 Web 166報であり、アブストラクトレビュー対象文献は計4,075報であった。「3.2.b.2(1) 2016年1月8日以前の文献を対象としたシステマティックレビュー(Cipriani2018を活用したシステマティックレビュー)」及び「3.2.b.2(2) 2016年1月以降の文献を対象としたシステマティックレビュー(追加的システマティックレビュー)」により対象となった文献を統合したうえで、質的統合に組み入れた臨床試験等179件(167報)に関してデータ抽出を行った。なお、Cipriani2018を基に収集した臨床試験等161件(149報)のうち2報[70, 71]については、Cipriani2018では非公表文献とされているが、原著を確認した結果、公表文献と判断し、今回のシステマティックレビューのデータ抽出対象とした。また、質的統合に組み入れられた臨床試験等の中には、日本におけるボルチオキセチンの臨床試験(CCT-002試験、CCT-003試験及びCCT-004試験)の結果を報告した文献[72-74]が含まれていた。

(2) バイアスリスクの評価結果

質的統合に組み入れられた179件(167報)を評価対象とした。

「3.2.b.2(2) 20■■年■■月以降の文献を対象としたシステマティックレビュー(追加的システマティックレビュー)」について、対象試験18件(18報)のバイアスリスクの評価結果を図表25に示す。なお、「3.2.b.2(1) 2016年1月8日以前の文献を対象としたシステマティックレビュー(Cipriani2018を活用したシステマティックレビュー)」における対象試験161件(149報)については、Cipriani2018の「Supplementary appendix 3. Risk of bias table of included studies」を参照のこと。

図表 25. バイアスリスクの評価結果[20 年 月以降の文献を対象としたシステマティックレビュー(追加的システマティックレビュー)対象試験 18 件(18 報)]

番号	著者発表年	無作為割付の 適切性(順序)	無作為割付の 適切性(隠ぺい)	治療の盲検化 (患者)	治療の盲検化 (医師)	アウトカムの 盲検化	アウトカムの 報告	ITT 解析の 実施	Ref
1	Bartlett2018	不明	不明	記載はあるが未検証	記載はあるが未検証	不明	低リスク	不明	[75]
2	Baune2018	不明	不明	記載はあるが未検証	記載はあるが未検証	不明	低リスク	低リスク	[76]
3	Chin Fatt2020	不明	不明	記載はあるが未検証	記載はあるが未検証	不明	低リスク	不明	[77]
4	Christensen2018	不明	不明	記載はあるが未検証	記載はあるが未検証	不明	低リスク	低リスク	[78]
5	Cooper2019	不明	不明	不明	不明	不明	低リスク	高リスク	[79]
6	Dunlop2017	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	不明	低リスク	低リスク	[80]
7	Emsley2018	低リスク	低リスク	記載はあるが未検証	記載はあるが未検証	不明	低リスク	低リスク	[81]
8	Inoue2020	低リスク	低リスク	記載はあるが未検証	記載はあるが未検証	不明	低リスク	低リスク	[74]
9	Inoue2018	低リスク	低リスク	記載はあるが未検証	記載はあるが未検証	不明	低リスク	低リスク	[73]
10	Mowla2016	低リスク	不明	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	高リスク	[82]
11	Nemati2020	不明	不明	記載はあるが未検証	記載はあるが未検証	不明	低リスク	低リスク	[83]
12	Nishimura2018	不明	不明	記載はあるが未検証	記載はあるが未検証	不明	低リスク	低リスク	[72]
13	Pizzagalli2018	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	不明	不明	高リスク	[84]
14	Polychroniou2018	不明	不明	低リスク	低リスク	不明	低リスク	低リスク	[85]
15	Schalet2016	不明	不明	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	高リスク	[86]
16	Sherwood2016	低リスク	低リスク	不明	不明	不明	低リスク	低リスク	[87]
17	Valle-Cabrera2018	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	不明	低リスク	低リスク	[88]
18	Wang2019	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	[89]

(3) システマティックレビューの組み入れ対象となった臨床試験等の詳細

システマティックレビューの組み入れ対象となった臨床試験等 179 件(167 報)のうち、「3.2.b.2(2) 20■■年 ■月以降の文献を対象としたシステマティックレビュー(追加的システマティックレビュー)」の対象試験 18 件(18 報)について、一覧及び詳細を図表 26, 27 に示す。なお、「3.2.b.2(1) 2016 年 1 月 8 日以前の文献を対象としたシステマティックレビュー(Cipriani2018 を活用したシステマティックレビュー)」における対象試験 161 件(149 報)については、Cipriani2018 の「Supplementary appendix 2 Characteristics of included studies」、及び Data sharing の項目よりダウンロード可能な xlsx ファイル「Cipriani et al_GRISELDA_Lancet 2018_Open data」を参照のこと。

図表 26. システマティックレビューの組み入れ対象となった臨床試験等の一覧表

[20 年 月以降の文献を対象としたシステマティックレビュー(追加的システマティックレビュー)対象試験 18 件(18 報)]

番号	著者発表年	臨床試験名	介入/比較対照	サンプルサイズ*	アウトカム	Ref
1	Bartlett2018	EMBARC	セルトラリン, プラセボ	セルトラリン:87, プラセボ:97	寛解割合	[75]
2	Baune2018	ReMind WORK	ボルチオキセチン, パロキセチン, プラセボ	ボルチオキセチン:48, パロキセチン:55, プラセボ:49	投与中止割合(全体, AE)	[76]
3	Chin Fatt2020	EMBARC	セルトラリン, プラセボ	セルトラリン:139, プラセボ:140	寛解割合, 投与中止割合(全体)	[77]
4	Christensen2018	CONNECT study	ボルチオキセチン, デュロキセチン, プラセボ	ボルチオキセチン:198, デュロキセチン:210, プラセボ:194	投与中止割合(全体)	[78]
5	Cooper2019	EMBARC	セルトラリン, プラセボ	セルトラリン:146, プラセボ:150	寛解割合, 投与中止割合(全体, AE)	[79]
6	Dunlop2017	PRedICT study	エスシタロプラム, デュロキセチン, 認知行動療法	エスシタロプラム:114, デュロキセチン:115, 認知行動療法:115	反応割合, 寛解割合	[80]
7	Emsley2018	EudraCT identifier: 2012-005612-26	エスシタロプラム, プラセボ, チアネブチン	エスシタロプラム:99, プラセボ:107, チアネブチン:105	反応割合, 投与中止割合(全体, AE)	[81]
8	Inoue2020	CCT-004 (NCT02389816)	ボルチオキセチン 10mg, 20mg, プラセボ	ボルチオキセチン 10mg:165, 20mg:164, プラセボ:164	反応割合, 寛解割合, 投与中止割合(AE)	[74]
9	Inoue2018	CCT-003 (NCT01355081)	ボルチオキセチン 5mg, 10mg, プラセボ	ボルチオキセチン 5mg:119, 10mg:123, プラセボ:124	反応割合, 寛解割合, 投与中止割合(全体, AE)	[73]
10	Mowla2016	-	デュロキセチン, セルトラリン	デュロキセチン:31, セルトラリン:32	投与中止割合(全体, AE)	[82]
11	Nemati2020	EMBARC	セルトラリン, プラセボ	セルトラリン:103, プラセボ:112	反応割合	[83]
12	Nishimura2018	CCT-002 (NCT01255787)	ボルチオキセチン 5mg, 10mg, 20mg, プラセボ	ボルチオキセチン 5mg:144, 10mg:150, 20mg:154, プラセボ:152	反応割合, 寛解割合, 投与中止割合(全体, AE)	[72]
13	Pizzagalli2018	EMBARC	セルトラリン, プラセボ	セルトラリン:146, プラセボ:150	投与中止割合(全体, AE)	[84]
14	Polychroniou2018	PRedICT study	エスシタロプラム, デュロキセチン, 認知行動療法	エスシタロプラム:114, デュロキセチン:115, 認知行動療法:115	投与中止割合(全体)	[85]
15	Schalet2016	-	パロキセチン, プラセボ	パロキセチン:120, プラセボ:60	投与中止割合(全体)	[86]
16	Sherwood2016	SMILE-II study	セルトラリン, プラセボ, 監視下有酸素運動, 在宅有酸素運動	セルトラリン:49, プラセボ:49, 監視下有酸素運動:51, 在宅有酸素運動:53	投与中止割合(全体)	[87]
17	Valle-Cabrera2018	RPCEC, ID no.00000128	セルトラリン, プラセボ	セルトラリン:39, プラセボ:38	反応割合, 寛解割合, 投与中止割合(全体)	[88]
18	Wang2019	-	ボルチオキセチン, プラセボ	ボルチオキセチン:60, プラセボ:60	投与中止割合(全体, AE)	[89]

* サンプルサイズは、無作為割付された対象者数を記載

図表 27. システマティックレビューの組み入れ対象となった臨床試験等の詳細

[20 年 月以降の文献を対象としたシステマティックレビュー(追加的システマティックレビュー)対象試験 18 件(18 報)]

番号	1	2	3	4
試験を実施した場所	北米	欧州	北米	大陸横断
研究実施期間*	-	2014.10-2016.2	-	2012.4-2014.2
対象集団	MDD 患者	MDD 患者	MDD 患者	MDD 患者
介入方法/比較対照の詳細	セルトラリン, プラセボを 8 週投与	ボルチオキセチン, パロキセチン, プラセボを 8 週投与	セルトラリン, プラセボを 8 週投与	ボルチオキセチン, デュロキセチン, プラセボを 8 週投与
試験デザイン	RCT	RCT	RCT	RCT
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法	二重盲検法	二重盲検法
サンプルサイズ	セルトラリン:n=87, プラセボ:n=97	ボルチオキセチン:n=48, パロキセチン:n=55, プラセボ:n=49	セルトラリン:n=139, プラセボ:n=140	ボルチオキセチン:n=198, デュロキセチン:n=210, プラセボ:n=194
観察期間	8 週	8 週	8 週	8 週
対象集団の主な背景情報	セルトラリン: 年齢 37.18 歳, 女性 66.7%, プラセボ: 年齢 37.02 歳, 女性 58.8%	ボルチオキセチン: 年齢 47.3 歳, 女性 72.9%, パロキセチン: 年齢 46.3 歳, 女性 66.7%, プラセボ: 年齢 45.0 歳, 女性 60.4%	セルトラリン: 年齢 38 歳, 女性 70.50%, プラセボ: 年齢 37 歳, 女性 62.86%	ボルチオキセチン: 年齢 44.2 歳, 女性 68.2%, デュロキセチン: 年齢 45.7 歳, 女性 65.7%, プラセボ: 年齢 45.0 歳, 女性 61.3%

* 参加者の募集・登録期間は含まない n:例数

番号	5	6	7	8
試験を実施した場所	北米	北米	大陸横断	日本
研究実施期間*	-	-	2013.10-2016.1	2015.4-2018.3
対象集団	MDD 患者	MDD 患者	MDD 患者	MDD 患者
介入方法/比較対照の詳細	セルトラリン, プラセボを 8 週投与	エシタロプラム, デュロキセチン, 認知行動療法を 12 週投与/実施	エシタロプラム, プラセボ, チアネブチンを 8 週投与	ボルチオキセチン 10mg/日, 20mg/日, プラセボを 8 週投与
試験デザイン	RCT	RCT	RCT	RCT
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法	二重盲検法	二重盲検法
サンプルサイズ	セルトラリン:n=146, プラセボ:n=150	エシタロプラム:n=114, デュロキセチン:n=115, 認知行動療法:n=115	エシタロプラム:n=99, プラセボ:n=107, チアネブチン:n=105	ボルチオキセチン 10mg/日: n=165, ボルチオキセチン 20mg/日: n=164, プラセボ:n=164
観察期間	8 週	12 週	8 週	12 週
対象集団の主な背景情報	セルトラリン: 年齢 37.65 歳, 女性 69.30%, プラセボ: 年齢 36.58 歳, 女性 64.96%	エシタロプラム: 年齢 41.6 歳, 女性 56.1%, デュロキセチン: 年齢 38.3 歳, 女性 59.1%, 認知行動療法: 年齢 40.0 歳, 女性 55.7%	エシタロプラム: 年齢 70.3 歳, 女性 74.7%, プラセボ: 年齢 70.8 歳, 女性 74.8%, チアネブチン: 年齢 70.2 歳, 女性 67.6%	ボルチオキセチン 10mg/日: 年齢 40.0 歳, 女性 43.6%, ボルチオキセチン 20mg/日: 年齢 40.4 歳, 女性 48.8%, プラセボ: 年齢 39.5 歳, 女性 43.9%

* 参加者の募集・登録期間は含まない n:例数

番号	9	10	11	12
試験を実施した場所	日本	アジア	北米	大陸横断
研究実施期間*	2011-2013	リクルート期間:2013.12-2014.12	-	-
対象集団	MDD 患者	MDD 患者	MDD 患者	MDD 患者
介入方法/比較対照の詳細	ボルチオキセチン 5mg/日, 10mg/日, プラセボを 8 週投与	デュロキセチン, セルトラリンを 6 週投与	セルトラリン, プラセボを 8 週投与	ボルチオキセチン 5mg/日, 10mg/日, 20mg/日, プラセボを 8 週投与
試験デザイン	RCT	RCT	RCT	RCT
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法	二重盲検法	二重盲検法
サンプルサイズ	ボルチオキセチン 5mg/日: n=119, ボルチオキセチン 10mg/日: n=123, プラセボ: n=124	デュロキセチン: n=31, セルトラリン: n=32	セルトラリン: n=103, プラセボ: n=112	ボルチオキセチン 5mg/日: n=144, ボルチオキセチン 10mg/日: n=150, ボルチオキセチン 20mg/日: n=154, プラセボ: n=152
観察期間	8 週	6 週	8 週	12 週
対象集団の主な背景情報	ボルチオキセチン 5mg/日: 年齢 38.8 歳, 女性 42.0%, ボルチオキセチン 10mg/日: 年齢 38.8 歳, 女性 43.9%, プラセボ: 年齢 37.6 歳, 女性 54.0%	デュロキセチン: 年齢 42.3 歳, 女性 59.6%, セルトラリン: 年齢 40.1 歳, 女性 60.2%	セルトラリン: 年齢 38.6 歳, 女性 68.0%, プラセボ: 年齢 37.4 歳, 女性 64.3%	ボルチオキセチン 5mg/日: 年齢 44.2 歳, 女性 68.1%, ボルチオキセチン 10mg/日: 年齢 45.7 歳, 女性 62.0%, ボルチオキセチン 20mg/日: 年齢 44.0 歳, 女性 60.4%, プラセボ: 年齢 43.6 歳, 女性 59.9%

* 参加者の募集・登録期間は含まない n:例数

番号	13	14	15	16
試験を実施した場所	北米	北米	北米	北米
研究実施期間*	2011.7-2015.12	-	-	リクルート期間:2000.10-2005.11
対象集団	MDD 患者	MDD 患者	MDD 患者	MDD 患者
介入方法/比較対照の詳細	セルトラリン, プラセボを 8 週投与	エスシタロプラム, デュロキセチン, 認知行動療法を 12 週投与/実施	パロキセチン, プラセボを 8 週投与	セルトラリン, プラセボ, 監視下有酸素運動療法, 在宅有酸素運動療法を 4 ヶ月投与/実施
試験デザイン	RCT	RCT	RCT	RCT
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法	二重盲検法	二重盲検法
サンプルサイズ	セルトラリン:n=146, プラセボ:n=150	エスシタロプラム:n=114, デュロキセチン:n=115, 認知行動療法:n=115	パロキセチン:n=120, プラセボ:n=60	セルトラリン:n=49, プラセボ:n=49, 監視下有酸素運動療法:n=51, 在宅有酸素運動療法:n=53
観察期間	8 週	12 週	8 週	4 ヶ月
対象集団の主な背景情報	対象全体: 年齢 36.75 歳, 女性 64.5%	エスシタロプラム: 年齢 41.1 歳, 女性 53.3%, デュロキセチン: 年齢 38.2 歳, 女性 57.5%, 認知行動療法: 年齢 記載なし, 女性 記載なし	パロキセチン: 年齢 記載なし, 女性 記載なし, プラセボ: 年齢 記載なし, 女性 記載なし	セルトラリン: 年齢 51.8 歳, 女性 76%, プラセボ: 年齢 51.2 歳, 女性 78%, 監視下有酸素運動療法: 年齢 51.1 歳, 女性 76%, 在宅有酸素運動療法: 年齢 52.8 歳, 女性 74%

* 参加者の募集・登録期間は含まない n:例数

番号	17	18
試験を実施した場所	南米	アジア
研究実施期間*	2005.5-2006.2	2014.1-2016.12
対象集団	MDD 患者	MDD 患者
介入方法/比較対照の詳細	セルトラリン, プラセボを 10 週投与	ボルチオキセチン, プラセボを 10 週投与
試験デザイン	RCT	RCT
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法
サンプルサイズ	セルトラリン:n=39, プラセボ:n=38	ボルチオキセチン:n=60, プラセボ:n=60
観察期間	10 週	10 週
対象集団の主な背景情報	セルトラリン: 年齢 45.5 歳, 女性 92%, プラセボ: 年齢 45.0 歳, 女性 92%	ボルチオキセチン: 年齢 45.8 歳, 女性 65.0%, プラセボ: 年齢 47.1 歳, 女性 70.0%

* 参加者の募集・登録期間は含まない n:例数

さらに、「3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果」で記載する NMA で使用した臨床試験等 153 件 (144 報) について、Consolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT) 声明の推奨するフローチャート [90] に則り、各試験の対象患者の組み入れから解析までの人数をそれぞれフローチャートに示した。さらに、主な情報として、対象患者のベースライン時の背景情報、うつ病評価尺度 (MADRS、HAMD、CGI) の経時的変化 (反応割合、寛解割合) 及び投与中止割合 (全体、AE) についても、それぞれ表に示した (「9.2 ネットワークメタアナリシスで使用した臨床試験等」参照)。表記及び値の桁数は各文献に則り、記載がないものに関しては、「-」と記した。記載は特記がない限り平均値で示した。ただし、対象患者数及び発生患者数より算出した割合の値については小数第一位までの表記とした。

3.3 クリニカルクエスション (異なる比較対照あるいは単群試験)

該当せず

3.4 システマティックレビュー (異なる比較対照あるいは単群試験)

該当せず

3.5 既存データの再解析

該当せず

3.6 メタアナリシスの詳細

該当せず

3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果

3.7.a 軽度のうつ病・うつ状態の患者

「3.2 システマティックレビュー」の結果を踏まえ、NMA を含む間接比較は実施しなかった。

3.7.b 中等度以上のうつ病・うつ状態の患者

「3.2 システマティックレビュー」の結果を踏まえ、ベイズ理論に基づく NMA を実施した。詳細を以下に示す。

3.7.b.1 組み入れる研究に関する取扱い

「3.2 システマティックレビュー」の結果組み入れた研究 179 件(167 報)のうち、RCT のメタアナリシスを報告している研究は試験データの重複の恐れがあるため NMA の対象より除外した(3 報、[91-93])。1 報に複数の試験結果がそれぞれ報告されている場合はそれぞれの試験を NMA の対象と扱った(8 報、[94-101])。

各薬剤の投与量については、日本における各薬剤の添付文書に記載された用量(図表 28)に含まれるもの(可変用量の場合はその範囲が含まれるもの)のみを対象とした(30 報にて除外対象の治療群あり、[37, 38, 40, 42, 71-73, 86, 87, 102-122])。各試験において同薬剤の複数の用法・用量群がある場合は、1 日あたりの用量がより小さい群の結果を採用した(19 報、[39, 41, 43, 53, 72, 74, 93, 99, 120, 123-132])。

図表 28. 各薬剤の添付文書における用量

販売名	成分	用量
トリンテリクス錠 10mg/ 20mg	ボルチオキセチン 臭化水素酸塩	10mg 1日1回 (最大 20mg 投与可)
イェクサー SR カプセル 37.5mg/ 75mg	ベンラファキシン塩酸塩	75mg 1日1回食後 (最大 225mg 投与可)
レキサプロ錠 10mg/ 20mg	エスタロプラムシウ酸塩	10mg 1日1回夕食後 (最大 20mg 投与可)
サインバルタカプセル 20mg/ 30mg	デュロキセチン塩酸塩	40mg 1日1回朝食後 (最大 60mg 投与可)
リフレックス錠 15mg/ 30mg	ミルタザピン	15-30mg 1日1回就寝前 (最大 45mg 投与可)
レモン錠 15mg/ 30mg	ミルタザピン	15-30mg 1日1回就寝前 (最大 45mg 投与可)
ジェゾプロト錠・OD 錠 25mg/ 50mg/ 100mg	塩酸セルトラリン	100mg 1日1回
パキシル錠 5mg/ 10mg/ 20mg	パロキセチン塩酸塩水和物	20~40mg 1日1回夕食後 (最大 40mg 投与可)
パキシル CR 錠 6.25mg/ 12.5mg/ 25mg	パロキセチン塩酸塩水和物	25~50mg 1日1回夕食後 (最大 50mg 投与可)
トドミン錠 12.5mg/ 15mg/ 25mg/ 50mg	ミルナシプラン塩酸塩	100mg 1日2~3分服
ルボックス錠 25/ 50/ 75	フルボキサミンマレイン酸塩	150mg 1日2分服
デプロメール錠 25/ 50/ 75	フルボキサミンマレイン酸塩	150mg 1日2分服

SR, sustained release; OD, oral disintegrant; CR, controlled release.

アウトカムの評価期間については、ボルチオキセチンの臨床試験の評価期間が 8 週であること

を考慮し、4～12 週の試験を対象とした。複数の評価時点での報告がある場合は 8 週に最も近い時点の結果を採用し、基準とする 8 週からのずれが同じ時点の結果がある場合（例えば、6 週と 10 週）は、期間がより短い結果を採用した。

アウトカムのうち寛解割合及び反応割合については、評価尺度 (MADRS, HAMD, CGI) 及び各アウトカムの定義を問わず対象としたが、複数の評価尺度の結果がある場合は国内臨床試験で多く用いられている尺度の結果を優先し、①MADRS、②HAMD、③CGI の順に優先的に採用した。

上述の内容を踏まえ、組み入れた研究は 153 件 (144 報) であった。NMA に組み入れる研究の概要を図表 29 に示す。

図表 29. NMA に組み入れる研究の概要

番号	著者発表年	対象薬剤										アウトカム				Ref
		プラセボ	エシタロプラム	セルトラリン	デュロキセチン	パロキセチン	フルボキサミン	ベンラファキシン	ボルチオキセチン	ミルタザピン	ミルナシبران	反応割合	寛解割合	投与中止割合(全体)	投与中止割合(AE)	
1	Aberg-Wistedt2000			○		○						○	○			[133]
2	Alvarez 2012	○						○	○			○	○	○	○	[37]
3	Ansseau 1994					○	○			○		○		○	○	[134]
4	Baldwin 2012				○				○			○	○	○	○	[38]
5	Baldwin 2006		○			○						○	○	○	○	[135]
6	Baune2018	○				○			○					○	○	[76]
7	Behnke 2003			○						○			○	○	○	[136]
8	Benkert 2006							○		○				○	○	[137]
9	Benkert 2000					○				○		○	○	○	○	[138]
10	Bielski2004		○					○				○	○	○	○	[139]
11	Binneman 2008	○		○								○	○	○	○	[140]
12	Blier2009					○				○			○	○	○	[141]
13	Bose2008	○	○									○	○	○	○	[70]
14	Boulenger 2014	○			○				○			○	○	○	○	[39]
15	Boulenger 2006		○			○						○				[142]
16	Bremner 1995	○								○		○		○	○	[143]
17	Burke2002	○	○									○			○	[123]
18	Cassano 1986	○					○							○	○	[144]

番号	著者発表年	対象薬剤										アウトカム				Ref
		プラセボ	エスタロプラム	セルトラリン	デュロキセチン	パロキセチン	フルボキサミン	ベンラファキシン	ボルチオキセチン	ミルタザピン	ミルナシプラン	反応割合	寛解割合	投与中止割合(全体)	投与中止割合(AE)	
19	Chin Fatt2020	○		○									○			[77]
20	Claghorn 1996	○					○					○		○	○	[145]
21	Claghorn 1995	○								○		○		○	○	[146]
22	Claghorn 1992	○				○						○		○	○	[147]
23	Clayton 2006a	○	○									○	○	○	○	[94]
24	Clayton 2006b	○	○									○	○	○	○	[94]
25	Coleman 1999	○		○								○		○	○	[148]
26	Cooper 2019	○		○										○	○	[79]
27	Croft1999	○		○								○		○	○	[149]
28	Cunningham 1997	○						○						○	○	[150]
29	Cunningham 1994	○						○				○		○	○	[151]
30	Cutler2009	○			○							○	○	○	○	[152]
31	Detke2004	○				○						○	○	○		[108]
32	Detke 2002a	○			○							○	○		○	[153]
33	Detke 2002b	○			○							○	○	○	○	[154]
34	Dominguez 1985	○					○					○		○	○	[155]
35	Doogan 1994	○		○								○		○	○	[156]
36	Dube2010	○	○									○	○	○	○	[157]
37	Dunbar 1993	○				○						○		○	○	[158]

番号	著者発表年	対象薬剤										アウトカム				Ref
		プラセボ	エスタロプラム	セルトラリン	デュロキセチン	パロキセチン	フルボキサミン	ベンラファキシン	ボルチオキセチン	ミルタザピン	ミルナシプラン	反応割合	寛解割合	投与中止割合(全体)	投与中止割合(AE)	
38	Dunlop 2017		○		○								○			[80]
39	Edwards 1993	○				○								○	○	[159]
40	Emsley 2018	○	○									○		○	○	[81]
41	Fabre1996	○					○					○		○	○	[160]
42	Fabre1995	○		○								○		○	○	[109]
43	Fabre1992	○				○								○		[161]
44	Fava1998	○				○						○		○	○	[162]
45	Feighner 1989	○					○								○	[163]
46	Goldstein 2004	○			○	○						○	○	○	○	[111]
47	Griebel 2012a	○	○											○	○	[95]
48	Griebel 2012b	○				○								○	○	[95]
49	Guelfi1995	○						○					○	○	○	[164]
50	Halikas 1995	○								○		○		○	○	[165]
51	Hao2014				○	○						○	○	○	○	[166]
52	Henigsberg 2012	○							○			○	○	○	○	[40]
53	Hewett 2010	○						○				○	○	○	○	[167]
54	Hewett 2009	○						○				○	○	○	○	[168]
55	Higuchi 2016	○						○						○	○	[125]
56	Higuchi 2011	○				○						○	○	○	○	[124]

番号	著者発表年	対象薬剤										アウトカム				Ref
		プラセボ	エシタロプラム	セルトラリン	デュロキセチン	パロキセチン	フルボキサミン	ベンラファキシン	ボルチオキセチン	ミルタザピン	ミルナシプラン	反応割合	寛解割合	投与中止割合(全体)	投与中止割合(AE)	
57	Hunter 2010a	○						○				○				[96]
58	Hunter 2010b	○						○				○				[96]
59	Hypericum Depression Trial Study Group 2002	○		○								○		○	○	[169]
60	Inoue2020	○							○			○	○		○	[74]
61	Inoue2018	○							○			○	○	○	○	[73]
62	Itil1983	○					○							○		[170]
63	Jacobsen 2015	○							○			○	○	○	○	[41]
64	Kamijima 2013					○					○	○	○	○		[115]
65	Kasper 2012	○	○									○	○	○	○	[171]
66	Kasper 2005	○	○									○	○	○	○	[172]
67	Katona 2012	○			○							○	○	○	○	[42]
68	Keller 2006a	○				○								○	○	[97]
69	Keller 2006b	○				○								○	○	[97]
70	Keller2006c	○				○								○	○	[97]
71	Khan2007		○		○							○	○	○	○	[173]
72	Khan1998	○						○						○		[126]
73	Kiev1997					○	○							○	○	[174]
74	Kiev1992	○				○						○		○	○	[175]

番号	著者発表年	対象薬剤										アウトカム				Ref
		プラセボ	エシタロプラム	セルトラリン	デュロキセチン	パロキセチン	フルボキサミン	ベンラファキシン	ボルチオキセチン	ミルタザピン	ミルナシプラン	反応割合	寛解割合	投与中止割合(全体)	投与中止割合(AE)	
75	Kramer 1998	○				○						○	○		○	[176]
76	Lalit2004		○	○								○	○	○	○	[177]
77	Lapierre 1987	○					○					○		○	○	[178]
78	Learned 2012a	○						○				○		○	○	[98]
79	Learned 2012b	○				○						○		○	○	[98]
80	Lecriboer 1997	○						○				○				[179]
81	Lee2007				○	○						○	○	○	○	[180]
82	Lepola2003	○	○									○		○	○	[181]
83	Lieberman 2008a	○						○				○	○			[99]
84	Lieberman 2008b	○						○				○	○			[99]
85	Lôo2002	○				○						○	○	○	○	[182]
86	Lydiard 1997	○		○								○		○	○	[183]
87	Lydiard 1989	○					○					○			○	[184]
88	Mahableshwar kar 2015a	○			○				○			○	○	○	○	[43]
89	Mahableshwar kar 2015b	○							○			○	○	○	○	[54]
90	Mahableshwar kar 2015c	○			○				○					○	○	[127]
91	Mahableshwar kar 2013	○			○							○	○	○	○	[116]

番号	著者発表年	対象薬剤										アウトカム				Ref
		プラセボ	エシタロプラム	セルトラリン	デュロキセチン	パロキセチン	フルボキサミン	ベンラファキシン	ボルチオキセチン	ミルタザピン	ミルナシプラン	反応割合	寛解割合	投与中止割合(全体)	投与中止割合(AE)	
92	Mao2015	○		○										○	○	[185]
93	March1990	○					○							○	○	[186]
94	McIntyre 2014	○							○			○	○	○	○	[53]
95	McPartlin 1998					○		○					○	○	○	[187]
96	Meh-tonen 2002			○				○				○	○	○	○	[188]
97	Miller1989	○				○								○	○	[189]
98	Mischoulon 2014	○	○									○	○	○	○	[190]
99	Montgomery 2004		○					○				○	○	○	○	[191]
100	Moscovitch 2004	○		○								○		○	○	[192]
101	Mowla2016			○	○									○	○	[82]
102	Mundt2012	○		○								○				[193]
103	Nemati 2020	○		○								○				[83]
104	Nemeroff 2007	○						○				○	○	○	○	[194]
105	Nemeroff 1995			○			○							○	○	[195]
106	Nierenberg 2007	○	○		○							○	○	○	○	[196]
107	Nishimura 2018	○							○			○	○	○	○	[72]
108	Norton 1984	○					○							○	○	[197]
109	Oakes 2012a	○			○							○	○	○	○	[100]
110	Oakes 2012b	○			○							○	○	○	○	[100]

番号	著者発表年	対象薬剤										アウトカム				Ref
		プラセボ	エシタロプラム	セルトラリン	デュロキセチン	パロキセチン	フルボキサミン	ベンラファキシン	ボルチオキセチン	ミルタザピン	ミルナシプラン	反応割合	寛解割合	投与中止割合(全体)	投与中止割合(AE)	
111	Olie1997	○		○								○		○	○	[198]
112	Perahia 2006	○				○						○	○	○	○	[117]
113	Polychroniou 2018		○		○									○		[85]
114	Rapaport 2009	○				○						○	○	○	○	[118]
115	Rapaport 2003	○				○						○	○	○	○	[128]
116	Raskin2007	○			○							○	○	○	○	[199]
117	Ravindran 1995	○		○										○	○	[200]
118	Reimherr 1990	○		○								○		○	○	[201]
119	Robinson 2014	○			○									○	○	[202]
120	Roth1990	○					○					○		○		[203]
121	Rudolph 1999	○						○				○	○	○	○	[204]
122	Rudolph 1998	○						○						○	○	[120]
123	Schatzberg 2006	○						○					○	○	○	[205]
124	Schatzberg 2002					○				○		○	○	○	○	[206]
125	Schneider 2003	○		○								○		○	○	[207]
126	Schweizer 1994	○						○				○		○	○	[208]
127	Sechter 2004					○					○	○	○		○	[209]
128	Sheehan 2009	○						○				○	○	○	○	[210]
129	Shelton 2006			○				○				○	○	○	○	[211]

番号	著者発表年	対象薬剤										アウトカム				Ref
		プラセボ	エスタロプラム	セルトラリン	デュロキセチン	パロキセチン	フルボキサミン	ベンラファキシン	ボルチオキセチン	ミルタザピン	ミルナシプラン	反応割合	寛解割合	投与中止割合(全体)	投与中止割合(AE)	
130	Shrivastava 1992	○				○						○		○	○	[212]
131	Silverstone 1999	○						○				○		○	○	[213]
132	Sir2005			○				○				○	○	○	○	[214]
133	Smith1992	○				○						○		○	○	[215]
134	Smith1990	○								○		○				[216]
135	Thase1997	○						○				○	○	○	○	[217]
136	Tourian 2009	○			○							○	○	○	○	[218]
137	Trivedi2004	○				○								○	○	[121]
138	Valle-Cabrera2018	○		○								○	○	○		[88]
139	Vartiainen 1994	○								○				○		[219]
140	Ventura 2007		○	○								○	○	○	○	[220]
141	Wada2007		○		○							○	○			[221]
142	Wade2002	○	○									○		○	○	[222]
143	Walczak 1996	○					○							○		[122]
144	Wang2019	○							○					○	○	[89]
145	Wang2015							○	○			○	○	○	○	[44]
146	Wang2014	○	○									○	○	○	○	[223]
147	Yang2003			○							○			○		[224]
148	村崎 2010a						○			○		○		○	○	[101]
149	村崎 2010b						○			○		○		○	○	[101]

番号	著者発表年	対象薬剤										アウトカム				Ref
		プラセボ	エスタロプラム	セルトラリン	デュロキセチン	パロキセチン	フルボキサミン	ペンラフアキシシ	ボルチオキセチン	ミルタザピン	ミルナシプラン	反応割合	寛解割合	投与中止割合(全体)	投与中止割合(AE)	
150	樋口 2009	○			○	○						○	○	○	○	[129]
151	平安 2011a	○	○									○		○	○	[130]
152	平安 2011b	○	○				○					○		○	○	[131]
153	木下 2009	○								○		○	○	○	○	[132]

3.7.b.2 統計手法

(1) アウトカム

以下のアウトカムについて NMA を実施した。

有効性①: 反応割合

有効性②: 寛解割合

安全性①: 投与中止割合 (全体)

安全性②: 投与中止割合 (AE)

(2) 統計モデル

各治療群のイベント発生が二項分布に従うと仮定し、ロジスティックモデルに基づき、プラセボ群に対する各治療群の対数オッズ比(対数 OR)を推定した。詳細は以下のとおり。

- 試験 j の治療群 k において、 n_{jk} 人の患者のうち r_{jk} 人が少なくとも 1 つのイベントを発生し、その分布は二項分布に従う

$$r_{jk} \sim \text{Binomial}(p_{jk}, n_{jk})$$

p_{jk} : 試験 j の治療群 k におけるイベント発生確率

- プラセボ群及び他の治療群におけるイベント発生確率について、それぞれ以下とする

$$\text{logit}(p_{jk}) = \mu_j$$

$$\text{logit}(p_{jk}) = \mu_{jk} + \delta_{jk}$$

δ_{jk} : 試験 j における、プラセボ群に対する治療群 k の対数 OR

ただし、 $\delta_{jk} \sim \text{Normal}(d(t_{jk}) - d(t_{j1}), \sigma^2)$ 、 $d(t_{jk})$: 各治療群の効果、固定効果モデルの場合: $\sigma^2 = 0$ (試験間での異質性なしと仮定)、変量効果モデルの場合: $\sigma^2 \neq 0$ (試験によらず σ^2 の値は一定) [225]。

分析は WinBUGS (version 1.4) を用いたマルコフモンテカルロシミュレーションにより実施した。治療効果の事前分布は [] 分布とし、マルコフチェーンの数は []、burn-in は [] 回とした。Burn-in の後、[] 回のシミュレーションを実施した。モデルの収束は [] 判断した。

(3) 未報告の結果に関する取扱い

対象例数及びイベント数のいずれかのみが未報告の場合、報告されているイベント発生割合を用いて未報告の値を算出した。全ての治療群でイベント数が 0 の場合は解析から除外し

た。なお、いずれかの治療群でのみイベント数が 0 である試験については、解析に組み入れた。

(4) 基本分析

NMA に組み入れる研究を対象に、4 つのアウトカムそれぞれについて変量効果モデル [225] 及び固定効果モデル [225] を用いて分析を実施した。治療効果は OR 及びその両側 95%信用区間(95%CrI)として示した。

(5) 副次解析

有効性のアウトカムである反応割合、寛解割合について、以下のサブグループそれぞれを対象に変量効果モデルを用いて分析を実施した。

- ① 試験の組み入れ基準が MADRS \geq 26*又は CGI-S \geq 4*である試験のみ
- ② MADRS に基づく反応割合及び寛解割合を用いた試験のみ
- ③ 再発患者のみを対象とした試験のみ

* ボルチオキセチンの臨床試験の選択基準と同様

(6) 結果の頑健性についての検討

1) 異質性の検討

試験間の異質性について、基本分析における固定効果モデル及び変量効果モデルによる分析の結果を比較することにより検討した。それぞれのモデルのあてはまりの良さの指標として逸脱度情報量規準(DIC)(値が小さいほどあてはまりがよい)を算出した。また、変量効果モデルについては研究間のばらつきの大きさの指標として σ (値が小さいほどばらつきが小さい)を算出し、検討の参考とした。

また、各試験における対象集団等を同一にするため、プラセボ比較試験を除外した場合、研究実施国を日本に限定した場合のサブグループについても分析を実施し、基本分析の結果と比較することにより検討した。

2) 一致性の検討

結果の一致性について、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の直接比較試験のメタアナリシスを実施し、基本分析の結果と比較することにより検討した。

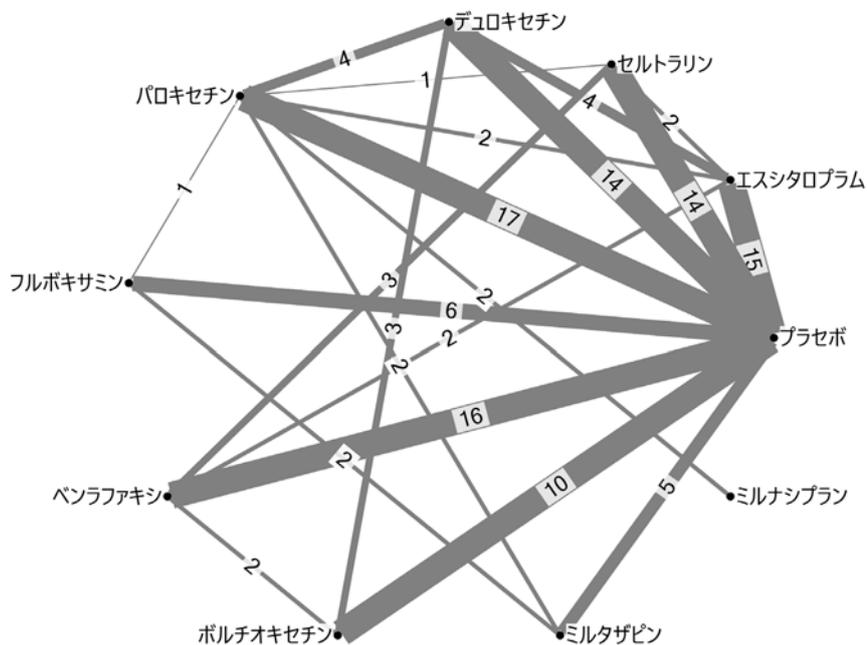
3.7.b.3 結果

(1) 基本分析結果

① 反応割合

反応割合の NMA は 112 試験を対象とし、10 薬剤について実施した。対象薬剤のネットワーク図及び直接比較試験の一覧を図表 30, 29 に示す。変量効果モデルにおいて、ボルチオキセチンのプラセボに対する OR は █████ (95%CrI: █████, █████) であった(図表 31)。また、ボルチオキセチンの各薬剤に対する OR を図表 32 に示した。ボルチオキセチンの他の新規抗うつ薬に対する OR の点推定値はいずれも 1 を下回った。ミルタザピンについては反応割合にやや違いがみられたものの、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の反応割合に明らかな違いはみられず概ね同程度であった。固定効果モデルにおいても同様の結果であった。

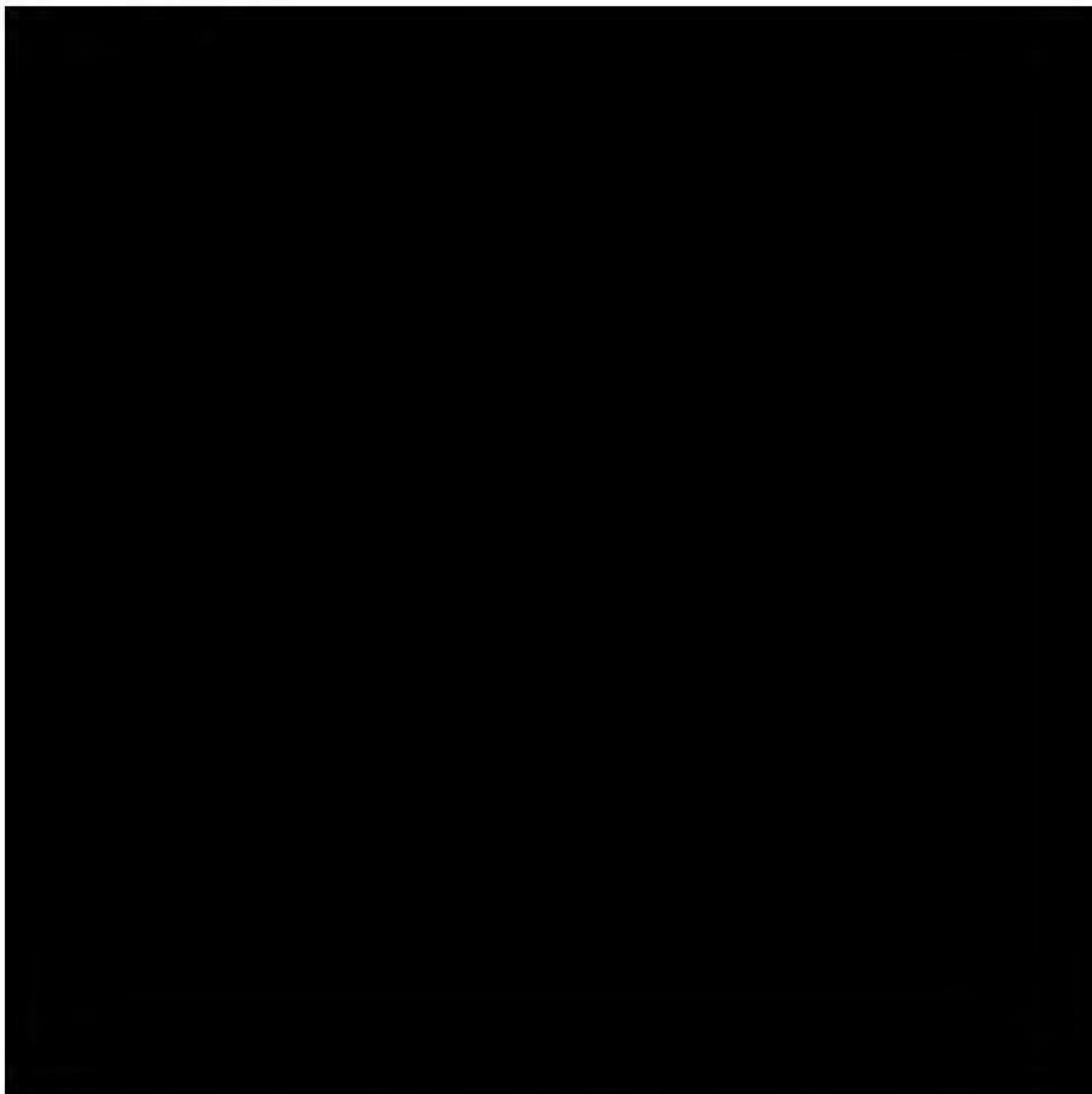
図表 30. 反応割合におけるネットワーク図



※薬剤間のライン上の数字は直接比較の試験数を示し、ラインの太さは試験数に比例する。

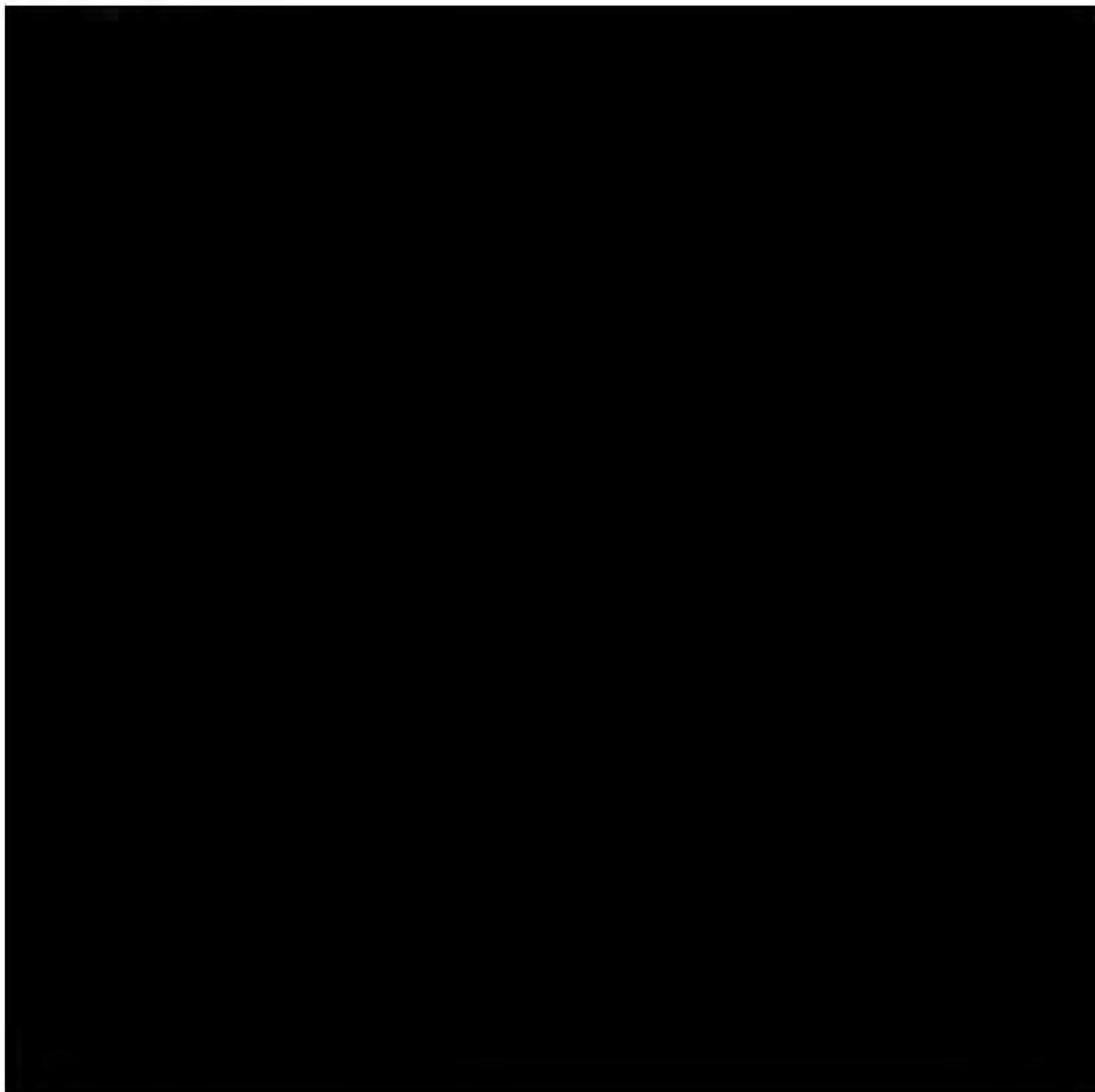
図表 31. 反応割合における各薬剤のプラセボに対する OR

a) 固定効果モデル



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

b) 変量効果モデル



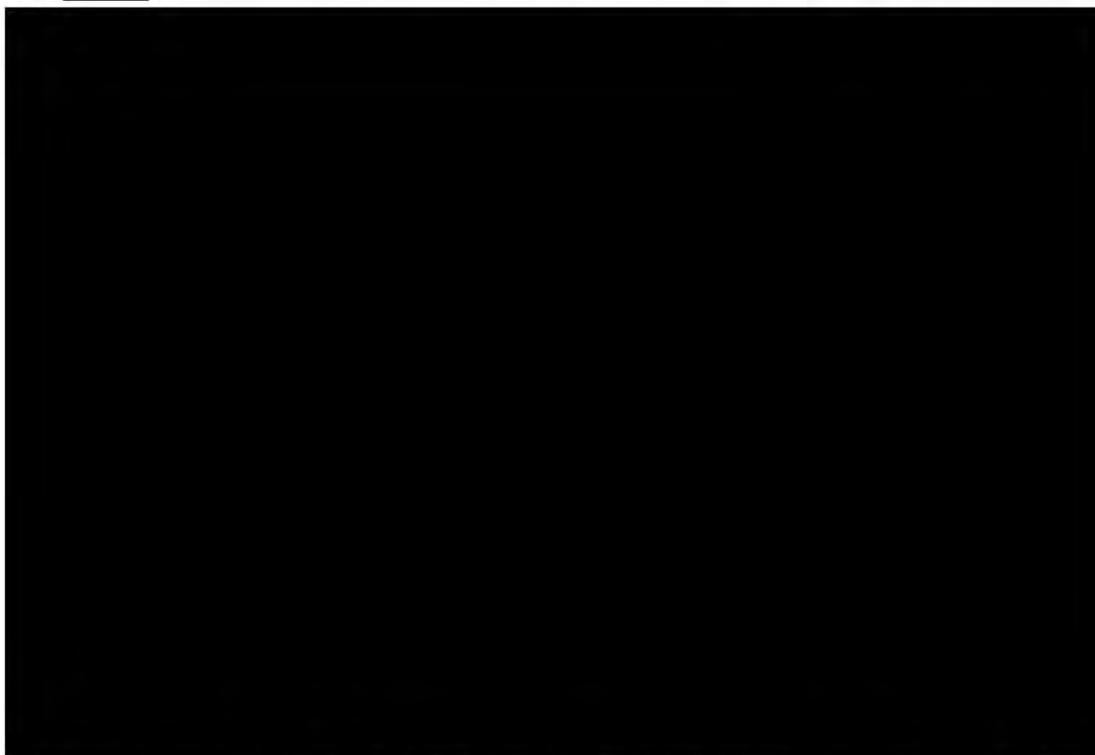
※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

図表 32. 反応割合におけるボルチオキセチンの各薬剤に対する OR

a) 固定効果モデル

治療薬		OR	95%CrI	
ボルチオキセチン	vs エシタロプラム	■	■	■
ボルチオキセチン	vs セルトラリン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs デュロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs パロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs フルボキサミン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ベンラファキシン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルタザピン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルナシبران	■	■	■

DIC: ■

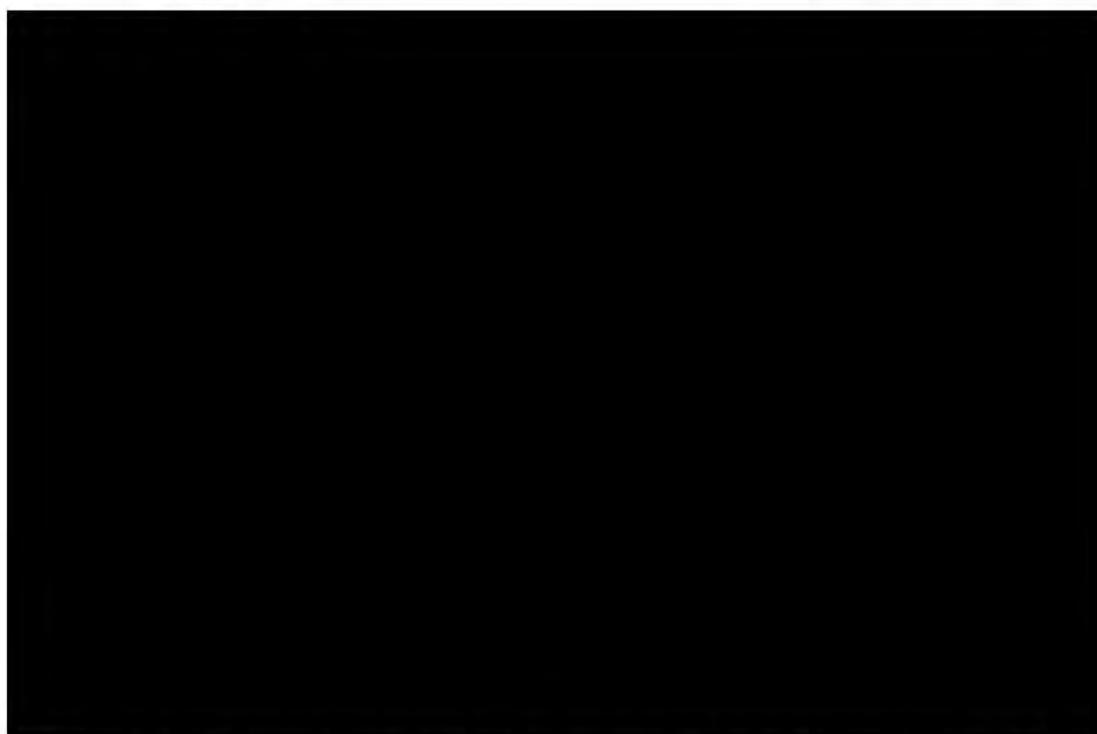


※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

b) 変量効果モデル

治療薬		OR	95%CrI	
ボルチオキセチン	vs エシタロプラム	■	■	■
ボルチオキセチン	vs セルトラリン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs デュロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs パロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs フルボキサミン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ベンラファキシン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルタザピン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルナシبران	■	■	■

DIC: ■, $\sigma =$ ■

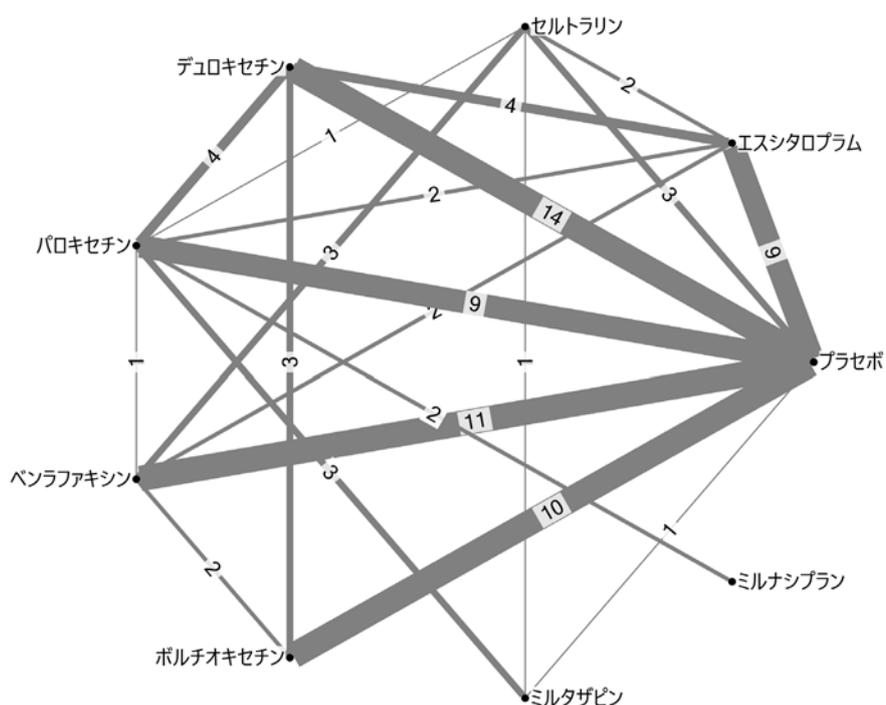


※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

② 寛解割合

寛解割合の NMA は 75 試験を対象とし、9 薬剤(フルボキサミン除く)について実施した。対象薬剤のネットワーク図及び直接比較試験の一覧を図表 33, 29 に示す。変量効果モデルにおいてボルチオキセチンのプラセボに対する OR は █████ (95%CrI: █████, █████) であった(図表 34)。またボルチオキセチンの各薬剤に対する OR を図表 35 に示した。各薬剤に対するボルチオキセチンの OR の点推定値はいずれも 1 を下回った。ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の寛解割合に明らかな違いはみられず同程度であった。固定効果モデルにおいても同様の結果であった。

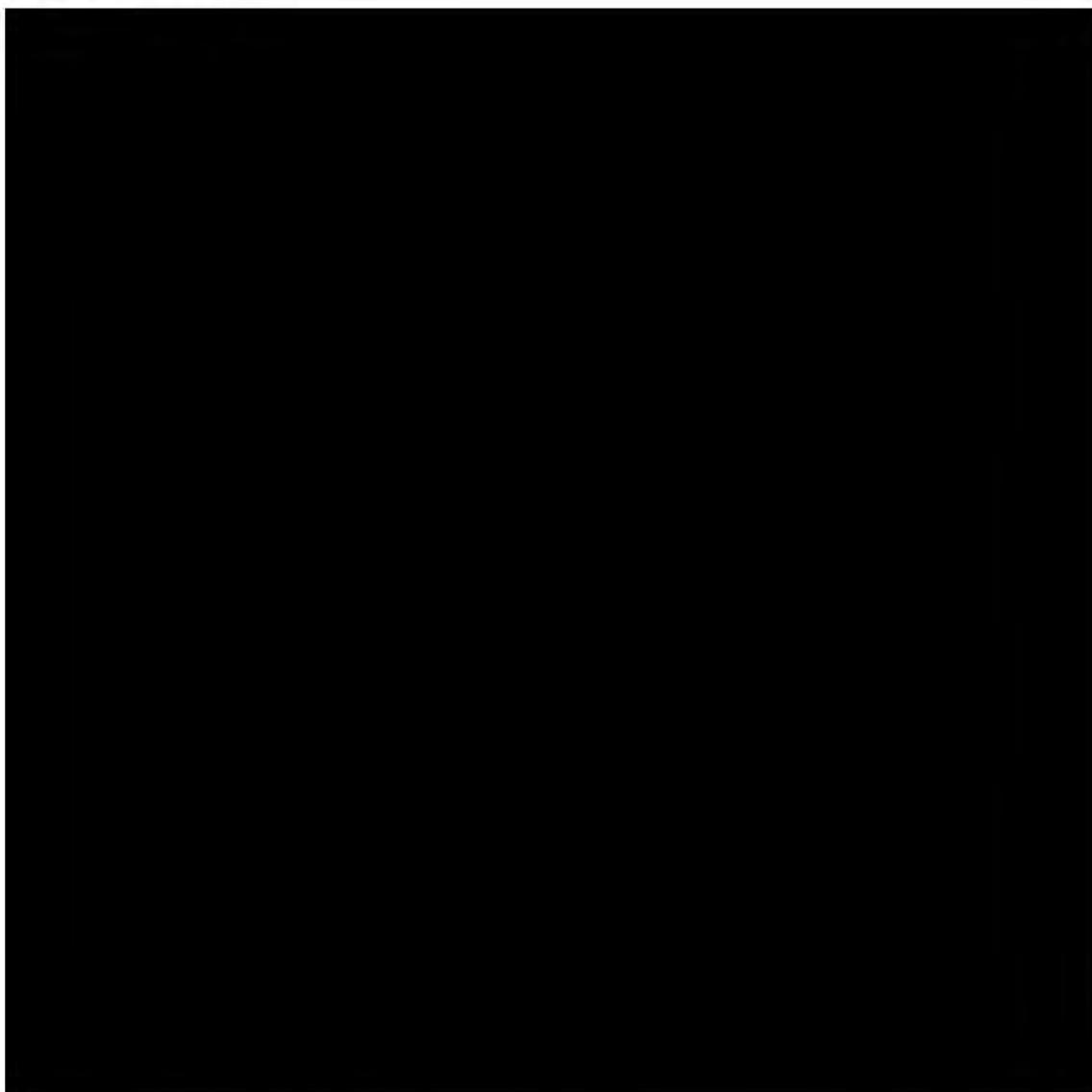
図表 33. 寛解割合におけるネットワーク図



※薬剤間のライン上の数字は直接比較の試験数を示し、ラインの太さは試験数に比例する。

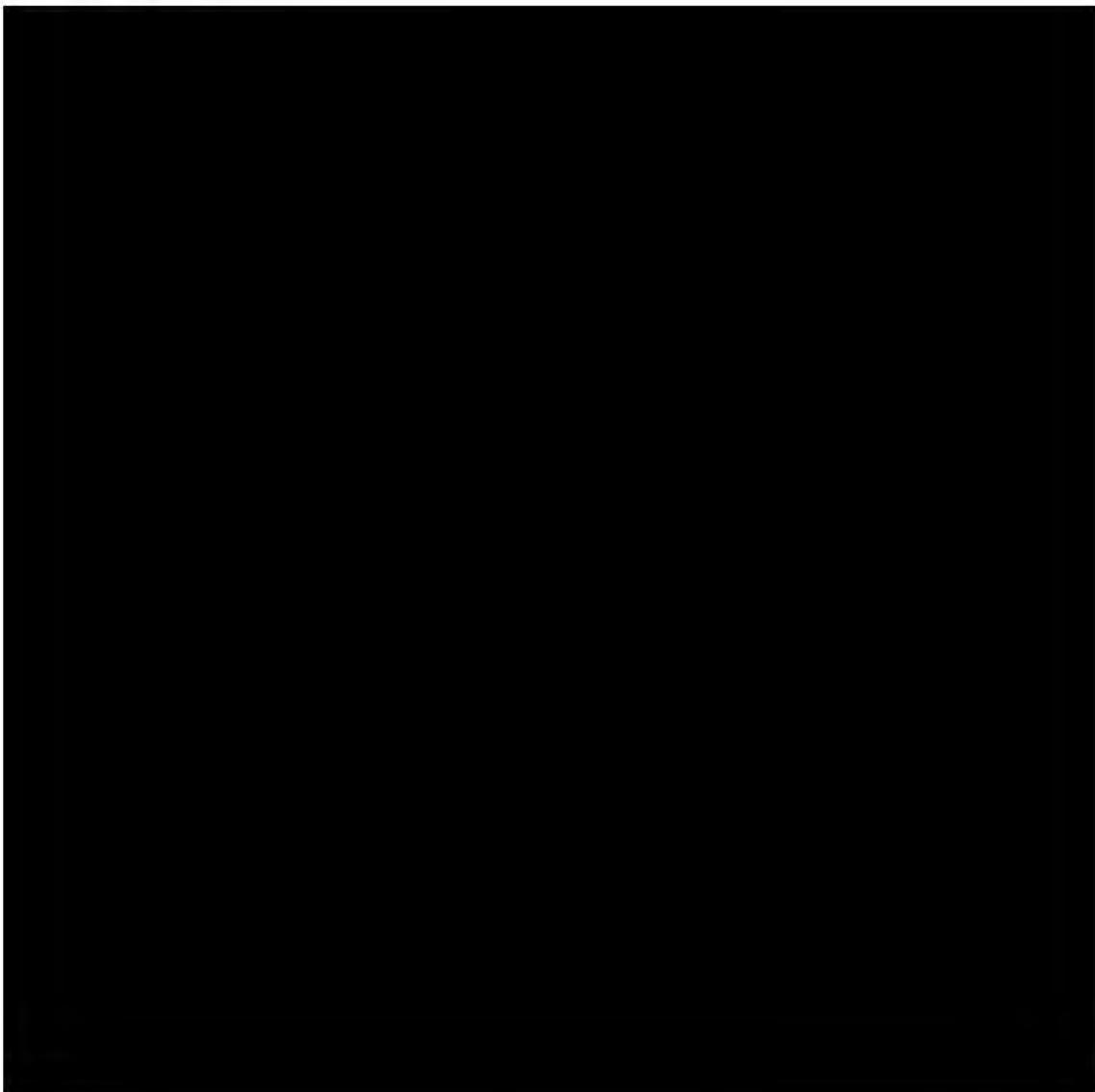
図表 34. 寛解割合における各薬剤のプラセボに対する OR

a) 固定効果モデル



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

b) 変量効果モデル



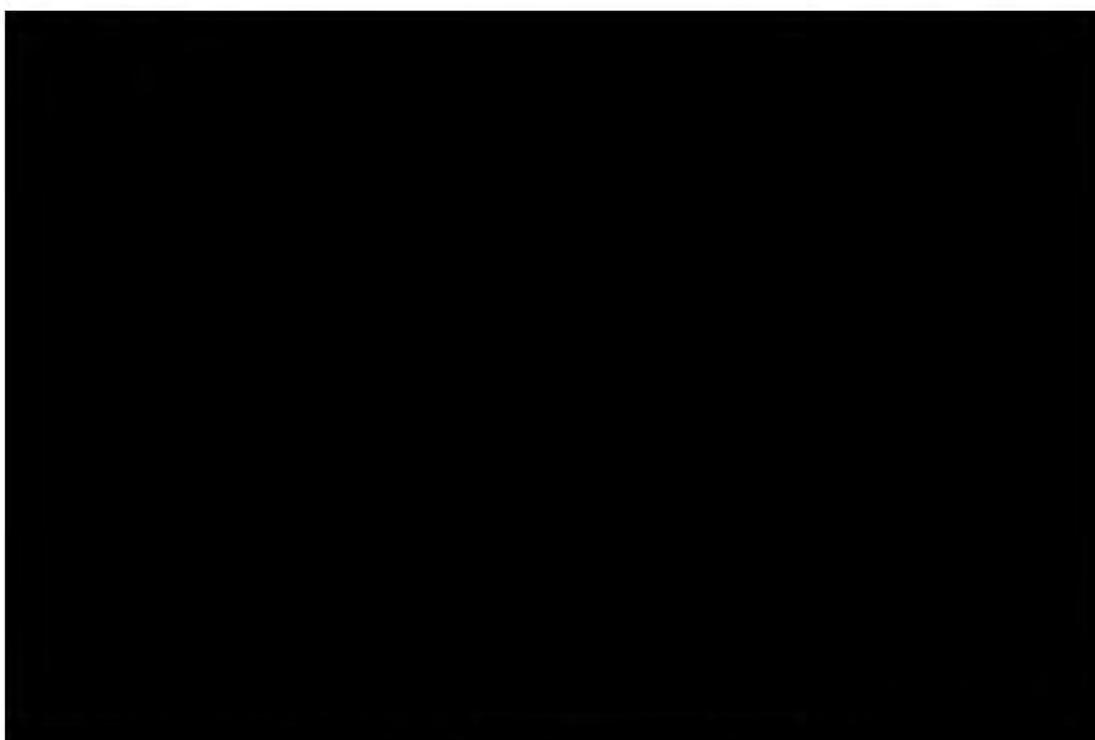
※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

図表 35. 寛解割合におけるボルチオキセチンの各薬剤に対する OR

a) 固定効果モデル

治療薬		OR	95%CrI	
ボルチオキセチン	vs エシタロプラム	■	■	■
ボルチオキセチン	vs セルトラリン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs デュロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs パロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ベンラファキシン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルタザピン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルナシبران	■	■	■

DIC: ■



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

b) 変量効果モデル

治療薬		OR	95%CrI	
ボルチオキセチン	vs エシタロプラム	■	■	■
ボルチオキセチン	vs セルトラリン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs デュロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs パロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ベンラファキシン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルタザピン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルナシプラン	■	■	■

DIC: ■, $\sigma =$ ■

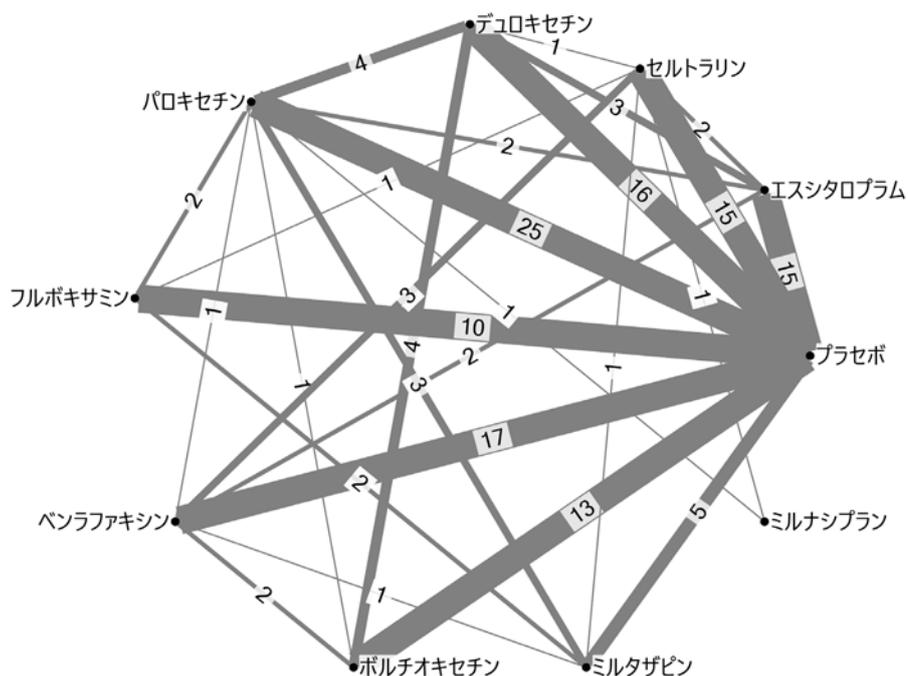


※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

③ 投与中止割合(全体)

投与中止割合(全体)の NMA は 133 試験を対象とし、10 薬剤について実施した。対象薬剤のネットワーク図及び直接比較試験の一覧を図表 36, 29 に示す。変量効果モデルにおいてボルチオキセチンのプラセボに対する OR は █████ (95%CrI: █████, █████)であった(図表 37)。またボルチオキセチンの各薬剤に対する OR を図表 38 に示した。ミルナシبرانを除く各薬剤に対するボルチオキセチンの OR の点推定値は 1 を上回った。エスシタロプラムについては投与中止割合(全体)にやや違いがみられたものの、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の投与中止割合(全体)に明らかな違いはみられず概ね同程度であった。固定効果モデルにおいても概ね同様の結果であった。

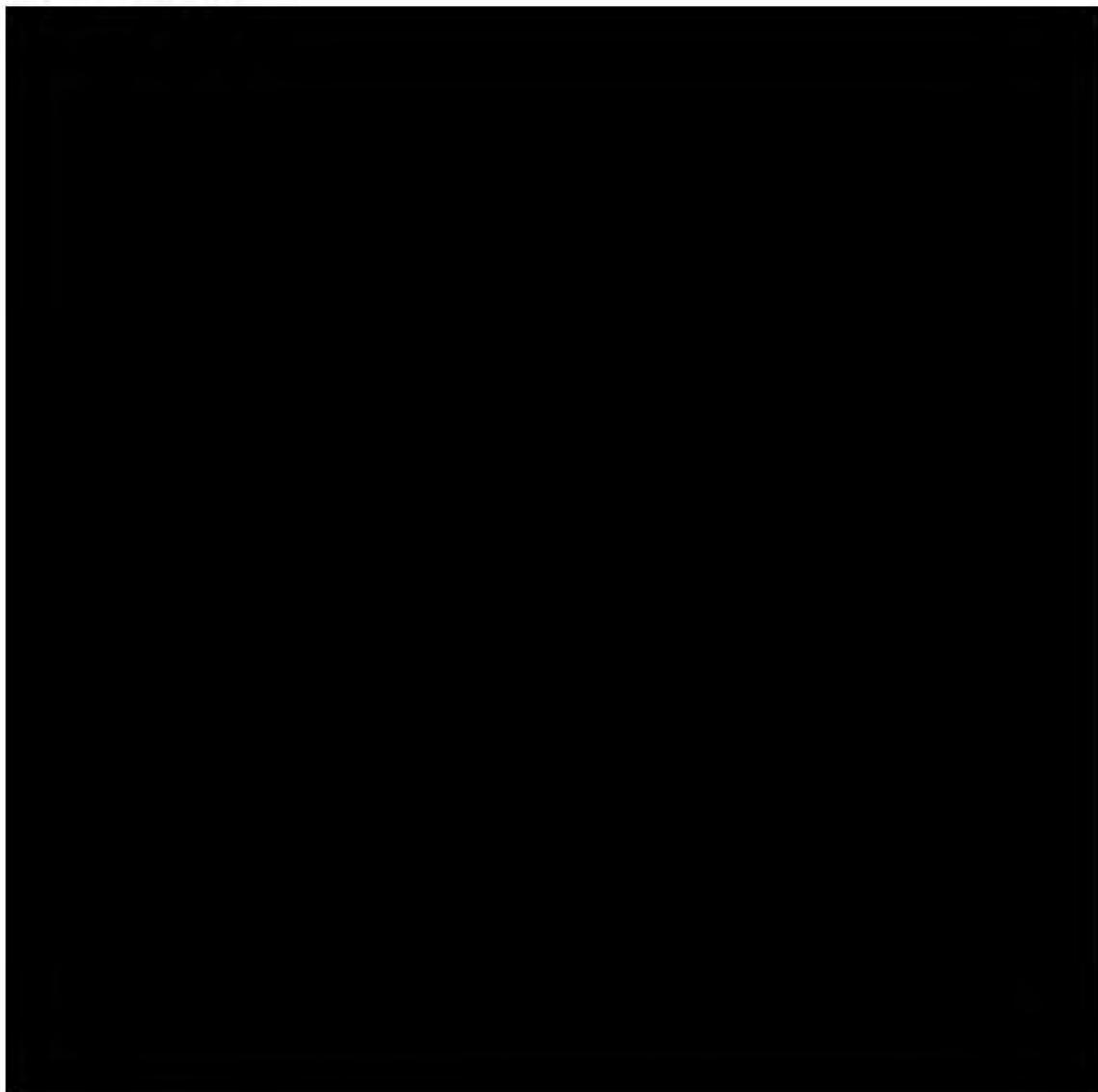
図表 36. 投与中止割合(全体)におけるネットワーク図



※薬剤間のライン上の数字は直接比較の試験数を示し、ラインの太さは試験数に比例する。

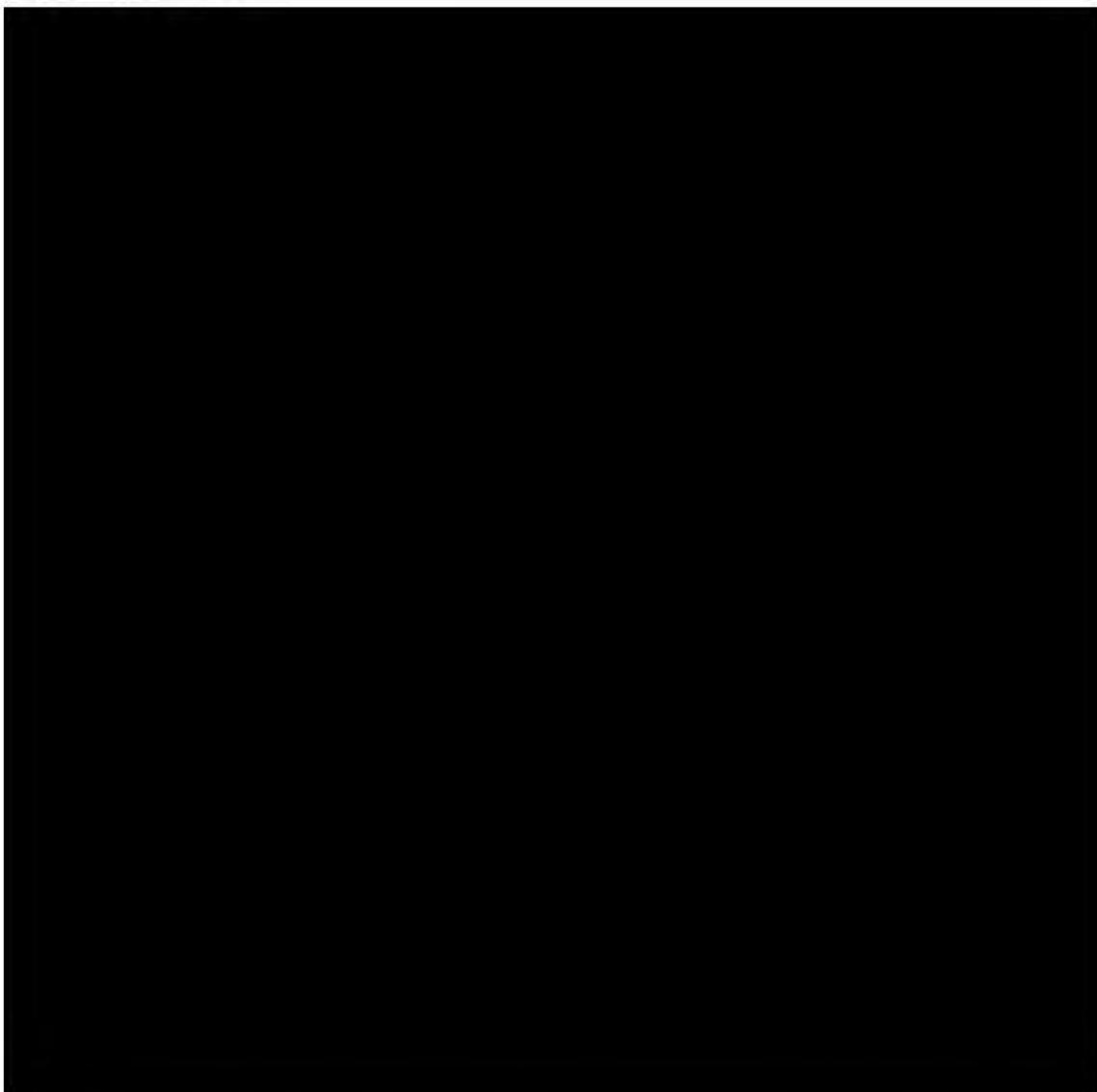
図表 37. 投与中止割合(全体)における各薬剤のプラセボに対する OR

a) 固定効果モデル



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

b) 変量効果モデル



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

図表 38. 投与中止割合(全体)におけるボルチオキセチンの各薬剤に対する OR

a) 固定効果モデル

治療薬		OR	95%CrI	
ボルチオキセチン	vs エシタロプラム	■	■	■
ボルチオキセチン	vs セルトラリン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs デュロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs パロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs フルボキサミン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ベンラファキシン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルタザピン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルナシبران	■	■	■

DIC: ■

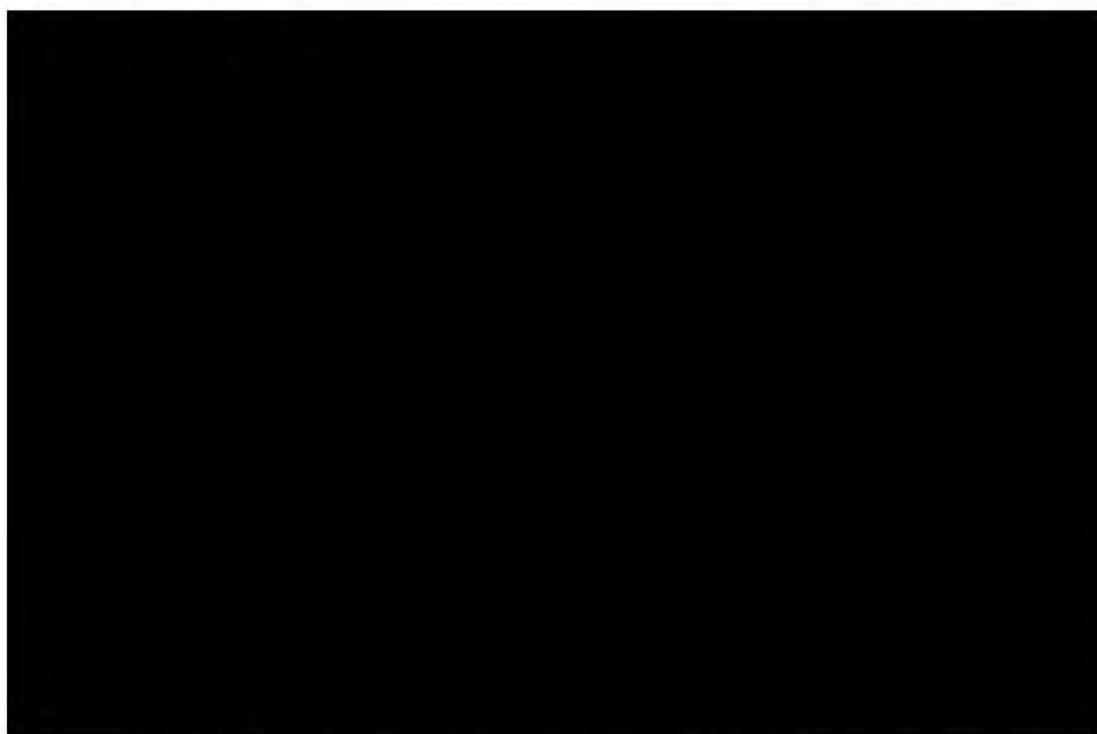


※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

b) 変量効果モデル

治療薬		OR	95%CrI	
ボルチオキセチン	vs エシタロプラム	■	■	■
ボルチオキセチン	vs セルトラリン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs デュロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs パロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs フルボキサミン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ベンラファキシン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルタザピン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルナシبران	■	■	■

DIC: ■, $\sigma =$ ■

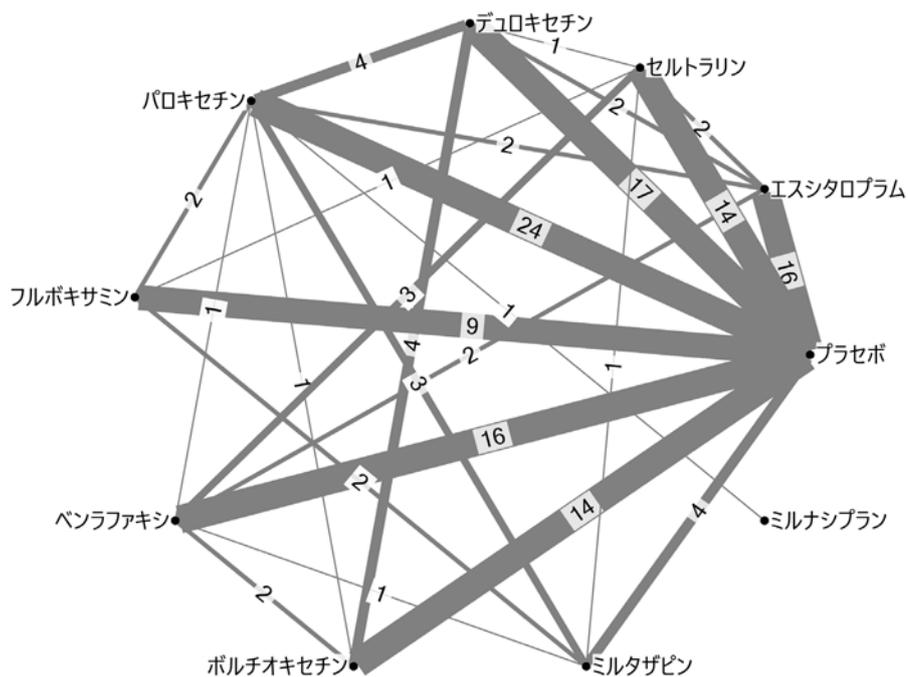


※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

④ 投与中止割合 (AE)

投与中止割合 (AE) の NMA は 129 試験を対象とし、10 薬剤について実施した。対象薬剤のネットワーク図及び直接比較試験の一覧を図表 39, 29 に示す。変量効果モデルにおいてボルチオキセチンのプラセボに対する OR は █████ (95%CrI: █████, █████) であった (図表 40)。また、ボルチオキセチンの各薬剤に対する OR を図表 41 に示した。エスタロプラムを除く他の新規抗うつ薬に対するボルチオキセチンの OR の点推定値は 1 を下回った。フルボキサミン及びベンラファキシンについては投与中止割合 (AE) にやや違いがみられたものの、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の投与中止割合 (AE) に明らかな違いはみられず概ね同程度であった。固定効果モデルにおいても概ね同様の結果であった。

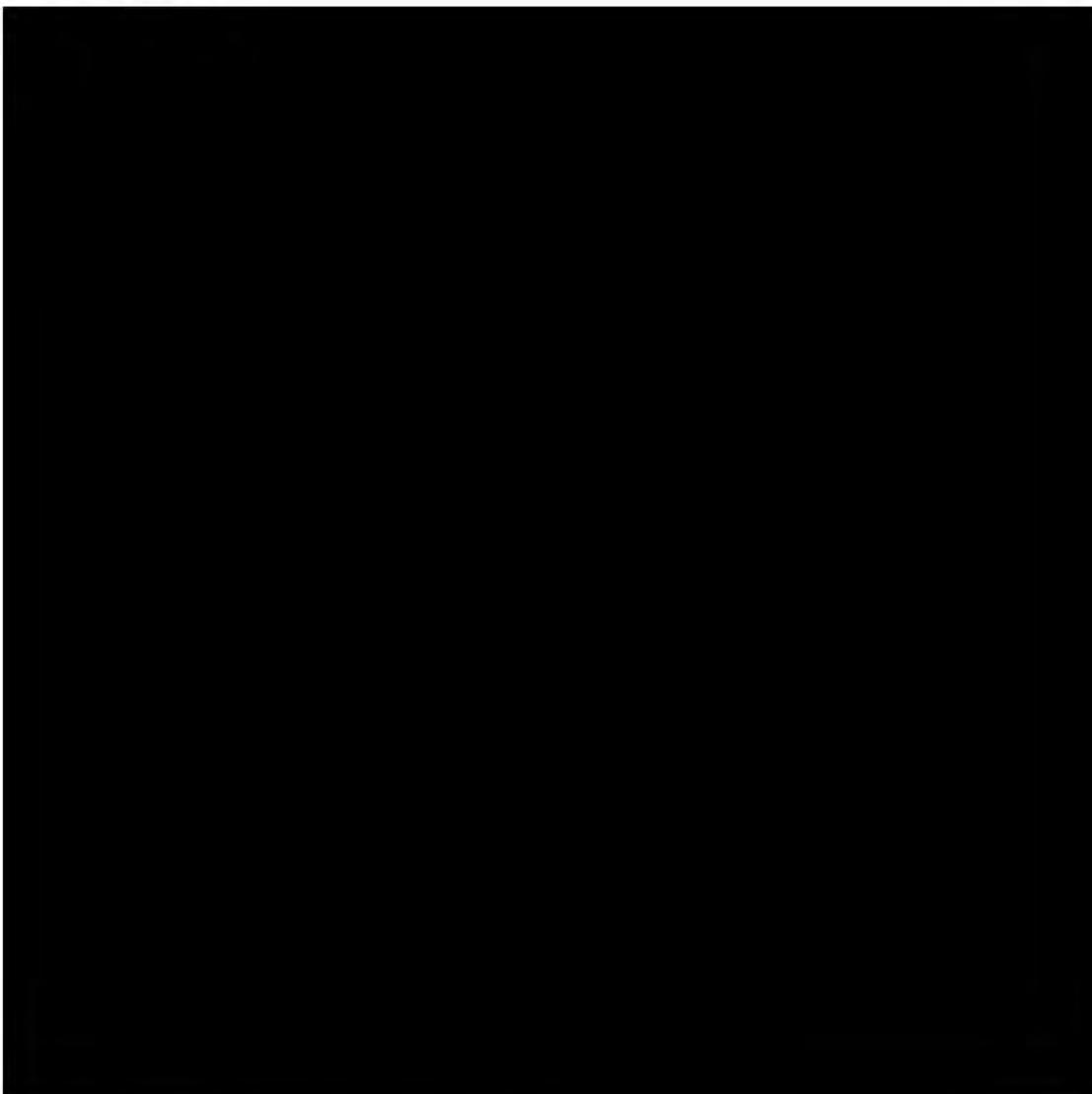
図表 39. 投与中止割合 (AE) におけるネットワーク図



※薬剤間のライン上の数字は直接比較の試験数を示し、ラインの太さは試験数に比例する。

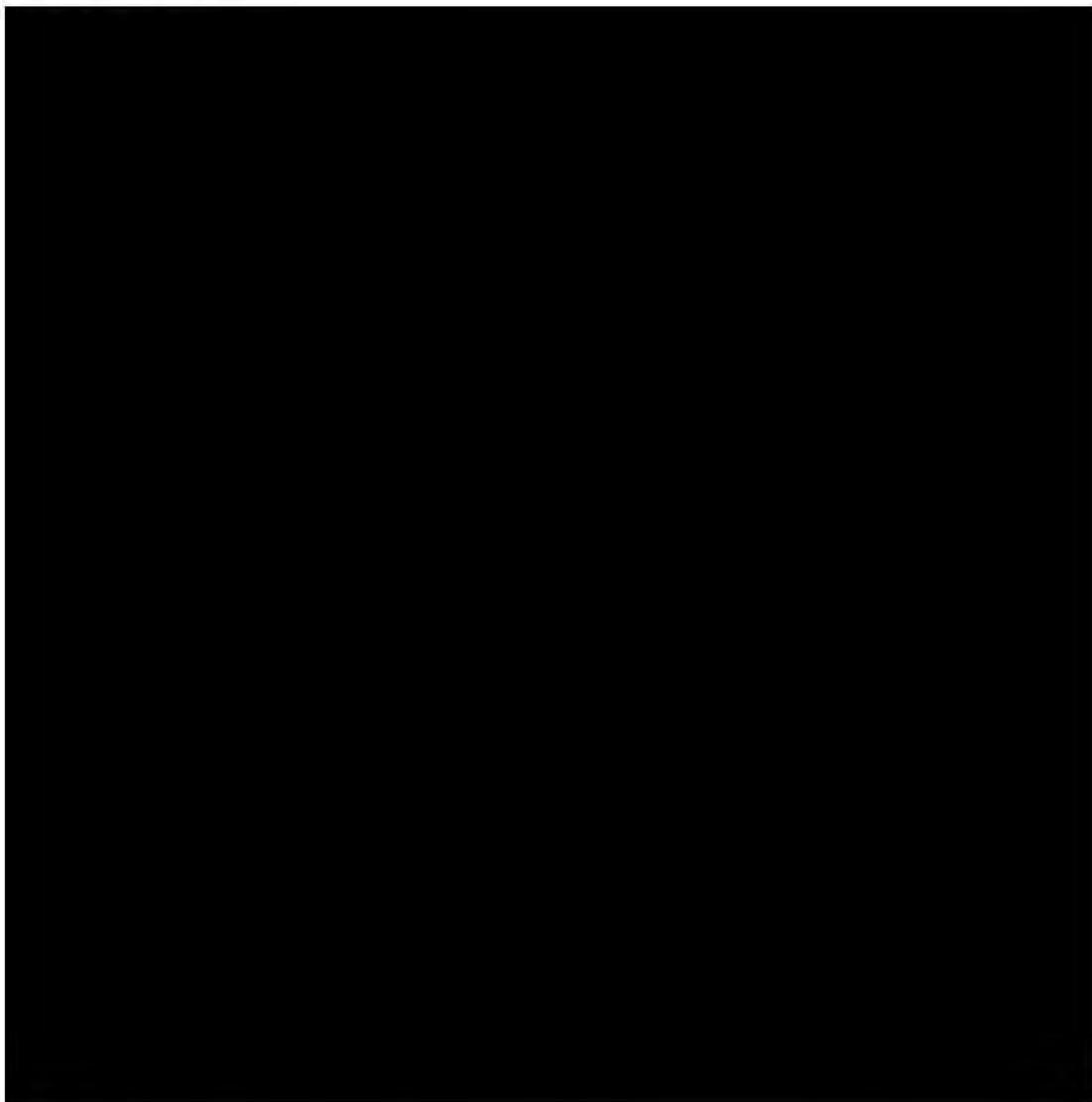
図表 40. 投与中止割合 (AE)における各薬剤のプラセボに対する OR

a) 固定効果モデル



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

b) 変量効果モデル



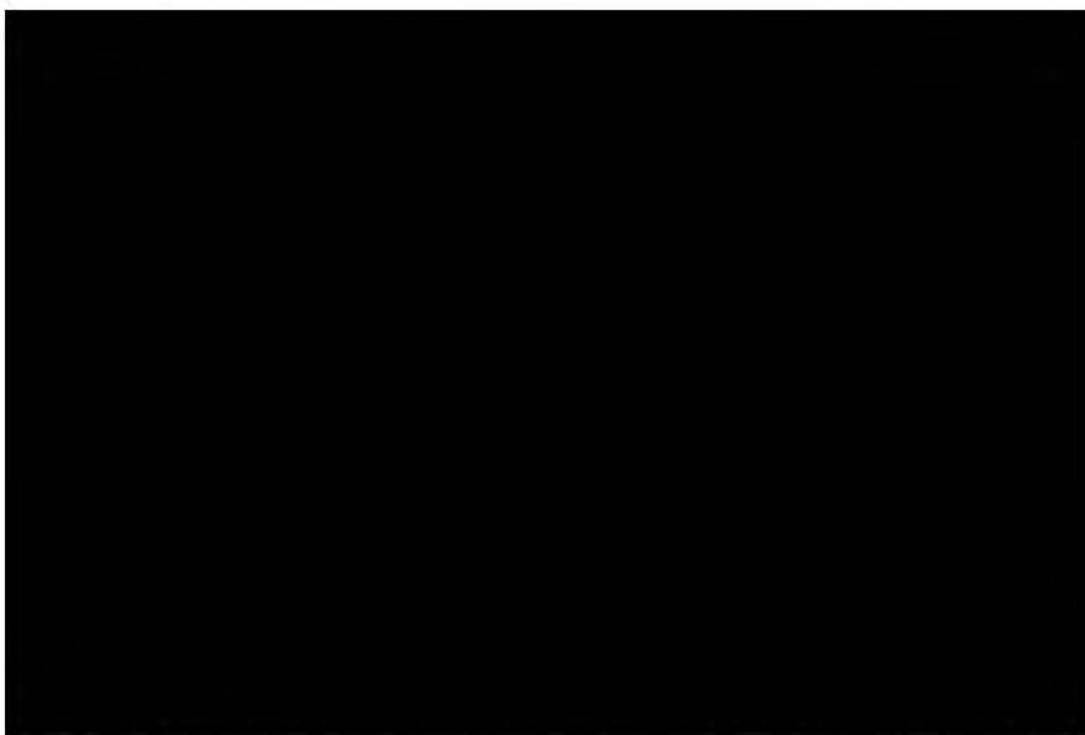
※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

図表 41. 投与中止割合 (AE)におけるボルチオキセチンの各薬剤に対する OR

a) 固定効果モデル

治療薬		OR	95%CrI	
ボルチオキセチン	vs エシタロプラム	■	■	■
ボルチオキセチン	vs セルトラリン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs デュロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs パロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs フルボキサミン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ベンラファキシン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルタザピン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルナシプラン	■	■	■

DIC: ■



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

b) 変量効果モデル

治療薬		OR	95%CrI	
ボルチオキセチン	vs エシタロプラム	■	■	■
ボルチオキセチン	vs セルトラリン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs デュロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs パロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs フルボキサミン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ベンラファキシン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルタザピン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルナシبران	■	■	■

DIC: ■, $\sigma =$ ■



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

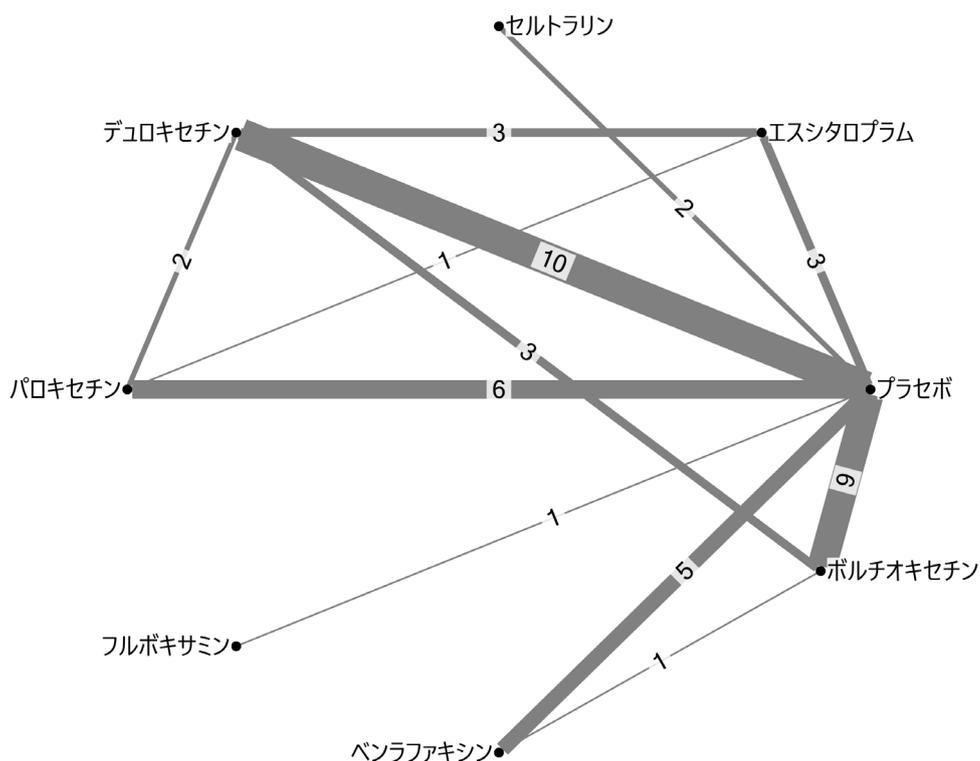
(2) 副次解析結果

① 試験の組み入れ基準が MADRS \geq 26 又は CGI-S \geq 4 の試験に限定した分析

反応割合については 36 試験 8 薬剤(ミルタザピン、ミルナシプラン除く)、寛解割合については 31 試験 7 薬剤(フルボキサミン、ミルタザピン、ミルナシプラン除く)が対象となった。それぞれのネットワーク図及び結果を図表 42~44 に示す。ボルチオキセチンのプラセボに対する OR は反応割合について [] (95%CrI: [], []), 寛解割合について [] (95%CrI: [], []) であり、基本分析の結果と概ね同様であった。

図表 42. 副次解析①:ネットワーク図

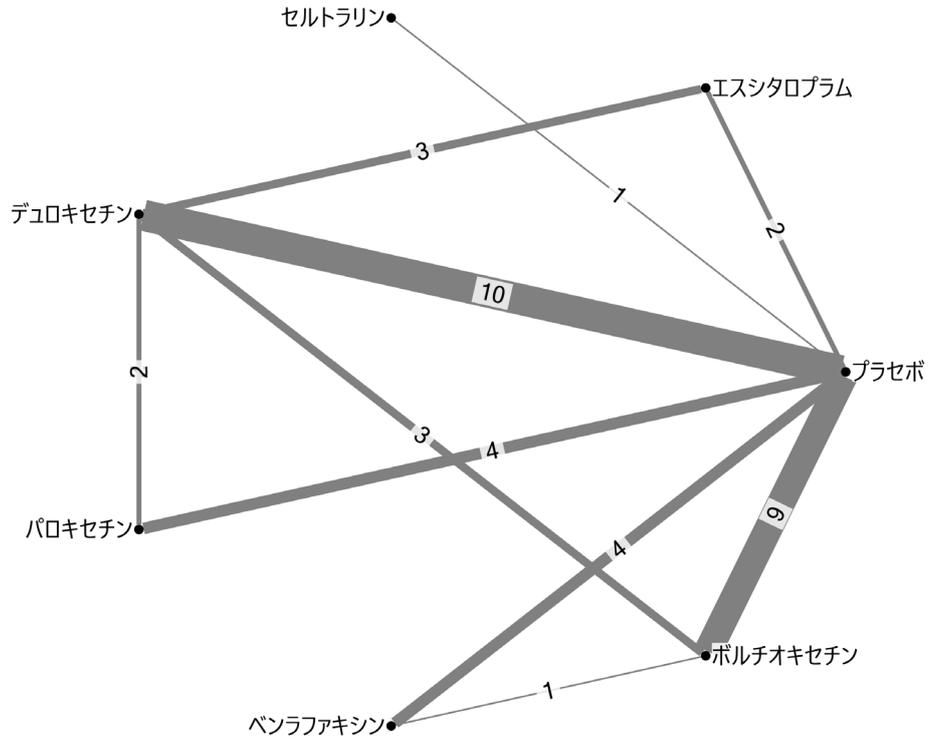
a) 反応割合



※薬剤間のライン上の数字は直接比較の試験数を示し、ラインの太さは試験数に比例する。

b) 寛割合合

Created with ReaST, Open-Flow network analysis tool from the Social Media Research Foundation (http://www.openflowanalysis.org)

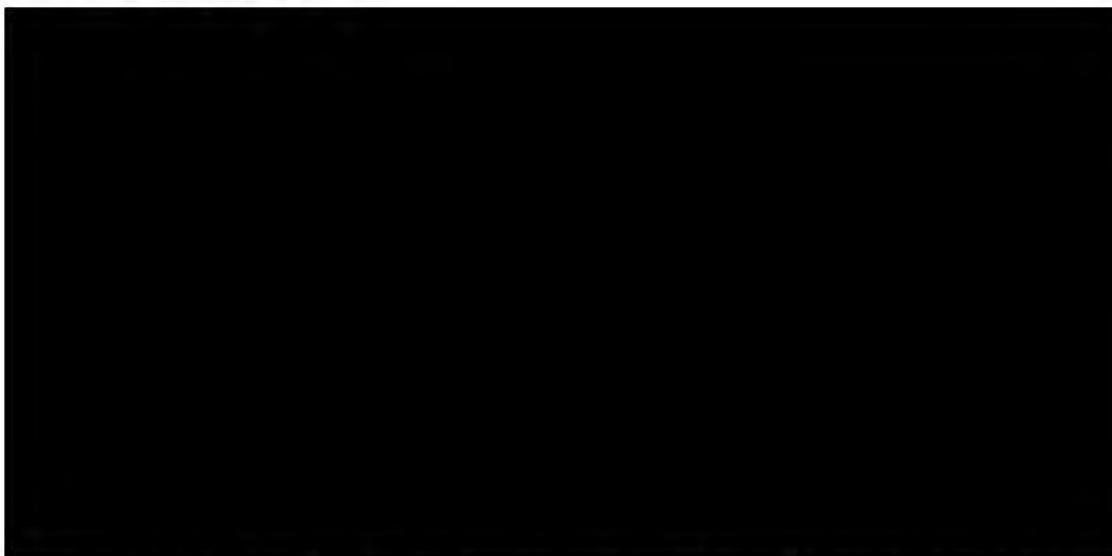


Created with ReaST, Open-Flow network analysis tool from the Social Media Research Foundation (http://www.openflowanalysis.org)

※薬剤間のライン上の数字は直接比較の試験数を示し、ラインの太さは試験数に比例する。

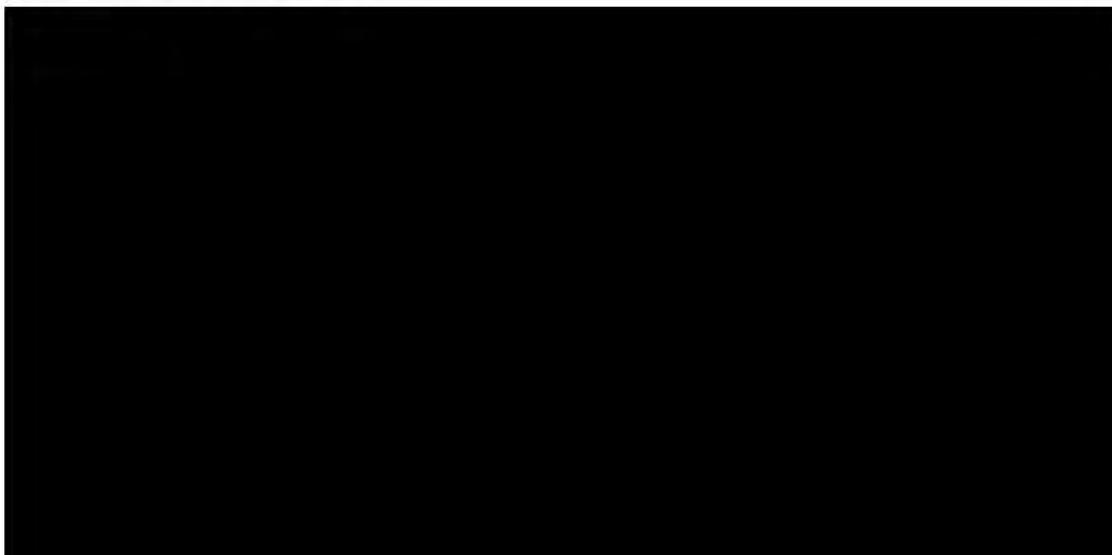
図表 43. 副次解析①:各薬剤のプラセボに対する OR

a) 反応割合(変量効果モデル)



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

b) 寛解割合(変量効果モデル)



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

図表 44. 副次解析①:ボルチオキセチンの各薬剤に対する OR

a) 反応割合(変量効果モデル)

治療薬		OR	95%CrI	
ボルチオキセチン	vs エシタロプラム	■	■	■
ボルチオキセチン	vs セルトラリン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs デュロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs パロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs フルボキサミン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ベンラファキシン	■	■	■

DIC:



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

b) 寛解割合 (変量効果モデル)

治療薬		OR	95%CrI	
ボルチオキセチン	vs エシタロプラム	■	■	■
ボルチオキセチン	vs セルトラリン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs デュロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs パロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ベンラファキシン	■	■	■

DIC: ■



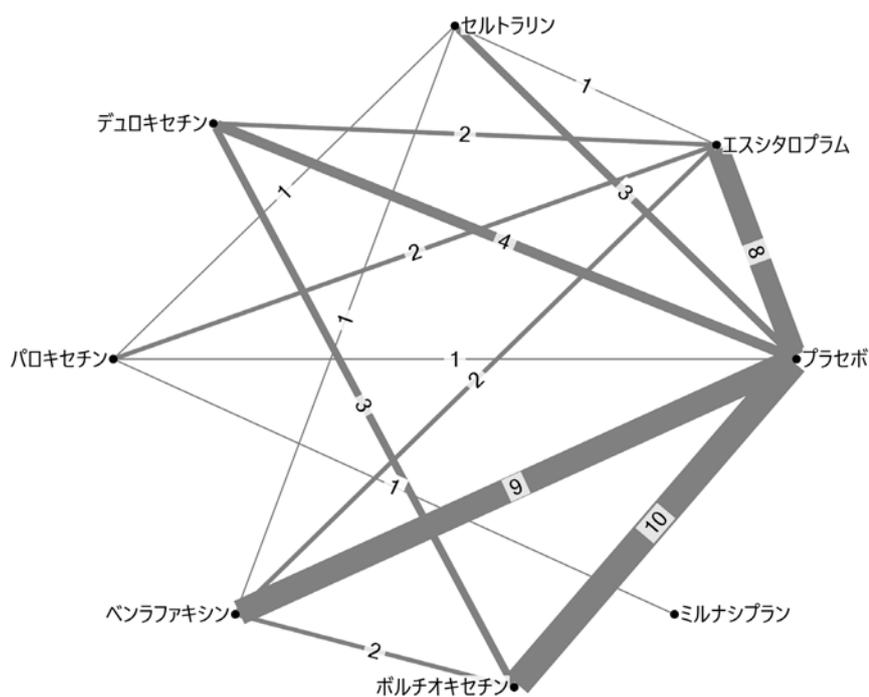
※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

② 評価指標を MADRS に限定した分析

反応割合については 42 試験 8 薬剤(フルボキサミン、ミルタザピン除く)、寛解割合については 33 試験 9 薬剤(フルボキサミン除く)が対象となった。それぞれのネットワーク図及び結果を図表 45~47 に示す。ボルチオキセチンのプラセボに対する OR は反応割合について (95%CrI: ,)、寛解割合について (95%CrI: ,) であり、基本分析の結果と概ね同様であった。

図表 45. 副次解析②: ネットワーク図

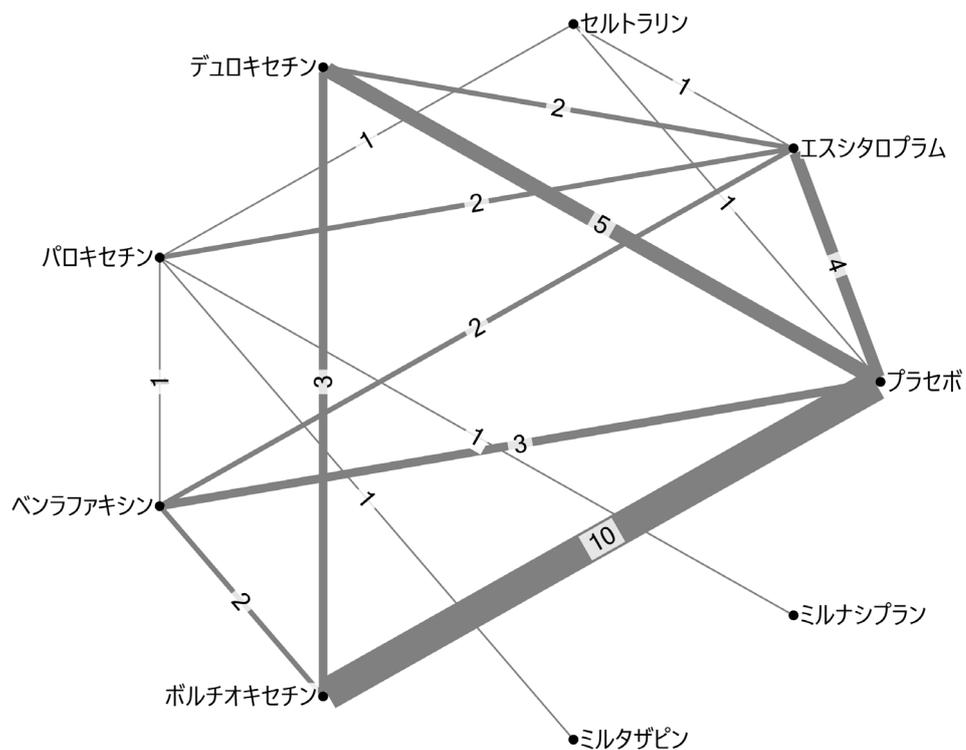
a) 反応割合



※薬剤間のライン上の数字は直接比較の試験数を示し、ラインの太さは試験数に比例する。

b) 寛解割合

Source: Author's calculations

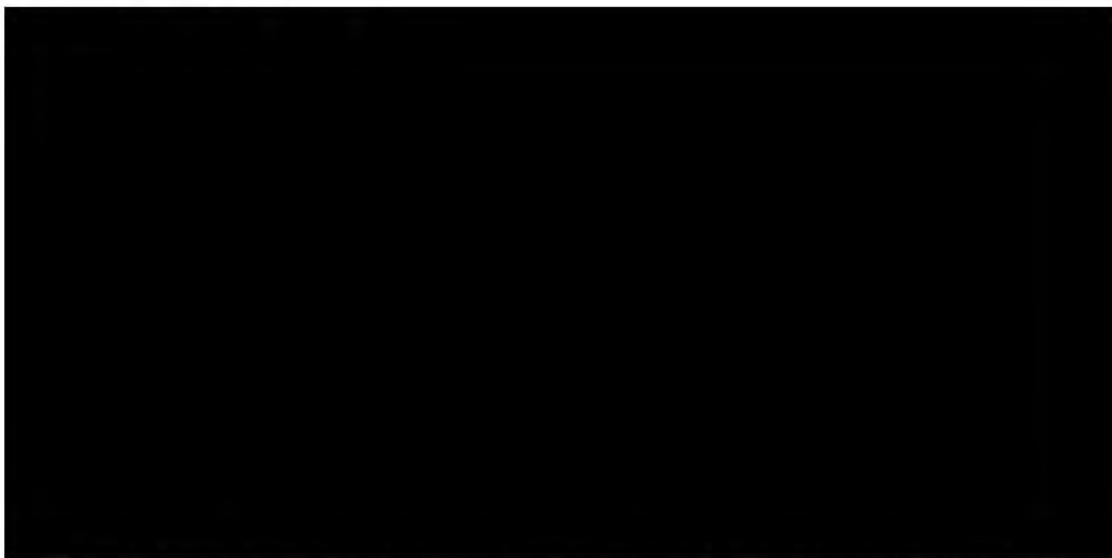


Created with Visio 2010. Based on the chord diagram created by the Social Media Research Foundation (http://www.smrfoundation.org)

※薬剤間のライン上の数字は直接比較の試験数を示し、ラインの太さは試験数に比例する。

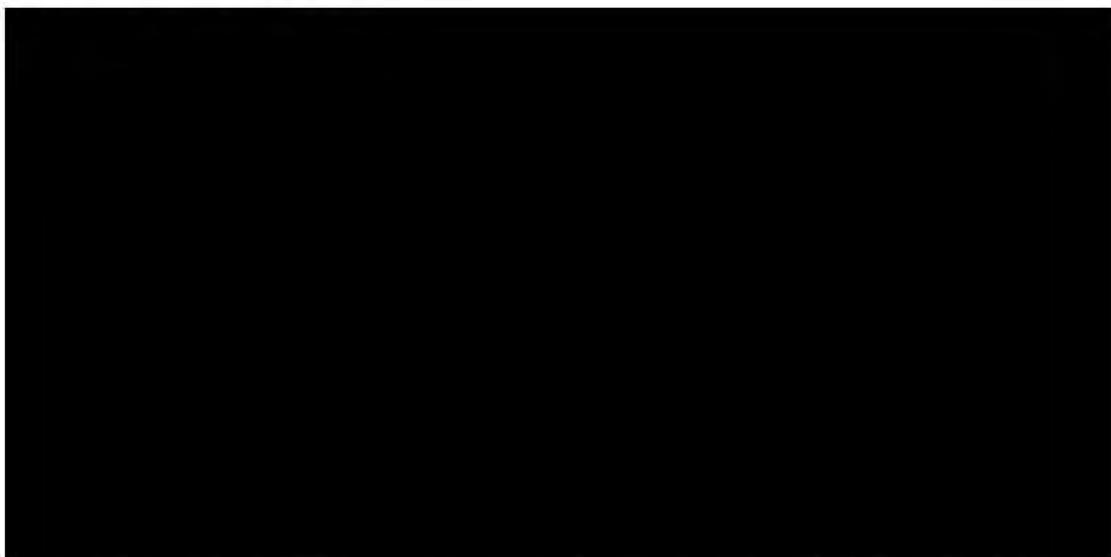
図表 46. 副次解析②:各薬剤のプラセボに対する OR

a) 反応割合(変量効果モデル)



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

b) 寛解割合(変量効果モデル)



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

図表 47. 副次解析②:ボルチオキセチンの各薬剤に対する OR

a) 反応割合(変量効果モデル)

治療薬		OR	95%CrI	
ボルチオキセチン	vs エシタロプラム	■	■	■
ボルチオキセチン	vs セルトラリン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs デュロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs パロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ベンラファキシン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルナシプラン	■	■	■

DIC: ■



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

b) 寛解割合 (変量効果モデル)

治療薬		OR	95%CrI	
ボルチオキセチン	vs エシタロプラム	■	■	■
ボルチオキセチン	vs セルトラリン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs デュロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs パロキセチン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ベンラファキシン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルタザピン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs ミルナシبران	■	■	■

DIC: ■



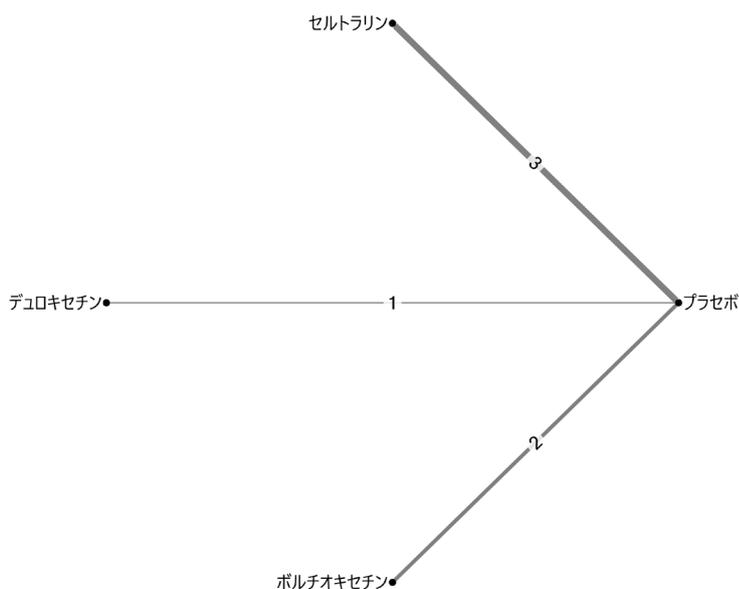
※ドットは点推定値、バーは95%CrIを示す。グレーの正方形の大きさはNMAに組み入れた試験数に比例する。

③ 再発患者のみを対象とした試験に限定した分析

反応割合については6試験4薬剤、寛解割合については4試験4薬剤が対象となった(いずれもプラセボ、セルトラリン、デュロキセチン、ボルチオキセチンが対象)。それぞれのネットワーク図及び結果を図表48~50に示す。試験数が少なく変量効果モデルでの推定は収束しなかったため、固定効果モデルでの結果を示す。ボルチオキセチンのプラセボに対するORは反応割合について■■■■(95%CrI:■■■■, ■■■■)、寛解割合について■■■■(95%CrI:■■■■, ■■■■)であり、基本分析の結果と概ね同様であった。

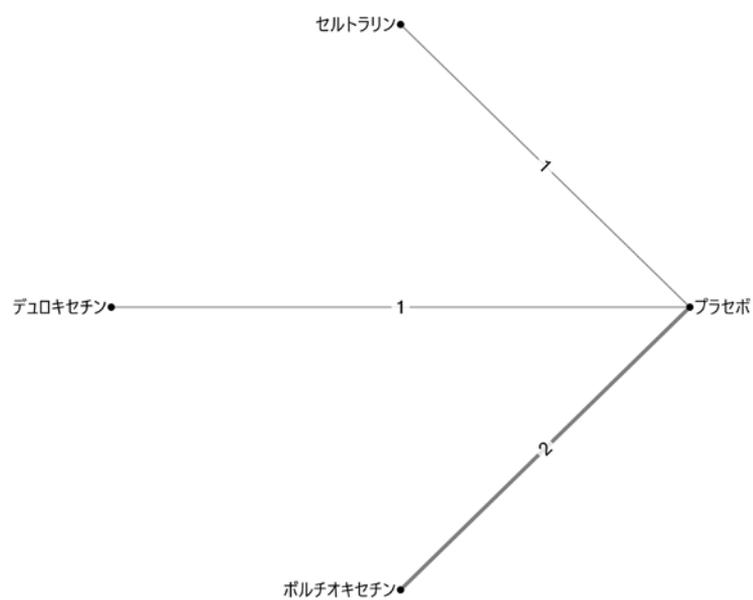
図表 48. 副次解析③:ネットワーク図

a) 反応割合



※薬剤間のライン上の数字は直接比較の試験数を示し、ラインの太さは試験数に比例する。

b) 寛割合合



※薬剤間のライン上の数字は直接比較の試験数を示し、ラインの太さは試験数に比例する。

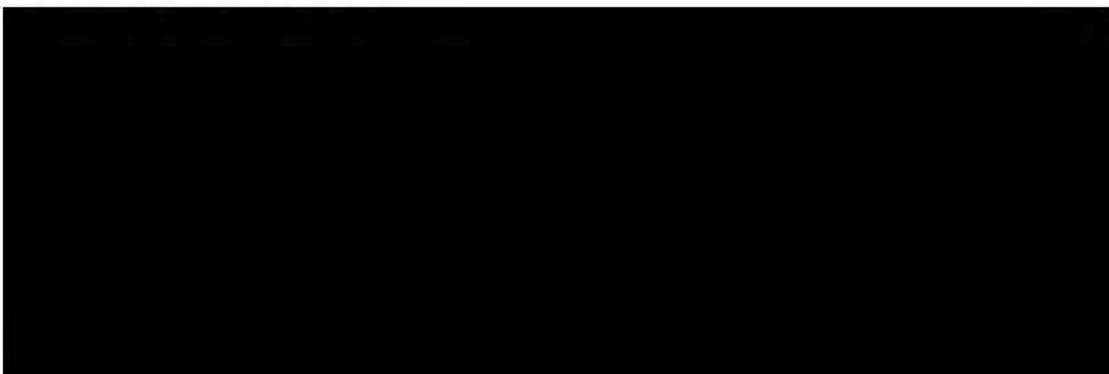
図表 49. 副次解析③:各薬剤のプラセボに対する OR

a) 反応割合(固定効果モデル)



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

b) 寛解割合(固定効果モデル)



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

図表 50. 副次解析③:ボルチオキセチンの各薬剤に対する OR

a) 反応割合(固定効果モデル)

治療薬		OR	95%CrI	
ボルチオキセチン	vs セルトラリン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs デュロキセチン	■	■	■

DIC: ■



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

b) 寛解割合(固定効果モデル)

治療薬		OR	95%CrI	
ボルチオキセチン	vs セルトラリン	■	■	■
ボルチオキセチン	vs デュロキセチン	■	■	■

DIC: ■



※ドットは点推定値、バーは 95%CrI を示す。グレーの正方形の大きさは NMA に組み入れた試験数に比例する。

(3) 結果の頑健性についての検討

1) 異質性の検討

原則として、変量効果モデルに基づくサブグループ解析結果の概要を以下に示す。詳細については「9.3 間接比較等の結果の頑健性についての検討結果(別添)」に示す。

① プラセボ比較試験を除外した分析

a) 反応割合

21 試験 9 薬剤(プラセボ除く)が対象となった。ボルチオキセチンの他の新規抗うつ薬に対する OR の点推定値は ■■■■■ ~ ■■■■■ の範囲であり、基本分析における OR の点推定値とはやや異なる傾向がみられたが、基本分析と同様、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の反応割合に明らかな違いはみられず概ね同程度であった(「9.3 間接比較等の結果の頑健性についての検討結果(別添)」図表 74)。

b) 寛解割合

23 試験 8 薬剤(プラセボ、フルボキサミン除く)が対象となった。ボルチオキセチンの他の新規抗うつ薬に対する OR の点推定値は ■■■■■ ~ ■■■■■ の範囲であり、基本分析における OR の点推定値とはやや異なる傾向がみられたが、基本分析と同様、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の寛解割合に明らかな違いはみられず概ね同程度であった(「9.3 間接比較等の結果の頑健性についての検討結果(別添)」図表 74)。

c) 投与中止割合(全体)

27 試験 9 薬剤(プラセボ除く)が対象となった。ボルチオキセチンの他の新規抗うつ薬に対する OR の点推定値は ■■■■■ ~ ■■■■■ の範囲であり、基本分析における OR の点推定値と同様の傾向がみられ、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の投与中止割合(全体)に明らかな違いはみられず概ね同程度であった(「9.3 間接比較等の結果の頑健性についての検討結果(別添)」図表 74)。

d) 投与中止割合(AE)

25 試験 9 薬剤(プラセボ除く)が対象となった。ボルチオキセチンの他の新規抗うつ薬に対する OR の点推定値は ■■■■■ ~ ■■■■■ の範囲であり、基本分析における OR の点推定値とはやや異なる傾向がみられたが、基本分析と同様、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の投与中止割合(AE)に明らかな違いはみられず概ね同程度であった(「9.3 間接比較等の結果の頑健性についての検討結果(別添)」図表 74)。

② 研究実施国を日本に限定した分析

変量効果モデルでの推定が収束しなかったため、固定効果モデルに基づく結果を示す。

a) 反応割合

7 試験 7 薬剤(セルトラリン、ベンラファキシン、ミルナシプラン除く)が対象となった。ボルチオキセチンのプラセボに対する OR は [] (95%CrI: [], [])であった。ボルチオキセチンの他の新規抗うつ薬に対する OR の点推定値は [] ~ [] の範囲であり、基本分析における OR の点推定値とはやや異なる傾向がみられたが、基本分析と同様、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の反応割合に明らかな違いはみられず概ね同程度であった(「9.3 間接比較等の結果の頑健性についての検討結果(別添)」図表 75, 76)。

b) 寛解割合

4 試験 5 薬剤(エスシタロプラム、セルトラリン、フルボキサミン、ミルタザピン、ミルナシプラン除く)が対象となった。ボルチオキセチンのプラセボに対する OR は [] (95%CrI: [], [])であった。ボルチオキセチンの他の新規抗うつ薬に対する OR の点推定値は [] ~ [] の範囲であり、基本分析における OR の点推定値と同様の傾向がみられ、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の寛解割合に明らかな違いはみられず概ね同程度であった(「9.3 間接比較等の結果の頑健性についての検討結果(別添)」図表 75, 76)。

c) 投与中止割合(全体)

7 試験 8 薬剤(セルトラリン、ミルナシプラン除く)が対象となった。ボルチオキセチンのプラセボに対する OR は [] (95%CrI: [], [])であった。ボルチオキセチンの他の新規抗うつ薬に対する OR の点推定値は [] ~ [] の範囲であり、基本分析における OR の点推定値と同様の傾向がみられ、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の投与中止割合(全体)に明らかな違いはみられず概ね同程度であった(「9.3 間接比較等の結果の頑健性についての検討結果(別添)」図表 75, 76)。

d) 投与中止割合(AE)

8 試験 8 薬剤(セルトラリン、ミルナシプラン除く)が対象となった。ボルチオキセチンのプラセボに対する OR は [] (95%CrI: [], [])であった。ボルチオキセチンの他の新規抗うつ薬に対する OR の点推定値は [] ~ [] の範囲であり、基本分析における OR の点推定値とはやや異なる傾向がみられたが、基本分析と同様、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の投与中止割合(AE)に明らかな違いはみられず概ね同程度であった(「9.3 間接比較等の結果の頑健性についての検討結果(別添)」図表 75, 76)。

2) 一致性の検討

ボルチオキセチンとプラセボの直接比較試験は反応割合について 10 試験、寛解割合について 10 試験、投与中止割合(全体)について 13 試験、投与中止割合(AE)について 14 試験が対象となった。ボルチオキセチンのプラセボに対する OR は反応割合、寛解割合、投与中止割合(全体)、投与中止割合(AE)でそれぞれ [] (95%CrI: [], []), []

(95%CrI: ■■■■, ■■■■)、■■■■(95%CrI: ■■■■, ■■■■)、■■■■(95%CrI: ■■■■, ■■■■)であり、基本分析と同様であった。ボルチオキセチンとデュロキセチン、パロキセチン、ベンラファキシンとの直接比較試験数は少なかったため統合は実施しなかった(「9.3 間接比較等の結果の頑健性についての検討結果(別添)」図表 77)。

3.7.b.4 考察

基本分析の結果、投与中止割合(全体、AE)については、ボルチオキセチンは他の新規抗うつ薬と比較して小さい傾向にあるものの明らかな違いはみられず、概ね同程度であった。反応割合及び寛解割合についてもボルチオキセチンは他の新規抗うつ薬と概ね同程度であった。なお、基本分析においては、対象試験を二重盲検 RCT のみとすること等により、異質性の軽減に努めた。

副次解析の結果、対象試験数の減少、対象薬剤の限定等により、基本分析と比較して信用区間の幅が広がる傾向にあったものの、いずれのアウトカムについてもボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬との間に明らかな違いはみられず、基本分析と概ね同様の結果であった。

結果の頑健性について、異質性及び一致性の検討を行った結果、一部の検討において基本分析とはやや異なる推定結果が得られたものの、いずれのアウトカムについてもボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬との間に明らかな違いはみられず、基本分析と概ね同様の結果であり、大きな問題にはならないと考える。

以上の結果を総合的に考慮すると、ボルチオキセチンはプラセボに対する追加的有用性がみられ、また、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の間で効果は同等であると考えられる。

3.8 追加的有用性の有無に関する評価

追加的有用性の有無に関する評価について図表 51 に示す。

図表 51. 追加的有用性の有無に関する評価

(a) 軽度のうつ病・うつ状態の患者

対象集団	軽度のうつ病・うつ状態の患者
介入	ボルチオキセチン
比較対照	経過観察
アウトカム	反応割合 寛解割合 投与中止割合(全体) 投与中止割合(AE)
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input checked="" type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input checked="" type="checkbox"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	システマティックレビューの結果、組み入れ対象となった臨床試験等は 0 件であったため

(b) 中等度以上のうつ病・うつ状態の患者

対象集団	中等度以上のうつ病・うつ状態の患者
介入	ボルチオキセチン
比較対照	SSRI:フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスチロプラム SNRI:ミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラファキシン NaSSA:ミルタザピン
アウトカム	反応割合 寛解割合 投与中止割合(全体) 投与中止割合(AE)
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input checked="" type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」

判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一のRCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input checked="" type="checkbox"/> RCTの間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	追加的有用性の検討における基本分析及び副次解析等の結果を総合的に考慮すると、ボルチオキセチンはプラセボに対する追加的有用性がみられ、また、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の間で効果は同等であると考えます。

4. 分析方法の詳細

前述のとおり、「(a)軽度のうつ病・うつ状態の患者」を対象とした費用対効果の検討のための分析(感度分析を含む)は実施しなかった。以下、「(b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者」を対象とした分析方法の詳細について示す。

4.1 分析方法

4.1.1 費用対効果の算出方法

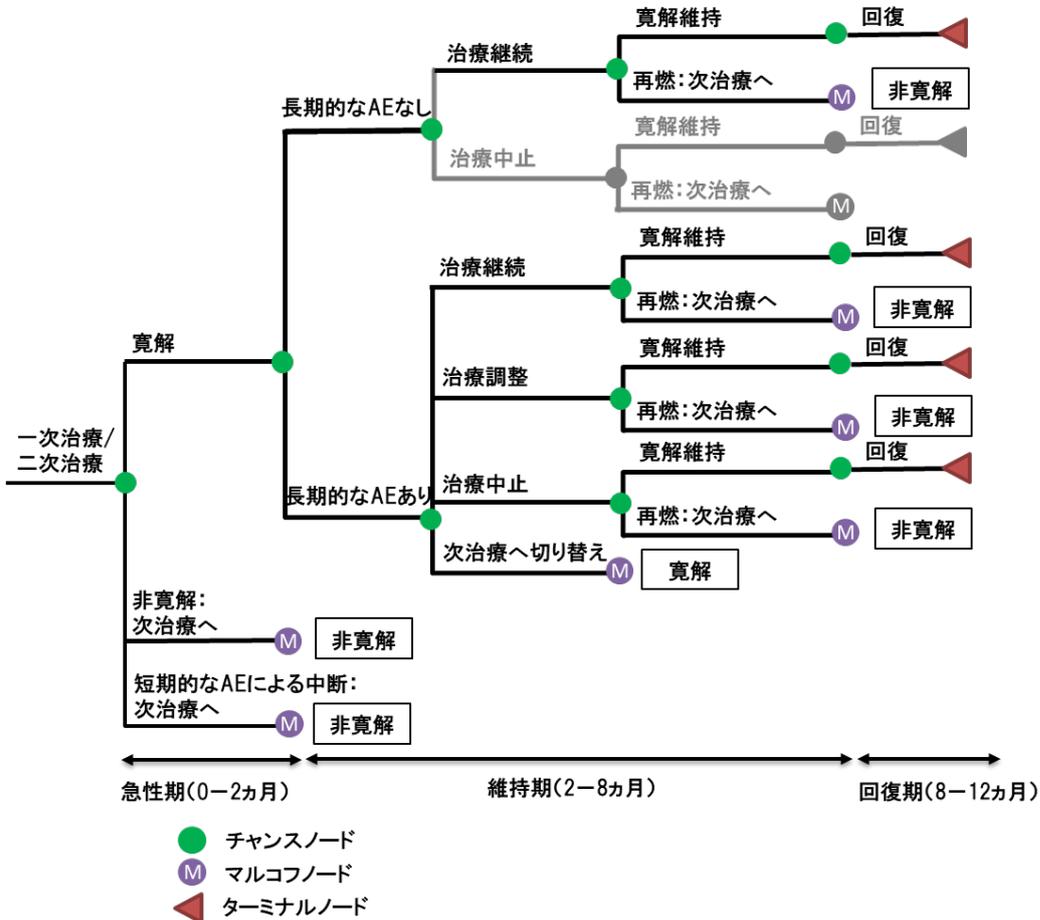
「3.8 追加的有用性の有無に関する評価」に記載のとおり、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の間で効果は同等であると考えたため、分析対象技術と比較対照技術の費用を比較する、費用最小化分析を実施した。

分析対象集団の治療費用は、一次治療又は二次治療の患者それぞれを対象とした急性期、維持期及び回復期の治療推移を示したモデルに基づき算出した(図表 52, 53)。本分析モデルは、次治療への切り替えまでの推移に関するモデル(決定樹モデル)と次治療への切り替え後の推移に関するモデル(マルコフモデル:2ヵ月サイクル)から構成される。

本分析モデルの構造は、NICE [63]、Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket (TLV) [226] 及び NECA [64] による MDD 領域及びボルチオキセチンの費用対効果の評価で用いられた分析モデルに基づくものである。

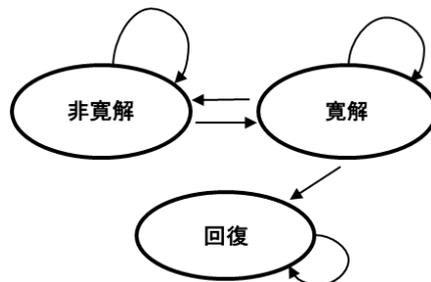
詳細を以下に示す。

図表 52. 次治療への切り替えまでの推移に関するモデル(決定樹モデル)



- ※ 「長期的な AE なし」から「治療中止」への移行は、移行確率のパラメータを 0%としたため、分析結果に影響しない。
- ※ 「長期的な AE あり」の後の「治療調整」については、長期的な AE の治療費用やその後の再燃リスクを「治療継続」と同様とした。
- ※ 「長期的な AE あり」の後の「治療中止」については、1 ヶ月間のみ治療薬による治療が考慮され、再燃がない場合、以降を無治療とした。

図表 53. 次治療への切り替え後の推移に関するモデル(マルコフモデル:2 ヶ月サイクル)



本分析モデルは、一次治療患者と抗うつ薬治療効果不十分による二次治療患者それぞれの分析に対応したモデル構造であり、その構造は一次治療、二次治療の患者で共通である。

決定樹モデルは 8 週間(0~2 ヶ月)の急性期、6 ヶ月(2~8 ヶ月)の維持期、及び回復期(8~12 ヶ月)からなり、一次治療又は二次治療開始後の分析対象の患者がたどる可能性のある推移を示している(図表 52)。患者が決定樹モデルに留まる期間の長さは各治療期において分析対象技術、比較対照技術による治療が成功に至るか、すなわち治療により寛解が達成されるか、寛解が維持されるかによって異なる。治療が成功し、寛解達成され、12 ヶ月の分析期間で回復するまで持続した場合、決定樹モデルでの分析が完了する。一方で、決定樹モデルでは治療が成功せず、寛解達成しない場合が考慮されており、治療薬の切り替えが行われる。急性期において、治療の切り替えにつながる状態は、短期的な AE による中断と非寛解であり、これらの状態に該当した患者はマルコフモデルに移行する。維持期でも同様に、特定の状態によりマルコフモデルへの移行が考慮される。

決定樹モデルでは治療開始から 8 週間後に症状の寛解が評価され、有効性の欠如又は耐えられない AE により寛解達成できなかった場合、次治療法へ切り替えられ、マルコフモデルに移行する。寛解を達成した場合、維持期に移行し、6 ヶ月間の再燃リスクが考慮される。維持期において、寛解を維持できない(すなわち、再燃)患者は、寛解なし状態となり、次治療のマルコフモデルへ移行する。維持期の患者は、急性期の寛解が達成されてから 6 ヶ月間(分析開始時の治療により寛解し、その後の切り替えなしで回復する場合は合計 8 ヶ月)治療を続けると想定した。また、維持期では長期的な AE による次治療への切り替えを考慮した。寛解の状態において次治療へ切り替えられる患者は、マルコフモデルの寛解の状態へ移行する。分析モデルでは長期的な AE 後の治療調整及び治療中止を考慮している。治療調整では治療費用やその後の再燃リスクは治療継続と同様に扱っており、治療中止では 1 ヶ月間のみ治療薬による治療が考慮され、以降は再燃が起きなければ無治療のまま決定樹モデルに留まる(再燃が起きた場合はマルコフモデルに移行する)。

治療が切り替えられ、マルコフモデルの非寛解の状態に移行した患者は急性期、維持期からの移行に関わらず、治療切り替えによる寛解達成、未達成が評価される。切り替えにより寛解を達成した患者は寛解の状態に移行し、最大 6 ヶ月間、寛解の維持もしくは、再燃が考慮される。6 ヶ月間、寛解を維持すると、治療切り替え後 8 ヶ月目から回復の状態に移行する。

決定樹モデルからマルコフモデルへ移行する際、決定樹モデルの治療期の途中でマルコフモデルへ移行するものとした。急性期において治療の切り替えが行われる場合、決定樹モデルの急性期において 1 ヶ月間評価され、残りの 11 ヶ月がマルコフモデルで評価される。維持期において治療切り替えが行われる場合は、長期的な AE による切り替えの場合は、急性期の 2 ヶ月と維持期の 1 ヶ月が決定樹モデルで評価され、再燃の場合は急性期の 2 ヶ月と維持

期の 3 カ月が決定樹モデルで評価される。図表 54 に決定樹モデルの各推移からマルコフモデルに移行する状態と各治療期での分析期間を示す。

図表 54. 決定樹モデルにおける分析期間

決定樹モデルでの推移	決定樹モデルでの分析期間 (カ月)				治療切り替え後、エントリーするマルコフモデルの状態	マルコフモデルでの分析期間 (カ月)				分析期間全体 (カ月)
	急性期	維持期	回復期	合計		急性期	維持期	回復期	合計	
急性期(8週間)で寛解										
寛解維持	2	6	4	12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	12
再燃	2	3	-	5	非寛解	2	5	0	7	12
治療切り替え (長期的な AE)	2	1	-	3	寛解	N/A	6	3	9	12
急性期(8週間)で非寛解										
治療切り替え (有効性欠如)	1	N/A	-	1	非寛解	2	6	3	11	12
治療切り替え (短期的な AE)	1	N/A	-	1	非寛解	2	6	3	11	12

※ マルコフモデルにおける各フェーズでの分析期間は治療が成功し、再燃が起らなかった場合の期間を記載。治療が非寛解又は再燃した場合はさらに次治療へ切り替えられる。

※ 分析モデルは 2 カ月サイクルであるが、マルコフモデルでの分析期間は奇数であるため、最終サイクルでは、半サイクル分の費用が計算される。

N/A, not applicable.

マルコフモデルにおいて、非寛解の状態では治療効果が得られない場合(非寛解の状態に留まる場合)、及び寛解の状態から再燃した場合(寛解の状態から非寛解の状態に移行した場合)は、さらなる治療の切り替えが考慮される。治療の切り替えは最大 3 回まで考慮される。治療の切り替えフローを図表 55 に示す。

図表 55. 治療の切り替え

分析対象集団	一次治療	二次治療	三次治療	四次治療	五次治療
一次治療	ボルチオキセチン 又は ミルナシプラン	新規抗うつ薬	新規抗うつ薬 + 抗精神薬	新規抗うつ薬 + 抗精神薬	-
二次治療	-*	ボルチオキセチン 又は ミルナシプラン	新規抗うつ薬	新規抗うつ薬 + 抗精神薬	新規抗うつ薬 + 抗精神薬

* 二次治療患者を対象とした分析においては、一次治療の内容は考慮されない

※新規抗うつ薬:SSRI, SNRI, NaSSA

※抗精神薬:アリピプラゾールを想定

NICE での評価及び韓国での分析に用いられたモデルでは、決定樹モデルの急性期(治療開始 8 週間)において、抗うつ薬で頻繁に報告される短期的な AE として下痢、めまい、口渇、頭痛、不眠症、吐き気、TESD、傾眠、発汗が考慮されている。これらは短期的な AE による治療の中断とは別に考慮されており、AE 発生による QOL 値の減少、治療費用が算定されている(短期的な AE による治療の中断では、治療薬の中断のみ考慮し、費用、減少 QOL 値は考慮されていない)。しかし、本分析は費用最小化分析であり、QOL 値の減少は分析上考慮されないこと、これら AE に対する治療費用は少額であること、比較対照技術と分析対象技術それぞれの AE 発生率について直接比較した報告がないことから、短期的な AE は本分析モデルでは考慮せず、短期的な AE による治療中断のみ考慮した。また、長期的な AE について、NICE での評価及び韓国での分析では不眠症、TESD、体重増加を考慮しているが、短期的な AE と同様の理由で、モデルでの推移のみを考慮し、当該 AE に対する治療費用は考慮しないこととした。

4.1.2 モデルで使用した仮定

- 韓国の分析モデルにおいては自殺企図が考慮されているが、本分析モデルでは考慮しない。分析対象技術と比較対照技術の自殺企図の発生リスクは同程度と想定する。
- 投与量の漸増は考慮しない。ただし、薬剤費の設定においては平均処方量を考慮する。
- 先行研究を踏まえ、抗うつ薬治療において寛解達成する期間は 8 週間とする。
- 寛解維持を 6 ヶ月達成した場合、回復の状態になり、以降(分析期間中最大 4 ヶ月)は再燃しないものとする。
- 次治療への切り替えは中断理由を問わず、実臨床的観点から検討した標準的治療を用いるものとする。

4.2 分析で使したパラメータ

費用対効果の検討に関する基本分析(感度分析を含む)で使したパラメータを図表 56 に示す。

図表 56. 基本分析(感度分析を含む)で使したパラメータ

変数名	値	95%CI	設定根拠
一次治療患者の割合	■%	—	日本での MDD の機能的アウトカムに関する前向き観察研究(PERFORM-J)[227]を基に設定
二次治療患者の割合	■%	—	
急性期(8 週)			
(1) 比較対照技術をミルナシبران又はミルナシبران(後発品)とした場合			
分析対象技術の寛解割合	■%	■% - ■%	NMA において分析対象技術と比較対照技術の効果が同等であると考えられたため、両群同じ値を設定 NMA において統合対象となったボルチオキセチン、ミルナシبرانの研究で報告されている寛解割合を統合 一次治療患者と二次治療患者で同じ値を設定
比較対照技術の寛解割合			
分析対象技術の投与中止割合(AE)	■%	■% - ■%	NMA において分析対象技術と比較対照技術の効果が同等であると考えられたため、両群同じ値を設定 NMA において統合対象となったボルチオキセチン、ミルナシبرانの研究で報告されている投与中止割合(AE)を統合 一次治療患者と二次治療患者で同じ値を設定
比較対照技術の投与中止割合(AE)			
非寛解割合	1-(寛解割合)-(AE による中止割合)によって設定		
(2) 比較対照技術をベンラファキシンとした場合			
分析対象技術の寛解割合	■%	■%- ■%	NMA において分析対象技術と比較対照技術の効果が同等であると考えられたため、両群同じ値を設定

比較対照技術の寛解割合			NMAにおいて統合対象となったボルチオキセチン、ベンラファキシンの研究で報告されている寛解割合を統合 一次治療患者と二次治療患者で同じ値を設定
分析対象技術の投与中止割合 (AE)	■%	■%-	NMAにおいて分析対象技術と比較対照技術の効果が同等であると考えられたため、両群同じ値を設定 NMAにおいて統合対象となったボルチオキセチン、ベンラファキシンの研究で報告されている投与中止割合(AE)を統合 一次治療患者と二次治療患者で同じ値を設定
比較対照技術の投与中止割合 (AE)		■%	
(3) 比較対照技術をエシタロプラムとした場合			
分析対象技術の寛解割合	■%	■%-	NMAにおいて分析対象技術と比較対照技術の効果が同等であると考えられたため、両群同じ値を設定 NMAにおいて統合対象となったボルチオキセチン、エシタロプラムの研究で報告されている寛解割合を統合 一次治療患者と二次治療患者で同じ値を設定
比較対照技術の寛解割合		■%	
分析対象技術の投与中止割合 (AE)	■%	■%-	NMAにおいて分析対象技術と比較対照技術の効果が同等であると考えられたため、両群同じ値を設定 NMAにおいて統合対象となったボルチオキセチン、エシタロプラムの研究で報告されている投与中止割合(AE)を統合 一次治療患者と二次治療患者で同じ値を設定
比較対照技術の投与中止割合 (AE)		■%	
(4) 比較対照技術をデュロキセチンとした場合			
分析対象技術の寛解割合	■%	■%-	NMAにおいて分析対象技術と比較対照技術の効果が同等であると考えられたため、両群同じ値を設定 NMAにおいて統合対象となったボルチオキセチン、デュロキセチンの研究で報告されている寛解割合を統合 一次治療患者と二次治療患者で同じ値を設定
比較対照技術の寛解割合		■%	

分析対象技術の 投与中止割合 (AE)	■% ■%	■%- ■%	NMA において分析対象技術と比較対照技術 の効果が同等であると考えられたため、両群 同じ値を設定
比較対照技術の 投与中止割合 (AE)			NMA において統合対象となったボルチオキセ チン、デュロキセチンの研究で報告されている 投与中止割合 (AE) を統合 一次治療患者と二次治療患者で同じ値を設定
維持期			
長期的な AE の発生率			
分析対象技術の 不眠症発生率	2.65%	1.46%- 4.18%	分析対象技術と比較対照技術の長期的な AE 発生リスクについて直接比較したエビデンスは ないため、分析対象技術と比較対照技術で同 じ値を設定 韓国での分析モデルで用いられたボルチオキ セチンの設定値を利用 [64] (ボルチオキセ チンの 4 つの長期継続試験の結果を統合) 一次治療患者と二次治療患者で同じ値を設定
比較対照技術の 不眠症発生率			
分析対象技術の TESD 発生率	0.95%	0.31%- 1.93%	
比較対照技術の TESD 発生率			
分析対象技術の 体重増加発生率	2.08%	1.05%- 3.46%	
比較対照技術の 体重増加発生率			
長期的な AE なし後の移行確率			
治療継続	100%	-	韓国での Choi らの分析 [64] を引用
長期的な AE なし 後の再燃割合	14.21%	10.79%- 18.00%	Limosin2004 [228] を引用
長期的な AE あり後の移行確率			
治療継続	13.00%	-	韓国での Choi らの分析 [64] を引用
治療調整	44.30%	-	
治療中止	4.30%	-	
治療切り替え	38.40%	-	
長期的な AE あり後の再燃割合			
治療継続	14.21%	10.79%- 18.00%	Limosin2004 [228] を引用

治療調整	14.21%	10.79%- 18.00%	Limosin2004 [228] を引用
治療中止	24.84%	20.05%- 29.95%	Rush2006(STAR*D)[23]を引用
マルコフモデル推移確率			
治療切り替え後の寛解割合			
二次治療(一次治療患者のみ)	30.60%	—	Rush2006(STAR*D)[23]を引用
三次治療	13.70%	—	Rush2006(STAR*D)[23]を引用
四次治療	13.00%	—	Rush2006(STAR*D)[23]を引用
五次治療(二次治療患者のみ)	13.00%	—	四次治療と同じと仮定
治療切り替え後の寛解後再燃割合(/サイクル)			
二次治療(一次治療患者のみ)	24.84%	12.32%- 40.34%	Rush2006(STAR*D)[23]を引用
三次治療	24.98%	12.32%- 40.34%	Rush2006(STAR*D)[23]を引用
四次治療	42.57%	19.68%- 67.34%	Rush2006(STAR*D)[23]を引用
五次治療(二次治療患者のみ)	42.57%	19.68%- 67.34%	四次治療と同じと仮定
薬剤費			
ボルチオキセチン	■ 円	—	汎用規格薬価と平均処方量から計算
ミルナシプラン	45.1 円	—	汎用規格薬価と平均処方量から計算
新規抗うつ薬	245.9 円	—	ボルチオキセチンを除く新規抗うつ薬*の汎用規格薬価と平均処方量から計算
新規抗うつ薬 + 抗精神薬	245.9 円 +61.7 円	—	新規抗うつ薬に抗精神薬としてアリピプラゾール(1日3mg 61.7円)の併用を想定
(感度分析)			
ミルナシプラン(後発品)	25.6 円	—	汎用規格薬価と平均処方量から計算
ベンラファキシン	379.7 円	—	汎用規格薬価と平均処方量から計算
エスシタロプラム	236.1 円	—	汎用規格薬価と平均処方量から計算
デュロキセチン	263.5 円	—	汎用規格薬価と平均処方量から計算

状態費用(受診費用)			
急性期(治療開始 1~8 週)	■■■■円	—	想定される治療フローを基に設定
維持期(2 カ月あたり)	■■■■円	—	想定される治療フローを基に設定

* ベンラファキシン塩酸塩、エスタロプラムシュウ酸塩、デュロキセチン塩酸塩、ミルタザピン、塩酸セルトラリン、パロキセチン塩酸塩水和物、ミルナシプラン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩

CI, 信頼区間.

4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

(1) 一次治療及び二次治療患者の割合

分析対象集団における一次治療及び二次治療患者の割合は、日本での MDD の機能的アウトカムに関する前向き観察研究 (PERFORM-J) を基に設定した [227]。PERFORM-J では、全体:518 例に対して、一次治療の患者が █████ 例、二次治療の患者が █████ 例(内、█████)であった。

本分析における二次治療については、█████

█████として算出した。

(2) 寛解割合及び投与中止割合

「3.8 追加的有用性の有無に関する評価」に記載のとおり、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の間で効果は同等であると考え、分析対象技術と比較対照技術の費用を比較する、費用最小化分析を実施することとしたため、本分析においては分析対象技術と比較対照技術で同じ値を設定した。

設定する値は、NMA に組み入れた研究に基づき、分析対象技術と比較対照技術の研究で報告されている値を DerSimonian Laird (D-L) 法に基づき、試験内のばらつきと試験間のばらつきを想定して統合した点推定値を用いた [229]。D-L 法による統合方法の手順を「9.4 DerSimonian Laird 法 (D-L 法) によるアウトカム統合方法の手順」に示す。なお、本分析においては、一次治療患者と二次治療患者それぞれに対応する試験成績が十分に得られなかったため、いずれも同じ値を設定した。

各新規抗うつ薬の薬価を考慮した感度分析においては、比較対照技術に応じて統合する研究を変更し、各比較対照技術に応じた寛解割合及び投与中止割合を設定した。メタアナリシスの対象となった研究と統合対象となった寛解割合及び投与中止割合を「9.5 費用対効果の検討における基本分析 (感度分析を含む) における寛解割合及び投与中止割合 (AE) の統合結果」に示す。

(3) 治療切り替え後の寛解割合

治療切り替え後の寛解割合は、NICE の評価における企業提出資料 [63] 及び NECA で評価された Choi らの韓国での分析 [64] で用いられた STAR*D の報告 [23] を基に設定した。STAR*D では治療切り替え数別に治療効果を評価しており、寛解割合及び反応割合は

治療切り替えにより減少することを示している。本分析では STAR*D で報告された治療切り替え数別の寛解割合を設定した。STAR*D では五次治療における寛解割合は報告していないため四次治療と同等とした。

(4) 寛解後(維持期)の再燃割合

寛解後の再燃割合は、NICE の評価における企業提出資料 [63] 及び NECA で評価された Choi らの韓国での分析 [64] で用いられた値を基に設定した。

抗うつ薬による寛解後の再燃割合は、抑うつ状態の外来患者 476 例を対象とした Limosin2004 [228] を引用した。Limosin らの研究では 51 例(14.21%)が再燃し、308 例が 4~6 ヶ月間維持療法を達成したことを報告している。治療特異的な再燃割合についてのデータはないため、分析対象技術と比較対照技術で同じ値を設定した。

治療切り替え後の再燃割合は治療切り替え数に応じた再燃割合が報告されている STAR*D をもとに設定した [23]。STAR*D では、二次治療において 4.5 ヶ月で 47.4%の患者が再燃したとしており、本分析では 2 ヶ月あたりの再燃割合として $24.48\%[1-EXP(-(-LN(1-47.4\%)/(4.5 \text{ ヶ月}/2 \text{ ヶ月})))]$ を設定した。三次治療、四次治療も同様に設定し、それぞれ 24.98%(3.9 ヶ月で 42.9%)、42.57%(2.5 ヶ月で 40%)とした。五次治療の値は、STAR*D では調査されていたため四次治療と同等と仮定した。

(5) 長期的な AE の発生率及び発生後の対応の内訳

分析対象技術と比較対照技術の長期的な AE の発生リスクについて直接比較したエビデンスはないため、分析対象技術と比較対照技術で同じ値を設定した。各長期的な AE の発生率は Choi らのボルチオキセチンの分析において用いられたボルチオキセチンの長期的な AE 発生率を設定した。Choi らの分析ではボルチオキセチンの 4 つの長期継続試験の結果を統合した値を設定している[64, 230]。

長期的な AE 発生後の対応(治療継続、治療調整、治療中止、次治療への切り替え)の内訳は Choi らの分析を引用した。Choi らは韓国の医師 28 名に対して調査を行っており、その結果をもとに長期的な AE 発生後の対応の内訳を設定している。

4.2.2 QOL 値の詳細

該当せず(本分析は費用最小化分析であるため)

4.2.3 費用のパラメータの詳細

(1) 分析対象技術と比較対照技術の薬剤費

分析対象技術と比較対照技術の薬剤費は各薬剤の汎用規格の 1mg あたりの薬価と平均処方量(mg)から 1 日薬価を計算することにより設定した。ボルチオキセチンの平均処方量はボルチオキセチンの ██████████ 試験データ [27] を用い、比較対照技術の平均処方量は NDB のレセプトデータを用いて国立保健医療科学院により集計された値を用いた。各薬剤の平均処方量及び 1 日薬価を図表 57 に示す。

図表 57. 各薬剤の平均処方量と 1 日薬価

成分	販売名	規格単位 薬価*	用量	平均 処方量 (mg)	1 日 薬価 (円)
ボルチオキセチン	トリンテリックス錠	<u>10mg 168.90 円</u>	10mg 1 日 1 回 (最大 20mg 投与可)	██████	██████
		20mg 253.40 円			
ミルナシプラン	トレミン錠	12.5mg 14.30 円	100mg 1 日 2~3 分服	54.1	45.1
		15mg 17.30 円			
		25mg 24.70 円			
		<u>50mg 41.70 円</u>			
	後発品	<u>50mg 23.7 円</u>			25.6
ベンラファキシン	イフェクサー SR カプセル	37.5mg 141.40 円	75mg 1 日 1 回食後 (最大 225mg 投与可)	120.1	379.7
		<u>75mg 237.10 円</u>			
エスシタロプラム	レキサプロ錠	<u>10mg 193.50 円</u>	10mg 1 日 1 回夕食後 (最大 20mg 投与可)	12.2	236.1
		20mg 293.90 円			
デュロキセチン	サインバルタカプセル	<u>20mg 145.20 円</u>	40mg 1 日 1 回朝食後 (最大 60mg 投与可)	36.3	263.5
		30mg 196.60 円			
ミルタザピン	リフレックス錠	<u>15mg 118.30 円</u>	15~30mg 1 日 1 回就寝前 (最大 45mg 投与可)	21.6	170.4
		30mg 196.20 円			
	レモン錠	<u>15mg 121.00 円</u>			
		30mg 199.50 円			

* 下線は汎用規格

※複数の先発品があるものについては汎用規格が最低薬価の医薬品を採用

(2) 治療切り替え後の薬剤費

分析対象技術又は比較対照技術からの初回の治療切り替え時については、個別の薬剤による治療フローは想定せず、標準的治療として新規抗うつ薬による治療が実施されるものとした。新規抗うつ薬としてベンラファキシン、エスシタロプラム、デュロキセチン、ミルタザピン、セルトラリン、パロキセチン、ミルナシプラン、フルボキサミンを想定した。治療切り替え後の新規抗うつ薬について、各薬剤の平均処方量と汎用規格の薬価から1日薬価を計算した後、各薬剤の市場における構成比をもとに加加重平均し設定した。各薬剤の平均処方量はNDBのレセプトデータを用いて国立保健医療科学院により集計された値を用いた。治療切り替え後の各薬剤の平均処方量、1日薬価及び構成比を図表58に示す。

また、2回目以降の治療切り替え時については、新規抗うつ薬に抗精神薬が併用されると仮定し、上記で設定した新規抗うつ薬にアリピプラゾール(1日3mg 61.7円)が併用されると設定した。

図表 58. 治療切り替え後の各新規抗うつ薬の平均処方量、1日薬価及び構成比

成分	販売名	規格単位 薬価*	用量	平均 処方量 (mg)	1日 薬価 (円)	構成比 (%)
ベンラファキシン	イフェクサーSRカプセル	37.5mg 141.40円	75mg 1日1回食後 (最大225mg投与可)	120.1	379.7	10.3%
		75mg 237.10円				
エスシタロプラム	レクサプロ錠	10mg 193.50円	10mg 1日1回夕食後 (最大20mg投与可)	12.2	236.1	21.8%
		20mg 293.90円				
デュロキセチン	サインバルタカプセル	20mg 145.20円	40mg 1日1回朝食後 (最大60mg投与可)	36.3	263.5	46.6%
		30mg 196.60円				
ミルタザピン	リフレックス錠	15mg 118.30円	15~30mg 1日1回就寝前 (最大45mg投与可)	21.6	170.4	8.1%
		30mg 196.20円				
	レモン錠	15mg 121.00円				
		30mg 199.50円				
セルトラリン	ジェイゾロフト錠・OD錠	25mg(錠/OD錠) 79.00円	100mg 1日1回	51.7	163.4	4.0%
		50mg(錠/OD錠) 135.70円				
		100mg(錠/OD錠) 233.80円				
パロキセチン	パキシル錠	5mg 42.60円	20~40mg 1日1回 夕食後 (最大40mg投与可)	19.8	150.1	7.1%
		10mg 75.80円				
		20mg 131.70円				

	パキシル CR錠	6.25mg 43.70円 <u>12.5mg 75.40円</u> 25mg 130.60円	25~50mg 1日1回 夕食後 (最大50mg投与可)			
ミルナシ プラン	トドミン錠	12.5mg 14.30円 15mg 17.30円 25mg 24.70円 <u>50mg 41.70円</u>	100mg 1日2~3分服	54.1	45.1	0.4%
フルボキ サミン	ルボックス錠 デプロメール 錠	25mg 28.70円 <u>50mg 48.50円</u> 75mg 65.40円 25mg 28.90円 <u>50mg 49.90円</u> 75mg 68.60円	150mg 1日2分服	77.6	75.3	1.8%
新規抗うつ薬の薬価					245.9	

* 下線は汎用規格

※複数の先発品があるものについては汎用規格が最低薬価の医薬品を採用

(3) 薬剤費以外の治療費

薬剤費以外の治療費は、想定される治療について、診療報酬を基に設定した。

急性期の治療費用は「日本の精神科診療所における認知行動療法の提供体制に関する実態調査」[231]の「各精神疾患に対する認知行動療法の実施状況」において「よく実施する」とした割合に基づいて35.0%の患者が認知行動療法を実施するとした。認知行動療法の実施頻度は「うつ病の認知療法・認知行動療法治療者用マニュアル」[232]において16回、16週間(すなわち、1週あたり1回実施)とされているため、急性期においては毎週実施するものとした。認知行動療法を実施しない患者については2週に1回の来院を想定した。

また、維持期の治療費用は月1回の来院を想定した。本分析で想定した急性期及び維持期の治療費用を図表59, 60に示す。

図表 59. 急性期の治療費用

項目名	単価(点)	数量	小計(点)
████████████████████	██	██	██
██	█	█	█
████████████████████	██	█	██

████████████████████	██	█	██
██████	██	█	██
████████	██	█	██
██████	██	█	██
██████████	██	█	██
████████████████████	██	█	██
██████	██	█	██
██████████████	██	█	██
██████	██	█	██
██████████	██	█	██
██████	██	█	██
██████████	██	█	██
██████	██	█	██
██████████████	██	█	██
██████████████		██	██

図表 60. 維持期の治療費用

項目名	単価(点)	数量	小計(点)
████████████████████			
██████	██	█	██
██████████████	██	█	██
██████	██	█	██
██████████	██	█	██
██████	██	█	██
██████████	██	█	██
██████	██	█	██
██████████████	██	█	██
██████████████		██	██

5. 分析結果

前述のとおり、「(a)軽度のうつ病・うつ状態の患者」を対象とした費用対効果の検討のための分析(感度分析を含む)は実施しなかった。以下、「(b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者」を対象とした分析結果について示す。(5.1.4、5.1.5章を除く)

5.1 基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果

実施した分析を以下に示す。

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> 費用効果分析(増分費用効果比を算出する) |
| <input checked="" type="checkbox"/> 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する) |

以降、主に費用の比較について述べる。

5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比

中等度以上のうつ病・うつ状態の患者を対象とした分析(分析期間:1年、以下同様)の結果、ボルチオキセチンの期待総費用(以下、総費用)は274,454円、ミルナシプランの総費用は258,401円であり、ボルチオキセチンのミルナシプランに対する増分費用は1年あたり16,053円であった。図表61、62に分析結果の要約と費用の内訳の詳細を示す。

図表 61. 分析結果の要約

	総費用(円)	増分費用(円)
分析対象技術	274,454	16,053
比較対照技術	258,401	—

図表 62. 費用の内訳の詳細

	分析対象技術	比較対照技術
████████████████████	██████	█
████████████████████	█	██████
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████

5.1.2 感度分析

以下の感度分析を実施した。

- (1) 後発品の薬価を考慮した感度分析
- (2) 各新規抗うつ薬の薬価を考慮した感度分析
- (3) その他の主要なパラメータに関する感度分析

詳細を以下に示す。

(1) 後発品の薬価を考慮した感度分析

後発品の薬価を考慮し、ミルナシプラン(後発品)を比較対照技術とした場合について感度分析を実施した。

中等度以上のうつ病・うつ状態の患者を対象とした分析の結果、ボルチオキセチンの総費用は 274,454 円、ミルナシプラン(後発品)の総費用は 256,617 円であり、ボルチオキセチンのミルナシプラン(後発品)に対する増分費用は 1 年あたり 17,837 円であった。図表 63, 64 に分析結果の要約と費用の内訳の詳細を示す。

図表 63. 分析結果の要約

	総費用(円)	増分費用(円)
分析対象技術	274,454	17,837
比較対照技術	256,617	—

図表 64. 費用の内訳の詳細

	分析対象技術	比較対照技術
████████████████████	██████	█
████████████████████	█	██████
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████

(2) 各新規抗うつ薬の薬価を考慮した感度分析

ミルナシプランを除くその他の新規抗うつ薬の薬価を考慮し、分析対象技術が分析対象集団への治療として導入された時点で代替されると想定されるもののうち、臨床現場等において幅広く使用されている新規抗うつ薬(目安として、市場における構成比が 10%以上)であるペンラファキシン、エスタロプラム及びデュロキセチンそれぞれを比較対照とした場合について

感度分析を実施した。

中等度以上のうつ病・うつ状態の患者を対象とした分析の結果、ボルチオキセチンのベンラファキシン、エスシタロプラム及びデュロキセチンに対する増分費用はそれぞれ 1 年あたり-14,521 円、-1,030 円及び-2,771 円であり、いずれの場合もボルチオキセチンによる費用削減がみられた。

詳細を以下に示す。

1) 比較対照技術をベンラファキシンとした場合

中等度以上のうつ病・うつ状態の患者を対象とした分析の結果、ボルチオキセチンの総費用は 267,128 円、ベンラファキシンの総費用は 281,648 円であり、ボルチオキセチンのベンラファキシンに対する増分費用は 1 年あたり-14,521 円であった。図表 65, 66 に分析結果の要約と費用の内訳の詳細を示す。

図表 65. 分析結果の要約

	総費用(円)	増分費用(円)
分析対象技術	267,128	-14,521
比較対照技術	281,648	—

図表 66. 費用の内訳の詳細

	分析対象技術	比較対照技術
████████████████████	██████	█
████████████████████	█	██████
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████

2) 比較対照技術をエスシタロプラムとした場合

中等度以上のうつ病・うつ状態の患者を対象とした分析の結果、ボルチオキセチンの総費用は 261,177 円、エスシタロプラムの総費用は 262,207 円であり、ボルチオキセチンのエスシタロプラムに対する増分費用は 1 年あたり-1,030 円であった。図表 67, 68 に分析結果の要約と費用の内訳の詳細を示す。

図表 67. 分析結果の要約

	総費用(円)	増分費用(円)
分析対象技術	261,177	-1,030

比較対照技術	262,207	—
--------	---------	---

図表 68. 費用の内訳の詳細

	分析対象技術	比較対照技術
████████████████████	██████	█
████████████████████	█	██████
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████

3) 比較対照技術をデュロキシセチンとした場合

中等度以上のうつ病・うつ状態の患者を対象とした分析の結果、ボルチオキシセチンの総費用は 271,391 円、デュロキシセチンの総費用は 274,162 円であり、ボルチオキシセチンのデュロキシセチンに対する増分費用は 1 年あたり-2,771 円であった。図表 69、70 に分析結果の要約と費用の内訳の詳細を示す。

図表 69. 分析結果の要約

	総費用(円)	増分費用(円)
分析対象技術	271,391	-2,771
比較対照技術	274,162	—

図表 70. 費用の内訳の詳細

	分析対象技術	比較対照技術
████████████████████	██████	█
████████████████████	█	██████
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████

(3) その他の主要なパラメータに関する感度分析

その他の主要なパラメータに関して、一次元感度分析を実施した。

1) 設定範囲

各設定値の ████████ を用いて感度分析の範囲を設定した。████████████████████ を設定した。なお、長期的な AE あり後の各状態については、治療継続、治療調整、治療中止及び治療切り替えの各割合の合計が 1 になるよう設定しているため、このうち治療継続について ████████ の範囲を設定し、他の

3つの状態についてはそれらの比率を変えず合計が1になるよう設定した。

2) 分析結果

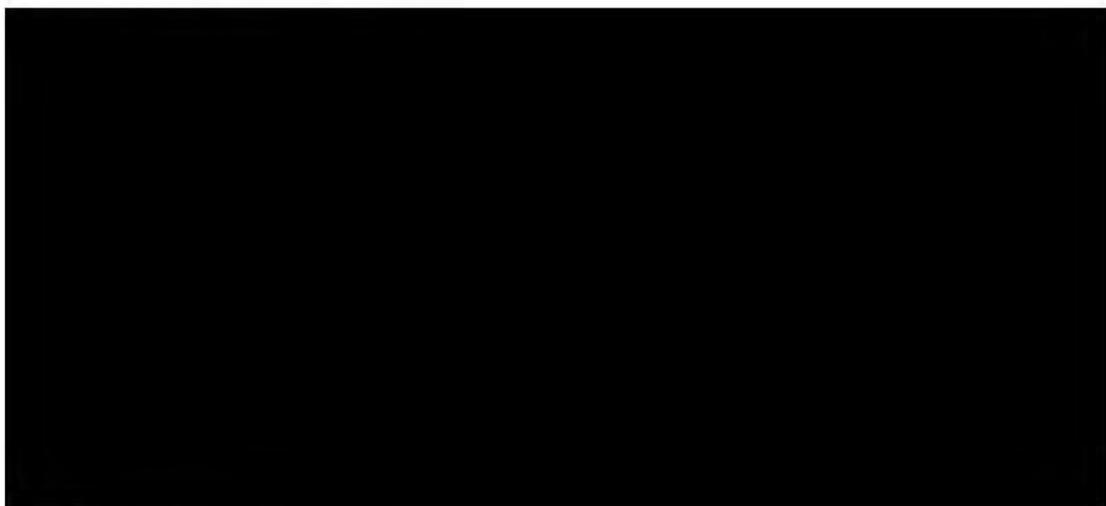
設定した範囲においては、増分費用の下限がいずれも0を上回っており、ボルチオキセチンの費用がミルナシプランの費用を下回ることにはなかった。パラメータの範囲と分析結果の一覧及び増分費用のトルネード図をそれぞれ図表71, 72に示す。

図表 71. パラメータの範囲と分析結果の一覧

パラメーター一覧	基準値	パラメータの範囲		設定の根拠	増分費用の範囲	
		下限	上限		下限	上限
治療切り替え後の治療寛解割合_二次治療(一次治療モデルのみ)	30.6%	■	■	■	■	■
治療切り替え後の治療寛解割合_三次治療	13.7%	■	■	■	■	■
治療切り替え後の治療寛解割合_四次治療	13.0%	■	■	■	■	■
治療切り替え後の治療寛解割合_五次治療(二次治療モデルのみ)	13.0%	■	■	■	■	■
治療切り替え後の再燃割合(/サイクル)_二次治療(一次治療モデルのみ)	24.8%	■	■	■	■	■
治療切り替え後の再燃割合(/サイクル)_三次治療	25.0%	■	■	■	■	■
治療切り替え後の再燃割合(/サイクル)_四次治療	42.6%	■	■	■	■	■
治療切り替え後の再燃割合(/サイクル)_五次治療(二次治療モデルのみ)	42.6%	■	■	■	■	■
急性期_寛解割合(8週)	■%	■	■	■	■	■
急性期_投与中止割合(AE)(/8週)	■%	■	■	■	■	■
維持期_治療継続後の再燃割合(長期的なAEなし)	14.2%	■	■	■	■	■
維持期_治療継続割合(長期的なAEあり)	13.0%	■	■	■	■	■
維持期_治療継続後の再燃割合(長期的なAEあり)	14.2%	■	■	■	■	■
維持期_治療調節後の再燃割合(長期的	14.2%	■	■	■	■	■

な AE あり)						
維持期_治療中止後の再燃割合(長期的な AE あり)	24.8%	■	■	■	■	■
長期的な AE 発生率(%)_不眠	2.7%	■	■	■	■	■
長期的な AE 発生率(%)_TESD	0.9%	■	■	■	■	■
長期的な AE 発生率(%)_体重増加	2.1%	■	■	■	■	■
平均処方量(mg/日)_ボルチオキセチン	■	■	■	■	■	■
平均処方量(mg/日)_ミルナシプラン	54.1	■	■	■	■	■
状態費用_急性期(治療開始 1~8 週)	■	■	■	■	■	■
状態費用_維持期(2 ヶ月あたり)	■	■	■	■	■	■

図表 72. 増分費用のトルネード図



[パラメータの範囲]

*: ■、*以外: ■

5.1.3 分析の妥当性の検討

本分析は費用最小化分析であり、分析対象技術と比較対照技術の間で効果が同等であるとの前提のもと、それぞれの費用を比較した。

期待費用は、薬剤費用及びその他の治療費を考慮し算出した。各治療薬の薬剤費は NDB のレセプトデータから集計された平均処方量に基づくため、実臨床の状態をある程度反映している点において、一定の妥当性があると考え。一方で、その他の治療費は、想定した治療についての診療報酬に基づくため、想定内容に関して一定の不確実性があると考え。しかしな

がら、「5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比」における費用の内訳の詳細のとおり、本分析においては薬剤費のみが増分費用に寄与することとしたため、その他の治療費に関する想定内容の不確実性が分析の妥当性に与える影響はないと考える。

5.1.4 分析結果の解釈

分析結果の解釈について図表 73 に示す。

図表 73. 分析結果の解釈

(a) 軽度のうつ病・うつ状態の患者

対象集団	軽度のうつ病・うつ状態の患者
比較対照技術	経過観察
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下(750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超(750 万円超)かつ 750 万円以下(1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超(1125 万円超)かつ 1000 万円以下(1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超(1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	該当せず(費用対効果の検討のための分析(感度分析を含む)を実施しなかったため)

(b) 中等度以上のうつ病・うつ状態の患者

対象集団	中等度以上のうつ病・うつ状態の患者
比較対照技術	ミルナシプラン
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下(750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超(750 万円超)かつ 750 万円以下(1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超(1125 万円超)かつ 1000 万円以下(1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超(1500 万円超) <input checked="" type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	分析対象技術と比較対照技術の効果が同等であるとの前提のもと、費用最小化分析を実施したところ、新規抗うつ薬のうち最も安価なものであるミルナシプランと比較して、ボルチオキセチンによる費用増加がみられた。ミルナシプラン(後発品)を比較対照とした場合においても同様であった。

	<p>なお、臨床現場等において幅広く使用されている新規抗うつ薬（ベンラファキシン、エスシタロプラム、デュロキセチン）それぞれを比較対照とした場合においては、いずれの場合もボルチオキセチンによる費用削減がみられた。</p>
--	--

5.1.5 価格調整率の重み

本分析は、(a)軽度のうつ病・うつ状態の患者、(b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者それぞれについて実施した。各患者の割合は以下のとおり。

- | | |
|------------------------|-------|
| (a) 軽度のうつ病・うつ状態の患者: | 21.1% |
| (b) 中等度以上のうつ病・うつ状態の患者: | 78.9% |

患者割合の根拠:

分析対象集団における、軽度のうつ病・うつ状態の患者及び中等度以上のうつ病・うつ状態の患者の割合は、日本での MDD の機能的アウトカムに関する前向き観察研究 (PERFORM-J) を基に設定した [227]。PERFORM-J では、MADRS に基づく重症度 [69] について、全体:518 例に対して、軽度の患者が 109 例、中等度の患者が 312 例、重度の患者が 95 例、該当なしが 2 例であった。

このうち、該当なしの 2 例を除き、軽度の割合を $109 / (109 + 312 + 95) = 0.211$ (21.1%)、中等度以上の割合を $(312 + 95) / (109 + 312 + 95) = 0.789$ (78.9%) として算出した。

5.1.6 価格の引き上げ

該当せず

5.2 公的介護費用や生産性損失を含めた分析

該当せず

5.3 その他の分析

該当せず

6. 再分析用のデータ

再分析用のデータを以下に示す。

使用したソフトウェア	バージョン	ファイル名	提出メディア
Microsoft Excel	Office 365	Vortioxetine_CMA モデル_v.1.0.0.xlsm	電子メール 添付

7. 実施体制

該当せず

8. 参考文献

1. Mandrioli R, Protti M, Mercolini L. New-Generation, Non-SSRI Antidepressants: Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacological Interactions. Part 1: SNRIs, SMSs, SARIs. *Curr Med Chem*. 2018;25(7):772-92.
2. 高橋三郎, 大野 裕(監訳). DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京: 医学書院; 2014.
3. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2008;165(3):342-51.
4. Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M. Quality of life assessments in major depressive disorder: a review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2004;26(1):13-7.
5. 池澤 聰. うつ病の認知機能・社会機能障害に対する薬物療法の効果. *臨床精神薬理*. 2017;20(3):267-75.
6. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med*. 2011;41(6):1165-74.
7. Hammar A, Ardal G. Cognitive functioning in major depression--a summary. *Front Hum Neurosci*. 2009;3:26.
8. 田辺 英, 野村総一郎. 病態生理. *日本臨牀*. 2007;65(9):1585-90.
9. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates [cited 2018 July 19]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=F889E7514332BFC00CBD74366D3A5660?sequence=1>.
10. 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 26 年患者調査(傷病分類編) [cited 2018 July 19]. Available from:

<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/h26syobyu.pdf>.

11. 川上憲人. こころの健康についての疫学調査に関する研究 [cited 2018 July 19]. Available from: <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDDD02.do?resrchNum=200632010A>.
12. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013; 34: 119-38.
13. Pratt LA, Brody DJ. Depression in the US household population, 2009-2012. Centers for Disease Control and Prevention website. 2014 [cited 2017 June 9]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db172.htm>.
14. Reeves WC, Strine TW, Pratt LA, Thompson W, Ahluwalia I, Dhingra SS, et al. Mental illness surveillance among adults in the United States. *MMWR Suppl*. 2011; 60(3): 1-29.
15. National Institute of Mental Health. Major depression among adults. National Institute of Mental Health website [cited 2017 May 30]. Available from: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/prevalence/major-depression-among-adults.shtml>.
16. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, et al. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Third edition 2010 [cited 2017 June 1]. Available from: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf.
17. Clayton AH, El Haddad S, Iluonakhamhe JP, Ponce Martinez C, Schuck AE. Sexual dysfunction associated with major depressive disorder and antidepressant treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13(10): 1361-74.
18. Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*. 2012; 140(2): 113-24.

19. Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S, Warden D, Biggs MM, Friedman ES, et al. Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR*D clinical trial. *J Psychiatr Res.* 2006;40(1):59-69.
20. Kessler RC, Sampson NA, Berglund P, Gruber MJ, Al-Hamzawi A, Andrade L, et al. Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2015;24(3):210-26.
21. Fava M, Alpert JE, Carmin CN, Wisniewski SR, Trivedi MH, Biggs MM, et al. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D. *Psychol Med.* 2004;34(7):1299-308.
22. Trivedi MH, Daly EJ. Treatment strategies to improve and sustain remission in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(4):377-84.
23. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163(11):1905-17.
24. Baldwin DS. Sexual dysfunction associated with antidepressant drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3(5):457-70.
25. Fortney JC, Pyne JM, Edlund MJ, Stecker T, Mittal D, Robinson DE, et al. Reasons for antidepressant nonadherence among veterans treated in primary care clinics. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(6):827-34.
26. World Health Organization. Depression [cited 2019 March 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/index.html>.
27. ████████ 試験データ [data on file].
28. 日本うつ病学会. 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 [cited 2018 July 19]. Available from: http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/img/160731.pdf.

29. 樋口輝彦. うつ病—維持療法—. 臨床精神医学. 2006; 35(増刊号):85-92.
30. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. J Affect Disord. 2009; 117 Suppl 1:S26-43.
31. 日本うつ病学会. SSRI/SNRI を中心とした抗うつ薬適正使用に関する提言 [cited 2019 July 19]. Available from:
<http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/koutsu/pdf/antidepressant%20.pdf>.
32. 上田展久, 中村 純. 抗うつ薬の副作用と対策. 日本臨床. 2001; 59(8):1535-8.
33. 白川 治. 静穏作用を示す抗うつ薬 mirtazapine の位置づけ. 臨床精神薬理. 2011; 14(1):181-7.
34. Tian H, Abouzaid S, Gabriel S, Kahler KH, Kim E. Resource utilization and costs associated with insomnia treatment in patients with major depressive disorder. Prim Care Companion CNS Disord. 2012; 14(5).
35. Thase ME, Danchenko N, Brignone M, Florea I, Diamand F, Jacobsen PL, et al. Comparative evaluation of vortioxetine as a switch therapy in patients with major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 2017; 27(8):773-81.
36. Garcia-Toro M, Medina E, Galan JL, Gonzalez MA, Maurino J. Treatment patterns in major depressive disorder after an inadequate response to first-line antidepressant treatment. BMC Psychiatry. 2012; 12:143.
37. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2012; 15(5):589-600.
38. Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). Eur Neuropsychopharmacol. 2012; 22(7):482-91.

39. Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(3):138-49.
40. Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(7):953-9.
41. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, Chan S, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(5):575-82.
42. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27(4):215-23.
43. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232(12):2061-70.
44. Wang G, Gislum M, Filippov G, Montgomery S. Comparison of vortioxetine versus venlafaxine XR in adults in Asia with major depressive disorder: a randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(4):785-94.
45. Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter WZ, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [11C]DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry.* 2004;161(5):826-35.
46. トリンテリックス®錠承認申請資料(日本).
47. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised,

- double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29(5):470-82.
48. Vieta E, Sluth LB, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with inadequate response to current antidepressants in major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study versus escitalopram. *J Affect Disord.* 2018;227:803-9.
49. Guilloux JP, Mendez-David I, Pehrson A, Guiard BP, Repérant C, Orvoën S, et al. Antidepressant and anxiolytic potential of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) assessed by behavioural and neurogenesis outcomes in mice. *Neuropharmacology.* 2013;73:147-59.
50. Zhang ZJ, Schmidt DE, de Paulis T, Trivedi BL, Onaivi ES, Ebert MH, et al. Anxiolytic-like effects of DAIZAC, a selective high-affinity 5-HT(3) receptor antagonist, in the mouse elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001;69(3-4):571-8.
51. Meneses A. 5-HT system and cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* 1999;23(8):1111-25.
52. Haddjeri N, Etiévant A, Pehrson A, Sánchez C, Bétry C. Effects of the multimodal antidepressant Lu AA21004 on rat synaptic and cellular hippocampal plasticity and memory recognition. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;Supple 2:S303.
53. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(10):1557-67.
54. Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, Chen Y, Keefe RS. A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(8):2025-37.

55. Siddiqui A, Niazi A, Shaharyar S, Wilson CA. The 5HT7 receptor subtype is involved in the regulation of female sexual behaviour in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2007;87(3):386-92.
56. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, Chrones L, Clayton AH. Effect of Vortioxetine vs. Escitalopram on Sexual Functioning in Adults with Well-Treated Major Depressive Disorder Experiencing SSRI-Induced Sexual Dysfunction. *J Sex Med*. 2015;12(10):2036-48.
57. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry*. 1998;44(2):77-87.
58. Bostwick JM. A generalist's guide to treating patients with depression with an emphasis on using side effects to tailor antidepressant therapy. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(6):538-50.
59. Passani MB, Blandina P, Torrealba F. The histamine H3 receptor and eating behavior. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;336(1):24-9.
60. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol*. 2016;30(3):242-52.
61. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E, et al. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(9):1841-53.
62. Riso LP, Thase ME, Howland RH, Friedman ES, Simons AD, Tu XM. A prospective test of criteria for response, remission, relapse, recovery, and recurrence in depressed patients treated with cognitive behavior therapy. *J Affect Disord*. 1997;43(2):131-42.
63. NICE. Vortioxetine for treating major depressive episodes. Technology appraisal guidance [TA367] Published date: 25 November 2015 [cited 2020 July 16]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta367>.

64. Choi SE, Brignone M, Cho SJ, Jeon HJ, Jung R, Campbell R, et al. Cost-effectiveness of vortioxetine versus venlafaxine (extended release) in the treatment of major depressive disorder in South Korea. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016;16(5):629-38.
65. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2018;391(10128):1357-66.
66. The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.* 2019 [cited 2020 July 15]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
67. 相原守夫, 三原華子, 村山隆之, 相原智之, 福田真作. 診療ガイドラインのための GRADE システム—治療介入—. 弘前: 凸版メディア株式会社; 2010.
68. PRISMA. PRISMA Statement [cited 2020 July 15]. Available from: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Default.aspx>.
69. Snaith RP, Harrop FM, Newby DA, Teale C. Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *Br J Psychiatry.* 1986;148:599-601.
70. Bose A, Li D, Gandhi C. Escitalopram in the acute treatment of depressed patients aged 60 years or older. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008;16(1):14-20.
71. Hieronymus F, Emilsson JF, Nilsson S, Eriksson E. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. *Mol Psychiatry.* 2016;21(4):523-30.
72. Nishimura A, Aritomi Y, Sasai K, Kitagawa T, Mahableshwarkar AR. Randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy, safety, and tolerability of 5, 10, and 20 mg/day vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;72(2):64-72.

73. Inoue T, Nishimura A, Sasai K, Kitagawa T. Randomized, 8-week, double-blind, placebo-controlled trial of vortioxetine in Japanese adults with major depressive disorder, followed by a 52-week open-label extension trial. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(2):103-15.
74. Inoue T, Sasai K, Kitagawa T, Nishimura A, Inada I. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of vortioxetine in Japanese patients with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;74(2):140-8.
75. Bartlett EA, DeLorenzo C, Sharma P, Yang J, Zhang M, Petkova E, et al. Pretreatment and early-treatment cortical thickness is associated with SSRI treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(11):2221-30.
76. Baune BT, Sluth LB, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive performance in working patients with major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study. *J Affect Disord*. 2018;229:421-8.
77. Chin Fatt CR, Jha MK, Cooper CM, Fonzo G, South C, Grannemann B, et al. Effect of Intrinsic Patterns of Functional Brain Connectivity in Moderating Antidepressant Treatment Response in Major Depression. *Am J Psychiatry*. 2020;177(2):143-54.
78. Christensen MC, Loft H, McIntyre RS. Vortioxetine improves symptomatic and functional outcomes in major depressive disorder: A novel dual outcome measure in depressive disorders. *J Affect Disord*. 2018;227:787-94.
79. Cooper CM, Chin Fatt CR, Jha M, Fonzo GA, Grannemann BD, Carmody T, et al. Cerebral Blood Perfusion Predicts Response to Sertraline versus Placebo for Major Depressive Disorder in the EMBARC Trial. *EClinicalMedicine*. 2019;10:32-41.
80. Dunlop BW, Kelley ME, Aponte-Rivera V, Mletzko-Crowe T, Kinkead B, Ritchie JC, et al. Effects of Patient Preferences on Outcomes in the Predictors of Remission in Depression to Individual and Combined

- Treatments (PReDICT) Study. *Am J Psychiatry*. 2017;174(6):546-56.
81. Emsley R, Ahokas A, Suarez A, Marinescu D, Dóci I, Lehtmetts A, et al. Efficacy of Tianeptine 25-50 mg in Elderly Patients With Recurrent Major Depressive Disorder: An 8-Week Placebo- and Escitalopram-Controlled Study. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(4).
 82. Mowla A, Dastgheib SA, Razeghian Jahromi L. Comparing the Effects of Sertraline with Duloxetine for Depression Severity and Symptoms: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Clin Drug Investig*. 2016;36(7):539-43.
 83. Nemati S, Abdallah CG. Increased Cortical Thickness in Patients With Major Depressive Disorder Following Antidepressant Treatment. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2020;4.
 84. Pizzagalli DA, Webb CA, Dillon DG, Tenke CE, Kayser J, Goer F, et al. Pretreatment Rostral Anterior Cingulate Cortex Theta Activity in Relation to Symptom Improvement in Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(6):547-54.
 85. Polychroniou PE, Mayberg HS, Craighead WE, Rakofsky JJ, Aponte Rivera V, Haroon E, et al. Temporal Profiles and Dose-Responsiveness of Side Effects with Escitalopram and Duloxetine in Treatment-Naïve Depressed Adults. *Behav Sci (Basel)*. 2018;8(7).
 86. Schalet BD, Tang TZ, DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC. Specific Pharmacological Effects of Paroxetine Comprise Psychological but Not Somatic Symptoms of Depression. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159647.
 87. Sherwood A, Blumenthal JA, Smith PJ, Watkins LL, Hoffman BM, Hinderliter AL. Effects of Exercise and Sertraline on Measures of Coronary Heart Disease Risk in Patients With Major Depression: Results From the SMILE-II Randomized Clinical Trial. *Psychosom Med*. 2016;78(5):602-9.
 88. Valle-Cabrera R, Mendoza-Rodríguez Y, Robaina-García M, Ballesteros J, Cordero-Jiménez JR, Espinosa-Rodríguez NB, et al. Efficacy of Sertraline in Patients With Major Depressive Disorder Naive to Selective Serotonin

Reuptake Inhibitors: A 10-Week Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Academic Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38(5):454-9.

89. Wang J, Liu XF, Feng C, Bao Q, Fu HR. Efficacy and safety of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2019;23(4):245-50.
90. CONSORT Group. CONSORT 2010. 2010 [cited 2020 July 15]. Available from: <http://www.consort-statement.org/>.
91. Perahia DG, Pritchett YL, Kajdasz DK, Bauer M, Jain R, Russell JM, et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2008;42(1):22-34.
92. Gorman JM, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectr.* 2002;7(4 Suppl 1):40-4.
93. Golden RN, Nemeroff CB, McSorley P, Pitts CD, Dubé EM. Efficacy and tolerability of controlled-release and immediate-release paroxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(7):577-84.
94. Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(5):736-46.
95. Griebel G, Beeské S, Stahl SM. The vasopressin V(1b) receptor antagonist SSR149415 in the treatment of major depressive and generalized anxiety disorders: results from 4 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(11):1403-11.
96. Hunter AM, Muthén BO, Cook IA, Leuchter AF. Antidepressant response trajectories and quantitative electroencephalography (QEEG) biomarkers in major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2010;44(2):90-8.

97. Keller M, Montgomery S, Ball W, Morrison M, Snavely D, Liu G, et al. Lack of efficacy of the substance p (neurokinin1 receptor) antagonist aprepitant in the treatment of major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;59(3):216-23.
98. Learned S, Graff O, Roychowdhury S, Moate R, Krishnan KR, Archer G, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a triple reuptake inhibitor GSK372475 in the treatment of patients with major depressive disorder: two randomized, placebo- and active-controlled clinical trials. *J Psychopharmacol*. 2012;26(5):653-62.
99. Lieberman DZ, Montgomery SA, Tourian KA, Brisard C, Rosas G, Padmanabhan K, et al. A pooled analysis of two placebo-controlled trials of desvenlafaxine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(4):188-97.
100. Oakes TM, Myers AL, Marangell LB, Ahl J, Prakash A, Thase ME, et al. Assessment of depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder treated with duloxetine versus placebo: primary outcomes from two trials conducted under the same protocol. *Hum Psychopharmacol*. 2012;27(1):47-56.
101. 村崎 光邦, Schoemaker JH, 三宅 和夫, Gailledreau J, Heukels AJ, Fennema HP, et al. 日本人及び白人うつ病患者における mirtazapine と fluvoxamine の有効性及び安全性の比較. *臨床精神薬理*. 2010;13(2):339-55.
102. Anseau M, von Frenckell R, Gérard MA, Mertens C, De Wilde J, Botte L, et al. Interest of a loading dose of milnacipran in endogenous depressive inpatients. Comparison with the standard regimen and with fluvoxamine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1991;1(2):113-21.
103. Barber JP, Barrett MS, Gallop R, Rynn MA, Rickels K. Short-term dynamic psychotherapy versus pharmacotherapy for major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(1):66-73.
104. Brown WA, Arato M, Shrivastava R. Pituitary-adrenocortical hyperfunction and intolerance to fluvoxamine, a selective serotonin uptake inhibitor. *Am J Psychiatry*. 1986;143(1):88-90.

105. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(4):383-91.
106. Buchsbaum MS, Wu J, Siegel BV, Hackett E, Trenary M, Abel L, et al. Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry*. 1997;41(1):15-22.
107. Clerc G. Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipran, a dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: a comparison with fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16(3):145-51.
108. Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14(6):457-70.
109. Fabre LF, Abuzzahab FS, Amin M, Claghorn JL, Mendels J, Petrie WM, et al. Sertraline safety and efficacy in major depression: a double-blind fixed-dose comparison with placebo. *Biol Psychiatry*. 1995;38(9):592-602.
110. Feighner JP, Boyer WF. Paroxetine in the treatment of depression: a comparison with imipramine and placebo. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1989;350:125-9.
111. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(4):389-99.
112. Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(3):225-31.
113. Hackett D, Salinas E, Desmet A. Efficacy and safety of venlafaxine vs fluvoxamine in outpatients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1998;8(Supple 2):S209.

114. Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(2):313-21.
115. Kamijima K, Hashimoto S, Nagayoshi E, Koyama T. Double-blind, comparative study of milnacipran and paroxetine in Japanese patients with major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:555-65.
116. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(3):217-26.
117. Perahia DG, Wang F, Mallinckrodt CH, Walker DJ, Detke MJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Psychiatry*. 2006;21(6):367-78.
118. Rapaport MH, Lydiard RB, Pitts CD, Schaefer D, Bartolic EI, Iyengar M, et al. Low doses of controlled-release paroxetine in the treatment of late-life depression: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(1):46-57.
119. Rossini D, Serretti A, Franchini L, Mandelli L, Smeraldi E, De Ronchi D, et al. Sertraline versus fluvoxamine in the treatment of elderly patients with major depression: a double-blind, randomized trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(5):471-5.
120. Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, Rickels K, Entsuah R, Derivan AT. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(3):116-22.
121. Trivedi MH, Pigotti TA, Perera P, Dillingham KE, Carfagno ML, Pitts CD. Effectiveness of low doses of paroxetine controlled release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(10):1356-64.
122. Walczak DD, Apter JT, Halikas JA, Borison RL, Carman JS, Post GL, et al.

The oral dose-effect relationship for fluvoxamine: a fixed-dose comparison against placebo in depressed outpatients. *Ann Clin Psychiatry*. 1996;8(3):139-51.

123. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(4):331-6.
124. Higuchi T, Hong JP, Jung HY, Watanabe Y, Kunitomi T, Kamijima K. Paroxetine controlled-release formulation in the treatment of major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in Japan and Korea. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(7):655-63.
125. Higuchi T, Kamijima K, Nakagome K, Itamura R, Asami Y, Kuribayashi K, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of venlafaxine extended release and a long-term extension study for patients with major depressive disorder in Japan. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;31(1):8-19.
126. Khan A, Upton GV, Rudolph RL, Entsuah R, Leventer SM. The use of venlafaxine in the treatment of major depression and major depression associated with anxiety: a dose-response study. Venlafaxine Investigator Study Group. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(1):19-25.
127. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(5):583-91.
128. Rapaport MH, Schneider LS, Dunner DL, Davies JT, Pitts CD. Efficacy of controlled-release paroxetine in the treatment of late-life depression. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1065-74.
129. 樋口輝彦. Duloxetine の大うつ病性障害に対する臨床評価 Placebo および paroxetine を対照薬とした二重盲検比較試験. *臨精薬理*. 2009;12:1613-34.
130. 平安良雄. Escitalopram の大うつ病性障害患者を対象とした用量反応試験-プラセボを対照とした二重盲検比較試験-. *臨床精神薬理*. 2011;14:871-82.

131. 平安良雄. Escitalopram の大うつ病性障害患者を対象とした用量反応・非劣性試験による有効性と安全性の検証-プラセボおよび paroxetine を対照とした二重盲検比較試験-. 臨床精神薬理. 2011;14:883-99.
132. 木下 利彦. 新規抗うつ薬 mirtazapine のうつ病及びうつ状態の患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験. 臨床精神薬理. 2009;12:289-306.
133. Aberg-Wistedt A, Agren H, Ekselius L, Bengtsson F, Akerblad AC. Sertraline versus paroxetine in major depression: clinical outcome after six months of continuous therapy. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(6):645-52.
134. Ansseau M, Gabriëls A, Loyens J, Bartholomé F, Evrard JL, De Nayer A, et al. Controlled comparison of paroxetine and fluvoxamine in major depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.* 1994;9(5):329-36.
135. Baldwin DS, Cooper JA, Huusom AK, Hindmarch I. A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21(3):159-69.
136. Behnke K, Søgaard J, Martin S, Bäuml J, Ravindran AV, Agren H, et al. Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(4):358-64.
137. Benkert O, Szegedi A, Philipp M, Kohnen R, Heinrich C, Heukels A, et al. Mirtazapine orally disintegrating tablets versus venlafaxine extended release: a double-blind, randomized multicenter trial comparing the onset of antidepressant response in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(1):75-8.
138. Benkert O, Szegedi A, Kohnen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(9):656-63.
139. Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(9):1190-6.

140. Binneman B, Feltner D, Kolluri S, Shi Y, Qiu R, Stiger T. A 6-week randomized, placebo-controlled trial of CP-316,311 (a selective CRH1 antagonist) in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2008;165(5):617-20.
141. Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, de Montigny C, Boucher N, Hébert C, et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19(7):457-65.
142. Boulenger JP, Huusom AK, Florea I, Baekdal T, Sarchiapone M. A comparative study of the efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(7):1331-41.
143. Bremner JD. A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(11):519-25.
144. Cassano GB, Conti L, Massimetti G, Mengali F, Waekelin JS, Levine J. Use of a standardized documentation system (BLIPS/BDP) in the conduct of a multicenter international trial comparing fluvoxamine, imipramine, and placebo. *Psychopharmacol Bull*. 1986;22(1):52-8.
145. Claghorn JL, Earl CQ, Walczak DD, Stoner KA, Wong LF, Kanter D, et al. Fluvoxamine maleate in the treatment of depression: a single-center, double-blind, placebo-controlled comparison with imipramine in outpatients. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(2):113-20.
146. Claghorn JL, Lesem MD. A double-blind placebo-controlled study of Org 3770 in depressed outpatients. *J Affect Disord*. 1995;34(3):165-71.
147. Claghorn JL. The safety and efficacy of paroxetine compared with placebo in a double-blind trial of depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1992;53 Suppl:33-5.
148. Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, Batey SR, Donahue RM, Houser TL, et al. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and

- sertraline treatment. *Ann Clin Psychiatry*. 1999; 11(4):205-15.
149. Croft H, Settle E, Jr., Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther*. 1999;21(4):643-58.
 150. Cunningham LA. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. Venlafaxine XR 208 Study Group. *Ann Clin Psychiatry*. 1997;9(3):157-64.
 151. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Diamond BI, et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(2):99-106.
 152. Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A, Aström M, Brecher M. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(4):526-39.
 153. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(4):308-15.
 154. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, McNamara RK, Demitrack MA. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res*. 2002;36(6):383-90.
 155. Dominguez RA, Goldstein BJ, Jacobson AF, Steinbook RM. A double-blind placebo-controlled study of fluvoxamine and imipramine in depression. *J Clin Psychiatry*. 1985;46(3):84-7.
 156. Doogan DP, Langdon CJ. A double-blind, placebo-controlled comparison of sertraline and dothiepin in the treatment of major depression in general practice. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994;9(2):95-100.
 157. Dubé S, Dellva MA, Jones M, Kielbasa W, Padich R, Saha A, et al. A study of the effects of LY2216684, a selective norepinephrine reuptake inhibitor,

- in the treatment of major depression. *J Psychiatr Res.* 2010;44(6):356-63.
158. Dunbar GC, Claghorn JL, Kiev A, Rickels K, Smith WT. A comparison of paroxetine and placebo in depressed outpatients. *Acta Psychiatr Scand.* 1993;87(5):302-5.
159. Edwards JG, Goldie A. Placebo-Controlled trial of paroxetine in depressive illness. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.* 1993;8(3):203-9.
160. Fabre L, Birkhimer LJ, Zaborny BA, Wong LF, Kapik BM. Fluvoxamine versus imipramine and placebo: a double-blind comparison in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 1996;11(2):119-27.
161. Fabre LF. A 6-week, double-blind trial of paroxetine, imipramine, and placebo in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry.* 1992;53 Suppl:40-3.
162. Fava M, Amsterdam JD, Deltito JA, Salzman C, Schwaller M, Dunner DL. A double-blind study of paroxetine, fluoxetine, and placebo in outpatients with major depression. *Ann Clin Psychiatry.* 1998;10(4):145-50.
163. Feighner JP, Boyer WF, Meredith CH, Hendrickson GG. A placebo-controlled inpatient comparison of fluvoxamine maleate and imipramine in major depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 1989;4(3):239-44.
164. Guelfi JD, White C, Hackett D, Guichoux JY, Magni G. Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *J Clin Psychiatry.* 1995;56(10):450-8.
165. Halikas JA. Org 3770 (mirtazapine) versus trazodone: A placebo controlled trial in depressed elderly patients. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.* 1995;10(S2):S125-S33.
166. Hao XN, Yang FD, Kuang HW, Shi JG, Du B, Zhang KR, et al. Duloxetine hydrochloride enteric tablets in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, and positive drug parallel controlled clinical trial. *Chinese Journal of New Drugs.* 2014;23:2767-71 and 80.

167. Hewett K, Gee MD, Krishen A, Wunderlich HP, Le Clus A, Evoniuk G, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol.* 2010;24(8):1209-16.
168. Hewett K, Chrzanowski W, Schmitz M, Savelle A, Milanova V, Gee M, et al. Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol.* 2009;23(5):531-8.
169. Hypericum Depression Trial Study Group. Effect of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Jama.* 2002;287(14):1807-14.
170. Itil TM, Shrivastava RK, Mukherjee S, Coleman BS, Michael ST. A double-blind placebo-controlled study of fluvoxamine and imipramine in outpatients with primary depression. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;15 Suppl 3(Suppl 3):433s-8s.
171. Kasper S, Ebert B, Larsen K, Tonnoir B. Combining escitalopram with gaboxadol provides no additional benefit in the treatment of patients with severe major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(6):715-25.
172. Kasper S, de Swart H, Friis Andersen H. Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13(10):884-91.
173. Khan A, Bose A, Alexopoulos GS, Gommoll C, Li D, Gandhi C. Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder. *Clin Drug Investig.* 2007;27(7):481-92.
174. Kiev A, Feiger A. A double-blind comparison of fluvoxamine and paroxetine in the treatment of depressed outpatients. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(4):146-52.
175. Kiev A. A double-blind, placebo-controlled study of paroxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry.* 1992;53 Suppl:27-9.

176. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science*. 1998;281(5383):1640-5.
177. Lalit V, Appaya PM, Hegde RP, Mital AK, Mittal S, Nagpal R, et al. Escitalopram Versus Citalopram and Sertraline: A Double-Blind Controlled, Multi-centric Trial in Indian Patients with Unipolar Major Depression. *Indian J Psychiatry*. 2004;46(4):333-41.
178. Lapierre YD, Browne M, Horn E, Oyewumi LK, Sarantidis D, Roberts N, et al. Treatment of major affective disorder with fluvoxamine. *J Clin Psychiatry*. 1987;48(2):65-8.
179. Lecrubier Y, Bourin M, Moon CA, Schifano F, Blanchard C, Danjou P, et al. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;95(6):485-93.
180. Lee P, Shu L, Xu X, Wang CY, Lee MS, Liu CY, et al. Once-daily duloxetine 60 mg in the treatment of major depressive disorder: multicenter, double-blind, randomized, paroxetine-controlled, non-inferiority trial in China, Korea, Taiwan and Brazil. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61(3):295-307.
181. Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18(4):211-7.
182. L o H, Hale A, D'Haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(5):239-47.
183. Lydiard RB, Stahl SM, Hertzman M, Harrison WM. A double-blind, placebo-controlled study comparing the effects of sertraline versus amitriptyline in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(11):484-91.
184. Lydiard RB, Laird LK, Morton WA, Jr., Steele TE, Kellner C, Laraia MT, et al. Fluvoxamine, imipramine, and placebo in the treatment of depressed outpatients: effects on depression. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25(1):68-

70.

185. Mao JJ, Xie SX, Zee J, Soeller I, Li QS, Rockwell K, et al. Rhodiola rosea versus sertraline for major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial. *Phytomedicine*. 2015;22(3):394-9.
186. March JS, Kobak KA, Jefferson JW, Mazza J, Greist JH. A double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine versus imipramine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(5):200-2.
187. McPartlin GM, Reynolds A, Anderson C, Casoy J. A comparison of once-daily venlafaxine XR and paroxetine in depressed outpatients treated in general practice. *Primary Care Psychiatry*. 1998;4.
188. Mehtonen OP, Sogaard J, Roponen P, Behnke K. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. Venlafaxine 631 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(2):95-100.
189. Miller SM, Naylor GJ, Murtagh M, Winslow G. A double-blind comparison of paroxetine and placebo in the treatment of depressed patients in a psychiatric outpatient clinic. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1989;350:143-4.
190. Mischoulon D, Price LH, Carpenter LL, Tyrka AR, Papakostas GI, Baer L, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of S-adenosyl-L-methionine (SAME) versus escitalopram in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(4):370-6.
191. Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*. 2004;50(1):57-64.
192. Moscovitch A, Blashko CA, Eagles JM, Darcourt G, Thompson C, Kasper S, et al. A placebo-controlled study of sertraline in the treatment of outpatients with seasonal affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;171(4):390-7.
193. Mundt JC, Vogel AP, Feltner DE, Lenderking WR. Vocal acoustic biomarkers

of depression severity and treatment response. *Biol Psychiatry*. 2012;72(7):580-7.

194. Nemeroff CB, Thase ME. A double-blind, placebo-controlled comparison of venlafaxine and fluoxetine treatment in depressed outpatients. *J Psychiatr Res*. 2007;41(3-4):351-9.
195. Nemeroff CB, Ninan PT, Ballenger J, Lydiard RB, Feighner J, Patterson WM, et al. Double-blind multicenter comparison of fluvoxamine versus sertraline in the treatment of depressed outpatients. *Depression*. 1995;3(4):163-9.
196. Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH, Prakash A, Sambunaris A, Tollefson GD, et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(2):401-16.
197. Norton KR, Sireling LI, Bhat AV, Rao B, Paykel ES. A double-blind comparison of fluvoxamine, imipramine and placebo in depressed patients. *J Affect Disord*. 1984;7(3-4):297-308.
198. Olie J, Gunn K, Katz E. A double-blind placebo-controlled multicentre study of sertraline in the acute and continuation treatment of major depression. *Eur Psychiatry*. 1997;12(1):34-41.
199. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):900-9.
200. Ravindran AV, Teehan MD, Bakish D, Yatham L, O'Reilly R, Fernando ML, et al. The impact of sertraline, desipramine, and placebo on psychomotor functioning in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 1995;10(4):273-81.
201. Reimherr FW, Chouinard G, Cohn CK, Cole JO, Itil TM, LaPierre YD, et al. Antidepressant efficacy of sertraline: a double-blind, placebo- and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with

- major depression. *J Clin Psychiatry*. 1990;51 Suppl B:18-27.
202. Robinson M, Oakes TM, Raskin J, Liu P, Shoemaker S, Nelson JC. Acute and long-term treatment of late-life major depressive disorder: duloxetine versus placebo. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22(1):34-45.
203. Roth D, Mattes J, Sheehan KH, Sheehan DV. A double-blind comparison of fluvoxamine, desipramine and placebo in outpatients with depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1990;14(6):929-39.
204. Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affect Disord*. 1999;56(2-3):171-81.
205. Schatzberg A, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(4):361-70.
206. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM, Jr. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10(5):541-50.
207. Schneider LS, Nelson JC, Clary CM, Newhouse P, Krishnan KR, Shiovitz T, et al. An 8-week multicenter, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study of sertraline in elderly outpatients with major depression. *Am J Psychiatry*. 2003;160(7):1277-85.
208. Schweizer E, Feighner J, Mandos LA, Rickels K. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(3):104-8.
209. Sechter D, Vandell P, Weiller E, Pezous N, Cabanac F, Tournoux A. A comparative study of milnacipran and paroxetine in outpatients with major depression. *J Affect Disord*. 2004;83(2-3):233-6.
210. Sheehan DV, Nemeroff CB, Thase ME, Entsuah R. Placebo-controlled inpatient comparison of venlafaxine and fluoxetine for the treatment of major depression with melancholic features. *Int Clin Psychopharmacol*.

2009;24(2):61-86.

211. Shelton RC, Haman KL, Rapaport MH, Kiev A, Smith WT, Hirschfeld RM, et al. A randomized, double-blind, active-control study of sertraline versus venlafaxine XR in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(11):1674-81.
212. Shrivastava RK, Shrivastava SH, Overweg N, Blumhardt CL. A double-blind comparison of paroxetine, imipramine, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry*. 1992;53 Suppl:48-51.
213. Silverstone PH, Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. Venlafaxine XR 360 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(1):22-8.
214. Sir A, D'Souza RF, Uguz S, George T, Vahip S, Hopwood M, et al. Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1312-20.
215. Smith WT, Glaudin V. A placebo-controlled trial of paroxetine in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry*. 1992;53 Suppl:36-9.
216. Smith WT, Glaudin V, Panagides J, Gilvary E. Mirtazapine vs. amitriptyline vs. placebo in the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 1990;26(2):191-6.
217. Thase ME. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression. The Venlafaxine XR 209 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(9):393-8.
218. Tourian KA, Padmanabhan SK, Groark J, Brisard C, Farrington D. Desvenlafaxine 50 and 100 mg/d in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial and a post hoc pooled analysis of three studies. *Clin Ther*. 2009;31 Pt 1:1405-23.
219. Vartiainen H, Leinonen E. Double-blind study of mirtazapine and placebo in

- hospitalized patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1994;4(2):145-50.
220. Ventura D, Armstrong EP, Skrepnek GH, Haim Erder M. Escitalopram versus sertraline in the treatment of major depressive disorder: a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(2):245-50.
221. Wade A, Gembert K, Florea I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(7):1605-14.
222. Wade A, Michael Lemming O, Bang Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(3):95-102.
223. Wang G, McIntyre A, Earley WR, Raines SR, Eriksson H. A randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:201-16.
224. Yang JC, Kim S, Yu B. Milnacipran vs Sertraline in Major Depressive Disorder: A double-blind randomised comparative study on the treatment effect and β -adrenergic receptor responsiveness. *Korean J Psychopharmacol.* 2003;14(4):387-96.
225. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. 2011; last updated September 2016 [cited 2020 July 15]. Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>.
226. Dental and Pharmaceutical Benefits Agency. Depression – the review of antidepressants 2008 [cited 2015 August 17]. Available from: <http://www.tlv.se/upload/genomgangen/review-antidepressants.pdf>.
227. PERFORM-J 試験データ [data on file].
228. Limosin F, Loze JY, Zylberman-Bouhassira M, Schmidt ME, Perrin E, Rouillon

- F. The course of depressive illness in general practice. *Can J Psychiatry*. 2004; 49(2): 119-23.
229. Einarson TR. Pharmacoeconomic applications of meta-analysis for single groups using antifungal onychomycosis lacquers as an example. *Clin Ther*. 1997; 19(3): 559-69; discussion 38-9.
230. Pooled vortioxetine clinical data: 4 LT extension studies of the ST studies [data on file].
231. 高橋 史, 武川清香, 奥村泰之, 鈴木伸一. 日本の精神科診療所における認知行動療法の提供体制に関する実態調査 2018 [cited 2020 July 16]. Available from: http://www.ftakalab.jp/wordpress/wp-content/uploads/2011/08/japancbtclinic_report.pdf.
232. 厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業「精神療法の実施方法と有効性に関する研究」. うつ病の認知療法・認知行動療法治療者用マニュアル [cited 2020 July 16]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/kokoro/dl/01.pdf>.

9. 付録

別添参照