



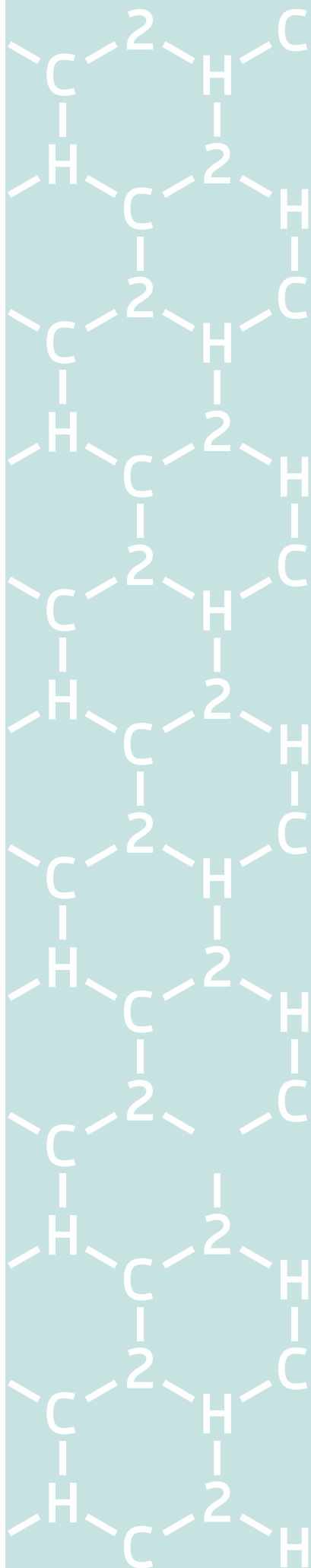
費用対効果評価報告書

C2H1905

ボルチオキセチン (トリンデリックス®)

2021/06

国立保健医療科学院
保健医療経済評価研究センター



ボルチオキセチン(トリンテリックス錠)に関する
公的分析の結果

【第 1.0 版 2021 年 3 月 25 日】

【第 1.1 版 2021 年 4 月 16 日】

【目次】

【略語表】	3
0. 分析枠組み	4
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価	7
1.1 評価結果の概要	7
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	13
1.3 公的分析における参考事項	14
2. 追加的有用性の評価	17
2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー	17
2.1.1 システマティックレビューのリサーチクエスチョン	17
2.1.2 実施の流れ	18
2.1.3 組み入れ基準と除外基準	19
2.1.4 データベース	20
2.1.5 検索式	20
2.1.6 検索結果	23
2.1.7 臨床試験の概要	28
2.2 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	39
2.3 公的分析の追加的有用性の評価	41
3. 費用対効果の評価	43
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	43
3.2 実施が必要な再分析の概要	49
3.3 再分析の方法	50
4. 分析結果	52
4.1 再分析における基本分析の結果	52
4.2 再分析におけるシナリオ分析の結果	52
4.3 分析結果の解釈	54
4.4 価格調整率の重み	55
5. 参考文献	56
6. 補足資料	60

【略語表】

略語	正式名(英語)
AE	Adverse event
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CEA	Cost-Effectiveness analysis
CGI-I	Clinical Global Impressions-Improvement
CGI-S	Clinical Global Impressions-Severity
CI	Confidence interval
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CMA	Cost-Minimization Analysis
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
DESS	Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms scale
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMBASE	Excerpta Medica Database
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MDD	Major depressive disorder
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NaSSA	Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
OR	Odds ratio
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QALY	Quality-adjusted life year
QIDS-SR	Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report
RCT	Randomized controlled trial
SAE	Serious adverse event
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SNRI	Serotonin noradrenaline reuptake inhibitor
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor

0. 分析枠組み

本公的分析における対象品目名は、「トリンテリックス錠 10mg, 20mg、一般名:ボルチオキセチン臭化水素酸塩[以降、ボルチオキセチンと表記]」で、製造販売業者名は、武田薬品工業株式会社である。ボルチオキセチンはうつ病・うつ状態の患者を対象とした治療薬であり、2019 年 11 月 13 日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に選定された。ボルチオキセチンのピーク時市場規模は 227 億円で、費用対効果評価の区分は H1(市場規模が 100 億円以上)に該当した。ボルチオキセチンに係る分析枠組みについては、2020 年 3 月 19 日の費用対効果評価専門組織を経て、表 0-1 の通り設定された。

表 0-1 評価対象品目に関する分析枠組みの概要

分析対象集団(複数可)	以下の分析対象集団(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 ¹ の患者 (b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者
比較対照技術名	分析対象集団(a):経過観察 ² 分析対象集団(b):新規抗うつ薬(SSRI、SNRI、NaSSA) ³ のうち最も安価なもの ⁴
比較対照技術を選定した理由	分析対象集団(a):我が国におけるうつ病治療ガイドライン ⁵ 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。 分析対象集団(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 または 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、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。
「公的医療の立場」以外の分析の希望	有(その詳細:) ☐ 無 ☒
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	該当せず
その他	以下の感度分析の実施を検討する ⁶ 分析対象集団(a):比較対照技術として支持的療法又は心理教育を考慮したシナリオ分析 分析対象集団(b):各新規抗うつ薬を比較対照技術としたシナリオ分析

¹ 「うつ病・うつ状態」の患者は、原則として Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM)に基づく大うつ病患者を指す(以下同様)

² 「経過観察」は、医療機関を受診しているが積極的な治療・介入を行っていない状況を指す(以下同様)

³ 以下を指す(以下同様)

SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬):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(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬):ミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラファキシン

NaSSA(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):ミルタザピン

⁴「最も安価なもの」に該当する薬剤及び用法・用量については科学院とともに今後検討する(以下同様)

⁵ 日本うつ病学会監修;うつ病治療ガイドライン(2016)(以下同様)

⁶ 感度分析の詳細については、科学院とともに今後検討する

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリアに加えて、アイルランド、フィンランド、スウェーデン、韓国、台湾の医療技術評価機関におけるボルチオキセチンの評価結果を報告した。公的分析では、主要な医療技術評価機関(イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリア)における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無について、表 1-1、1-2 に示す。

次に、公的分析は、諸外国の医療技術評価機関における当該医療技術の費用対効果評価の詳細を要約し、製造販売業者の報告内容との比較を行った。

表 1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	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)	推奨 MDD に対する 3 次治療として [2015 年 11 月] (1)
	SMC	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 (SMC restriction) MDD に対する 3 次治療として [2016 年 6 月] (2)
フランス	HAS	SMR: 中等度 ASMR : V(No additional benefit) 効率性評価: 未実施	SMR: 中等度 ASMR : V(No additional benefit) [2015 年 6 月] (3)
ドイツ	IQWiG	軽度 MDD : No additional benefit 中等度 MDD : No additional benefit	軽度 MDD : No additional benefit 中等度 MDD : No additional benefit

		高 度 MDD : No additional benefit	高 度 MDD : No additional benefit [2015 年 4 月] (4)
カナダ	CADTH	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 - 他の抗うつ薬と同様に償還 - 既存の償還済み抗うつ薬の最も安価なものを超えない [2020 年 4 月] (5)
オーストラリア	PBAC	非推奨	非推奨(rejected) [2014 年 7 月] (6)

表 1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	あり	CEA あり
	SMC	あり	CEA あり
フランス	HAS	あり	なし
ドイツ	IQWiG	あり	なし
カナダ	CADTH	あり	CEA あり
オーストラリア	PBAC	あり	CMA あり

表 1-3 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

国名	イギリス		
機関名	NICE		
報告	製造販売業者	公的分析	
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/ta367	https://www.nice.org.uk/guidance/ta367	
評価対象技術	ボルチオキセチン	ボルチオキセチン(プリンテリックス)	
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)	MDD に対する 3 次治療として推奨	
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	該当せず	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)	成人の MDD	
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	推奨される開始用量は、65 歳未満の成人では 1 日 1 回 10mg、65 歳以上の成人では 1 日 1 回 5mg である。 症状の反応に応じて、1 日 1 回最大 20mg まで増量するか、1 日 1 回最小 5mg まで減量することができる。 症状の消失後、少なくとも 6 ヶ月間	

	ヵ月間治療を維持することが推奨される。	の治療が推奨される。
比較対照	SSRI 3 剤、SNRI 2 剤、アゴメラチン	直接比較: アゴメラチン、エスシタプロム 間接比較: アゴメラチン、シタロプロム、セルトラリン、ベンラファキシン、ブプロピオン、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: £9,000/QALY を 下 回 る (Appraisal Committee)	製造販売業者の報告値: 2 次治療として、ベンラファキシンに対しての ICER は £378/QALY であった。 Reviewer による報告値: ICER: £9,000/QALY 以下(対抗うつ薬)

表 1-4 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

国名	イギリス	
機関名	SMC	
報告	製造販売業者	公的分析
評価結果の URL など	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2492/vortioxetine_brintellix_final_june_2016_for_website.pdf	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	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(SMC restriction)
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	該当せず	MDD に対する 3 次治療
評価対象疾患	成人における大うつエピソードの治療	成人の MDD
使用方法	65 歳未満の成人患者において、ブリンテリックスの開始及び推奨用量	65 歳未満の成人では、10mg を 1 日 1 回の投与。

	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ヵ月間治療を維持することが推奨される。	用量は1日1回最大20mgまでの増量、また、最小5mgまで減量可能。 65歳以上の成人では、1日1回の5mgの投与。 症状の消失後、少なくとも6ヵ月間の治療が推奨される。
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	ベンラファキシン IR、ベンラファキシン XR、セルトラリン、アゴメラチン
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。	製造販売業者の報告値:ベンラファキシン IR、XR に対しての ICER は £1,997/QALY、£1,351/QALY、セルトラリンに対しての ICER は £2,868/QALY、アゴメラチンに対しては dominated(劣位)であった。 Reviewer による結果:分析の設定条件によって費用対効果の結論が変化することが示された。

表 1-5 カナダにおける費用対効果評価結果の詳細

国名	カナダ	
機関名	CADTH	
報告	製造販売業者	公的分析
評価結果の URL など	https://www.cadth.ca/vortioxetine-hydrobromide	https://www.cadth.ca/vortioxetine-hydrobromide
評価対象技術	ボルチオキセチン	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
条件付き推奨の 場合は、その条 件の詳細	該当せず	MDD の治療のために他の抗うつ薬と同様の方法で償還する。 価格は、償還済の抗うつ薬の最も安

		価なものを超えないこととする。
評価対象疾患	成人の MDD 患者	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	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 回の投与。 個々の反応及び忍容性に応じて、用量を最大 20mg 1 日 1 回まで増量可とする。 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 65 歳以上には、5mg 1 日 1 回の投与が推奨。
比較対照	SNRI、SSRI、ブプロピオン、ミルタザピン	デュロキセチン、ベンラファキシン、シタロプロム、エスシタプロム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、ブプロピオン、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。	製造販売業者の報告値:デュロキセチンに対して ICER は CAD89,785/QALY であった。 Reviewer による結果:ボルチオキセチンは、エスシタプロム、デュロキセチンに対して dominated(劣位)であった。シナリオ分析での、ブプロピオンに対しての ICER は、CAD92,364/QALY であった。ただし、他の比較対照の間における QALY の差はわずか(minimal)であるため 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。

1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

諸外国の医療技術評価機関における評価のレビューの結果として、製造販売業者の報告内容はおおむね妥当なものであり、下記の点を除き、公的分析の見解と整合することを確認した。

1. SMC 及び CADTH の評価結果の解釈において、“推奨”か“条件付き推奨”かの判断に乖離を認めた。
2. 各国における費用対効果評価実施の有無について、製造販売業者は、すべての評価機関で「費用対効果評価実施あり」と報告した。一方、公的分析によるレビューの結果、イギリス、カナダについては、費用対効果評価の実施が確認できたが、その他の国については、確認できなかった。
3. NICE の「主要な増分費用効果比の値」について、製造販売業者は、「£9,000/QALY を下回る(Appraisal Committee)」と報告した。一方、公的分析によるレビューの結果、当初、製造販売業者はベンラファキシンと比較した 2 次治療としてのボルチオキセチンの ICER を £378/QALY と報告しており、これに対する再分析の結果として、SSRI を除いた抗うつ薬と比較した 3 次治療としてのボルチオキセチンの ICER が £9,000/QALY 以下と判断された。
4. SMC の「主要な増分費用効果比の値」について、製造販売業者は、reviewer による結果として、「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。」と報告した。一方、公的分析によるレビューの結果、製造販売業者は、ベンラファキシン IR、ベンラファキシン XR、セルトラリン、アゴメラチンと比較したボルチオキセチンの ICER を、それぞれ £1,997/QALY、£1,351/QALY、£2,868/QALY、dominated(劣位)と報告していた。また、これに対する再分析の結果、ボルチオキセチンの費用対効果の結論は、分析の設定条件によって変化するとの指摘があった。
5. CADTH の評価結果について、製造販売業者は「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)」と報告している。一方、公的分析が確認したところ、本技術の評価結果は“条件付き推奨”であり、以下の条件が付与されていた。
 - MDD の治療のために他の抗うつ薬と同様の方法で償還する。
 - 価格は、償還済みの抗うつ薬の最も安価なものを超えないこと。
6. CADTH の「主要な増分費用効果比の値」について、製造販売業者は、「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。」と報告している。一方、公的分析によるレビューの結果、製造販売業者は、デュロキセチンと比較したボルチオキセチンの ICER を CAD 89,785/QALY と報告していた。また、CADTH の基本分析によると、ボルチオキセチンは、エスタプロムとデュロキセチンと比較して dominated(劣位)であり、シナリオ分析では、ブプロピオンと比較したボルチオキセチンの ICER は CAD92,364/QALY であった。ただし、他の比較対照技術と比較した QALY の差はわずか(minimal)であるため、MDD 患者にお

ける全体的な治療ベネフィットは同程度と考えられるとの指摘があった。

1.3 公的分析における参考事項

公的分析は、諸外国の医療技術評価機関における指摘事項等を検討し、本公的分析の参考となりうるものを以下に整理した。

<NICE>(1)

- 当初、ボルチオキセチンの分析枠組みは中等度・重度の MDD に対する 2 次治療とされたが、2 次治療に限定した公表された研究が存在しなかったため 3 次治療対象に変更された。
- 製造販売業者は、ボルチオキセチンの追加的有用性の根拠として、アゴメラチン及びエスシタプロムを比較対照とした直接比較の結果に加えて、アゴメラチン、シタロプロム、セルトラリン、ベンラファキシン、ブプロピオンを比較対照とした間接比較の結果を提出した。
- これに対して、ERG は以下の懸念から、他の抗うつ薬と比較したボルチオキセチンの追加的有用性は示されていないと判断した。
 - ① 直接比較における比較対照の設定について妥当性に課題があること
 - ② 臨床試験の患者集団がイギリスの患者集団の特性を必ずしも反映しないこと
 - ③ 間接比較において、患者背景やアウトカムの評価時期のばらつきに依存した異質性が認められるため、結果の信頼性に課題があること

<SMC> (2)

- 製造販売業者の申出により 3 次治療としてのボルチオキセチンの評価が実施された。
- 製造販売業者は、ボルチオキセチンの追加的有用性の根拠として、アゴメラチンとベンラファキシンを比較対照とした直接比較の結果に加えて、アゴメラチン、セルトラリン、ベンラファキシン、ブプロピオンを比較対照とした間接比較の結果を提出した。
- これに対して、以下の課題が指摘された。
 - ① 直接比較において、アゴメラチンは SMC が推奨していない点、ベンラファキシンを比較対照とした試験では 2 つ以上の抗うつ薬が無効である患者を除外している点で 3 次治療を目的とした比較対照として適切でないこと
 - ② 間接比較において組み込まれた研究の多くにアウトカムデータの欠損が認められること、異質性の存在、治療ラインの不一致の課題から、結果の信頼性に課題があること
- 費用効果分析では、SMC の臨床専門家は比較対照としてベンラファキシン、ミルタザピン、デュロキセチンを提案したが、製造販売業者は当初、ミルタザピン、デュロキセチンを比較対照としたエビデンスを提出しなかった。後に感度分析として提出されたが、ボルチオキセチンの QALY 獲得を間接比較の安全性データから推計している点などの課題が指摘された。

<IQWiG>(4)

- ボルチオキセチンの評価にあたり、以下の分析枠組みが、急性期治療と維持期治療(寛解後の再発予防)とに分けて設定された。
 - ① 軽度の MDD を対象とした非薬剤治療との比較
 - ② 中等度の MDD を対象とした薬物治療(SSRI)との比較
 - ③ 重度の MDD を対象とした SSRI + 心理療法(患者が希望する場合)との比較
- 製造販売業者は、急性期治療の①についてのエビデンスは提出せず、急性期の②と③については、シタロプラムを比較対照とした間接比較に加え、アゴメラチンとエスシタロプラムを比較対照とした直接比較の結果を提出した。なお、維持期治療の①、②、③についてのエビデンスの提出はなかった。
- これに対して、IQWiG は以下の懸念から、ボルチオキセチンの追加的有用性は示されていないと判断した。
 - ① 間接比較における患者の適格基準や統合した臨床研究の選定が適切ではないこと
 - ② 直接比較において、分析枠組みに合致しないアゴメラチンとエスシタロプラムを対象とした研究結果を用いることは適切ではないこと

<CADTH> (5)

- 2015 年に成人 MDD に対する治療としてボルチオキセチンの評価が設定されたが、製造販売業者によって自主的に撤回され、2020 年 4 月に最終的な評価が公表された。
- 製造販売業者は、比較対照をデュロキセチン、ベンラファキシン、シタロプロム、エスシタプロム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、プロピオン、ミルタザピンを比較対照とした間接比較及び費用効果分析を実施し、追加的有用性と費用対効果におけるボルチオキセチンの優越性を主張した。
- 製造販売業者による費用効果分析では、ブプロピオンと比較したデュロキセチンの ICER を CAD50,025/QALY、デュロキセチンと比較したボルチオキセチンの ICER を CAD89,785/QALY と報告した。なお、シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、ミルタザピン、パロキセチン、セルトラリン、及びベンラファキシンは、ブプロピオンと比較して dominated(劣位)と報告された。
- これに対して、以下の課題が指摘された。
 - ① NMA の結果に不確実性があること
 - ② CEA のモデル内で、主要アウトカムである反応割合が除外されていること
 - ③ 再発した患者の効用値が寛解を達成していない患者と同等と仮定し、ボルチオキセチンにとって有利な設定となっていること
 - ④ CEA のモデルに入力された短期及び長期の AE の発生確率に使用されているデータは、患者の自主回答形式によって AE が測定されている場合や、臨床専門家が AE と判

定している場合など、統一された方法で測定されていないデータソースが含まれているため、推定の正確度に懸念があること

⑤ 医療費の設定が必ずしもカナダの実臨床の状況を反映していないこと

- 上記をふまえた再分析の結果、ボルチオキセチンは、エスシタプロム、デュロキセチンと比較して dominated(劣位)となった。また、シナリオ分析の結果、ブプロピオンと比較したボルチオキセチンの ICER は、CAD92,364/QALY であった。
- 再分析後の各治療の QALY は最低値が 0.646(フルオキセチン)、最高値が 0.658(デュロキセチン) と、治療間の QALY の差は極めて小さいため、MDD 患者における治療効果は同程度と判断され、価格は償還済の既存抗うつ薬の最も安価なものを超えない条件での推奨に至った。[カナダのボルチオキセチンの薬価(10mg CAD2.95: 212 円、20mg CAD3.20: 256 円)、日本のボルチオキセチンの薬価(10mg 168.9 円、20mg 253.4 円)]

<PBAC> (6)

- 製造販売業者は、SNRI と比較した 2 次治療としてのボルチオキセチンの評価において有効性・安全性についての非劣性を主張したうえで、CMA を実施した。
- これに対して、PBAC は以下の懸念から、製造販売業者の主張は認められないと判断した。
 - ① ベンラファキシン、デュロキセチンだけでなく、他の SNRI、及び、SSRI を比較対照としていないこと、また、CMA ではデスベンラファキシン(SNRI)のみを対象としていること
 - ② 安全性についての非劣性は認められるものの、有効性について、ボルチオキセチンのベンラファキシンに対する非劣性は示されたが、デュロキセチンに対する非劣性は示されておらず、SNRI 全体と比較して非劣性とは言えないこと
 - ③ 評価対象となった臨床試験の適格基準が前治療に反応しなかった患者に限定されておらず、2 次治療としての評価に必ずしも合致しないこと

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

2.1.1 システマティックレビューのリサーチクエスチョン

ボルチオキセチンの追加的有用性を検討するために、表 2-1 に示すリサーチクエスチョンに基づくシステマティックレビューを実施した。分析の対象集団は、(a)軽度、及び、(b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者とし、介入をボルチオキセチン、比較対照を(a)軽度のうつ病・うつ状態の患者に対しては経過観察、(b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者に対しては新規抗うつ薬とした。アウトカムは、主要評価項目としてのうつ状態の改善と安全性とした。

研究デザインについては、まず、第 1 段階として、ボルチオキセチンを評価した臨床試験を含む既報システマティックレビューの特定を目的としたシステマティックレビューを実施し、第 2 段階として、既報システマティックレビュー内の臨床試験以降に公表されたボルチオキセチンのランダム化比較試験の特定を目的としたシステマティックレビューを実施した。検索期間については、既報システマティックレビューの特定を目的としたシステマティックレビューについては、ボルチオキセチン国内臨床試験 ████████ 開始以前(20██年)から、検索実施日の 2020 年 5 月時点とし、既報システマティックレビュー内の臨床試験以降の最新の臨床試験の特定を目的とした追加のシステマティックレビューについては、既報システマティックレビューの設定対象期間以降から、検索実施日の 2020 年 5 月時点とした。

表 2-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスチョン

項目	内容
対象集団	(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
介入	ボルチオキセチン
比較対照	(a)軽度のうつ病・うつ状態の患者に対しては経過観察 (b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者に対しては新規抗うつ薬
アウトカム	主要評価項目としてのうつ状態の改善 安全性
研究デザイン	2 段階のシステマティックレビューを実施 (1)システマティックレビュー・メタアナリシス・ネットワークメタアナリシス (2)ランダム化比較試験

文献検索期間	(1)20 年～2020 年 5 月時点 (2)既報システマティックレビューの設定対象期間以降～2020 年 5 月時点
--------	---

2.1.2 実施の流れ

2.1.2.1 軽度のうつ病・うつ状態の患者を対象とした実施の流れ

日本うつ病学会治療ガイドライン(7)によると、「軽度のうつ病」の定義には、DSM-5 が使用されており、『大うつ病の診断に必要とされる 9 項目の症状のうち「抑うつ気分」もしくは「興味、喜びの著しい減退」の少なくとも 1 つを含む、5 つ以上(かつ余分はほとんどない)の症状を同じ 2 週間以上の間にほとんど一日中、ほぼ毎日有し、加えて就労や就学状況、家事などにおける機能障害等が軽度の患者である。』(p.29) とされている。また、同ガイドラインでは、『諸外国には、うつ病の重症度評価尺度で軽症を規定しているガイドラインもあるが、英国の NICE ガイドラインでは、ハミルトンうつ病評価尺度において 8～13 点を診断閾値下抑うつ状態、14～18 点を軽症うつ病として、両者への治療をほぼ同等に論じているのに対し、米国の APA ガイドラインでは軽症を 8～13 点、中等度を 14～18 点とし、診断閾値下抑うつ状態には触れていないなど、見解は統一されていない。』(p.29) としている。ガイドラインによって定義が異なる中で、文献検索上の戦略として、「軽度のうつ病・うつ状態の患者」を正確に拾うことに限界があることが事前に想定できたため、公的分析では、「軽度のうつ病・うつ状態の患者」に対するエビデンスを検索するにあたり、対象集団を「うつ病・うつ症状の患者」と設定し、スクリーニングの過程において、軽度に該当する患者の有無を確認した。軽度患者の組み入れの有無に使用した軽度の定義は、MADRS 19 点以下とした(8) (9)。

2.1.2.2 中等度以上のうつ病・うつ状態の患者を対象とした実施の流れ

中等度以上のうつ病・うつ状態の患者を対象とした、ボルチオキセチンの追加的有用性の評価にあたり、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル(10)を参考に、2 段階から構成されるシステマティックレビューを実施した。第 1 段階では、ボルチオキセチンを評価した臨床試験を含む既報システマティックレビューの特定を目的としたシステマティックレビューを実施した。第 2 段階では、第 1 段階で特定された既報システマティックレビュー内の最新のランダム化比較試験以降に公表されたボルチオキセチンのランダム化比較試験の特定を目的としたシステマティックレビューを実施した(図 2-1)。

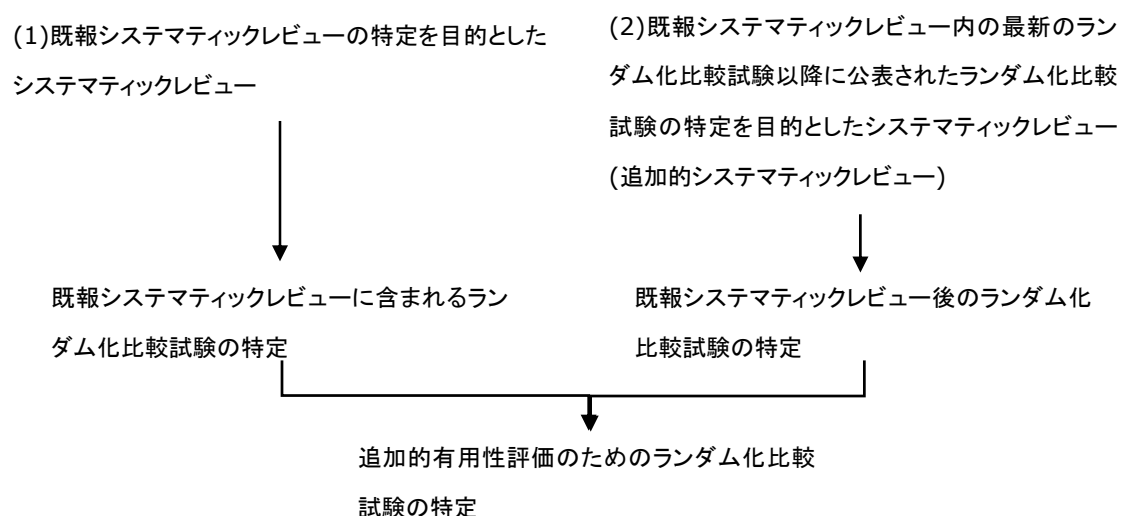


図 2-1 システマティックレビューの流れ

システマティックレビューの文献検索作業においては、医学情報サービス・文献検索の専門家が、疾患名や薬剤名、研究デザイン、検索対象期間の条件を組み合わせることにより、検索式を構築した。文献のアブストラクトに基づくスクリーニングとそれに続く追加的有用性評価のためのシステマティックレビュー論文、及び、ランダム化比較試験を特定する作業は、2名の独立したレビューアーにより盲検下にて実施された。文献の採否は事前に設定した組み入れ基準、除外基準に従い判定され、これらの作業過程において生じたレビューアー間の不一致等は、両者の協議により解消された。最終的に特定されたシステマティックレビュー論文、及び、ランダム化比較試験の概要を要約し整理し、最後にそれぞれの過程で特定された文献の批判的吟味をおこなった。

2.1.3 組み入れ基準と除外基準

システマティックレビューの主な組み入れ基準と除外基準を以下に示す。

<組み入れ基準>

- 対象疾患がうつ病・うつ状態の患者である。
- 介入がボルチオキセチンである。
- 所定の研究デザインである(第1段階はシステマティックレビュー、第2段階はランダム化比較試験)。
- 所定の期間内に公表された研究である。
- 英語又は日本語で記述されている。

<除外基準>

抄録や会議録である。

2.1.4 データベース

対象研究の収集には、PubMed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、Cochrane Database of Systematic Reviews、及び医中誌 web を用いた。

2.1.5 検索式

既報システマティックレビューの特定を目的としたシステマティックレビューの検索式を以下に示す。

PubMed 検索式
検索実施日:2020 年 5 月 7 日
"Depressive Disorder"[MH] OR "Depression"[MH] OR "depressive"[TW] OR "depression"[TW]) AND ("Vortioxetine"[MH] OR vortioxetine[TIAB] OR brintellix[TIAB] OR "Lu AA21004"[TIAB]) AND (systematic[SB] OR "Network Meta-Analysis"[MH] OR "Meta-Analysis as Topic"[MH] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "meta analysis"[TI] OR "network meta analysis"[TI]) AND 2015:2020[PDAT]
計 51 件

Embase 検索式
検索実施日:2020 年 5 月 7 日
(EMB.EXACT.EXPLODE("depression") AND EMB.EXACT("vortioxetine")) AND (EMB.EXACT.EXPLODE("systematic review") OR EMB.EXACT.EXPLODE("meta analysis") OR EMB.EXACT("network meta-analysis")) AND PD(2015-2020)
計 93 件

Cochrane 検索式
検索実施日:2020 年 5 月 7 日
#1 (depressive):ti,ab,kw OR (depression):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#2 MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees
#3 MeSH descriptor: [Depression] explode all trees
#4 (vortioxetine):ti,ab,kw OR (brintellix):ti,ab,kw OR (Lu AA21004):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5 MeSH descriptor: [Vortioxetine] explode all trees
#6 (#1 OR #2 OR #3) AND (#4 OR #5) in Cochrane Reviews
計 1 件

医中誌検索式
検索実施日:2020 年 5 月 7 日
うつ病/TH or 抑うつ/TH or 鬱/TA) and (Vortioxetine/TH or ボルチオキセチン/TA or トリンテリックス/TA or Vortioxetine/TH or brintellix/TA) and PT=原著論文 and DT=2015:2020
計 2 件

既報システマティックレビュー内の最新のランダム化比較試験以降に公表されたランダム化比較試験の特定を目的としたシステマティックレビューの検索式を以下に示す。

PubMed 検索式
検索実施日:2020 年 5 月 7 日
"Depressive Disorder"[MH] OR "Depression"[MH] OR "depressive"[TW] OR "depression"[TW]) AND ("Vortioxetine"[MH] OR vortioxetine[TIAB] OR brintellix[TIAB] OR "Lu AA21004"[TIAB]) AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR ("randomized"[TI] AND (trial[TI] OR trials[TI])) OR "double blind"[TIAB]) AND 2016:2020[PDAT]
計 54 件

Embase 検索式
検索実施日:2020 年 5 月 7 日
EMB.EXACT.EXPLODE("depression") AND EMB.EXACT("vortioxetine") AND (EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial")) AND PD(2016-2020)

計 55 件

Cochrane 検索式
検索実施日:2020 年 5 月 7 日
#1 (depressive):ti,ab,kw OR (depression):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#2 MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees
#3 MeSH descriptor: [Depression] explode all trees
#4 (vortioxetine):ti,ab,kw OR (brintellix):ti,ab,kw OR (Lu AA21004):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5 MeSH descriptor: [Vortioxetine] explode all trees
#6 (#1 OR #2 OR #3) AND (#4 OR #5) with Publication Year from 2016 to 2020, in Trials
計 85 件

医中誌検索式
検索実施日:2020 年 5 月 7 日
うつ病/TH or 抑うつ/TH or 鬱/TA) and (Vortioxetine/TH or ボルチオキセチン/TA or トリンテリックス/TA or Vortioxetine/TA or brintellix/TA) and PT=原著論文 and DT=2016:2020
計 2 件

2.1.6 検索結果

システマティックレビューの結果は、PRISMA 声明の推奨するフローチャートを参考に図 2-2 の通り要約する。



図 2-2 システマティックレビューの結果の要約

既報システマティックレビューの特定を目的としたシステマティックレビューの結果、下記 2 件のシステマティックレビューが特定された。

1. Cipriani, Andrea, 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* 16.4 (2018): 420-429.
2. Wagner, Gernot, et al. "Efficacy and safety of levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine compared with other second-generation antidepressants for

major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis." Journal of Affective Disorders 228 (2018): 1-12.

表 2-2 既報システマティックレビューとして特定された文献の概要

文献	Cipriani et al.(2018) (11)	Wagner et al.(2018) (12)
組み込み試験数	522 試験	24 試験
組み込み被験者数	116,477	4,023
被験者の登録期間	データベースの所蔵開始～ 2016 年 1 月 8 日	2010 年 1 月～2017 年 9 月
対象集団	18 歳以上の急性期の MDD	成人の MDD
主な除外基準	登録患者の 20%以上が、双極性障害、精神病性うつ病、治療抵抗性うつ病だった研究、重篤な併存疾患を有する患者を登録した研究	65 歳以上の患者だけを組み入れた研究
研究デザイン	二重盲検 RCT	有効性については二重盲検 RCT、安全性については、サンプルサイズが 100 以上の非ランダム化試験
対象薬	第 2 世代の抗うつ薬 アゴメラチン、ブプロピオン、シタロプラム、デスベンラファキシン、デュロキセチン、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、レボミルナシبران、ミルナシبران、ミルタザピン、パロキセチン、レボキセチン、セルトラリン、ベンラファキシン、ビラゾドン、ボルチオキセチン)、三環系抗うつ薬(アミトリプチリン、クロミプラミン)、トラゾドン、ネファゾドン(計 21 剤)	第 2 世代の抗うつ薬 ブプロピオン、シタロプラム、デスベンラファキシン、デュロキセチン、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、レボミルナシبران、ミルタザピン、ネファゾドン、パロキセチン、セルトラリン、ベンラファキシン、ビラゾドン、ボルチオキセチン、トラゾドン

バイアス評価	the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) framework	Grades the strength of evidence with Evidence-based Practice Center Program of the Agency for Healthcare Research and Quality
主要評価項目	有効性は反応割合(標準化されたうつ病スコアがベースラインに比べ 50%以上低下した患者の割合) 安全性はあらゆる理由により治療中止に至った患者の割合	反応割合(HAM-D スコアがベースラインに比べ 50%以上低下)
軽度の患者の組み込みの有無	無	無

特定された 2 件の既報システマティックレビューのうち、Wagner ら(2018)の研究は、成人の MDD を対象とし、比較対照を 16 種類の新規抗うつ薬(国内未発売のものも含む)とし、過去に行われた 24 の臨床試験(プラセボ対照試験及び実薬対照試験)の結果を統合している。レボミルナシプラン、ビラゾドン、ボルチオキセチンの 3 剤に焦点をあて、他の新規抗うつ薬と比較した有効性と安全性の評価を目的としているが、レボミルナシプラン、ビラゾドンは、国内では承認されていないため、本システマティックレビューの目的と完全に合致するものではないと判断し除外した。

Cipriani ら(2018)の研究は、成人の MDD を対象とし、比較対照を 21 種類の抗うつ薬(国内未発売のものも含む)とし、過去に行われた 522 の臨床試験(プラセボ対照試験及び実薬対照試験)の結果を統合している点で、ボルチオキセチンを含む、新規抗うつ薬の有効性及び安全性について、最も網羅的に比較した研究であり、本公的分析の枠組みを狭めるものではないと判断した。

Cipriani ら(2018)の研究に組み込まれたボルチオキセチンを対象とした試験として、15 件のプラセボ対照試験及び実薬対照試験が特定された。15 件の試験のうち、McIntyre ら(2014) (13)と、Mahableshwarkar ら(2015) (14)の 2 件の試験は、いずれも認知機能の改善を主要アウトカムとしていたため、本分析から除外した。また、Cipriani ら(2018)の研究論文の公表時点で未発表であった 2 試験(CCT002:日本人対象、CCT003:一部日本人対象)は、後述する追加のシステマティックレビューで既報 RCT 論文として特定されたため、本項での詳細の提示は割愛する。既報システマティックレビュー内のランダム化比較試験として、以下の 11 件の試験が特定された。

なお、軽度の患者の組み入れについては、いずれの研究においても認められなかった。

<既報システマティックレビュー内のランダム化比較試験のリスト>

1. 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. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012;15(5):589-600.
2. 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). *European Neuropsychopharmacology*. 2012;22(7):482-91.
3. Boulenger J-P, 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. *International clinical psychopharmacology*. 2014;29(3):138.
4. 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. *The Journal of clinical psychiatry*. 2012;73(7):953-9.
5. 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. *The Journal of clinical psychiatry*. 2015;76(5):575-82.
6. 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. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013;16(2):313-21.
7. 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. *International clinical psychopharmacology*. 2012;27(4):215-23.
8. 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. *Current medical research and*

opinion. 2013;29(3):217-26.

9. 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*. 2015;232(12):2061-70.
10. 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. *The Journal of clinical psychiatry*. 2015;76(5):583-91.
11. 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. *Current medical research and opinion*. 2015;31(4):785-94.

既報システマティックレビュー内の最新のランダム化比較試験以降に公表されたボルチオキセチンのランダム化比較試験の特定を目的としたシステマティックレビューでは、Cipriani ら(2018)の研究論文の公表時点で未発表であった 2 試験(CCT002:日本人対象、CCT003:一部日本人対象)を含む 4 件の試験が特定された。そのうちの Wang ら(2019) (15)の論文は、発表後に取り下げとなっているため本分析から除外した。既報システマティックレビュー内の最新の臨床試験以降に公表されたランダム化比較試験として、以下の 3 件が特定された。

1. 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 and Clinical Neurosciences*. 2018;72(2):64-72.
2. 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 and clinical neurosciences*. 2018;72(2):103-15.
3. 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 and clinical neurosciences*. 2020;74(2):140-8.

2.1.7 臨床試験の概要

表 2-3 既報システマティックレビューに組み込まれた臨床試験概要

ID	文 献 #	試験名/実 施年	サ ン プ ル サ イ ズ	薬剤名	処方量 (mg)	主な適格基準	主な除外基準	主要アウトカ ム
1	(16)	11492A, NCT0083 9423 /2 007 年	426	プラセボ	-	MDD(DSM-IV-TR criteria), Current MDE $\geq$ 3 mths and < 12mths, Age $\geq$ 18 and $\leq$ 65 years, MADRS total score $\geq$ 30	Current psychiatric disorder other than MDD, History of manic or hypomanic episode, schizophrenia, any other psychotic, mental or neurological disorder	Change from baseline to week 6 in MADRS
				ボルチオキセチン	5			
					10			
				ベンラファキシン	225			
2	(17)	11984A, NCT0063 5219 /2009 年	766	プラセボ	-	MDD(DSM-IV-TR criteria), Current MDE $\geq$ 3 mths, MADRS $\geq$ 26, Age $\geq$ 18 and $\leq$ 75 yrs old,	Current substance abuse, Significant risk of suicide, attempted suicide in past 6 months, or score $\geq$ 5 on MADRS item 10 (suicidal thoughts), Treatment- resistant depression (defined as non- response to 2 antidepressant treatments of at least 6- week duration), History of lack of response to	Change from baseline to week 8 in MADRS
				ボルチオキセチン	2.5			
					5			
					10			
3	(18)	13267A, NCT0114 0906/201 1 年	607	デュロキセチン	60	Recurrent MDD(DSM- IV-TR criteria), Current MDE $\geq$ 3 mths, MADRS $\geq$ 26, CGI-S score $\geq$ 4, Age $\geq$ 18 and $\leq$ 75 yrs old		
				プラセボ	-			
				ボルチオキセチン	15			
					20			
				デュロキセチン	60			
4	(19)	304, NCT0067 2620/ 2008 年	611	ボルチオキセチン	5	MDD(DSM-IV-TR criteria), Current MDE $\geq$ 3 mths, MADRS $\geq$ 22, Age $\geq$ 18 and $\leq$ 75 yrs old		Change from baseline to week 8 in HAM-D24
				デュロキセチン	60			
				プラセボ	-			
				ボルチオキセチン	2.5			

5	(14)	315, NCT0115 3009 /2012 年	614	プラセボ	-	Recurrent MDD(DSM-IV-TR criteria), Current MDE $\geq$ 3 mths, MADRS $\geq$ 26, CGI-S score $\geq$ 4, Age $\geq$ 18 and $\leq$ 75 yrs old	duloxetine (11984A, 13267A, 12541A, 304, 315) or venlafaxine (11492A, 13926A), Currently receiving cognitive or behavioral therapy or systematic psychiatry	Change from baseline to week 8 in MADRS
				ボルチオキセチン	15			
				ボルチオキセチン	20			
				デュロキセチン	60			
6	(20)	NCT0157 1453, KCT0000 432, 13926A/2 013 年	437	ボルチオキセチン	10	Recurrent MDD(DSM-IV-TR criteria), Current MDE $\geq$ 3 mths, MADRS $\geq$ 26, CGI-S score $\geq$ 4, Age $\geq$ 18 and $\leq$ 65 yrs old		
				ベンラファキシン	150			
7	(21)	12541A, NCT0081 1252 /2010 年	453	プラセボ	-	MDD(DSM-IV-TR criteria), MADRS $\geq$ 26, elderly $\geq$ 65yrs old, MDE $\geq$ 4 weeks in duration, At least 1 MDE before age of 60 years	Current psychiatric disorder other than MDD, History of manic or hypomanic episode, schizophrenia, any other psychotic, mental or neurological disorder (other than MDD), Current substance abuse, Significant risk of suicide, attempted suicide in past 6 months, or score $\geq$ 5 on MADRS item 10 (suicidal thoughts), Mini-Mental State Exam < 24	Change from baseline to week 8 in HAM-D24
				ボルチオキセチン	5			
				デュロキセチン	60			
8	(22)	305, NCT0073 5709/ 2009 年	560	プラセボ	-	MDD(DSM-IV-TR criteria), Current MDE $\geq$ 3 mths, MADRS $\geq$ 26, Age $\geq$ 18 and $\leq$ 75 yrs old	Current psychiatric disorder other than MDD, History of manic or hypomanic episode. schizophrenia, Any	Change from baseline to week 8 in HAM-D24
				ボルチオキセチン	1			
					5			
					10			

9	(23)	316, NCT0116 3266 / 2012 年	462	プラセボ	-	Recurrent MDD(DSM-IV-TR criteria), CGI-S score ≥ 4 , MADRS ≥ 26 , Age ≥ 18 and ≤ 75 yrs old	other psychotic, mental or neurological disorder (other than MDD), Significant risk of suicide, attempted suicide in past 6 months, or score 5 on MADRS item 10 (suicidal thoughts), Treatment-resistant depression (defined as non-response to 2 antidepressant treatments of at least 6-week duration)	Change from baseline to week 8 in MADRS
				ボルチオキセチン	10			
				ボルチオキセチン	20			
10	(24)	303, NCT0067 2958 /2008 年	600	プラセボ	-	MDD (DSM-IV-TR criteria), Current MDE ≥ 3 mths, MADRS ≥ 30 , Age ≥ 18 and ≤ 75 yrs old		Change from baseline to week 6 in HAM-D24 and at each week of treatment
				ボルチオキセチン	5			
11	(25)	317, NCT0117 9516/201 2 年	469	プラセボ	-	Recurrent MDD (DSM-IV-TR criteria), CGI-S score ≥ 4 , Current MDE ≥ 3 mths, MADRS ≥ 26 , Age ≥ 18 and ≤ 75 yrs old		Change from baseline to week 8 in MADRS
				ボルチオキセチン	10			
				ボルチオキセチン	15			

表 2-4 有効性に関するアウトカム ①MADRS 変化量 ②HAM-D24 の変化量(主要アウトカムは で網掛)

ID	試験名/実施年	薬剤名	処方量 (mg)	①MADRS 変化量			②HAM-D24 の変化量		
				プラセボ／比較対象薬と比べた時の平均の差					
				Mean(SE)	95% CI	p-value	Mean(SE)	95% CI	p-value
1	11492A, NCT008394 23 /2007 年	プラセボ	-	-	-	-			
		ボルチオキセチン	5	-5.90 (1.39)	-8.64 - - 3.17	<0.001	-5.28 (1.22)	-7.69 - - 2.88	<0.001
			10	-5.70 (1.42)	-8.49 - - 2.91	<0.001	-5.33 (1.25)	-7.79 - - 2.88	<0.001
		ベンラファキシン	225	-6.42 (1.38)	-9.13 - - 3.72	<0.001	-5.09 (1.21)	-7.48 - - 2.70	<0.001
2	11984A, NCT006352 19 /2009 年	プラセボ	-	-	-	-			
		ボルチオキセチン	2.5	-1.38 (1.12)	-3.59 - 0.82	0.22	-1.11 (1.12)	-3.31 - 1.10	0.32
			5	-1.70 (1.13)	-3.92 - 0.51	0.13	-1.79 (1.13)	-4.01 - 0.42	0.11
			10	-1.50 (1.13)	-3.73 - 0.72	0.18	-1.63 (1.13)	-3.85 - 0.59	0.15
		デュロキセチン	60	-2.04 (1.14)	-4.27 - 0.20	0.07	-2.47 (1.13)	-4.70 - 0.24	0.03
3	13267A, NCT011409 06/2011 年	プラセボ	-	-	-	-			
		ボルチオキセチン	15	-5.53 (1.09)	-7.66 - - 3.44	<0.001			
			20	-7.09 (1.08)	-9.21 - - 4.97	<0.001			
		デュロキセチン	60	-9.45 (1.07)	-11.55 - - 7.35	<0.001			

4	304, NCT006726 20/ 2008 年	プラセボ	-	-	-	-			
		ボルチオキセチン	5	-0.08 (1.12)	-2.28 - 2.12	0.94	-0.58 (1.04)	-2.61 - 1.46	0.58
		デュロキセチン	60	-2.87 (1.13)	-5.10 - - 0.65	0.01	-2.96 (1.05)	-5.02 - - 0.91	0.005
5	315, NCT011530 09 /2012 年	プラセボ	-	-	-	-			
		ボルチオキセチン	15	- 1.5(1.21)	-3.86 - 0.91	0.22			
			20	- 2.8(1.21)	-5.12 - - 0.38	0.02			
		デュロキセチン	60	- 4.1(1.21)	-6.46 - - 1.69	<0.001			
6	NCT015714 53, KCT000043 2, 13926A/201 3 年	ボルチオキセチン	10	-1.20 (0.93)	-3.03 - 0.63	0.19			
		ベンラファキシ	150	-	-	-			
7	12541A, NCT008112 52 /2010 年	プラセボ	-	-	-	-			
		ボルチオキセチン	5	-4.29 (1.03)	-6.32 - - 2.26	<0.001	-3.32 (1.01)	-5.31 - - 1.34	<0.001
		デュロキセチン	60	-6.83 (1.05)	-8.89 - - 4.78	<0.001	-5.48 (1.03)	-7.50 - - 3.46	<0.001
8	305, NCT007357 09/ 2009 年	プラセボ	-	-	-	-			
		ボルチオキセチン	5	-4.18 (1.00)	-6.14 - - 2.22	<0.001	-4.12 (1.04)	-6.17 - - 2.08	-
			10	-4.75 (1.01)	-6.74 - - 2.76	<0.001	-4.93 (1.05)	-6.99 - - 2.86	<0.001
9	316, NCT011632 66 / 2012 年	プラセボ	-	-	-	-			
		ボルチオキセチン	10	-2.19 (1.15)	-4.45 - 0.08	0.058			
			20	-3.64 (1.16)	-5.92 - - 1.35	0.002			

10	303, NCT006729 58 /2008 年	プラセボ	-	-	-	-			
		ボルチオキセチ ン	5	-0.32 (0.95)	-2.19 – 1.55	0.74	-0.74 (0.89)	-2.48 – 1.01	0.41
11	317, NCT011795 16/2012 年	プラセボ	-	-	-	-			
		ボルチオキセチ ン	10	-0.79 (1.49)	-3.71 – 2.14	0.60			
			15	-0.49 (1.50)	-3.44 – 2.46	0.75			

表 2-5 安全性に関するアウトカム ①重篤な有害事象の発現頻度(Any serious TEAE : treatment-emergent adverse event) ②中止に至った有害事象の発現頻度(Any TEAE: treatment-emergent adverse event, leading to discontinuation)

ID	試験名/実施年	薬剤名	処方量 (mg)	サンプル サイズ	①重篤な有害事象の発現 頻度(Any serious TEAE : treatment- emergent adverse event) n(%)	②中止に至った有害事象の 発現頻度(Any TEAE: treatment-emergent adverse event, leading to discontinuation) n (%)
1	11492A, NCT00839423 /2007 年	プラセボ	-	105	0	4(4)
		ボルチオキセチン	5	108	0	3(3)
			10	100	2(2)	7(7)
		ベンラファキシン	225	113	1(1)	16(14)
2	11984A, NCT00635219 /2009 年	プラセボ	-	148	3(2)	12(8)
		ボルチオキセチン	2.5	155	1(0.7)	10(6)
			5	157	3(2)	18(11)
			10	151	2(1)	15(10)
		デュロキセチン	60	155	2(1)	19(13)
3	13267A, NCT01140906/2011 年	プラセボ	-	158	0	7(4)
		ボルチオキセチン	15	151	0	10(7)
			20	151	2(1)	17(11)
		デュロキセチン	60	147	3(2)	7(5)
4	304, NCT00672620/ 2008 年	プラセボ	-	151	2(1)	8(5)
		ボルチオキセチン	5	153	3(2)	13(9)
		デュロキセチン	60	150	2(1)	16(11)
5	315, NCT01153009 /2012 年	プラセボ	-	159	0	5(3)
		ボルチオキセチン	15	147	2(1)	14(10)
			20	154	0	14(9)
		デュロキセチン	60	150	0	11(7)
6	NCT01571453, KCT0000432, 13926A/2013 年	ボルチオキセチン	10	211	2(1)	14(7)
		ベンラファキシン	150	226	8(4)	32(14)

7	12541A, NCT00811252 /2010 年	プラセボ	-	145	4(3)	6(4)
		ボルチオキセチン	5	156	1(1)	10(6)
		デュロキセチン	60	151	1(1)	15(10)
8	305, NCT00735709/ 2009 年	プラセボ	-	140	2(1)	2(1)
		ボルチオキセチン	5	140	1(1)	1(1)
			10	139	2(1)	5(4)
9	316, NCT01163266 / 2012 年	プラセボ	-	157	0	2(1)
		ボルチオキセチン	10	155	2(1)	9(6)
			20	150	0	7(5)
10	303, NCT00672958 /2008 年	プラセボ	-	298	4(1)	9(3)
		ボルチオキセチン	5	299	7(2)	9(3)
11	317, NCT01179516/2012 年	プラセボ	-	160	1(1)	6(4)
		ボルチオキセチン	10	154	1(1)	8(5)
			15	151	0	12(8)

表 2-6 既報システマティックレビューに組み込まれた最新の臨床試験以降に公表された臨床試験の概要

試験名、 書籍情報	CCT002(26) Nishimura et al (2018) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01255787	CCT 003(27) Inoue et al (2018) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01395147	CCT 004(28) Inoue et al (2020) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02389816
	トリンテリックス錠 10mg、同錠 20mg 審査報告書(29) 医薬品 インタビューフォーム(30)		
実施期間	2010 年 11 月-2012 年 4 月	2011 年 5 月-2012 年 12 月	2015 年 4 月-2018 年 3 月
研究デザイン	ランダム化比較試験	ランダム化比較試験	ランダム化比較試験
サンプルサイズ	593 例(プラセボ群:151 例、ボルチオキセチン 5mg 群:144 例、ボルチオキセチン 10mg 群:148 例、ボルチオキセチン 20mg 群:150 例)	366 例(プラセボ群:124 例、ボルチオキセチン 5mg 群:119 例、ボルチオキセチン 10mg 群:123 例)	493 例(プラセボ群 164 例、ボルチオキセチン 10mg 群 165 例、ボルチオキセチン 20mg 群 164 例)
適格基準	- DSM-IV-TR に基づく主診断が大うつ病性障害 - 年齢が 20 歳以上 64 歳以下 - 現在の大うつ病エピソードがスクリーニング時に 3 ヶ月以上継続 - MADRS 合計スコアが 26 以上でかつ臨床全般印象－重症度(CGI-S)スコアが 4 以上	- DSM-IV-TR に基づく主診断が大うつ病性障害 - 年齢が 20 歳以上 75 歳以下 - 現在の大うつ病エピソードが前観察期間開始時に 3 ヶ月以上継続 - MADRS 合計スコアが 26 以上、かつ臨床全般印象－重症度(CGI-S)スコアが 4 以上	- DSM-IV-TR に基づく主診断が反復性の大うつ病性障害 20 歳以上 75 歳以下 - 現在の大うつ病エピソードの持続期間が 3 ヶ月以上、12 ヶ月以下 - MADRS 合計スコアが 26 以上、HAM-D17 合計スコアが 18 以上、かつ CGI-S スコアが 4 以上
除外基準	- 大うつ病性障害以外の精神疾患を合併(ただし、DSM-IV-TR により定義される不安障害の診断基準を満たしていない限り、不安症状を併発する者でも適格) - DSM-IV-TR により定義される躁病又は軽躁病エピソード、統合失調症及び他の精神病性障害(精神病性の特徴を伴う大うつ病、精神遅滞、器質性精神障害、	- DSM-IV-TR により定義される大うつ病性障害以外の精神疾患を合併している - DSM-IV-TR により定義される躁病又は軽躁病エピソード、統合失調症及び他の精神病性障害(精神病性の特徴を伴う大うつ病、精神遅滞、器質性精神障害、又は一般身体疾患を示すことによる精神障害を含む)の合併又は既往を有す	- DSM-IV-TR により定義される大うつ病性障害以外の精神疾患を合併している - DSM-IV-TR により定義される躁病、混合性又は軽躁病エピソード、精神病性の特徴を伴う大うつ病、統合失調症、もしくは他の精神病性障害(物質関連性精神障害又は一般身体疾患による精神障害を含む)の合併又は既往を有する

	又は一般身体疾患を示すことによる精神障害を含む)の合併又は既往を有する ・ 本試験における評価に影響を及ぼす可能性のある DSM-IV-TR の II 軸に該当する障害を有する	る ・ 本試験における評価に影響を及ぼす可能性のある DSM-IV-TR の II 軸に該当する障害を有する	・ 現在又は過去のうつ病エピソードに対し、2 種類以上の抗うつ薬を十分量かつそれぞれ 6 週間以上投与しても治療効果が得られなかった ・ 現在のうつ病エピソードに対し、薬物治療の増強療法(リチウム、トリヨードサイロニン/サイロキシン、ラモトリギン、バルプロ酸、カルバマゼピン又は非定型抗精神病薬の追加、もしくは抗うつ薬の併用等)を実施した ・ 前観察期間開始前 6 ヶ月以内に電気けいれん療法、迷走神経刺激療法又は経頭蓋反復磁気刺激を受けた ・ 同意取得時に認知行動療法又は心理療法を受けている、もしくは試験期間中に治療を開始する予定がある
投 与 方 法	ボルチオキセチン 5、10、20mg、プラセボのいずれかを 1 日 1 回 1 錠、8 週間投与	ボルチオキセチン 5、10mg 又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回 1 錠 8 週間投与 観察期①: プラセボを 1 日 1 回 1 錠 2 週間投与 観察期②: 2 週間のフォローアップ	プラセボリードイン期: プラセボを 1 週間 1 日 1 回 1 錠投与 治療期: ボルチオキセチン 10mg、20mg、プラセボのいずれかを 1 日 1 回 1 錠、8 週間投与 ・ プラセボリードイン期において MADRS 合計スコアが 25%以上改善又は悪化した患者を治療期の無作為化対象から除外
有 効 性 に 関 す る アウ トカム	主要評価項目: 投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目: 投与 8 週時点における MADRS 反応率及び寛解率	主要評価項目: 投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目: 投与 8 週時点における MADRS 反応率及び MADRS 寛解率・ハミルトンうつ病評価スケール 17 項目版(HAM-D17)合計スコアのベースラインからの変化量	主要評価項目: 投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目: 投与 8 週時点における MADRS 反応率及び寛解率・HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量
安全性	・ 有害事象、臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査)、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重及び診察	・ 有害事象、臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査)、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重及び診察	・ 有害事象、臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査)、バイタルサイン、12 誘導心電図及び体重

	・ 自殺念慮又は自殺行動[コロンビア自殺評価スケール(C-SSRS)を用いた評価]	・ 自殺念慮又は自殺行動[コロンビア自殺評価スケール(C-SSRS)を用いた評価]	・ 自殺念慮又は自殺行動(C-SSRS を用いた評価)
結果(有効性)	・ 投与 8 週時点の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群では-13.99、ボルチオキセチン 5mg 群では-14.61、10mg 群では-15.68 及び 20mg 群では-15.82 ・ ボルチオキセチン 5、10 及び 20mg 群とプラセボ群の群間差(ボルチオキセチンの各投与群－プラセボ群)の点推定値は、それぞれ-0.61、-1.69 及び-1.82 ・ いずれの群でも統計学的な有意差なし	・ 投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、ANCOVAを用いて解析した結果、プラセボ群では-13.81、ボルチオキセチン 5mg 群では-15.84 及び 10mg 群では-14.85 ・ ボルチオキセチン 5 及び 10mg 群とプラセボ群の投与群間差の点推定値は、それぞれ-2.03 及び-1.04 ・ いずれの群でも統計学的な有意差なし	・ 投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群-12.37、ボルチオキセチン 10mg 群 -15.03($p=0.0080$)、20mg 群-15.45($p=0.0023$) ・ 解析には MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を従属変数、評価時点、投与群、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの MADRS 合計スコアと評価時点の交互作用を固定効果とした経時測定データに対する混合効果モデルを使用
結果(安全性)	・ 副作用の発現頻度は、プラセボ群では 40.4%(61/151 例)、ボルチオキセチン 5mg 群では 47.2%(68/144 例)、10mg 群では 48.6%(72/148 例)及び 20mg 群では 56.7%(85/150 例) ・ ボルチオキセチン 5、10 又は 20mg 群で 5%以上の頻度で発現した副作用は、悪心、口内乾燥、頭痛及び浮動性めまいであった。重篤な副作用は、ボルチオキセチン 20mg 群でみられた自殺企図及び自殺念慮の 1 例並びに稽留流産の 1 例の計 2 例 ・ 中止に至った副作用の発現頻度は、プラセボ群では 2.0%(3/151 例)、ボルチオキセチン 5mg 群では 1.4%(2/144 例)、10mg 群では 5.4%(8/148 例)及び 20mg 群では 4.0%(6/150 例)	・ 副作用の発現頻度は、プラセボ群では 33.1%(41/124 例)、ボルチオキセチン 5mg 群では 41.2%(49/119 例)及び 10mg 群では 57.4%(70/122 例)であった。5 又は 10mg 群で 5%以上の頻度で発現した副作用は、悪心、下痢、傾眠及び頭痛 ・ 高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 0.8%(1/124 例)、ボルチオキセチン 5mg 群では 0.8%(1/119 例)及び 10mg 群では 0% ・ 重篤な副作用は、ボルチオキセチン 10mg 群の 1 例で発現した自殺行為 ・ 中止に至った副作用の発現頻度は、プラセボ群では 2.4%(3/124 例)、ボルチオキセチン 5mg 群では 0.8%(1/119 例)及び 10mg 群では 2.5%(3/122 例)	・ 主な副作用(発現頻度が 5%以上の副作用)は、プラセボ群、ボルチオキセチン 10mg 群、20mg 群でそれぞれ悪心が 1 例(0.6%)、20 例(12.1%)、25 例(15.3%)、嘔吐が 0 例(0%)、9 例(5.5%)、4 例(2.5%)、傾眠が 6 例(3.7%)、7 例(4.2%)、11 例(6.7%) ・ 投与中止に至った副作用は、プラセボ群で頭痛、アカシジア、睡眠発作が各 1 例、ボルチオキセチン 10mg 群で嘔吐が 3 例、頭痛、不眠症が各 1 例、ボルチオキセチン 20mg 群で嘔吐が 3 例、腹部不快感、悪心が各 1 例 ・ 死亡例を含む重篤な副作用は、ボルチオキセチン 20mg 群の脳出血 1 例(死亡) ・ 有害事象の発現頻度は、1～7 日ではプラセボ群、ボルチオキセチン 10mg 及び 20mg 群でそれぞれ 13.0%、24.8%、26.4%

2.1.7.1 臨床試験の結果のまとめ

表 2-3～2-6 で示された通り、Cipriani ら(2018)の研究に含まれるボルチオキセチンを評価した臨床試験の患者背景の分布(年齢、治療歴、ベースラインでの重症度、反復性大うつ病性障害を対象としているか否か等)は試験によって異なる。11 試験のうち 7 試験は実薬対照試験であり、残りはプラセボ対照であった。4 試験では主要アウトカムである、うつ状態の改善において統計的な有意差が認められた。一方で 5 試験においては有意差が認められず、残りの 2 試験においては、最大投与量群のみ有意差が認められた。

日本国内の第Ⅲ相臨床試験はこれまで 3 度実施されており、このうち、MDD の患者を対象とした CCT002、CCT003 の試験では、うつ状態の改善においてプラセボ群と比較した統計的な有意差が認められなかった。CCT004 試験では、うつ病エピソードを何度も繰り返す「反復性大うつ病性障害」を対象集団とし、リードイン期において MADRS 合計スコアが 25%以上改善又は悪化した患者を治療期の無作為化の対象から除外した形でボルチオキセチンの評価が実施された。うつ状態を評価する MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ投与群では-12.73 であったのに対して、ボルチオキセチン 10mg 投与群では-15.03、同 20mg 投与群では-15.45 となり、統計的な有意差が認められた。

海外・国内臨床試験のいずれにおいても、軽度のうつ病、治療抵抗性の患者、精神疾患を併存する患者、薬物乱用、又は自殺のリスクがある患者については除外されている。また、アウトカムについては、短期の急性期の使用のみの検証となっている。

2.2 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

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の評価にあたり、製造販売業者はシステマティックレビューを実施したが、該当する臨床試験は特定されなかった。このため、製造販売業者は、軽度のうつ病・うつ状態の患者に対するボルチオキセチンの追加的有用性は「なし」あるいは「ありとは判断できない」と報告した。公的分析におけるシステマティックレビューでも類似した結果が確認されていることから、製造販売業者の報告は妥当である。

加えて公的分析では、軽度のうつ病・うつ状態の患者において、ボルチオキセチン以外の新規抗うつ薬のデータを用いた追加的有用性の評価の実施についても検討した。この点に関する公的分析からの照会に対して、製造販売業者は補足資料に示すシステマティックレビューを追加で実施し、その結果をもって軽度のうつ病・うつ状態の患者を対象としたボルチオキセチンを含む新規抗うつ薬全体に関する適格な臨床試験が認められなかった旨を回答した(2020 年 11 月 10 日付)。以上より、ボルチオキセチン以外の新規抗うつ薬のデータを用いた追加的有用性の評価も実施困難であると考えられた。

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して製造販売業者は、Cipriani ら(2018)の研究結果を日本で承認されている新規抗うつ薬(SSRI、SNRI、NaSSA)の 8 剤に限定し、さらに、Cipriani らの検索対象期間以降の文献について、追加的システマティックレビューを実施し、該当試験のデータを再統合する形で NMA を実施した。NMA の結果より、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の間で効果に明らかな違いは認められなかった。追加的有用性の評価に際して実施したシステマティックレビューの結果、Cipriani ら(2018)の研究が該当論文として特定された点において、製造販売業者と公的分析の結果は一致し、追加的有用性を検討するために必要な文献がおおむね含まれていることが確認された。一方、システマティックレビューの下記の 2 点において、製造販売業者と公的分析との乖離を認めた。

<アウトカムについて>

製造販売業者は、うつ状態改善(寛解割合、反応割合)、安全性(投与中止割合)のアウトカム指標のうち、いずれかの報告がある場合は組み込み対象としている。この場合、主要評価項目が認知機能の改善や性機能の改善であった試験も含まれる。本薬剤の適応となる疾患は、うつ病・うつ状態の患者であるため、公的分析では主要評価項目がうつ状態の改善を測定しているものをアウトカムとして採用した。

<Cipriani ら(2018)の NMA のアップデートによる間接比較について>

製造販売業者が実施した Cipriani ら(2018)の NMA のアップデートによる追加的有用性の評価は、以下の理由により、一定の妥当性を有する。

- Cipriani ら(2018)の研究は、成人の急性期大うつ病患者に処方されている 21 種類の抗うつ薬の有効性と安全性の比較を目的として実施されている点で、本分析のリサーチクエスチョンを狭めるものではない。
- NMA に最終的に組み込まれた試験数は 522 件にのぼり、比較対照を新規抗うつ薬群とした場合、最も網羅的な研究であり、本公的分析のリサーチクエスチョンに対する一定のエビデンスを提供する。
- システマティックレビューでは、コクランセントラル、CINAHL、Embase、LILACS、MEDLINE、MEDLINE In-Process、PsycINFO、各国の規制当局のウェブサイト、国際的な臨床試験登録など、より広いデータベースを対象に 2016 年 1 月 8 日までに登録されていた研究を対象としている。主要評価項目は、有効性と安全性として、ランダム効果モデルを用いたペアワイズ比較とネットワークメタアナリシスを行っており、統合されたデータも公開されていることから、対象薬剤のデータを抽出し再解析の実施も可能であり研究に使用されたデータの透明性は一定程度、担保されている。

一方で、以下の理由において、NMA の間接比較のデータを、ボルチオキセチンの追加的有用性の評価に使用することについての懸念が存在する。

- 網羅的な研究である特性上、各臨床試験の患者の組み入れ基準等が異なり、臨床試験の

異質性が統合された結果にバイアスを与えている可能性を否定できない。

- 522 件の試験のうち、46 件(9%)はバイアスリスクが高く、380 件(73%)は中等度で、96 件(18%)は低いと判断されたことから、エビデンス全体の確実性は、中等度から非常に低いと結論付けられている。
- 臨床試験の期間内における短期的な有効性・安全性のデータでの検証となっているため、長期的な有効性・安全性のエビデンスは十分に示されていない。
- 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 6-8 週であることから、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ている。一方で、寛解率と離脱率は時間に依存する可能性が高いため、試験間の結果評価の時間がばらついている点について、結果に影響を与える可能性がある。

2.3 公的分析の追加的有用性の評価

本公的分析では、分析の対象集団は、表 0-1 に示す通り(a)軽度のうつ病・うつ状態の患者、及び、(b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者の二つである。比較対照技術は、(a)軽度のうつ病・うつ状態の患者については、経過観察、また、(b)中等度以上のうつ病・うつ状態の患者については、新規抗うつ薬と設定された。

公的分析は、製造販売業者の報告書、公的分析のシステマティックレビュー、必要に応じて実施した追加的な文献レビュー等に基づいて、(a)(b)の集団におけるボルチオキセチンの追加的有用性の評価を行った。その結果を、表 2-7、表 2-8 に要約する。

表 2-7 追加的有用性の評価(分析対象集団 a)

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	うつ状態の改善
追加的有用性の有無	☐ 追加的有用性あり ☐ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 ☒ 臨床試験などのデータが存在しないため評価できず、分析不能
判断の根拠となったデータ	☐ RCT のメタアナリシス ☐ 単一の RCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCT の間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☒ 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ボルチオキセチンに関する臨床試験等は 0 件であり、その他の新規抗うつ薬も同様であったため。
------------------	--

表 2-8 追加的有用性の評価(分析対象集団 b)

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	うつ状態の改善
追加的有用性の有無	☐ 追加的有用性あり ☒ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 ☐ 臨床試験などのデータが存在しないため評価できず、分析不能
判断の根拠となったデータ	☒ RCT のメタアナリシス(複数の RCT の統合解析) ☐ 単一の RCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCT の間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	直接・間接比較試験の結果を考慮すると、ボルチオキセチンと他の新規抗うつ薬の間で治療効果に差があるとは言えない。

3. 費用対効果の評価

3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

製造販売業者は、追加的有用性の評価結果をふまえ、分析対象集団(a):軽度のうつ病・うつ状態の患者を対象とした分析を実施していない。公的分析もシステマティックレビュー及び追加的有用性の評価結果から、当該集団は分析不能と判断した。したがって本章では、分析対象集団(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に対する評価結果を示す。

3.1.1 費用最小化分析の概要

製造販売業者は、ボルチオキセチンがその他の新規抗うつ薬に対して、追加的有用性をもたないことを前提に費用最小化分析を実施した。費用最小化分析では、うつ病・うつ状態の急性期、維持期、回復期の病態を表現する決定樹モデルとマルコフモデルから構成されるモデルが用いられた(図 3-1,図 3-2)。分析対象集団は、中等度以上のうつ病・うつ状態の患者で、一次治療を受けるもの(■%)と二次治療を受けるもの(■%)の 2 つが想定された。分析期間は 1 年とし、一次治療集団と二次治療集団における分析対象技術及び比較対照技術の薬剤費、治療切り替え後の薬剤費、受診費用が推計され、それぞれの分析結果が加重平均された。

分析に用いたモデルにおける主な仮定は以下の通りであった。

- 基本分析において、比較対照技術の薬剤費はミルナシプランの 1 日薬価を用いる。
- 感度分析において、ミルナシプランを除くその他の新規抗うつ薬(ベンラファキシン、エスシタロプラム、デュロキセチン)の 1 日薬価を用いる。
- 投与量の漸増は考慮しない。
- 薬剤費の設定においては平均処方量を考慮する。
- 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。
- 一次治療集団と二次治療集団の違いは、マルコフモデルにおける治療切り替え後の寛解割合と寛解後再燃割合のみであり、その他の設定は同一とする。
- 分析対象技術群と比較対照技術群の違いは、当該薬剤の費用のみであり、その他の設定は同一とする。

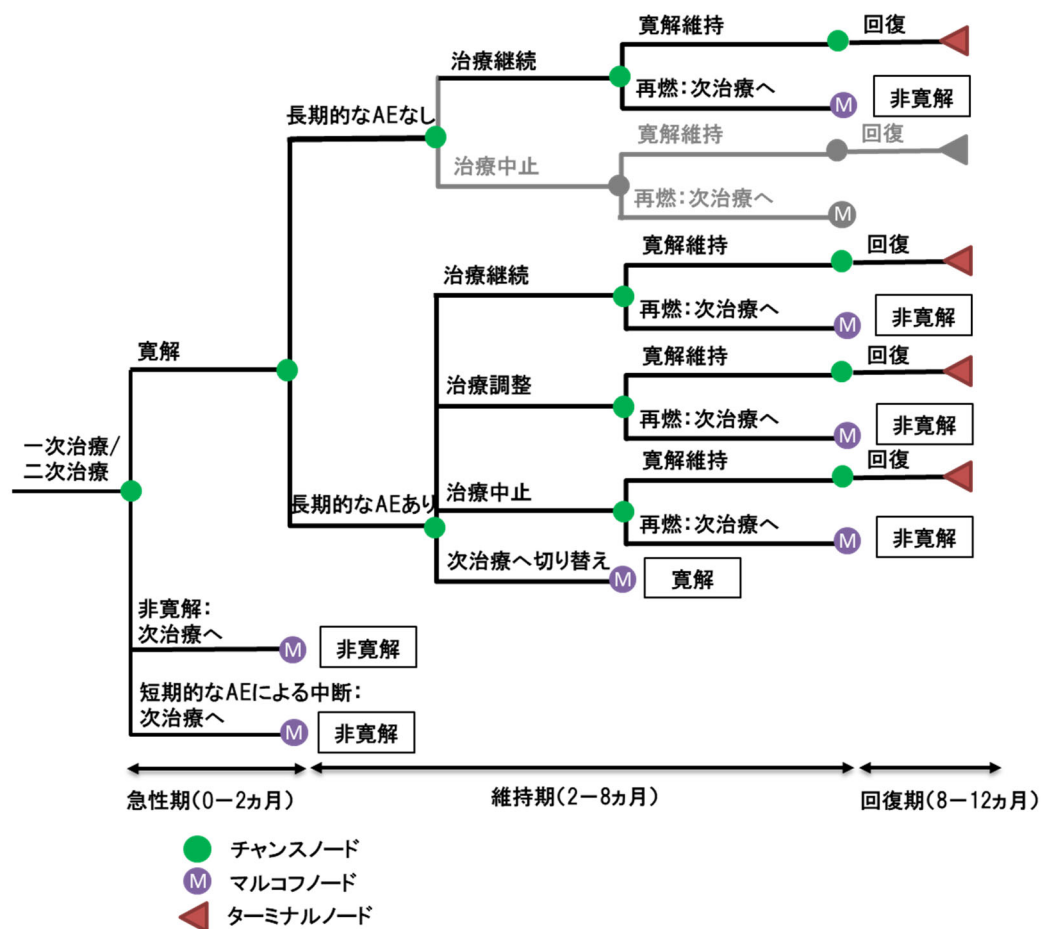


図 3-1 次治療への切り替えまでの推移に関するモデル(決定樹モデル)[(31)]

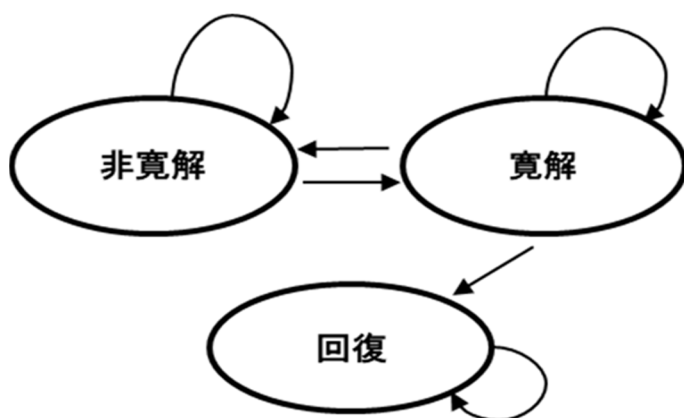


図 3-2 次治療への切り替え後の推移に関するモデル(マルコフモデル: 2 ヶ月サイクル)[(31)]

製造販売業者による基本分析の結果は、表 3-1、表 3-2 の通り要約され、ボルチオキセチンは比較対照技術に対して 16,053 円の費用増加であった。

表 3-1 基本分析の結果(ミルナシプランとの比較)

	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	—

表 3-2 費用の内訳の詳細

	分析対象技術	比較対照技術
ボルチオキセチンの薬剤費(円)	■	■
ミルナシプランの薬剤費(円)	■	■
治療切り替え後の薬剤費(円)	■	■
受診(状態)費用(円)	■	■

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た感度分析は、表 3-3~3-8 に示される。

表 3-3 製造販売業者による感度分析の結果(ベンラファキシンとの比較)

	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	—

表 3-4 費用の内訳の詳細

	分析対象技術	比較対照技術
ボルチオキセチンの薬剤費(円)	■	■
ベンラファキシンの薬剤費(円)	■	■
治療切り替え後の薬剤費(円)	■	■
受診(状態)費用(円)	■	■

表 3-5 製造販売業者による感度分析の結果(エスシタロプラムとの比較)

	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	—

表 3-6 費用の内訳の詳細

	分析対象技術	比較対照技術
ボルチオキセチンの薬剤費(円)	■	■
エスシタロプラムの薬剤費(円)	■	■
治療切り替え後の薬剤費(円)	■	■
受診(状態)費用(円)	■	■

表 3-7 製造販売業者による感度分析の結果(デュロキセチンとの比較)

	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	—

表 3-8 費用の内訳の詳細

	分析対象技術	比較対照技術
ボルチオキセチンの薬剤費(円)	■	■
デュロキセチンの薬剤費(円)	■	■
治療切り替え後の薬剤費(円)	■	■
受診(状態)費用(円)	■	■

3.1.2 費用最小化分析に対する見解

ボルチオキセチンに関する検討の結果、いずれのアウトカム指標においても、追加的有用性が示されているとは言えない。したがって、ボルチオキセチンとその他の新規抗うつ薬の治療効果に差がないことを前提とした費用最小化分析を行うことが妥当である。

製造販売業者は、ボルチオキセチンの費用最小化分析において、うつ病・うつ状態の病態を表現する決定樹モデル及びマルコフモデルを用い、1 年間の医療費を推計し、対照技術との比較を行った。諸外国の医療技術評価機関におけるボルチオキセチンの評価において、同様のモデル構造を用いた費用効果分析の事例が確認されているが、本モデルを費用最小化分析に利用した事例は確認されていない(1)(2)(5)。今回、製造販売業者から提出された費用最小化分析の方法について、以下の点に留意する必要がある。

- 本分析では、ボルチオキセチンと比較対照技術との間で、当該薬剤以外の医療資源消費は同じであるため、当該薬剤費の推計が主要な論点となる。
- モデル内で当該薬剤費は、1 日薬剤費に治療期間を乗じる形で推計されたが、治療期間(によって得られる薬剤費の差分)は決定樹モデルの構造や確率パラメータ、各シナリオにおけ

る治療期間の設定に依存する(図 3-3)。

- 一方で、治療期間はボルチオキセチンとその他の新規抗うつ薬との間で同じであることから、費用最小化分析は 1 日薬剤費の比較で十分である。

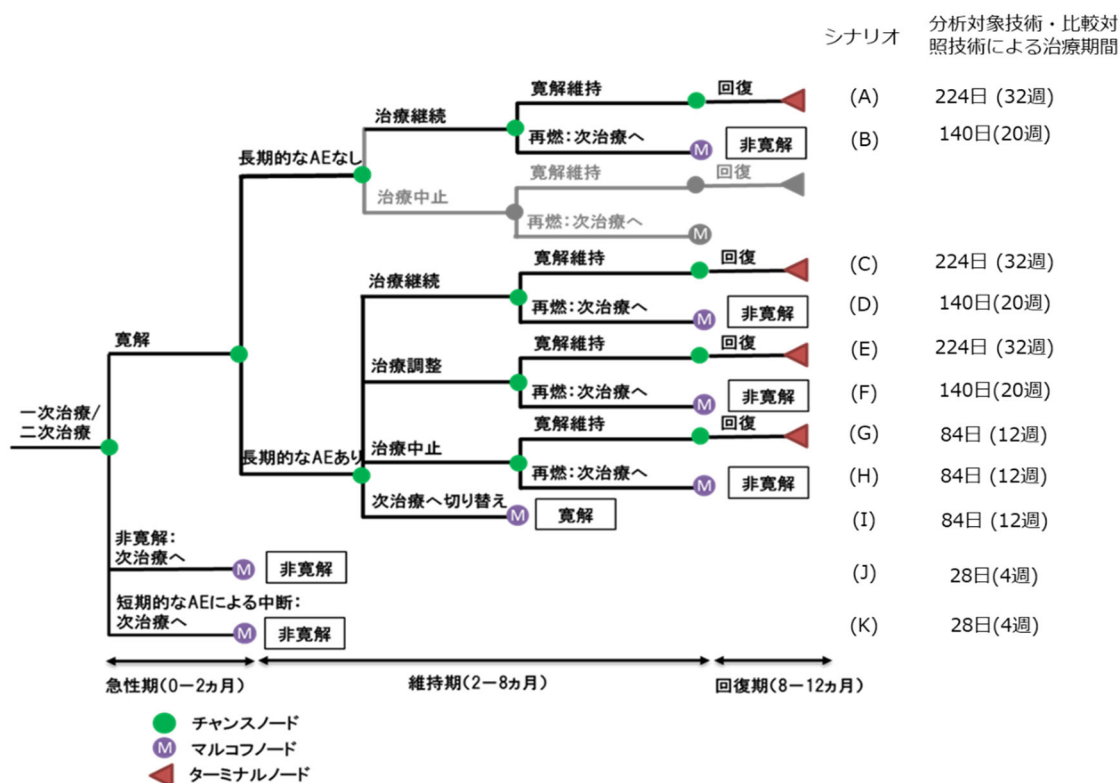


図 3-3 決定樹モデルの構造と各シナリオの治療期間

※シナリオ名と治療期間は公的分析実施機関が追記した

<確率パラメータの設定に対する見解>

製造販売業者は基本分析においてミルナシプランを比較対照技術とし、決定樹モデルの確率パラメータ(寛解割合と AE による投与中止割合)を NMA に組み入れたボルチオキセチンとミルナシプランの研究における報告値を統合して推定した。これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 異なる比較対照技術を用いるとボルチオキセチンの寛解割合と AE による投与中止割合が変化するため、基本分析と感度分析の結果の解釈が困難である。
- ボルチオキセチンの評価において、その他の新規抗うつ薬に対するボルチオキセチンの追加的有用性が示されていない。このことから、寛解割合と AE による投与中止割合は NMA に組み入れたすべての臨床研究における報告値を統合して推定することが妥当である。
- 一方、各臨床研究における寛解割合と AE による投与中止割合の評価時点は 6~8 週であり、必ずしも統一されていないことから、モデルを用いた投与期間の推計には不確実性がある。

<治療期間の設定に対する見解>

製造販売業者は、急性期(2 か月間)に寛解した患者において、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仮定した(図 3-3)。また、その他のシナリオにおいても分析対象技術と比較対照技術による治療期間に一定の仮定を置いた分析を行った(図 3-3)。これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 製造販売業者の報告によると『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。(p16)』(31) とあり、治療期間が過少に設定されている可能性がある。
- 製造販売業者のモデルに基づく治療期間の平均値は 89.2 日であるが、実臨床におけるボルチオキセチンの治療期間のデータはこれまでに確認されておらず、治療期間の設定に不確実性がある(図 3-4)。

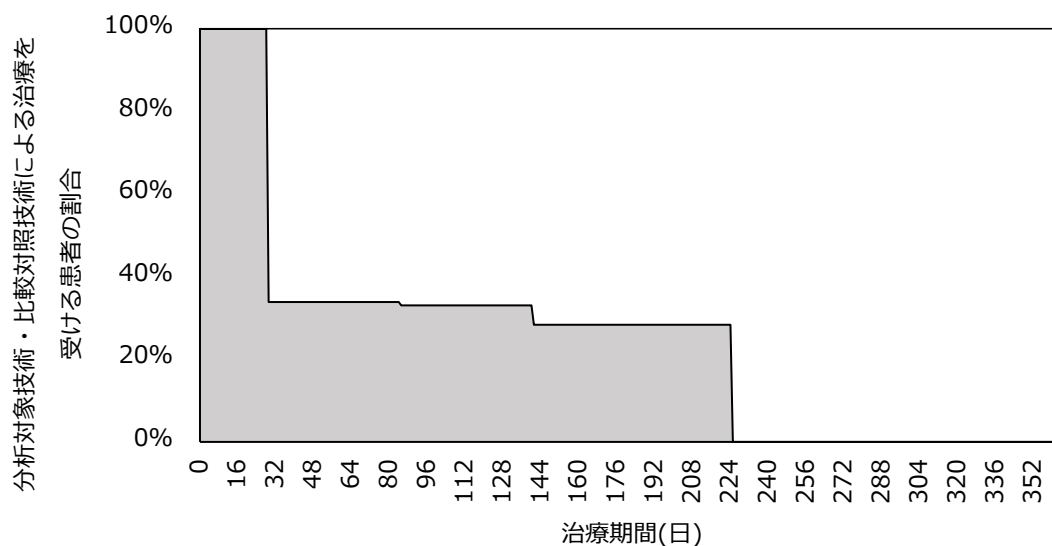


図 3-4 製造販売業者のモデルにおける治療期間の分布
(平均治療期間=89.2 日)

3.2 実施が必要な再分析の概要

製造販売業者による費用対効果評価のレビュー及び公的分析による追加的有用性評価の結果を受けて、下記の通り費用対効果評価の再分析を実施する必要がある。

<基本分析>

- その他の新規抗うつ薬と比較したボルチオキセチンの追加的有用性が示されているとは言えないことから、治療法間で効果が同等と仮定した費用最小化分析を実施する。
- 比較対照技術であるその他の新規抗うつ薬は、薬剤間で治療効果に優劣が示されていないことから、最安価であるミルナシプランの薬価を用いた費用推計を行う。
- ボルチオキセチンと比較対照技術との間で、治療期間や当該薬剤以外の医療資源消費に差があることが示されていないため、1日薬価の比較を行う。

<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た感度分析を行う。

3.3 再分析の方法

3.3.1 再分析で用いた手法の詳細

<具体的な再分析の内容>

- ボルチオキセチンとその他の新規抗うつ薬の汎用規格の 1mg あたりの薬価と平均処方量 (mg)から 1 日薬価を推計する。
- ボルチオキセチンとその他の新規抗うつ薬の平均処方量(mg)は、匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベースのレセプトデータの集計値を用いる。その集計方法及び結果は以下に示す通りである。

[匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベースを用いた平均処方量の集計方法及び結果]

- 対象集団

分析対象期間(診療年月 2019/04/01～2020/03/31)の医科レセプト、DPC 入院レセプトにおいてうつ病・うつ状態に該当する ICD-10 コード(F32:うつ病エピソード、F33:反復性うつ病性障害)が付与されている患者を抽出した。除外基準として上記傷病名に疑いフラグが記録されているもの、及び分析対象期間に記録された最初の診断年月において年齢区分が 20 歳未満であるものとした。上記患者に記録されている医科入院外及び調剤のレセプトに含まれる処方箋中に別表 S-3 に示す抗うつ薬が含まれる場合を集計対象とした。なお、1 処方箋中に抗うつ薬の異なる一般名のカテゴリーが 2 種類以上含まれる場合は除外した。

- 一日平均処方量の算出

分析対象期間において一般名別に処方箋 1 枚に含まれる薬剤の数をカウントした。処方箋 1 枚とは、同一患者の同一レセプトでかつ同一実施年月日である場合とした。一日平均処方量は、同一処方箋内における同一一般名別に、薬剤使用量へ 1 錠あたりの成分量をかけた値を合計し、一般名あたりの平均値を求めることで算出した。

- 結果

対象集団は 2,432,892 名であり男性が 38.8%、平均年齢が 55.8 歳であった。一日平均処方量の結果については表 3-9 に示した。

表 3-9 対象医薬品の一日平均処方量

医薬品 カテゴリ	一般名	添付文書上 の開始用量 (mg)	添付文書 上の最大 用量 (mg)	処方箋数	%	一日処方 量 平均値 (mg)	一日処方 量 標準偏差 (mg)
				18,873,484	-		
SSRI	フルボキサミン	50	150	1,514,316	8.0%	75.2	59.8
	パロキセチン	10~20(錠) 12.5(CR 錠)	40(錠) 50(CR 錠)	3,268,647	17.3%	19.1	14.8
	セルトラリン	25	100	3,076,447	16.3%	49.8	32.8
	エスシタロプラム	10	20	3,158,921	16.7%	11.9	6.6
SNRI	ミルナシبران	25	100	447,274	2.4%	50.1	38.0
	デュロキセチン	20	60	3,752,168	19.9%	35.1	18.7
	ベンラファキシン	37.5	225	862,909	4.6%	115.3	67.9
NaSSA	ミルタザピン	15	45	2,738,212	14.5%	20.3	22.0
その他	ボルチオキセチン	10	20	54,590	0.3%	13.5	7.3

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

再分析における基本分析の結果を、表 4-1 に示す。1 日薬価を比較した結果、ボルチオキセチンはミルナシبرانと比較して費用が 186.23 円だけ高かった。

表 4-1 ミルナシبرانと比較した費用最小化分析

	規格単位 薬価(円)*	平均処方量(mg)	1 日薬価(円)	増分費用(円)
ボルチオキセチン	<u>10mg 168.90</u> 20mg 253.40	13.5	228.02	-
ミルナシبران	12.5mg 14.30 15mg 17.30 25mg 24.70 <u>50mg 41.70</u>	50.1	41.78	186.23

* 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

4.2 再分析におけるシナリオ分析の結果

ミルナシبرانを除くその他の新規抗うつ薬の薬価を考慮した感度分析の結果を、表 4-2 に示す。

表 4-2 費用最小化分析のシナリオ分析の結果

	規格単位 薬価(円)*	平均処方量(mg)	1 日薬価(円)	増分費用(円)
ボルチオキセチン	<u>10mg 168.90</u> 20mg 253.40	13.5	228.02	-
SSRI				
フルボキサミン	25mg 28.70 <u>50mg 48.50</u> 75mg 65.40	75.2	72.94	155.07
パロキセチン	5mg(錠) 42.60 <u>10mg(錠) 75.80</u> 20mg(錠) 131.70	19.1	115.21	112.80

	6.25mg(CR錠) 43.70 <u>12.5mg(CR錠)</u> <u>75.40</u> 25mg(CR錠) 130.60			
セルトラリン	<u>25mg(錠/OD錠)</u> <u>79.00</u> 50mg(錠/OD錠) 135.70 100mg(錠/OD錠) 233.80	49.8	157.37	70.65
エシタロプラム	<u>10mg 193.50</u> 20mg 293.90	11.9	230.27	-2.25
SNRI				
デュロキセチン	<u>20mg 145.20</u> 30mg 196.60	35.1	254.83	-26.81
ベンラファキシン	37.5mg 141.40 <u>75mg 237.10</u>	115.3	364.50	-136.49
NaSSA				
ミルタザピン	<u>15mg 118.30</u> 30mg 196.20	20.3	160.10	67.92

* 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

4.3 分析結果の解釈

ボルチオキセチンの費用対効果評価に関するレビュー及び再分析の結果の解釈を、表 4-3, 4-4 の通り要約する。

表 4-3 分析対象集団(a)の分析結果の解釈

分析対象集団	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	☒ 通常の品目 ☐ 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	☐ 費用削減あるいはドミナント ☐ 500 万円以下(750 万円以下) ☐ 500 万円超(750 万円超)かつ 750 万円以下(1125 万円以下) ☐ 750 万円超(1125 万円超)かつ 1000 万円以下(1500 万円以下) ☐ 1000 万円超(1500 万円超) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い ☒ 臨床試験などのデータが存在しないため評価できず、分析不能
そのように判断した理由	ボルチオキセチン以外の新規抗うつ薬を含め臨床データが存在しないと考えられたため、分析不能と判断した。

表 4-4 分析対象集団(b)の分析結果の解釈

分析対象集団	中等度以上のうつ病・うつ状態の患者
比較対照技術	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)
ICER の基準値	☒ 通常の品目 ☐ 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	☐ 費用削減あるいはドミナント ☐ 500 万円以下(750 万円以下) ☐ 500 万円超(750 万円超)かつ 750 万円以下(1125 万円以下) ☐ 750 万円超(1125 万円超)かつ 1000 万円以下(1500 万円以下) ☐ 1000 万円超(1500 万円超) ☒ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い ☐ 臨床試験などのデータが存在しないため評価できず、分析不能

そのように判断した理由	費用最小化分析による再分析の結果、ボルチオキセチンはミルナシプランと比較して 1 日あたりで費用が 186.23 円だけ増加することが示されている。
-------------	--

4.4 価格調整率の重み

製造販売業者は、各分析対象集団の割合を、MDD の機能的アウトカムに関する前向き観察研究(PERFORM-J)に基づき報告している。PERFORM-J では、518 名の患者の重症度を MADRS に基づき評価しており、軽度が 109 名、中等度が 312 名、重度が 95 名、該当なしが 2 名であったことから、該当なしの 2 名を除いた 516 名に占める割合として、軽度の集団を 21.1%(109/516)、中等度以上の集団を 78.9%([312+95]/516)としている。公的分析では、以上の製造販売業者の見解に妥当性があると判断し、各分析対象集団の患者割合として、軽度に 21.1%、中等度以上に 78.9%を用いることは適切であると考えた。

5. 参考文献

1. NICE. Vortioxetine for treating major depressive episodes 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta367>.
2. SMC. vortioxetine 5mg, 10mg, 20mg film-coated tablet (Brintellix®) 2016
Available from:
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2492/vortioxetine_brintellix_final_june_2016_for_website.pdf.
3. HAS. BRINTELLIX (vortioxetine), antidepressant. 2015.
4. IQWiG. [A15-16] Vortioxetine - Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment) 2015. Available from:
<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>.
5. CADTH. vortioxetine hydrobromide 2020. Available from:
<https://www.cadth.ca/vortioxetine-hydrobromide>.
6. PBAC. VORTIOXETINE, tablets, 5 mg, 10 mg, 15 mg and 20 mg, Brintellix®, Lundbeck Australia Pty Ltd 2014. Available from:
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/vortioxetine-psd-07-2014>.
7. 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. 2016.
8. Montgomery S, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change: Acad. Department of Psychiatry, Guy's Hospital; 1977.
9. McDowell I. Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires: Oxford University Press, USA; 2006.
10. 小島 原典子 中健 森敏, 山口 直人, 吉田 雅博. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017. 2017.
11. 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. Focus. 2018;16(4):420-9.
12. Wagner G, Schultes M-T, Titscher V, Teufer B, Klerings I, Gartlehner G. Efficacy and safety of levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine compared with other second-generation antidepressants for major depressive disorder in adults: A

- systematic review and network meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2018;228:1-12.
13. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014;17(10):1557-67.
 14. 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.
 15. Wang J, Liu X-F, Feng C, Bao Q, Fu H-R. Efficacy and safety of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder: a randomised double-blind placebo-controlled study. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2019;23(4):245-50.
 16. 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. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012;15(5):589-600.
 17. 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). *European Neuropsychopharmacology*. 2012;22(7):482-91.
 18. Boulenger J-P, 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. *International clinical psychopharmacology*. 2014;29(3):138.
 19. 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. *Current medical research and opinion*. 2013;29(3):217-26.
 20. 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. *Current medical research and opinion*. 2015;31(4):785-94.
 21. 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. *International clinical psychopharmacology*. 2012;27(4):215-23.
22. 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. *The Journal of clinical psychiatry*. 2012;73(7):953-9.
23. 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. *The Journal of clinical psychiatry*. 2015;76(5):575-82.
24. 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. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013;16(2):313-21.
25. 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. *The Journal of clinical psychiatry*. 2015;76(5):583-91.
26. 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 and Clinical Neurosciences*. 2018;72(2):64-72.
27. 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 and clinical neurosciences*. 2018;72(2):103-15.
28. 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 and clinical neurosciences*. 2020;74(2):140-8.
29. PMDA. トリンテリックス錠 10mg、同錠 20mg 審査報告書 2019. Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20191010004/400256000_30100AMX00246_A100_1.pdf.
30. トリンテリックス錠 10mg, 20mg インタビューフォーム(第 2 版). 2019.

31. 武田薬品工業株式会社. ポルチオキセチン(トリンテリックス®)に関する費用対効果評価.
2020 年 8 月 11 日.

6. 補足資料

<製造販売業者が追加で実施したシステマティックレビュー>

製造販売業者は、軽度のうつ病・うつ状態の患者において、経過観察に対するボルチオキセチン及びその他の新規抗うつ薬の追加的有用性を検討するために、システマティックレビューのPICOのうち、Iを新規抗うつ薬全体とした検討を行った。

● リサーチクエスチョン

本検討のリサーチクエスチョンは表 S-1 に示す通りである。

表 S-1 製造販売業者が軽度集団に対し追加で実施したシステマティックレビューのリサーチクエスチョン

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 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
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～2020年12月

¹「うつ病・うつ状態」の患者は、原則として DSM に基づく MDD 患者を示す。

²「経過観察」は、医療機関を受診しているが積極的な治療・介入を行っていない状況を指す。

● 検討方法

本検討は以下の手順で実施された。

- ① 表 S-2 に示す組み入れ基準及び除外基準に基づき採用となった臨床試験等のうち、プラセボを含む臨床試験等を抽出する。なお、ここでは、中等度以上のうつ病・うつ状態の患者を対象としたシステマティックレビューと同様、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(Cipriani ら[2018]の報告を活用したシステムティックレビュー)及び2017年1月以降の文献を対象としたシステムティックレビュー(追加的システムティックレビュー)における結果を活用する。

表 S-2 製造販売業者が軽度集団に対し追加で実施したシステムティックレビューの組み入れ基準及び除外基準

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	- 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	- 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 - ミルナシプラン - 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	- うつ状態改善(寛解割合、反応割合) - 忍容性(投与中止割合)	

- ② ①の各該当試験における組み入れ基準及びベースライン値について、重症度スケール MADRS、HAM-D17、CGI-S 及び QIDS-SR に基づく重症度を確認する。
- ③ ②の重症度に基づき、「軽度のみを対象とした臨床試験等」に該当する適格な臨床試験等を抽出する。

● 検討結果

システムティックレビューで採用となった 179 件(167 報)のうちプラセボを含む臨床試験等に

ついて、重症度スケール MADRS、HAM-D17、CGI-S 及び QIDS-SR に基づく重症度を確認し、「軽度のみを対象とした臨床試験等」が 0 件であることを確認した。

表 S-3 集計対象の抗うつ薬一覧

医薬品 カテゴリー	レセプト電算処理 システムコード	医薬品名称	一般名
SSRI	610432006	デプロメール錠25 25mg	フルボキサミン
SSRI	610432007	デプロメール錠50 50mg	フルボキサミン
SSRI	620006991	デプロメール錠75 75mg	フルボキサミン
SSRI	610432019	ルボックス錠25 25mg	フルボキサミン
SSRI	610432020	ルボックス錠50 50mg	フルボキサミン
SSRI	620007147	ルボックス錠75 75mg	フルボキサミン
SSRI	621998401	フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「EMEC」	フルボキサミン
SSRI	621998501	フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「EMEC」	フルボキサミン
SSRI	621998601	フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「EMEC」	フルボキサミン
SSRI	622000101	フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「YD」	フルボキサミン
SSRI	622000201	フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「YD」	フルボキサミン
SSRI	622000301	フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「YD」	フルボキサミン
SSRI	622000901	フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「アメル」	フルボキサミン
SSRI	622001001	フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「アメル」	フルボキサミン
SSRI	622001101	フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「アメル」	フルボキサミン
SSRI	622001901	フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「TCK」	フルボキサミン
SSRI	622002001	フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「TCK」	フルボキサミン
SSRI	622002101	フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「TCK」	フルボキサミン
SSRI	622004401	フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「タカタ」	フルボキサミン
SSRI	622004501	フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「タカタ」	フルボキサミン
SSRI	622004601	フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「タカタ」	フルボキサミン
SSRI	622007702	フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「ファイザー」	フルボキサミン
SSRI	622007802	フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「ファイザー」	フルボキサミン
SSRI	622007902	フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「ファイザー」	フルボキサミン
SSRI	622010601	フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「サワイ」	フルボキサミン
SSRI	622010701	フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「サワイ」	フルボキサミン
SSRI	622010801	フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「サワイ」	フルボキサミン
SSRI	622018101	フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「CH」	フルボキサミン
SSRI	622018201	フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「CH」	フルボキサミン
SSRI	622018301	フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「CH」	フルボキサミン
SSRI	622020302	フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「TYK」	フルボキサミン

SSRI	622020402	フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「TYK」	フルボキサミン
SSRI	622020502	フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「TYK」	フルボキサミン
SSRI	622021101	フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「FFP」	フルボキサミン
SSRI	622021201	フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「FFP」	フルボキサミン
SSRI	622021301	フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「FFP」	フルボキサミン
SSRI	622022701	フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「JG」	フルボキサミン
SSRI	622022801	フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「JG」	フルボキサミン
SSRI	622022902	フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「JG」	フルボキサミン
SSRI	622031101	フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「杏林」	フルボキサミン
SSRI	622031201	フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「杏林」	フルボキサミン
SSRI	622031301	フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「杏林」	フルボキサミン
SSRI	622032501	フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「NP」	フルボキサミン
SSRI	622032601	フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「NP」	フルボキサミン
SSRI	622032701	フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「NP」	フルボキサミン
SSRI	622035001	フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「日医工」	フルボキサミン
SSRI	622035101	フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「日医工」	フルボキサミン
SSRI	622035201	フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「日医工」	フルボキサミン
SSRI	622055001	フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「トーワ」	フルボキサミン
SSRI	622055101	フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「トーワ」	フルボキサミン
SSRI	622055201	フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「トーワ」	フルボキサミン
SSRI	610443045	パキシル錠10mg	パロキセチン
SSRI	610443046	パキシル錠20mg	パロキセチン
SSRI	622003001	パキシル錠5mg	パロキセチン
SSRI	622135901	パキシルCR錠12.5mg	パロキセチン
SSRI	622136001	パキシルCR錠25mg	パロキセチン
SSRI	622659901	パキシルCR錠6.25mg	パロキセチン
SSRI	622133801	パロキセチン錠5mg「明治」	パロキセチン
SSRI	622133901	パロキセチン錠10mg「明治」	パロキセチン
SSRI	622134001	パロキセチン錠20mg「明治」	パロキセチン
SSRI	622137401	パロキセチン錠10mg「EE」	パロキセチン
SSRI	622137501	パロキセチン錠20mg「EE」	パロキセチン
SSRI	622138501	パロキセチン錠10mg「オーハラ」	パロキセチン
SSRI	622138601	パロキセチン錠20mg「オーハラ」	パロキセチン
SSRI	622140801	パロキセチン錠10mg「KN」	パロキセチン

SSRI	622140901	パロキセチン錠20mg「KN」	パロキセチン
SSRI	622141401	パロキセチン錠5mg「トーワ」	パロキセチン
SSRI	622141501	パロキセチン錠10mg「トーワ」	パロキセチン
SSRI	622141601	パロキセチン錠20mg「トーワ」	パロキセチン
SSRI	622141701	パロキセチンOD錠10mg「トーワ」	パロキセチン
SSRI	622141801	パロキセチンOD錠20mg「トーワ」	パロキセチン
SSRI	622144301	パロキセチン錠5mg「アメル」	パロキセチン
SSRI	622144401	パロキセチン錠10mg「アメル」	パロキセチン
SSRI	622144501	パロキセチン錠20mg「アメル」	パロキセチン
SSRI	622145601	パロキセチン錠5mg「タカタ」	パロキセチン
SSRI	622145701	パロキセチン錠10mg「タカタ」	パロキセチン
SSRI	622145801	パロキセチン錠20mg「タカタ」	パロキセチン
SSRI	622147801	パロキセチン錠5mg「ファイザー」	パロキセチン
SSRI	622147901	パロキセチン錠10mg「ファイザー」	パロキセチン
SSRI	622148001	パロキセチン錠20mg「ファイザー」	パロキセチン
SSRI	622150601	パロキセチン錠5mg「YD」	パロキセチン
SSRI	622150701	パロキセチン錠10mg「YD」	パロキセチン
SSRI	622150801	パロキセチン錠20mg「YD」	パロキセチン
SSRI	622152701	パロキセチン錠5mg「日新」	パロキセチン
SSRI	622152801	パロキセチン錠10mg「日新」	パロキセチン
SSRI	622152901	パロキセチン錠20mg「日新」	パロキセチン
SSRI	622154001	パロキセチン錠5mg「FFP」	パロキセチン
SSRI	622154101	パロキセチン錠10mg「FFP」	パロキセチン
SSRI	622154201	パロキセチン錠20mg「FFP」	パロキセチン
SSRI	622154701	パロキセチン錠5mg「KOG」	パロキセチン
SSRI	622154702	パロキセチン錠5mg「NPI」	パロキセチン
SSRI	622154801	パロキセチン錠10mg「KOG」	パロキセチン
SSRI	622154802	パロキセチン錠10mg「NPI」	パロキセチン
SSRI	622154901	パロキセチン錠20mg「KOG」	パロキセチン
SSRI	622154902	パロキセチン錠20mg「NPI」	パロキセチン
SSRI	622156301	パロキセチン錠5mg「TCK」	パロキセチン
SSRI	622156401	パロキセチン錠10mg「TCK」	パロキセチン
SSRI	622156501	パロキセチン錠20mg「TCK」	パロキセチン
SSRI	622160001	パロキセチン錠5mg「AA」	パロキセチン

SSRI	622160101	パロキセチン錠10mg「AA」	パロキセチン
SSRI	622160201	パロキセチン錠20mg「AA」	パロキセチン
SSRI	622160801	パロキセチン錠5mg「タナベ」	パロキセチン
SSRI	622160901	パロキセチン錠10mg「タナベ」	パロキセチン
SSRI	622161001	パロキセチン錠20mg「タナベ」	パロキセチン
SSRI	622162701	パロキセチン錠5mg「ケミファ」	パロキセチン
SSRI	622162801	パロキセチン錠10mg「ケミファ」	パロキセチン
SSRI	622162901	パロキセチン錠20mg「ケミファ」	パロキセチン
SSRI	622164001	パロキセチン錠5mg「TSU」	パロキセチン
SSRI	622164101	パロキセチン錠10mg「TSU」	パロキセチン
SSRI	622164201	パロキセチン錠20mg「TSU」	パロキセチン
SSRI	622164801	パロキセチン錠5mg「NP」	パロキセチン
SSRI	622164901	パロキセチン錠10mg「NP」	パロキセチン
SSRI	622165001	パロキセチン錠20mg「NP」	パロキセチン
SSRI	622166301	パロキセチン錠10mg「JG」	パロキセチン
SSRI	622166401	パロキセチン錠20mg「JG」	パロキセチン
SSRI	622168201	パロキセチン錠5mg「サワイ」	パロキセチン
SSRI	622168301	パロキセチン錠10mg「サワイ」	パロキセチン
SSRI	622168401	パロキセチン錠20mg「サワイ」	パロキセチン
SSRI	622170701	パロキセチン錠5mg「DSEP」	パロキセチン
SSRI	622170801	パロキセチン錠10mg「DSEP」	パロキセチン
SSRI	622170901	パロキセチン錠20mg「DSEP」	パロキセチン
SSRI	622172801	パロキセチン錠5mg「日医工」	パロキセチン
SSRI	622172901	パロキセチン錠10mg「日医工」	パロキセチン
SSRI	622173001	パロキセチン錠20mg「日医工」	パロキセチン
SSRI	622175101	パロキセチン錠5mg「DK」	パロキセチン
SSRI	622175201	パロキセチン錠10mg「DK」	パロキセチン
SSRI	622175301	パロキセチン錠20mg「DK」	パロキセチン
SSRI	622176601	パロキセチン錠5mg「サンド」	パロキセチン
SSRI	622176701	パロキセチン錠10mg「サンド」	パロキセチン
SSRI	622176801	パロキセチン錠20mg「サンド」	パロキセチン
SSRI	622181001	パロキセチン錠10mg「科研」	パロキセチン
SSRI	622181101	パロキセチン錠20mg「科研」	パロキセチン
SSRI	622182201	パロキセチン錠10mg「KO」	パロキセチン

SSRI	622182301	パロキセチン錠20mg「KO」	パロキセチン
SSRI	622205201	パロキセチン錠5mg「JG」	パロキセチン
SSRI	622221201	パロキセチン錠5mg「科研」	パロキセチン
SSRI	622234601	パロキセチン錠5mg「オーハラ」	パロキセチン
SSRI	622236101	パロキセチンOD錠5mg「トーフ」	パロキセチン
SSRI	622249401	パロキセチン錠5mg「KN」	パロキセチン
SSRI	622253001	パロキセチン錠5mg「EE」	パロキセチン
SSRI	622262701	パロキセチン錠5mg「KO」	パロキセチン
SSRI	622283401	パロキセチン錠5mg「テバ」	パロキセチン
SSRI	622283501	パロキセチン錠10mg「テバ」	パロキセチン
SSRI	622283601	パロキセチン錠20mg「テバ」	パロキセチン
SSRI	622473600	パロキセチン塩酸塩20mg錠	パロキセチン
SSRI	622473700	パロキセチン塩酸塩5mg錠	パロキセチン
SSRI	622488601	パロキセチン錠5mg「アスペン」	パロキセチン
SSRI	622488701	パロキセチン錠10mg「アスペン」	パロキセチン
SSRI	622488801	パロキセチン錠20mg「アスペン」	パロキセチン
SSRI	622615500	パロキセチン塩酸塩10mg錠	パロキセチン
SSRI	622659201	パロキセチン錠5mg「フェルゼン」	パロキセチン
SSRI	622659301	パロキセチン錠10mg「フェルゼン」	パロキセチン
SSRI	622659401	パロキセチン錠20mg「フェルゼン」	パロキセチン
SSRI	620003481	ジェイゾロフト錠25mg	セルトラリン
SSRI	620003482	ジェイゾロフト錠50mg	セルトラリン
SSRI	622356601	ジェイゾロフト錠100mg	セルトラリン
SSRI	622366901	ジェイゾロフトOD錠25mg	セルトラリン
SSRI	622367001	ジェイゾロフトOD錠50mg	セルトラリン
SSRI	622367101	ジェイゾロフトOD錠100mg	セルトラリン
SSRI	622442801	セルトラリン錠25mg「杏林」	セルトラリン
SSRI	622442901	セルトラリン錠50mg「杏林」	セルトラリン
SSRI	622443601	セルトラリン錠25mg「YD」	セルトラリン
SSRI	622443701	セルトラリン錠50mg「YD」	セルトラリン
SSRI	622445101	セルトラリン錠25mg「ケミファ」	セルトラリン
SSRI	622445201	セルトラリン錠50mg「ケミファ」	セルトラリン
SSRI	622446701	セルトラリン錠25mg「タナベ」	セルトラリン
SSRI	622446801	セルトラリン錠50mg「タナベ」	セルトラリン

SSRI	622448101	セルトラリン錠25mg「トーワ」	セルトラリン
SSRI	622448201	セルトラリン錠50mg「トーワ」	セルトラリン
SSRI	622449701	セルトラリン錠25mg「タカタ」	セルトラリン
SSRI	622449801	セルトラリン錠50mg「タカタ」	セルトラリン
SSRI	622449901	セルトラリン錠100mg「タカタ」	セルトラリン
SSRI	622451601	セルトラリン錠25mg「TCK」	セルトラリン
SSRI	622451701	セルトラリン錠50mg「TCK」	セルトラリン
SSRI	622453501	セルトラリン錠25mg「DSEP」	セルトラリン
SSRI	622453601	セルトラリン錠50mg「DSEP」	セルトラリン
SSRI	622454601	セルトラリン錠25mg「JG」	セルトラリン
SSRI	622454701	セルトラリン錠50mg「JG」	セルトラリン
SSRI	622457501	セルトラリン錠25mg「サワイ」	セルトラリン
SSRI	622457601	セルトラリン錠50mg「サワイ」	セルトラリン
SSRI	622459601	セルトラリン錠25mg「明治」	セルトラリン
SSRI	622459701	セルトラリン錠50mg「明治」	セルトラリン
SSRI	622459801	セルトラリン錠100mg「明治」	セルトラリン
SSRI	622459901	セルトラリン錠25mg「サンド」	セルトラリン
SSRI	622460001	セルトラリン錠50mg「サンド」	セルトラリン
SSRI	622463301	セルトラリン錠25mg「アメル」	セルトラリン
SSRI	622463401	セルトラリン錠50mg「アメル」	セルトラリン
SSRI	622463501	セルトラリン錠100mg「アメル」	セルトラリン
SSRI	622463601	セルトラリンOD錠25mg「アメル」	セルトラリン
SSRI	622463701	セルトラリンOD錠50mg「アメル」	セルトラリン
SSRI	622463901	セルトラリン錠25mg「三和」	セルトラリン
SSRI	622464001	セルトラリン錠50mg「三和」	セルトラリン
SSRI	622464101	セルトラリン錠100mg「三和」	セルトラリン
SSRI	622466201	セルトラリン錠25mg「日医工」	セルトラリン
SSRI	622466301	セルトラリン錠50mg「日医工」	セルトラリン
SSRI	622467501	セルトラリン錠25mg「ツルハラ」	セルトラリン
SSRI	622467601	セルトラリン錠50mg「ツルハラ」	セルトラリン
SSRI	622467701	セルトラリン錠100mg「ツルハラ」	セルトラリン
SSRI	622469001	セルトラリン錠25mg「科研」	セルトラリン
SSRI	622469101	セルトラリン錠25mg「ニプロ」	セルトラリン
SSRI	622469201	セルトラリン錠50mg「科研」	セルトラリン

SSRI	622469301	セルトラリン錠50mg「ニプロ」	セルトラリン
SSRI	622479401	セルトラリンOD錠25mg「トーワ」	セルトラリン
SSRI	622479501	セルトラリンOD錠50mg「トーワ」	セルトラリン
SSRI	622480601	セルトラリン錠100mg「DSEP」	セルトラリン
SSRI	622481601	セルトラリン錠100mg「TCK」	セルトラリン
SSRI	622481901	セルトラリン錠100mg「ケミファ」	セルトラリン
SSRI	622484201	セルトラリン錠100mg「杏林」	セルトラリン
SSRI	622491301	セルトラリン錠100mg「JG」	セルトラリン
SSRI	622496401	セルトラリン錠100mg「サンド」	セルトラリン
SSRI	622497701	セルトラリン錠100mg「サワイ」	セルトラリン
SSRI	622504401	セルトラリン錠100mg「タナベ」	セルトラリン
SSRI	622505701	セルトラリン錠100mg「科研」	セルトラリン
SSRI	622507001	セルトラリン錠100mg「ニプロ」	セルトラリン
SSRI	622510601	セルトラリン錠100mg「YD」	セルトラリン
SSRI	622513301	セルトラリンOD錠100mg「トーワ」	セルトラリン
SSRI	622513401	セルトラリン錠100mg「トーワ」	セルトラリン
SSRI	622528801	セルトラリン錠100mg「日医工」	セルトラリン
SSRI	622610900	セルトラリン塩酸塩25mg錠(1)	セルトラリン
SSRI	622611000	セルトラリン塩酸塩50mg錠(1)	セルトラリン
SSRI	622611100	セルトラリン塩酸塩100mg錠	セルトラリン
SSRI	622689800	セルトラリン塩酸塩25mg錠(2)	セルトラリン
SSRI	622689900	セルトラリン塩酸塩50mg錠(2)	セルトラリン
SSRI	622069502	レクサプロ錠10mg	エスシタロプラム
SSRI	622675901	レクサプロ錠20mg	エスシタロプラム
SNRI	620008497	トレドミン錠12.5mg	ミルナシبران
SNRI	620008498	トレドミン錠50mg	ミルナシبران
SNRI	620009123	トレドミン錠15mg	ミルナシبران
SNRI	620009124	トレドミン錠25mg	ミルナシبران
SNRI	620008086	ミルナシبران塩酸塩錠15mg「アメル」	ミルナシبران
SNRI	620008087	ミルナシبران塩酸塩錠15mg「AFP」	ミルナシبران
SNRI	620008089	ミルナシبران塩酸塩錠15mg「NP」	ミルナシبران
SNRI	620008090	ミルナシبران塩酸塩錠15mg「サワイ」	ミルナシبران
SNRI	620008091	ミルナシبران塩酸塩錠15mg「JG」	ミルナシبران
SNRI	620008092	ミルナシبران塩酸塩錠15mg「タイヨー」	ミルナシبران

SNRI	620008093	ミルナシبران塩酸塩錠15mg「TYK」	ミルナシبران
SNRI	620008094	ミルナシبران塩酸塩錠15mg「トーワ」	ミルナシبران
SNRI	620008095	ミルナシبران塩酸塩錠15mg「日医工」	ミルナシبران
SNRI	620008096	ミルナシبران塩酸塩錠25mg「アメル」	ミルナシبران
SNRI	620008097	ミルナシبران塩酸塩錠25mg「AFP」	ミルナシبران
SNRI	620008099	ミルナシبران塩酸塩錠25mg「NP」	ミルナシبران
SNRI	620008100	ミルナシبران塩酸塩錠25mg「サワイ」	ミルナシبران
SNRI	620008101	ミルナシبران塩酸塩錠25mg「JG」	ミルナシبران
SNRI	620008102	ミルナシبران塩酸塩錠25mg「タイヨー」	ミルナシبران
SNRI	620008103	ミルナシبران塩酸塩錠25mg「TYK」	ミルナシبران
SNRI	620008104	ミルナシبران塩酸塩錠25mg「トーワ」	ミルナシبران
SNRI	620008105	ミルナシبران塩酸塩錠25mg「日医工」	ミルナシبران
SNRI	621965101	ミルナシبران塩酸塩錠50mg「サワイ」	ミルナシبران
SNRI	621980301	ミルナシبران塩酸塩錠12. 5mg「アメル」	ミルナシبران
SNRI	621980401	ミルナシبران塩酸塩錠50mg「アメル」	ミルナシبران
SNRI	621982501	ミルナシبران塩酸塩錠50mg「AFP」	ミルナシبران
SNRI	621986801	ミルナシبران塩酸塩錠12. 5mg「日医工」	ミルナシبران
SNRI	621986901	ミルナシبران塩酸塩錠50mg「日医工」	ミルナシبران
SNRI	621993401	ミルナシبران塩酸塩錠12. 5mg「サワイ」	ミルナシبران
SNRI	621993501	ミルナシبران塩酸塩錠50mg「TYK」	ミルナシبران
SNRI	622021601	ミルナシبران塩酸塩錠12. 5mg「AFP」	ミルナシبران
SNRI	622022601	ミルナシبران塩酸塩錠12. 5mg「JG」	ミルナシبران
SNRI	622029201	ミルナシبران塩酸塩錠12. 5mg「TYK」	ミルナシبران
SNRI	622055301	ミルナシبران塩酸塩錠12. 5mg「トーワ」	ミルナシبران
SNRI	622055401	ミルナシبران塩酸塩錠50mg「トーワ」	ミルナシبران
SNRI	622058301	ミルナシبران塩酸塩錠12. 5mg「タイヨー」	ミルナシبران
SNRI	622058401	ミルナシبران塩酸塩錠50mg「タイヨー」	ミルナシبران
SNRI	622070701	ミルナシبران塩酸塩錠50mg「JG」	ミルナシبران
SNRI	622078701	ミルナシبران塩酸塩錠12. 5mg「NP」	ミルナシبران
SNRI	622078801	ミルナシبران塩酸塩錠50mg「NP」	ミルナシبران
SNRI	621978201	サインバルタカプセル20mg	デュロキセチン
SNRI	621978301	サインバルタカプセル30mg	デュロキセチン
SNRI	622449501	イフェクサーSRカプセル37. 5mg	ベンラファキシ
SNRI	622449601	イフェクサーSRカプセル75mg	ベンラファキシ

NaSSA	621932101	リフレックス錠15mg	ミルタザピン
NaSSA	622497001	リフレックス錠30mg	ミルタザピン
NaSSA	621929501	レメロン錠15mg	ミルタザピン
NaSSA	622482601	レメロン錠30mg	ミルタザピン
NaSSA	622647601	ミルタザピン錠15mg「ケミファ」	ミルタザピン
NaSSA	622647701	ミルタザピン錠30mg「ケミファ」	ミルタザピン
NaSSA	622648101	ミルタザピン錠15mg「YD」	ミルタザピン
NaSSA	622648201	ミルタザピン錠30mg「YD」	ミルタザピン
NaSSA	622648801	ミルタザピン錠15mg「ファイザー」	ミルタザピン
NaSSA	622648901	ミルタザピン錠30mg「ファイザー」	ミルタザピン
NaSSA	622650201	ミルタザピンOD錠15mg「DSEP」	ミルタザピン
NaSSA	622650301	ミルタザピンOD錠30mg「DSEP」	ミルタザピン
NaSSA	622650701	ミルタザピン錠15mg「TCK」	ミルタザピン
NaSSA	622650801	ミルタザピン錠30mg「TCK」	ミルタザピン
NaSSA	622652401	ミルタザピン錠15mg「EE」	ミルタザピン
NaSSA	622652501	ミルタザピン錠15mg「日医工」	ミルタザピン
NaSSA	622652601	ミルタザピン錠30mg「EE」	ミルタザピン
NaSSA	622652701	ミルタザピン錠30mg「日医工」	ミルタザピン
NaSSA	622654201	ミルタザピンOD錠15mg「アメル」	ミルタザピン
NaSSA	622654301	ミルタザピンOD錠30mg「アメル」	ミルタザピン
NaSSA	622655801	ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」	ミルタザピン
NaSSA	622655901	ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」	ミルタザピン
NaSSA	622656001	ミルタザピン錠15mg「サワイ」	ミルタザピン
NaSSA	622656101	ミルタザピン錠30mg「サワイ」	ミルタザピン
NaSSA	622657501	ミルタザピン錠15mg「トーワ」	ミルタザピン
NaSSA	622657601	ミルタザピン錠30mg「トーワ」	ミルタザピン
NaSSA	622657701	ミルタザピンOD錠15mg「トーワ」	ミルタザピン
NaSSA	622657801	ミルタザピンOD錠30mg「トーワ」	ミルタザピン
NaSSA	622658701	ミルタザピン錠15mg「日新」	ミルタザピン
NaSSA	622658801	ミルタザピン錠30mg「日新」	ミルタザピン
NaSSA	622659501	ミルタザピン錠15mg「フェルゼン」	ミルタザピン
NaSSA	622659601	ミルタザピン錠30mg「フェルゼン」	ミルタザピン
NaSSA	622660301	ミルタザピン錠15mg「共創未来」	ミルタザピン
NaSSA	622660401	ミルタザピン錠30mg「共創未来」	ミルタザピン

NaSSA	622661801	ミルタザピン錠15mg「杏林」	ミルタザピン
NaSSA	622661901	ミルタザピン錠30mg「杏林」	ミルタザピン
NaSSA	622662901	ミルタザピン錠15mg「武田テバ」	ミルタザピン
NaSSA	622663001	ミルタザピン錠30mg「武田テバ」	ミルタザピン
NaSSA	622663201	ミルタザピン錠15mg「アメル」	ミルタザピン
NaSSA	622663301	ミルタザピン錠30mg「アメル」	ミルタザピン
NaSSA	622664401	ミルタザピン錠15mg「JG」	ミルタザピン
NaSSA	622664501	ミルタザピン錠30mg「JG」	ミルタザピン
NaSSA	622666401	ミルタザピンOD錠15mg「ニプロ」	ミルタザピン
NaSSA	622666501	ミルタザピンOD錠30mg「ニプロ」	ミルタザピン
NaSSA	622666601	ミルタザピン錠15mg「ニプロ」	ミルタザピン
NaSSA	622666701	ミルタザピン錠30mg「ニプロ」	ミルタザピン
NaSSA	622667801	ミルタザピン錠15mg「明治」	ミルタザピン
NaSSA	622667901	ミルタザピン錠30mg「明治」	ミルタザピン
その他	622699301	トリンテリックス錠10mg	ボルチオキセチン
その他	622699401	トリンテリックス錠20mg	ボルチオキセチン