

再審査報告書

平成 26 年 5 月 16 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ルボックス錠 25 ② ルボックス錠 50 ③ ルボックス錠 75 ④ デプロメール錠 25 ⑤ デプロメール錠 50 ⑥ デプロメール錠 75
有 効 成 分 名 *	フルボキサミンマレイン酸塩
申 請 者 名 **	①②③ アッヴィ合同会社 ④⑤⑥ Meiji Seika ファルマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはフルボキサミンマレイン酸塩として、1 日 50 mg を初期用量とし、1 日 150 mg まで増量し、1 日 2 回に分割して経口投与する。 なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。
承 認 年 月 日	1. 平成 11 年 4 月 7 日：①②④⑤において「うつ病・うつ状態、強迫性障害」に対する効能・効果及び用法・用量の承認取得 2. 平成 17 年 10 月 11 日：①②④⑤において「社会不安障害」に対する効能・効果の追加 3. 平成 20 年 3 月 14 日：③⑥の剤形追加
再 審 査 期 間	1. 10 年*** 2. 4 年 3. うつ病・うつ状態、強迫性障害及び社会不安障害それぞれの残余期間 (うつ病・うつ状態、強迫性障害：平成 20 年 3 月 14 日～平成 21 年 4 月 6 日、 社会不安障害：平成 20 年 3 月 14 日～平成 21 年 10 月 10 日)
備 考	* 「我が国における医薬品の一般の名称の変更」に係る通知（平成 19 年 8 月 6 日薬食審査発第 0806001 号）に基づき、「マレイン酸フルボキサミン」から「フルボキサミンマレイン酸塩」に変更された。 ** 再審査申請後の平成 22 年 4 月 12 日付で、ソルベイ製薬株式会社からアボット製薬株式会社へ、平成 23 年 3 月 30 日付で、アボット製薬株式会社からアボット ジャパン株式会社へ、平成 25 年 4 月 1 日付で、アボット ジャパン株式会社からアッヴィ合同会社へ社名変更された。また、再審査申請後の平成 23 年 4 月 1 日付で、明治製菓株式会社から Meiji Seika ファルマ株式会社へ社名変更された。なお、以下の報告書中の調査実施会社等は、現在の社名で記載した。 *** 「新医薬品の再審査期間の延長について」（平成 17 年 1 月 17 日薬食発 0117001 号）に基づき、小児の用量設定に関する市販後臨床試験等を実施する必要があるとの理由により、再審査期間が 4 年間延長され 10 年となった。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

再審査期間中に実施された、ルボックス錠 25、同錠 50、同錠 75、デプロメール錠 25、同錠 50 又は同錠 75（以下「本剤」という。）に関する製造販売後調査等の概要は表 1 のとおりである。

表 1 製造販売後調査の概要

使用成績調査			
目的	本剤の未知の副作用、医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握、安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因等の把握。		
調査方式	連続調査方式（1 施設 5 症例）	調査実施会社	アッヴィ合同会社

			Meiji Seika ファルマ株式会社
調査期間	平成 11 年 7 月～平成 14 年 2 月	標準的観察期間	うつ病・うつ状態：4 週間 強迫性障害：8 週間
目標症例数	3,000 例	調査施設数、症例数	599 施設、3,195 例
小児に関する特定使用成績調査			
目的	うつ病・うつ状態又は強迫性障害を有する小児に対する未知の副作用及び使用実態下における副作用の発生状況並びに安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因の把握。		
調査方式	中央登録方式	調査実施会社	Meiji Seika ファルマ株式会社
調査期間	平成 13 年 4 月～平成 14 年 3 月	標準的観察期間	うつ病・うつ状態：4 週間 強迫性障害：8 週間
目標症例数	300 例（安全性解析対象症例として）	調査施設数、症例数	40 施設、184 例
長期使用に関する特定使用成績調査（アヅヴィ合同会社）			
目的	未知の副作用及び使用実態下における副作用発生状況の把握並びに本剤長期使用例での安全性及び有効性の確認。		
調査方式	中央登録方式	調査実施会社	アヅヴィ合同会社
調査期間	平成 12 年 12 月～平成 15 年 9 月	標準的観察期間	1 年間（53 週）
目標症例数	100 例 （1 年間観察症例として）	調査施設数、症例数	84 施設、679 例 （1 年間観察症例 179 例）
長期使用に関する特定使用成績調査（Meiji Seika ファルマ株式会社）			
目的	未知の副作用及び使用実態下における副作用発生状況の把握並びに本剤長期使用例での安全性及び有効性の確認。		
調査方式	中央登録方式	調査実施会社	Meiji Seika ファルマ株式会社
調査期間	平成 12 年 12 月～平成 16 年 8 月	標準的観察期間	1 年間（53 週）
目標症例数	100 例 （1 年間観察症例として）	調査施設数、症例数	91 施設、604 例 （1 年間観察症例 163 例）
イミプラミン塩酸塩錠を対照とした製造販売後臨床試験 注 1)			
目的	イミプラミン塩酸塩錠を対照とした、うつ病・うつ状態を有する患者における「口渇」、「めまい・ふらつき・たちくらみ」等の副作用発現率の検討及び最終全般改善度における改善率の検討。		
調査方式	多施設共同、無作為化二重盲検群間比較試験	調査実施会社	アヅヴィ合同会社 Meiji Seika ファルマ株式会社
調査期間	平成 12 年 10 月～平成 15 年 3 月	投与期間	4 週間
目標症例数	本剤群：155 例 イミプラミン塩酸塩群：155 例	登録症例数	本剤群：158 例 イミプラミン塩酸塩群：161 例
うつ病・うつ状態の小児を対象とした製造販売後臨床試験			
目的	プラセボを対照とした、小児（8 歳～18 歳）のうつ病・うつ状態患者における本剤の有効性の検証、安全性の確認等。		
調査方式	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検並行群間比較試験	調査実施会社	アヅヴィ合同会社
調査期間	平成 18 年 4 月～平成 22 年 3 月	投与期間	8 週間
目標症例数	本剤群：65 例 プラセボ群：65 例	登録症例数	本剤群：45 例 プラセボ群：45 例
強迫性障害の小児を対象とした製造販売後臨床試験			
目的	プラセボを対照とした、小児（8 歳～18 歳）の強迫性障害患者における本剤の有効性の検証、安全性の確認等。		
調査方式	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検並行群間比較試験	調査実施会社	アヅヴィ合同会社
調査期間	平成 18 年 4 月～平成 22 年 3 月	投与期間	10 週間
目標症例数	本剤群：65 例 プラセボ群：65 例	登録症例数	本剤群：9 例 プラセボ群：11 例

注 1) 承認条件（「本薬の副作用発現率（特に抗コリン作用、心毒性）が他剤と比較して有意に低く、安全性に優れるという特徴を検証する市販後臨床試験を実施し再審査資料として提出すること。」）に基づき実施された。

本剤の承認時には、三環系抗うつ薬との副作用プロファイルの相違に係るデータが十分とは言えなかったことから、「本薬の副作用発現率（特に抗コリン作用、心毒性）が他剤と比較して有意

に低く、安全性に優れるという特徴を検証する市販後臨床試験を実施し再審査資料として提出すること。」との承認条件が付されたため、イミプラミン塩酸塩を対照とした製造販売後臨床試験が実施されている。

なお本剤については、小児に関する特定使用成績調査において小児への使用実態が認められたこと、平成 15 年 8 月の添付文書改訂により、パロキセチンの 18 歳未満の患者に対する投与が禁忌とされ、小児のうつ病・うつ状態に投与が可能な選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）は本剤のみに限られたことを踏まえ、申請者は、児童・青年期の大うつ病性障害（MDD）に対する本剤の有効性及び安全性を検討する必要があると考え、製造販売後臨床試験を実施した。また、パロキセチンにおいて小児患者での自殺関連リスクの増加が認められていることを踏まえ、申請者は、強迫性障害においても本剤の小児に対する用法・用量を明確に設定する必要があると考え、有効性及び安全性を検討するための製造販売後臨床試験を実施した。

2. 使用成績調査の概要（ルボックス錠、デプロメール錠）

2-1 安全性

安全性については、収集された 3,195 例から、再来院のない症例 131 例、1 施設 5 症例未満の症例 65 例、契約期間外に投与を開始した症例 29 例等の計 260 例を除外した（ただし有害事象が認められた症例については除外しないこととされた）2,935 例が解析対象とされた。

安全性解析対象症例における副作用発現症例割合（以下「副作用発現率」という。）は 20.4 %（600/2,935 例、909 件）であり、投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの試験の 43.0 %（306/712 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用の発現率は、胃腸障害 10.6 %（312/2,935 例）、神経系障害 5.8 %（170/2,935 例）、精神障害 2.7 %（79/2,935 例）、代謝および栄養障害 2.0 %（60/2,935 例）、全身障害および投与局所様態 1.9 %（56/2,935 例）、臨床検査 1.2 %（35/2,935 例）であった。主な副作用（30 件以上）は、悪心 212 件、傾眠 103 件、食欲不振 46 件、胃不快感 41 件、頭痛 31 件であり、承認時までの試験と比較し、副作用プロファイルの大きな差異は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、妊娠の有無（女性のみ）、年齢、身長、体重、受診区分、使用理由（うつ病・うつ状態、強迫性障害、その他）、投与前重症度、病相回数、罹病期間、合併症の有無、合併症肝障害の有無、合併症腎障害の有無、合併症その他の有無、合併症肝障害重症度、合併症腎障害重症度、合併症腎障害透析の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、飲酒習慣の有無、喫煙習慣の有無、直前薬の有無、併用薬の有無、直前療法の有無、併用療法の有無、平均一日投与量¹⁾、最大一日投与量¹⁾、初回一日投与量、最終一日投与量¹⁾、総投与量¹⁾及び総投与期間¹⁾の 31 項目について、 χ^2 検定及びロジスティック回帰分析（単変量解析、多変量解析）により検討された（各調査項目が「不明」又は「未記載」とされた症例は解析から除外されている）。その結果、妊娠の有無（女性のみ）、年齢、受診区分、使用理由、投与前重症度、病相回数、罹病期間、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、直前療法の有無、併用療法の有無、平均一日投与量、最大一日投与量、最終一日投与量、総投与量及び総投与期間が有意に関連する項目として検出された。申請者は、これらのうち χ^2 検定及びロジスティック回帰

1) 副作用発現症例では初発の副作用発現日までの期間で集計され、副作用非発現症例では総投与日数に基づき集計、区分された。

分析（単変量解析）のいずれにおいても有意な関連が検出された項目について、以下のように説明した。

妊娠の有無について、妊娠「有」症例の副作用発現率は 75.0 %（3/4 例）であり、「無」症例の 21.1 %（368/1,743 例）と比較して高かったが、症例数の偏りが要因として考えられた。

投与前重症度別の副作用発現率は、「軽症」症例で 18.0 %（190/1,056 例）、「中等症」症例で 21.6 %（366/1,692 例）、「重症」症例で 23.5 %（44/187 例）であり、重症度が高いほど副作用発現率が高くなる傾向が認められたが、重症であるほど直前療法及び併用療法の実施例が多かったことが要因として考えられた。

既往歴の有無について、既往歴「有」症例の副作用発現率は 26.0 %（173/666 例）であり、「無」症例の 18.7 %（416/2,222 例）と比較し高かった。この明確な要因の特定は困難であったが、既往歴「有」症例で特定の副作用の発現率が高い等の特徴的な傾向は認められず、現時点で新たな対応は不要と考える。

アレルギー歴の有無について、アレルギー歴「有」症例の副作用発現率は 33.0 %（60/182 例）であり、「無」症例の 19.4 %（513/2,648 例）と比較し高かった。この明確な理由の特定は困難であったが、アレルギー歴「有」症例で特定の副作用の発現率が高い等の傾向は認められず、現時点で新たな対応は不要と考える。

直前療法の有無について、直前療法「有」症例の副作用発現率は 25.3 %（130/513 例）であり、「無」症例の 19.4 %（470/2,418 例）と比較し高かった。また、併用療法の有無については、併用療法「有」症例の副作用発現率は 23.0 %（244/1,062 例）であり、「無」症例の 19.0 %（356/1,873 例）と比較し高かった。直前療法又は併用療法の種類別²⁾では、「一般精神療法」が直前療法又は併用療法の全件数の約 80 %を占め、有意差の認められた主因と考えられたが、一般精神療法「有」症例で副作用発現率が高い理由については不明であった。

平均一日投与量、最大一日投与量、最終一日投与量、総投与量及び総投与期間について、投与量が少ない症例、投与期間が短い症例で副作用発現率が高かったが、副作用発現例では初発の副作用発現までの期間に基づき「投与期間」又は「投与量」の集計を行ったことにより、これらの区分で見かけの発現率が高くなったと考えられた。

その他、いずれかの解析で有意差が認められた項目についても検討を行ったが、その要因を特定することは困難であり、また臨床上問題となる差ではないと考えられたことから、現時点で新たな対応は不要と判断した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 重点調査項目

国内の承認時までの臨床試験において、本剤の依存性を調査した試験がなかったことから、「薬

2) 直前療法又は併用療法の種類は、「心理療法の統合を求めて－精神分析、行動療法、家族療法－：ポール・ワクテル著／杉原保史訳（金剛出版）2002 年」及び「精神医学 p198_212：仙波純一、石丸昌彦（放送大学大学院 2006 年）」を参考に分類された。

物依存性」が重点調査項目³⁾とされ、申請者は調査結果について以下のように説明した。

安全性解析対象症例 2,935 例における薬物依存性の有無は、依存性「無」症例が 2,703 例、「判定不能」症例が 232 例であり、判定不能については、継続投与中であること、服用期間が短期間であることが主な理由であった。また、依存性「有」の症例は認められず、海外の使用経験においても本剤の依存性は特に示唆されていない。

機構は、以上の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと判断した。

2-3 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 2,935 例から、再来院がない等の理由により全般改善度が判定不能の症例 235 例、適応外使用症例 114 例（パニック障害 26 例、摂食障害 11 例、不安神経症 8 例、不安障害 6 例等）等の計 361 例を除いた 2,574 例（うつ病・うつ状態 2,294 例、強迫性障害 280 例）が解析対象とされた。有効性の評価は、担当医師により全般改善度が「改善、不変、悪化、判定不能」の 3 段階 4 区分で評価され、「改善」症例の割合が改善率とされた。なお、承認時までの試験においては、各疾患の評価尺度（ハミルトンうつ病評価尺度日本語版 (Hamilton's Rating Scale for Depression、以下「HAM-D」という。）、Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版（以下「JY-BOCS」という。）等）の推移等をもとに、担当医師により有効性が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化、判定不能」の 7 段階 8 区分又は「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価されており、評価方法が本調査と異なっているが、参考までに承認時までの試験において「軽度改善」以上を改善例としたときの改善率と本調査における改善率が比較された。

2-3-1 うつ病・うつ状態

有効性解析対象症例 2,294 例の改善率は 78.0 % (1,790/2,294 例) であり、承認時の 75.5 % (375/497 例) と同程度であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子として検討された 31 項目から、「使用理由」を除く 30 項目について、 χ^2 検定及びロジスティック回帰分析（単変量解析、多変量解析）により検討された（各調査項目が「不明」又は「未記載」とされた症例は解析から除外されている）。その結果、罹病期間、既往歴の有無、直前薬の有無、直前療法の有無、初回一日投与量、総投与量、総投与期間、体重、最終一日投与量及び投与前重症度が有意に関連する項目として検出された。申請者は、これらのうち χ^2 検定及びロジスティック回帰分析（単変量解析）のいずれにおいても有意な関連が検出された項目について、以下のように説明した。

罹病期間別の改善率は、「2 ヶ月以下」症例 82.3 % (862/1,048 例)、「2 ヶ月超 4 ヶ月以下」症例 81.5 % (190/233 例)、「4 ヶ月超 6 ヶ月以下」症例 74.7 % (112/150 例) 及び「6 ヶ月超」症例 72.0 % (435/604 例) であり、罹病期間が長い症例ほど改善率が低い傾向であった。また、直前薬の有無について、直前薬「有」症例の改善率 73.1 % (887/1,214 例) は、「無」症例の 83.6 % (903/1,080 例) よりも低く、直前療法の有無についても、直前療法「有」症例の改善率 72.3 % (269/372 例) は、「無」症例の 79.2 % (1,520/1,919 例) よりも低かった。罹病期間が長い症例ほど直前薬及び直前

3) 薬物依存性については、担当医師により、問診等による患者の薬物耐性、用量増加・継続服用の要求、又は投与中止・終了後の患者愁訴、発現症状等を把握することにより判断された。

治療の実施例が多かったことから、難治性の患者において改善率が低かったことが要因として考えられた。

既往歴の有無について、既往歴「有」症例の改善率は 74.7 % (390/522 例) であり、「無」症例の 79.3 % (1,375/1,735 例) よりも低かった。既往歴分類のうち、「呼吸器系の疾患」、「泌尿生殖系の疾患」、「筋骨格系および結合組織の疾患」、「症状、徴候および診断不明確の状態」において改善率が低い傾向が認められたものの、明確な要因の特定は困難であった。

総投与量、総投与期間については、副作用等の発現がなく本剤投与による改善が認められている症例では投与が継続されたため、総投与量が多い症例、総投与期間が長い症例において改善率が高い結果が得られたと考えられた。また、初回一日投与量については、低用量で改善率が高い傾向が認められたが、その要因は明確ではなかった。

その他、いずれかの解析で有意差が認められた項目についても検討を行ったが、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

2-3-2 強迫性障害

有効性解析対象症例 280 例の改善率は 73.9 % (207/280 例) であり、承認時までの試験での 77.6 % (104/134 例) と同程度であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、「うつ病・うつ状態」と同一の 30 項目について、 χ^2 検定及びロジスティック回帰分析（単変量解析、多変量解析）により検討された（「不明」とされた症例は解析から除外されている）。その結果、アレルギー歴の有無、直前薬の有無、総投与量、総投与期間、体重、平均一日投与量及び最大一日投与量が有意に関連する項目として検出された。申請者は、これらのうち χ^2 検定及びロジスティック回帰分析（単変量解析）のいずれにおいても有意な関連が検出された項目について、以下のように説明した。

直前薬の有無について、直前薬「有」症例の改善率 68.0 % (100/147 例) は、「無」症例の 80.5 % (107/133 例) よりも低かったが、この要因として、直前薬「有」症例は、「無」症例と比べて難治性である可能性が高いことが考えられた。

総投与量、総投与期間については、「うつ病・うつ状態」と同様に、副作用等の発現がなく本剤投与による改善が認められている症例では投与が継続されたため、総投与量が多い症例、総投与期間が長い症例において改善率が高い結果が得られたと考えられた。

その他、いずれかの解析で有意差が認められた項目についても検討を行ったが、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

機構は以上の申請者の説明を了承し、本調査結果の有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査として、Meiji Seika ファルマ株式会社実施の小児に対する調査、アッヴィ合同会社実施のルボックス錠に関する長期特定使用成績調査（以下「長期特定使用成績調査①」という。）及び Meiji Seika ファルマ株式会社実施のデプロメール錠に関する長期特定使用成績調査（以下「長期特定使用成績調査②」という。）が実施された。

3-1 小児に関する調査（デプロメール錠）

3-1-1 安全性

安全性については、収集された 184 例から、登録対象外症例及び再来院のない症例各 4 例、有害事象の記載が不明であった症例 3 例、本剤未投与症例 2 例の計 13 例を除外した 171 例が解析対象とされた。安全性解析対象症例の年齢の平均値±標準偏差は 12.8±2.5 歳、構成比は 7～12 歳 38.0 % (65 例)、13～14 歳 28.7 % (49 例)、15～16 歳 33.3 % (57 例) であり、平均一日投与量¹⁾は、「25 mg/day 以下」52 例、「25 mg/day 超 50 mg/day 以下」72 例、「50 mg/day 超 75 mg/day 以下」19 例、「75 mg/day 超 100 mg/day 以下」17 例、「100 mg/day 超 125 mg/day 以下」4 例、「125 mg/day 超 150 mg/day 以下」3 例及び「150 mg/day 超」2 例であった（不明 2 例を除く）。

安全性解析対象症例における副作用発現率は 13.5 % (23/171 例、38 件) であり、器官別大分類における主な副作用の発現率は、胃腸障害 6.4 % (11/171 例)、神経系障害 5.9 % (10/171 例)、精神障害 2.3 % (4/171 例)、代謝および栄養障害 1.8 % (3/171 例) であった。複数件報告された事象は、悪心 10 件、傾眠 6 件、食欲不振 4 件、多幸気分 3 件、嘔吐及び意識変容状態各 2 件であり、使用成績調査における成人と同様の傾向であった。本調査における 15 歳未満症例の副作用発現率は 14.0 % (16/114 例) であり、使用成績調査における成人（15 歳以上 65 歳未満）の 21.0 % (489/2,327 例) を上回ることにはなかった。本調査において、使用上の注意から予測できない副作用（以下「未知の副作用」という。）又は重篤な副作用はなく、転帰はいずれの事象も回復又は軽快であった。

3-1-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 171 例から適応外使用症例 29 例（広汎性発達障害に伴う強迫症状 20 例、不安障害 3 例等）、全般改善度が判定不能の症例 8 例等の計 36 例を除いた 135 例（「うつ病・うつ状態」：88 例、「強迫性障害」：47 例）が解析対象とされた。有効性の評価は、担当医師により全般改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価され、「中等度改善」以上の症例の割合が有効率、「軽度改善」以上の症例の割合が改善率とされた。また、副次的評価項目として、Children's Depression Inventory（以下「CDI」という。）点数推移又は Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版（以下「JCY-BOCS」という。）点数推移が検討された。

3-1-2-1 うつ病・うつ状態

有効性解析対象症例 88 例の有効率及び改善率はそれぞれ 40.9 % (36/88 例) 及び 69.3 % (61/88 例) であった。CDI 点数推移については、投与開始前及び評価判定時で CDI 27 項目を全て評価している 64 例において、CDI 合計スコア（27 項目）の平均値±標準偏差は、投与開始前 28.1±6.6、評価判定時 22.4±9.5 であり、本剤投与によるスコアの減少が認められた。

3-1-3-2 強迫性障害

有効性解析対象症例 47 例の有効率及び改善率はそれぞれ 53.2 % (25/47 例) 及び 83.0 % (39/47 例) であった。JCY-BOCS 点数推移に関して、投与開始前及び評価判定時で JCY-BOCS 19 項目のうち 1～10 項目を全て評価している 43 例において、合計スコア（1～10 項目）の平均値±標準偏差は、投与開始前 20.3±9.4、評価判定時 12.5±9.3 であり、本剤投与によるスコアの減少が認められた。

機構は、本調査における予定症例数は、安全性解析対象症例数として 300 例と計画されていた

のに対し 171 例の収集を以て調査を終了していることから、その理由及び申請者が登録症例数確保のために行ってきた方策について説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように説明した。

本特定使用成績調査では全般改善度に加え、客観的評価の試みとして CDI 又は JCY-BOCS による有効性評価指標を設定した。JCY-BOCS については評価トレーニングを受けた医師を調査担当医師として実施することとし、57 施設に対し計 360 例の実施依頼を行ったが、調査項目が煩雑であることが一因となって調査の進捗が遅延した。医師要件から新たな施設の追加が困難であったこと、小児に対する新たな製造販売後臨床試験の実施を検討する必要性から調査期間の延長が困難であったこと、登録期間終了時の登録症例から一定の安全性及び有効性は評価可能であると考えられたことから、当初の予定通りの登録期間を以て調査を終了した。組み入れ症例数確保の方策としては、担当施設への訪問とモニタリングの実施を徹底したほか、調査参加施設への文書の送付等により組み入れの促進を行った。

機構は、本特定使用成績調査の情報を踏まえ、小児のうつ病・うつ状態、強迫性障害に対する製造販売後臨床試験が計画されたことを踏まえると、当初予定されていた登録期間を以て本調査を終了したことは、やむを得ないと考える。なお、本剤の小児に対する安全性及び有効性については、製造販売後臨床試験の結果等も勘案した上で議論したいと考える。

3-2 長期使用に関する調査

3-2-1 長期特定使用成績調査①（ルボックス錠）

3-2-1-1 安全性

安全性については、収集された 679 例から、再来院のない症例 39 例等の計 68 例を除外した 611 例が解析対象とされた。本調査における副作用発現率は 32.2 %（197/611 例、334 件）であり、器官別大分類別における主な副作用の発現率は、胃腸障害 15.2 %（93/611 例）、神経系障害 9.7 %（59/611 例）、臨床検査 5.2 %（32/611 例）、精神障害 3.8 %（23/611 例）であった。発現した主な副作用は、悪心 57 件、傾眠 30 件、便秘 19 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」という。）増加 13 件であり、使用成績調査と同様の傾向であった。また、1 年完了例 181 例における副作用発現率は 34.3 %（62/181 例）であり、全安全性解析対象 611 例における 32.2 %と同程度であった。発現時期別の副作用件数（副作用総件数に対する割合（%））は、1 週以下が 93 件（27.8 %）、4 週以下が 165 件（49.4 %）であり、投与初期に多くの副作用が認められ、長期投与により副作用の発現が増加する傾向は認められなかった。投与開始 40 週以降に発現した副作用は 19 件（ALT 増加 4 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」という。）増加、血中乳酸脱水素酵素（以下「LDH」という。）増加及び上腹部痛各 2 件、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、血小板数増加、落ち着きのなさ、浮動性めまい、傾眠、便秘、悪心及び倦怠感各 1 件）で、いずれも 40 週以前の投与期間にも認められている副作用であり、本剤長期投与により特異的に発現する副作用は認められなかった。

3-2-1-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 611 例から全般改善度が判定不能の症例 51 例等の計 57 例を除いた 554 例（うつ病・うつ状態 517 例、強迫性障害 37 例）が解析対象とされた。有効性の評価は、担当医師により全般改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、

中等度悪化、著明悪化、判定不能」の 7 段階 8 区分で評価され、「中等度改善」以上を改善例として、その症例の割合が改善率（「中等度改善」以上）とされた。使用成績調査における有効性の評価は、「改善、不変、悪化及び判定不能」の 3 段階 4 区分で全般改善度が評価され「改善」症例の症例の割合が改善率とされているため、直接比較は困難であるが、参考までに本調査において「軽度改善」以上を改善例としたときの改善率（「軽度改善」以上）と使用成績調査における改善率が比較された。また、HAM-D 又は JY-BOCS の推移等についても検討された。

3-2-1-2-1 うつ病・うつ状態

全有効性解析対象症例及び 1 年完了例における改善率（「中等度改善」以上）はそれぞれ 50.8 % (258/508 例、躁転により全般改善度が評価できなかった 9 例を除く) 及び 67.7 % (113/167 例) であった。また、全有効性解析対象症例及び 1 年完了例の改善率（「軽度改善」以上）はそれぞれ 72.0 % (366/508 例) 及び 90.4 % (151/167 例) であり、使用成績調査の改善率 78.0 % (1,790/2,294 例) と同程度であった。観察期間中に HAM-D 評価が行われた症例における HAM-D 17 項目合計スコアの平均値±標準偏差（評価症例数）は、投与開始前 21.2±7.9 点（490 例）、2 ヶ月後 10.6±7.8 点（300 例）、4 ヶ月後 7.4±6.8 点（241 例）、8 ヶ月後 7.6±7.4 点（159 例）、1 年後 6.6±7.1 点（93 例）であった。

3-2-1-2-2 強迫性障害

全有効性解析対象症例及び 1 年完了例における改善率（「中等度改善」以上）はそれぞれ 35.1 % (13/37 例) 及び 50.0 % (6/12 例) であった。また、全有効性解析対象症例及び 1 年完了例の改善率（「軽度改善」以上）はそれぞれ 64.9 % (24/37 例) 及び 83.3 % (10/12 例) であり、使用成績調査の改善率 73.9 % (207/280 例) と同程度であった。観察期間中に JY-BOCS 評価が行われた症例における JY-BOCS 10 項目合計スコアの平均値±標準偏差（評価症例数）は、投与開始前 18.5±9.8 点（6 例）、2 ヶ月後 13.7±9.4 点（6 例）、4 ヶ月後 13.0±9.6 点（6 例）、8 ヶ月後 10.8±11.6 点（4 例）、1 年後 10.3±6.3 点（6 例）であった。

3-2-2 長期特定使用成績調査②（デプロメール錠）

3-2-2-1 安全性

安全性については、収集された 604 例から、登録対象外症例 21 例、再来院のない症例 18 例等の計 45 例を除外した 559 例が解析対象とされた。本調査における副作用発現率は 20.2 % (113/559 例、201 件) であり、器官別大分類別における主な副作用の発現率は、胃腸障害 9.5 % (53/559 例)、神経系障害 8.8 % (49/559 例)、精神障害 2.9 % (16/559 例)、全身障害および投与局所様態 2.0 % (11/559 例) であった。発現した主な副作用は、悪心 35 件、傾眠 31 件、便秘 13 件、浮動性めまい 8 件であり、使用成績調査と同様の傾向であった。53 週継続投与症例 163 例における副作用発現率は 12.3 % (20/163 例) であり、全安全性解析対象症例 559 例での 20.2 % を上回ることにはなかった。発現時期別の副作用件数（副作用総件数に対する割合 (%)）は、1 週以下が 75 件 (37.3 %)、3 週以下が 120 件 (59.7 %) であり、投与初期に多くの副作用が認められ、長期投与により副作用が増加する傾向は認められなかった。投与開始 40 週以降に発現した副作用は 8 件（便秘 2 件、鉄欠乏性貧血、悪心、血中クレアチンホスホキナーゼ（以下「CPK」という。）増加、浮動性めまい、体位性めまい及び躁病各 1 件）で、このうち 40 週以降のみで発現した副作用は、鉄欠乏性貧血及び CPK 増加各 1 件であった。申請者は、鉄欠乏性貧血（転帰：不変）及び CPK 増加（転帰：回復）については、本剤以外の要因の影響又は偶発的な一過性の事象と考えられると担当医師によ

りコメントされていること、いずれの事象も使用成績調査においては24週以内に発現しているため、本剤の長期投与により特異的に発現する副作用はないと考えられることから新たな対応は不要と考えると説明した。

3-2-2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例559例から全般改善度が未記載又は判定不能の症例17例、適応外使用症例4例（摂食障害、トゥレット症候群、抜毛癖及び行為障害各1件）等の計24例を除いた535例（うつ病・うつ状態471例、強迫性障害64例）が解析対象とされた。有効性の評価は、担当医師により全般改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の5段階6区分で評価され、「中等度改善」以上を有効症例、「軽度改善」以上を改善症例として、その症例の割合がそれぞれ有効率（「中等度改善」以上）及び改善率（「軽度改善」以上）とされ、長期特定使用成績調査①（ルボックス錠）と同様、使用成績調査における改善率と本調査における改善率（「軽度改善」以上）の比較が行われた。また、HAM-D又はJY-BOCSの推移等についても検討された。

3-2-2-2-1 うつ病・うつ状態

全有効性解析対象症例及び1年完了例における有効率（「中等度改善」以上）はそれぞれ59.0%（278/471例）及び66.7%（92/138例）であった。また、全有効性解析対象症例及び1年完了例の改善率（「軽度改善」以上）はそれぞれ80.3%（378/471例）及び93.5%（129/138例）であり、使用成績調査の改善率78.0%と比較して低くなる傾向は認められなかった。観察期間中にHAM-D評価が行われた症例におけるHAM-D17項目合計スコアの平均値±標準偏差（評価症例数）は、投与開始前22.0±8.3点（422例）、12週後11.8±7.9点（196例）、24週後9.4±7.5点（126例）、36週後8.7±8.5点（53例）、48週後7.2±5.6点（24例）及び53週後6.3±5.8点（77例）であった。

3-2-2-2-2 強迫性障害

全有効性解析対象症例及び1年完了例における有効率（「中等度改善」以上）はそれぞれ45.3%（29/64例）及び56.0%（14/25例）であった。また、全有効性解析対象症例及び1年完了例の改善率（「軽度改善」以上）はそれぞれ67.2%（43/64例）及び84.0%（21/25例）であり、使用成績調査の改善率73.9%（207/280例）と同程度であった。観察期間中にJY-BOCS評価が行われた症例におけるJY-BOCS10項目合計スコアの平均値±標準偏差（評価症例数）は、投与開始前22.1±7.4点（57例）、12週後16.1±9.8点（30例）、24週後12.4±6.8点（17例）、36週後12.8±7.0点（10例）、48週後15.7±9.4点（6例）、53週後9.5±5.6点（15例）であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の長期使用における安全性及び有効性について、現時点で特段の問題はないと判断した。

4. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査、特定使用成績調査より収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。（特別な背景を有する患者「長期投与」については、「3-2 長期使用に関する調査」の項を参照）。

小児（15歳未満）：小児を対象とした特定使用成績調査結果は、「3-1 小児に対する調査」の項に前述したとおりである。使用成績調査、長期特定使用成績調査①及び長期特定使用成績調査②においては、安全性解析対象症例としてそれぞれ 23 例、2 例及び 6 例の計 31 例が収集された。年齢別の症例数は、8 歳及び 10 歳各 1 例、11 歳 3 例、12 歳 5 例、13 歳 11 例及び 14 歳 10 例であり、平均一日投与量¹⁾別の症例数は、「25 mg/day 以下」13 例、「25 mg/day 超 50 mg/day 以下」11 例、「50 mg/day 超 75 mg/day 以下」2 例、「75 mg/day 超 100 mg/day 以下」及び「100 mg/day 超 125 mg/day 以下」各 1 例、「125 mg/day 超 150 mg/day 以下」3 例であった。使用成績調査における小児の副作用発現率は 21.7 %（5/23 例）であり、成人（15 歳以上 65 歳未満）の 21.0 %（489/2,327 例）と同程度であった。長期特定使用成績調査①より収集された小児 2 例中 1 例に副作用が発現した。長期特定使用成績調査②より収集された小児 6 例中副作用発現症例はなかった。小児症例計 31 例で発現した副作用の事象別発現件数は、上腹部痛、下痢、悪心、腹部不快感、食欲減退、頭痛、解離性障害及び初期不眠症各 1 件であり、いずれも非重篤で、小児に特有の傾向は認められなかった。

有効性については、使用成績調査、長期特定使用成績調査①及び長期特定使用成績調査②から、うつ病・うつ状態の有効性解析対象症例としてそれぞれ 8 例、0 例及び 1 例の計 9 例、強迫性障害の有効性解析対象症例としてそれぞれ 10 例、1 例及び 2 例の計 13 例が収集された。うつ病・うつ状態に関して、使用成績調査における小児の改善率は 87.5 %（7/8 例）であり、成人の 77.6 %（1,366/1,761 例）を下回ることはなかった。また、長期特定使用成績調査②の小児 1 例は軽度改善であった。強迫性障害に関して、使用成績調査における小児の改善率は 80.0 %（8/10 例）であり、成人の 73.8 %（189/256 例）を下回ることはなかった。また長期特定使用成績調査①及び長期特定使用成績調査②の 3 例ではいずれも「軽度改善」以上の改善が認められた。

高齢者（65 歳以上）：使用成績調査、長期特定使用成績調査①及び長期特定使用成績調査②から、安全性解析対象症例としてそれぞれ 584 例、110 例及び 93 例の計 787 例が収集された。使用成績調査における高齢者の副作用発現率は 18.0 %（105/584 例）であり、成人（15 歳以上 65 歳未満）の 21.0 %（489/2,327 例）を上回ることにはなかった。高齢者で発現した主な副作用は、悪心 19 件、傾眠 15 件、便秘 11 件、胃不快感及び浮動性めまい各 7 件、食欲不振 6 件並びに頭痛 5 件で、高齢者に特有の傾向は認められなかった。重篤な副作用は 3 例に 6 件発現し、事象別発現件数は易刺激性、悪性症候群、不安、妄想、躁病及び自殺念慮各 1 件であり、転帰はいずれも回復であった。長期特定使用成績調査①における高齢者の副作用発現率 32.7 %（36/110 例）は、成人の 32.1 %（160/499 例）と同程度であり、発現した副作用の種類についても、高齢者に特有の傾向は認められなかった。重篤な副作用は 6 例に 8 件発現し、事象別発現件数は、落ち着きのなさ及び自殺企図各 2 件、躁病、精神運動亢進、高血圧及び下痢各 1 件であり、転帰はいずれも回復であった。長期使用成績調査②における高齢者の副作用発現率は 24.7 %（23/93 例）であり、成人の 19.6 %（90/460 例）と比較すると高い傾向であったが、高齢者に特有の事象は認められなかった。重篤な副作用は 3 例に 3 件（抗利尿ホルモン不適合分泌、運動失調及び自殺企図）発現し、転帰は回復 2 件及び不変 1 件であった。

有効性については、使用成績調査、長期特定使用成績調査①及び長期特定使用成績調査②から、うつ病・うつ状態の有効性解析対象症例としてそれぞれ 524 例、101 例及び 85 例の計 710 例、強迫性障害の有効性解析対象症例としてそれぞれ 14 例、2 例及び 2 例の計 18 例が収集された。う

うつ病・うつ状態に関して、使用成績調査における高齢者の改善率は 79.4 % (416/524 例) であり、成人の 77.6 % (1,366/1,761 例) を下回ることにはなかった。長期特定使用成績調査①における高齢者の改善率(「軽度改善」以上)は 67.3 % (68/101 例) であり、成人の 71.6 % (298/416 例) と同程度であった。また、長期特定使用成績調査②における高齢者の改善率(「軽度改善」以上)は 76.5 % (65/85 例) であり、成人の 81.0 % (312/385 例) と同程度であった。強迫性障害に関して、使用成績調査における高齢者の改善率は 71.4 % (10/14 例) であり、成人の 73.8 % (189/256 例) と同程度であった。また、長期特定使用成績調査①及び長期特定使用成績調査②においては 4 例中 3 例で「軽度改善」以上の改善が認められた。

妊産婦：使用成績調査及び長期特定使用成績調査②から、安全性解析対象症例としてそれぞれ 4 例及び 1 例の計 5 例が収集された。使用成績調査より収集された妊産婦 4 例中 3 例に 5 件(悪心 2 件、食欲不振、傾眠及び流産各 1 件)の副作用の発現が認められた。重篤な副作用は流産 1 件であるが、申請者は、自然流産であるのか人工流産であるのかを含め、さらなる情報を得ることができず、本剤の因果関係を評価することは困難であったと説明した。妊婦症例の追跡調査の結果は、1 例は子宮外妊娠のため手術実施、1 例は理由は不明であるが人工流産を実施、1 例は妊娠判明後不明、1 例は流産であった。長期特定使用成績調査②より収集された妊産婦 1 例は、副作用は認められず、追跡調査の結果、妊娠判明後本剤投与を中止するも妊娠判明から 7 日後に人工妊娠中絶が実施されている。有効性に関して、うつ病・うつ状態については使用成績調査より 3 例が収集され、いずれも改善が認められた。強迫性障害については、使用成績調査より収集された 1 例は改善、長期特定使用成績調査②より収集された 1 例でも「軽度改善」以上の改善が認められた。

腎機能障害を有する患者：使用成績調査、長期特定使用成績調査①及び長期特定使用成績調査②から、安全性解析対象症例として 24 例、1 例及び 4 例の計 29 例が収集された。使用成績調査における腎機能障害「有」症例の副作用発現率は 20.8 % (5/24 例) であり、「無」症例の 20.4 % (587/2,882 例) と同程度であった。腎機能障害「有」症例で発現した副作用は、悪心及び嘔吐各 2 件、便秘、胃不快感、傾眠、不眠症及び乳汁漏出症各 1 件であり、重篤な副作用の発現はなく、腎機能障害「有」症例に特有の傾向は認められなかった。長期特定使用成績調査①より収集された 1 例に副作用は認められなかった。長期特定使用成績調査②より収集された 4 例中 3 例に 4 件(悪心 2 件、肝機能異常及び自殺企図各 1 件)の副作用が発現し、重篤な副作用は自殺企図 1 件であったが、転帰は回復であった。有効性に関して、うつ病・うつ状態については有効性解析対象症例として使用成績調査、長期特定使用成績調査①及び長期使用成績調査②からそれぞれ 20 例、1 例及び 4 例の計 25 例が収集された。使用成績調査における腎機能障害「有」症例の改善率は 70.0 % (14/20 例) であり、「無」症例の 78.3 % (1,763/2,253 例) と同程度であった。長期特定使用成績調査①より収集された 1 例、長期特定使用成績調査②より収集された 4 例中 2 例において「軽度改善」以上の改善が認められた。強迫性障害については、有効性解析対象症例として使用成績調査より 2 例が収集され、いずれも「軽度改善」以上の改善が認められた。

肝機能障害を有する患者：使用成績調査、長期特定使用成績調査①及び長期特定使用成績調査②から、安全性解析対象症例として 144 例、42 例及び 29 例の計 215 例が収集された。使用成績調査における肝機能障害「有」症例の副作用発現率は 18.8 % (27/144 例) であり、「無」症例の 20.5 % (565/2,762 例) を上回ることはなかった。肝機能障害「有」症例で発現した主な副作用は、

悪心 5 件、便秘 4 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下「 γ -GTP」という。）増加、食欲不振及び傾眠各 3 件であり、肝機能障害「有」症例で特有の傾向は認められなかった。重篤な副作用は躁病 1 件であり、転帰は回復であった。長期特定使用成績調査①における肝機能障害「有」症例の副作用発現率は 35.7 % (15/42 例) であり、「無」症例の 31.9 % (177/554 例) と同程度であった。肝機能障害「有」症例で発現した主な副作用は、便秘 5 件、傾眠 4 件、浮動性めまい、鎮静、肝機能異常、倦怠感及び AST 増加各 2 件であり、肝機能障害「有」症例で特有の傾向は認められなかった。重篤な副作用は躁病 1 件であり、転帰は不明であった。長期特定使用成績調査②における肝機能障害「有」症例の副作用発現率は 27.6 % (8/29 例) であったが、「無」症例の 19.8 % (105/530 例) との間に有意な差は認められなかった。肝機能障害「有」症例で発現した主な副作用は、傾眠 3 件、便秘及び口渴各 2 件であり、いずれも非重篤であり、肝機能障害「有」症例で特有の傾向は認められなかった。有効性について、使用成績調査、長期特定使用成績調査①及び長期特定使用成績調査②から、うつ病・うつ状態の有効性解析対象症例としてそれぞれ 123 例、40 例、25 例の計 188 例、強迫性障害の有効性解析対象症例としてそれぞれ 6 例、1 例及び 2 例の計 9 例が収集された。使用成績調査における肝機能障害「有」症例の改善率は 74.0 % (91/123 例) であり、「無」症例の 78.4 % (1,686/2,150 例) と同程度であった。長期特定使用成績調査①における肝機能障害「有」症例の改善率（「軽度改善」以上）は 67.5 % (27/40 例) であったが、「無」症例の 92.1 % (329/464 例) との間に有意な差は認められなかった。長期特定使用成績調査②における肝機能障害「有」症例の改善率（「軽度改善」以上）は 88.0 % (22/25 例) であり、「無」症例の 79.8 % (356/446 例) を下回るものではなかった。強迫性障害に関して、使用成績調査より収集された 6 例中 4 例で改善が認められた。また、長期特定使用成績調査①及び長期特定使用成績調査②から、有効性解析対象症例 3 例が収集され、いずれも「軽度改善」以上の改善が認められた。

機構は、製造販売後調査において収集された妊産婦は少数例であり評価は困難と考えるが、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考える。また、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者に対し、現時点で特段の対応は不要と考える。

5. 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験として、イミプラミン塩酸塩錠を対照とした二重盲検比較試験 1 試験、小児患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 2 試験の 3 試験が実施された。

5-1 イミプラミン塩酸塩錠を対照とした二重盲検比較試験

承認条件（「1. 製造販売後調査全般について」の項参照）に基づき、標準的既存薬に対して副作用発現率（特に抗コリン作用、心血管系の作用）が有意に低いことを検証するため、うつ病・うつ状態の患者⁴⁾を対象としたイミプラミン塩酸塩錠対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。主要評価項目は、抗コリン作用及び心血管系の副作用（「口渴」及び「めまい・ふらつき・たちくらみ」）の発現率とされ、副次評価項目として、「抗コリン作用症状のまとめ（口渴、便秘、排尿困難、視調節障害）」、「心血管系症状のまとめ（めまい・ふらつき・たちくらみ、起立

4) DSM-IV-TR にて、「大うつ病性障害 単一エピソード (296.21～296.24)」、「大うつ病性障害 反復性 (296.31～296.34)」、「気分変調性障害 (300.4)」、「特定不能のうつ病性障害 (311)」、「双極 I 型障害 最も新しいエピソードがうつ病 (296.51～296.54)」又は「双極 II 型障害 軽躁病エピソードを伴う反復性大うつ病エピソード (296.89)」の診断基準に合致する患者。

性低血圧、心電図異常)」及び「全副作用症状」の副作用発現率が設定された。

用法・用量は、ダブルダミー法により、本剤群では 50 mg/日で投与を開始し、1 週ごとに医師の臨床的判断に基づき 50 mg/日ずつ最大 150 mg/日までの範囲内で増減すること、イミプラミン群（以下、「I 群」という。）では 75 mg/日で投与を開始し、1 週ごとに医師の臨床的判断に基づき 50 mg/日ずつ最大 150 mg/日まで（ただし 2 週目の用量は最大 100 mg/日まで）の範囲内で増減することとされ、投与期間（治療期）は 4 週間とされた。

収集された 319 例から、再来院のない症例 8 例及び服薬のない症例 2 例の計 10 例を除外した 309 例（本剤群：152 例、I 群：157 例）が安全性解析対象症例とされ、エマージェンシー・キーを開封した症例 1 例及び再来院のない症例（副作用が認められた症例）3 例の計 4 例を除外した 305 例（本剤群：151 例、I 群：154 例）が有効性解析対象症例（Full Analysis Set、以下「FAS」という。）とされた。なお、エマージェンシー・キーが開封された症例は、皮疹が発現し、試験責任医師より被験者の利益を確保するため今回の皮疹の原因を特定する必要があるとの理由からエマージェンシー・キー開封の要請があり開封された症例であった。

5-1-1 安全性

本試験における有害事象発現症例割合（以下「有害事象発現率」という。）は、本剤群 89.5 %（136/152 例、431 件）、I 群 96.2 %（151/157 例、622 件）であった。重篤な有害事象は、本剤群で 1 件（妄想 NOS）、I 群で 4 件（発疹 NOS、非偶発的過量投与、自殺企図及び躁病各 1 件）が発現し、試験薬との因果関係が否定されなかった事象は、I 群の発疹 NOS 及び躁病であった。なお、これら 5 件の重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。副作用発現率は、本剤群 78.9 %（120/152 例、324 件）、I 群 91.7 %（144/157 例、520 件）であり、各群で 10 件以上発現した副作用は、本剤群では、傾眠 40 件、悪心 37 件、口渇 35 件、便秘 18 件、浮動性めまい 14 件、倦怠感 11 件、ALT 増加 10 件であり、I 群では、口渇 97 件、傾眠 52 件、便秘 36 件、体位性めまい 25 件、浮動性めまい 21 件、悪心 20 件、頭痛及び ALT 増加各 17 件、倦怠感 16 件、食欲不振 12 件、多汗及び AST 増加各 11 件、 γ -GTP 増加 10 件であった。本剤群で認められた 324 件の副作用の転帰は、消失 239 件、軽快 31 件、不変 41 件及び不明 13 件で、I 群の 520 件の副作用の転帰は、消失 361 件、軽快 70 件、不変 76 件及び不明 13 件であった。

主要評価項目について、「口渇」の副作用発現率は、本剤群で 23.0 %（35/152 例）、I 群で 61.8 %（97/157 例）であり、「めまい・ふらつき・たちくらみ」の副作用発現率は、本剤群で 12.5 %（19/152 例）、I 群で 29.9 %（47/157 例）であり、いずれも本剤群で有意に低かった（いずれも $p < 0.001$ 、 χ^2 検定、以下同様）。副次的評価項目について、「抗コリン作用症状のまとめ（口渇、便秘、排尿困難、視調節障害）」の副作用発現率は、本剤群で 30.3 %（46/152 例）、I 群で 66.2 %（104/157 例）であり、本剤群で有意に低く（ $p < 0.001$ ）、「中等度」以上の副作用発現率は、本剤群で 3.3 %（5/152 例）、I 群で 17.2 %（27/157 例）であった。「心血管系症状のまとめ（めまい・ふらつき・たちくらみ、起立性低血圧、心電図異常）」の副作用発現率は、本剤群で 14.5 %（22/152 例）、I 群で 31.8 %（50/157 例）であり、本剤群で有意に低く（ $p < 0.001$ ）、「中等度」以上の副作用発現率は、本剤群で 1.3 %（2/152 例）、I 群で 8.3 %（13/157 例）であった。なお、心電図異常に関する副作用は、本剤群及び I 群共に 3 例に 3 件発現し、転帰は本剤群の「不明」1 件以外は全て「消失」であり、副作用発現症例数及び件数が少なくその差異は明確ではなかった。「全副作用」の発現率は、本剤群で 78.9 %（120/152 例）、I 群で 91.7 %（144/157 例）であり、本剤群で有意に低かった（ $p = 0.001$ ）。

5-1-2 有効性

有効性について、担当医師による最終全般改善度（「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化、判定不能」の7段階8区分の評価）が「中等度改善」以上の症例割合は、本剤群で62.9 % (95/151 例)、I群で57.1 % (88/154 例)であった。また、投与前後のHAM-D17項目合計スコアの平均値±標準偏差は、本剤群では投与前20.3±6.9、投与終了（中止）後10.7±7.0、I群では投与前19.8±6.3、投与終了（中止）後10.6 ± 7.1であり、同程度の変化が認められた。

機構は、主要評価項目とされた抗コリン作用及び心血管系関連の副作用（「口渇」及び「めまい・ふらつき・たちくらみ」）の発現率はI群と比較して本剤群で統計学的に有意に低かったこと、副次的評価項目である「抗コリン作用症状のまとめ」、「心血管系症状のまとめ」の副作用発現率はI群と比較して本剤群で低く、「中等度」以上の発現率においても同様の傾向が示されていること等から、承認条件（「本薬の副作用発現率（特に抗コリン作用、心毒性）が他剤と比較して有意に低く、安全性に優れるという特徴を検証する市販後臨床試験を実施し再審査資料として提出すること。」）は満たされたものと判断した。

5-2 小児患者（8歳～18歳）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験

5-2-1 うつ病・うつ状態

DSM-IV 分類でうつ病性障害⁵⁾と診断され、うつ病・うつ状態を有する8歳以上18歳以下の患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は目標症例数130例（本剤群：65例、プラセボ群：65例）として計画されたが、平成21年4月時点で試験薬の投与を終了した72例のデータを基に中間解析を実施した結果、独立モニタリング委員会から、想定した結果を得るためには目標症例数（130例）を大きく上回る症例数が必要との理由で打ち切りが勧告されたため、90例のデータの収集を以て試験を終了している。

本試験は、2週間の初期固定用量期、4週間の可変用量期、2週間の固定用量期、1～2週間の漸減期からなる。本剤群の用法・用量は、初期固定用量期の1週目に本剤25 mg/日、2週目に本剤50 mg/日を投与、可変用量期（投与開始3週から6週）には、Clinical Global Impression（以下「CGI」という）評価で有効性が認められず、忍容性に問題のない場合に、1週間毎に25 mg/日ずつ最大150 mg/日まで増量すること（ただし、有害事象の発現により25 mg/日の減量を1回のみ可能）とされ、固定用量期（投与開始6週から8週）には可変用量期終了時の投与量が維持された。また、固定用量期の投与量毎に漸減期の期間及び投与量が設定された。

収集された90例全例（本剤群：45例、プラセボ群：45例）が安全性解析対象症例とされ、本剤投与後の有効性評価が1度も行われなかった1例（本剤群）を除く89例（本剤群：44例、プラセボ群：45例）が有効性解析対象症例（FAS）とされた。

有害事象発現率は、本剤群で93.3 % (42/45 例、128 件)、プラセボ群で84.4 % (38/45 例、125 件)であり、重篤な有害事象は、本剤群で1件（うつ病）、プラセボ群で2件（靱帯損傷、半月板

5) DSM-IV-TRにて、「大うつ病性障害 単一エピソード (296.21～296.24)」、「大うつ病性障害 反復性 (296.31～296.34)」、「気分変調性障害 (300.4)」又は「特定不能のうつ病性障害 (311)」の診断基準に合致する患者。

障害)認められたが、いずれも試験薬との因果関係は否定された。なお、これら3件の重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。自殺関連の有害事象は、本剤群で1件(自殺念慮)、プラセボ群で9件(自殺念慮1件、自傷行動8件)が認められ、試験薬との因果関係が否定されなかった事象は、本剤群の自殺念慮1件であった。副作用発現率は、本剤群57.8%(26/45例、53件)、プラセボ群42.2%(19/45例、32件)であり、発現した主な副作用は、本剤群では、悪心7件、口渇及び傾眠5件、頭痛4件であり、プラセボ群では悪心7件、傾眠4件であった。本剤群で認められた53件の副作用の転帰は、回復又は消失52件、未回復1件で、プラセボ群で認められた32件の副作用の転帰は、回復又は消失29件、未回復3件であった。なお、安全性解析対象症例のうち本剤投与群で妊産婦症例が1例収集され、この1例において眠気及び口渇各1件の副作用が発現したが、いずれも最終月経日より前に発現した事象であり、2件とも非重篤、転帰は回復であった。また、この症例の追跡調査の結果は正常出産であった。

主要評価項目である改善(Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale 日本語版(以下、「JSIGH-D」という。)総スコアが投与前後で50%以上減少した場合に「改善」と判定された。)が認められるまでの日数、改善症例数の割合及び改善までの日数のKaplan-Meier曲線は表2及び図1のとおりであった。

表2 JSIGH-D (17項目) 総スコアの改善

	本剤群 (44例)	プラセボ群 (45例)
改善	59.5% (25例)	57.8% (26例)
非改善	40.5% (17例)	42.2% (19例)
欠測	- (2例)	- (0例)
改善までの日数 (中央値)	38.5	37.0

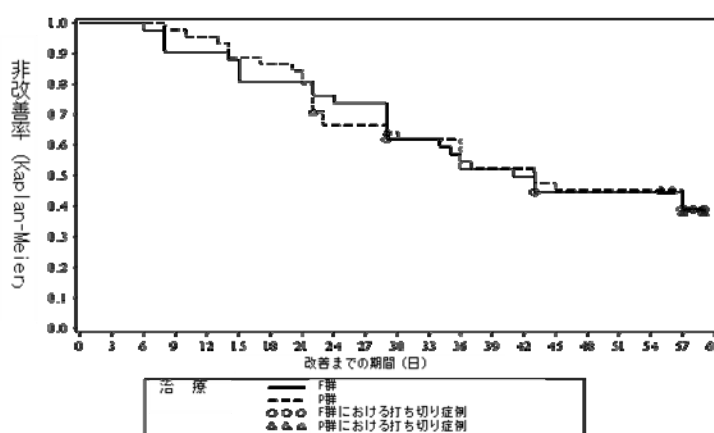


図1 JSIGH-D (17項目) 総スコア改善期間: Kaplan-Meier plot

5-2-2 強迫性障害

DSM-IV 分類で強迫性障害⁶⁾と診断された8歳以上18歳以下の患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、目標症例数例を130例(本剤群:65例、プラセボ群:65例)として計画されたが、症例数の獲得が極めて困難であるとの理由により、20例のデータの収集を以て試験を終了している。

本試験は、2週間の初期固定用量期、4週間の可変用量期、4週間の固定用量期、1~2週間の漸

6) DSM-IV-TRにて、強迫性障害(300.3)の診断基準に合致する患者。

減期からなる。本剤群の用法・用量は、初期固定用量期の1週目に本剤 25 mg/日、2週目に本剤 50 mg/日を投与、可変用量期（投与開始3週から6週）には、CGI 評価で有効性が認められず、忍容性に問題のない場合に、1週間毎に 25 mg/日ずつ最大 150 mg/日まで増量すること（ただし、有害事象の発現により 25 mg/日の減量を1回のみ可能）とされ、固定用量期（投与開始6週から10週）には可変用量期終了時の投与量が維持された。また、固定用量期の投与量毎に漸減期の期間及び投与量が設定された。

収集された20例全例（本剤群：9例、プラセボ群：11例）が安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例（FAS）とされた。

有害事象発現率は、本剤群 88.9 %（8/9 例、31 件）、プラセボ群 81.8 %（9/11 例、37 件）であった。重篤な有害事象はプラセボ群で1件（気胸）認められたが、試験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。自殺関連の有害事象は、プラセボ群のみに1件（自殺念慮）発現し、試験薬との因果関係は否定された。副作用発現率は、本剤群 55.6 %（5/9 例、15 件）、プラセボ群 36.4 %（4/11 例、7 件）であった。本剤群で発現した副作用は、悪心、胃炎、腹痛、心室肥大、傾眠、頭痛、怒り、不眠症、異常感、食欲減退、AST 増加、CPK 増加、血中 LDH 増加、心電図 ST 部分上昇及び尿中蛋白陽性各1件であり、2件以上発現した副作用はなかった。プラセボ群では腹痛2件以外は、すべて1件のみの発現であった。本剤群で認められた15件の副作用の転帰は、回復又は消失14件、未回復1件で、プラセボ群で認められた7件の副作用の転帰は、回復又は消失6件、未回復1件であった。

主要評価項目である改善（JCY-BOCS の総スコアが投与前後で 50 %以上減少した場合に「改善」と判定された。）が認められるまでの日数の中央値、改善症例数の割合及び改善までの日数の Kaplan-Meier 曲線は表 3 及び図 2 のとおりであった。

表 3 JCY-BOCS（10 項目）総スコアの改善

	本剤群（9 例）	プラセボ群（11 例）
改善	87.5 %（7 例）	30.0 %（3 例）
非改善	12.5 %（1 例）	70.0 %（7 例）
欠測	-（1 例）	-（1 例）
改善までの日数（中央値）	22.5	44.5

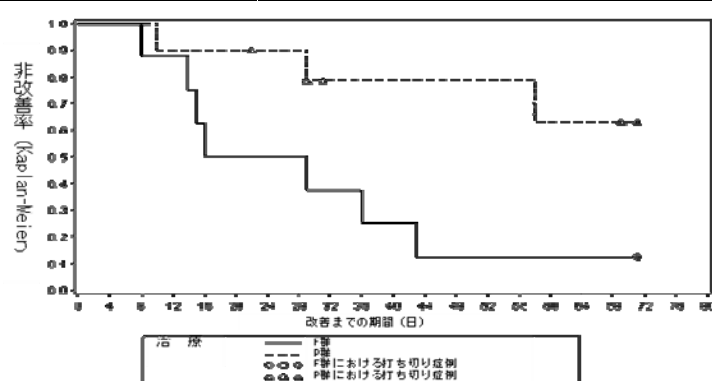


図 2 JCY-BOCS（10 項目）総スコア改善期間：Kaplan-Meier plot

機構は、小児を対象とした製造販売後臨床試験 2 試験を目標症例数に達する前に中止した経緯及び症例確保のために行ってきた方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、これまでに試験参加医療機関でポスターの掲示やパンフレットの配置、各試験参加

医療機関の近隣医療機関への試験登録可能な患者紹介レターの配布、試験参加医療機関の追加依頼、選択基準の見直し、小児うつ病試験被験者募集広告の実施、症例確保促進を目的とした研究会の開催等、組み入れ症例数確保のための方策を行ってきたことを説明した。その上で申請者は、うつ病・うつ状態又は強迫性障害は既承認の適応症であり、既に本剤による治療を受けている小児患者が多かったこと、プラセボ対照比較試験である本試験への参加の同意獲得が困難であったこと等から目標症例数の達成は困難と判断し、小児患者を対象とした 2 試験の中止に至ったことを説明した。

機構は、うつ病・うつ状態の小児を対象とした製造販売後臨床試験においては、有効性を示すために当初の目標症例数（130 例）を大きく上回る症例数が必要との理由で試験打ち切りが勧告されていること、試験中止時の 90 例の解析結果からは本剤群とプラセボ群の JSIGH-D の改善率はほぼ同程度であることから、本試験成績が 18 歳以下の小児に対する有効性を否定するものではないか説明し、小児のうつ病・うつ状態に対する本剤投与の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

小児のうつ病患者では成人と比較して、臨床試験による介入によるプラセボ効果が大きいことが報告されており（Cohen D et al, *PLoS ONE*, 3: e2632, 2008）、他の SSRI、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（以下「SNRI」という。）の多くの海外臨床試験においてもプラセボ反応率が高く、プラセボ群に対する統計学的な有意差が示されていないこと（独立行政法人医薬品医療機器総合機構、新規抗うつ薬（SSRI、SNRI、ミルタザピン）における 18 歳未満の大うつ病性障害患者を対象とした海外検証的試験に関する調査について：1-13, 2013）を踏まえると、本剤の臨床試験成績から小児のうつ病・うつ状態に対する治療の有効性が否定されるとまでは言えないと考える。国内では小児のうつ病患者に対する明確な治療ガイドラインは示されていないものの、米国精神医学会治療ガイドラインでは、小児期・青年期のうつ病の臨床像は成人とは異なり年齢による差も大きい、経験的に培われたコンセンサスと成人の治療への準拠が治療方針とされている。また、本剤の小児に関する特定使用成績調査では、比較対照がなく本剤単独の有効性を検証できるものではないが、本剤を用いた治療が有効と判定された症例が多かった。これらを勘案すると、本剤は小児期・青年期のうつ病に対する治療の選択肢の一つであると考えられる。

なお、小児患者における自殺傾向（自殺念慮、自殺企図）のリスクについては、平成 15 年から 19 年にかけて、海外での措置を踏まえ対象疾患に関わらず 24 歳以下の患者に対する注意喚起を行っている。本剤の国内製造販売後臨床試験においても、本剤特有の新たなリスクは示されていないことを踏まえると、自殺関連事象の潜在的リスクに関する現状の添付文書の注意喚起は適切と考える。海外で実施された 18 歳以下の大うつ病性障害患者を対象とした類薬のプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかった旨の注意喚起を平成 25 年 3 月に追記したものと併せ、小児期・青年期のうつ病・うつ状態の患者に対する投与のリスク・ベネフィットを考慮する上で、添付文書において適切な注意喚起が行われていると考える。

機構は、小児の強迫性障害に対する本剤の投与の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

米国においては、1990 年代に小児の強迫性障害患者を対象として実施された多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験に基づき、本剤の小児用量が承認されている。また、

本剤の小児の強迫性障害患者を対象とした製造販売後臨床試験は目標症例数 130 例に対し 20 例の組み入れを以て試験が終了しているが、JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの改善までの日数、総スコアのベースラインからの変化量等においてプラセボ群に対する本剤群の有意な改善が認められている。国内では小児の強迫性障害患者に対する明確な治療ガイドラインは示されていないが、海外では、家族への疾患に関する教育、患者への認知行動療法に加え、本剤を含む SSRI の投与を推奨されている（Grados MA et al, *CNS Drugs*, 12: 257-77, 1999）。以上を踏まえると、本邦においても本剤は小児の強迫性障害に対する治療選択肢の一つと考えられ、小児患者における自殺傾向のリスクに留意し、医師が本剤のリスク・ベネフィットを考慮しながら慎重に投与する場合には、小児の強迫性障害患者に対する本剤の投与に問題はないと考える。

機構は、「3-1 小児に関する調査（デプロメール錠）」、「4. 特別な背景を有する患者」の製造販売後調査の安全性情報、「5-2 小児患者（8 歳～18 歳）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験」の安全性情報からは、限られた情報の範囲ではあるものの小児に特有の傾向は認められていないものとする。その上で、本剤の添付文書においては既に、24 歳以下の患者における自殺関連有害事象のリスクの増加が注意喚起され、小児が慎重投与に設定されていることを勘案すると、小児に対する安全性の観点から現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考える。

次に機構は、小児のうつ病・うつ状態に対する臨床試験は目標症例数を組み入れることなく中止されているため、本剤の有効性の議論は困難と考える。その上で、本剤の有効性を示した試験成績は国内外ともに得られていないこと、類薬においても 18 歳以下の大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験において有効性が確認されなかった報告があることを踏まえると、本剤を小児のうつ病・うつ状態に対して投与する際には、小児期・青年期と成人の病態の相違も考慮した上で薬物治療のリスク・ベネフィットを慎重に判断する必要があると、引き続き添付文書に記載されている注意喚起を徹底することが重要と考える。なお、「3-1 小児に関する調査（デプロメール錠）」における有効性の評価については、比較対照がないこと等も踏まえ慎重に解釈される必要があり、臨床現場への情報提供に際し留意されるべきと考える。

また機構は、小児の強迫性障害に対する本剤の投与については、海外においては臨床試験成績が得られてはいるものの、国内試験の中止時点の 20 例の推移に基づく日本人小児における有効性の議論は困難であり、小児の用法・用量を明確に設定するのであれば、日本人小児患者における有効性及び安全性を結論できるようさらなる検討が必要と考える。その上で機構は、現時点までに得られている情報は、小児期・青年期の強迫性障害に対する個々の患者のリスク・ベネフィット評価に基づく本剤の投与を特に妨げるものではないと考えるが、臨床現場において引き続き添付文書に記載されている注意喚起が徹底されることが重要と考える。

6. 副作用及び感染症

重篤な副作用又は未知な副作用の集計・解析は、製剤（各社）ごとに行われた。なお、製剤が特定できない副作用のうち、アッヴィ合同会社が実施した「小児を対象とした製造販売後臨床試験 2 試験」で発現した副作用は、アッヴィ合同会社のみで集計・解析が行われたが、2 社共同で実施した「イミプラミン塩酸塩錠を対照とした製造販売後試験」で発現した副作用及びその他の製剤が特定できない副作用（自発報告、文献・学会報告等）については、両社で自社品の副作用

として集計・解析された。また、添付文書において関連する内容の記載がある副作用の新規性の判断は各社ごとに行われ、躁病、低ナトリウム血症、浮動性めまい等はアッヴィ合同会社では事象ごとに重篤性等を考慮し既知・未知の評価がおこなわれているのに対し、Meiji Seika ファルマ株式会社ではすべて既知として集計・解析が行われた。

6-1 アッヴィ合同会社（ルボックス錠）

再審査期間中に機構に報告された副作用（再審査申請効能以外も含む）は、使用成績調査で 10 例 10 件、特定使用成績調査で 25 例 38 件、製造販売後臨床試験で 4 例 4 件、自発報告（文献・学会報告を含む）で 422 例 577 件の計 461 例 629 件であった。未知・重篤な副作用は 185 例に 265 件発現し、3 件以上発現した事象は、躁病 14 件、低ナトリウム血症及び浮動性めまい各 9 件、自殺企図 7 件、悪心、嘔吐、尿閉、企図的過量投与及び CPK 増加各 5 件、腸閉塞、薬物相互作用及び横紋筋融解各 4 件、倦怠感、食欲不振、記憶障害、攻撃性、不眠症、落ち着きのなさ、アクティベーション症候群、持続勃起症、スティーブンス・ジョンソン症候群、高血圧及び起立性低血圧各 3 件であった。既知・重篤な副作用は 273 例に 326 件発現し、10 件以上発現した事象は、痙攣 35 件、悪性症候群 28 件、セロトニン症候群 22 件、肝機能異常 21 件、自殺企図 18 件、抗利尿ホルモン不適合分泌 16 件、意識変容状態 13 件、肝障害 11 件、低ナトリウム血症及び意識消失各 10 件であった。重篤な副作用の転帰は、「回復又は軽快」461 件、「回復したが後遺症あり」4 件、「死亡」26 件、「未回復」43 件、「不明」54 件、「その他」3 件であった。

再審査期間中に集積された未知の副作用（重篤を含む）は 447 例 587 件であり、5 件以上発現した副作用は、躁病 14 件、薬物相互作用及び異常感各 10 件、低ナトリウム血症及び浮動性めまい各 9 件、胃炎及び悪寒 8 件、体重減少及び自殺企図 7 件、血中ブドウ糖増加、血中プロラクチン増加、攻撃性及び落ち着きのなさ各 6 件、霧視、嚥下障害、鼓腸、悪心、嘔吐、企図的過量投与、CPK 増加、血中尿酸増加、単球百分率増加、横紋筋融解、悪夢、アクティベーション症候群及び尿閉各 5 件であった。

6-2 Meiji Seika ファルマ株式会社（デプロメール錠）

再審査期間中に機構に報告された副作用（再審査申請効能以外も含む）は、使用成績調査で 10 例 14 件、特定使用成績調査で 13 例 17 件、製造販売後臨床試験で 4 例 4 件、自発報告（文献・学会報告を含む）で 330 例 432 件の計 357 例 467 件であった。未知・重篤な副作用は 77 例に 86 件発現し、3 件以上発現した事象は、企図的過量投与 4 件、自殺企図 3 件であった。既知・重篤な副作用は 260 例に 326 件発現し、10 件以上発現した事象は、痙攣 29 件、セロトニン症候群 24 件、悪性症候群 19 件、自殺企図 15 件、意識消失 11 件、抗利尿ホルモン不適合分泌、肝機能異常及び低ナトリウム血症各 10 件であった。重篤な副作用の転帰は、「回復又は軽快」327 件、「不明」34 件、「回復したが後遺症あり」6 件、「死亡」18 件、「胎児死亡」1 件、「未回復」26 件であった。

再審査期間中に集積された未知の副作用（重篤を含む）は 275 例 320 件であり、5 件以上集積された副作用は、筋骨格硬直 10 件、流涎過多及び攻撃性 6 件、高プロラクチン血症及び嚥下障害各 5 件であった。

6-3 2社の結果を踏まえた検討

2社の成績を踏まえ、集積件数の多い未知の副作用について申請者は以下のように説明した（薬物相互作用については、「7. 相互作用」の項参照。）

躁病、自殺関連事象、攻撃性関連事象等を含む精神障害の副作用のうち、衝動行為 3 件、反社

会的行動及び殺人念慮各 1 件は本剤の影響が示唆されたが、その他については合併症、併用薬等他の要因が考えられた事象又は情報不足で判断根拠に乏しい事象であり、本剤との因果関係が明らかに示唆される症例は少なかった。なお、躁病、自殺関連事象、攻撃性関連事象に関する注意喚起を再審査期間満了後の平成 21 年 5 月に「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項に追記しており、現時点で新たな対応は不要と考える。プロラクチン増加に関連する副作用（血中プロラクチン増加、高プロラクチン血症）のうち高プロラクチン血症 2 例 2 件は、事象発現時期、経過、本剤投与状況等から本剤の影響が疑われたものの、他の症例ではプロラクチン値に関する情報が不足していたが、再審査期間満了後の平成 23 年 1 月に国内の集積状況を踏まえ、使用上の注意の「その他の副作用」の項に追記した。腸閉塞のうち 2 件（同一症例に発現）は、本剤投与中に発現し中止後に回復、さらに再投与により再発しているため、本剤の影響が示唆されたが、他の症例は患者背景・併用薬等の他の要因が考えられる症例及び情報不足で判断根拠に乏しい症例であり、本剤との因果関係が明らかに示唆される症例が少ないことから現時点で新たな対応は不要と考える、引き続き情報収集を行うこととした。その他の副作用についても検討したが、患者背景、合併症、併用薬等の他の要因が考えられる事象又は情報不足で判断根拠に乏しい症例が多く、本剤との因果関係が明らかな症例の集積は少ないことから、現時点で新たな対応を行わず、今後の集積状況を踏まえ対応を検討する。

さらに申請者は、転帰が「死亡」の副作用について以下のように説明した。

転帰が「死亡」の副作用 42 件（2 社で重複して報告された 3 件を除く）の内訳は、自殺既遂 14 件、悪性症候群 8 件、突然死 3 件、企図的過量投与 2 件、白血球数減少、心肺停止、セロトニン症候群、流産、急性心筋梗塞、心筋梗塞、心筋断裂、心タンポナーデ、肝炎、高熱、トリプターゼ増加、溺死、アクティベーション症候群、横紋筋融解及び死亡各 1 件であった。自殺既遂、悪性症候群、企図的過量投与及びアクティベーション症候群については使用上の注意に記載し必要な注意喚起を行っており、新たな対応は不要と考える。突然死を発現した 60 歳代女性は、本剤投与 146 日目に死亡した症例であるが、突然死が報告されているチオリダジンとの相互作用が疑われたため、平成 12 年 8 月に使用上の注意の「禁忌」及び「併用禁忌」の項にチオリダジンを追記し、注意喚起を行った。本剤投与 102 日目に肝炎を発現した 30 歳代男性は、事象発現から 31 日後に死亡に至った症例であり、本剤の DLST（Drug-induced Lymphocyte Stimulation Test）が陽性を示したため本剤の関与が疑われたが、同時期に中止したブロマゼパム、エスタゾラム、クエン酸モサプリドの影響も考えられた他、臨床検査値、患者要因等の情報が不足しており、現時点では対応は不要と判断した。その他の症例については、患者要因、原疾患、併用薬等の他要因の影響が疑われる症例や、情報不足の症例であり、致死的な転帰を伴う副作用として現時点で新たな注意喚起は不要と判断するが、今後も注視し、同様の症例の集積により対応を検討する。

なお申請者は、再審査期間終了後の副作用報告の集積状況について以下のように説明した。

平成 26 年 1 月 31 日までに申請者が入手した副作用報告は、442 例 807 件であった。未知と評価された副作用は 160 件であり、うち 3 件以上集積のあった事象は薬物相互作用 6 件、異常感、妊娠時薬物曝露各 4 件、眼乾燥、筋骨格硬直、口腔咽頭不快感、転倒、心電図 QT 延長各 3 件であったが、いずれも本剤との因果関係が確実に示唆される症例はないことから、薬物相互作用を除き新たな注意喚起は不要と判断した（薬物相互作用については、「7. 相互作用」の項を参照）。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 相互作用

再審査期間中に収集された副作用（再審査申請効能以外も含む）のうち、相互作用に関するものは24例25件であり、うち23例24件が薬物相互作用によるもの、1例1件が食物（コーヒー）との相互作用によるものであった（相互作用に関する外国措置報告については「8. 重大な措置、海外からの情報について」の項、研究報告については「9. 研究報告について」の項参照）。また、再審査期間終了後、平成26年1月31日までに10例11件の薬物相互作用が収集された。これらの相互作用によると考えられる副作用について申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に収集された薬物相互作用によると考えられる副作用24件中未知のものは11件であり、併用薬別の内訳は、マニジピン塩酸塩、ゾルピデム酒石酸塩及びクエチアピンフマル酸塩各2件（マニジピン塩酸塩については同一症例での発現）、タクロリムス水和物、イソニアジド、ロラタジン、スルピリド及びドスレピン塩酸塩各1件であった。このうち、タクロリムス水和物との併用に関する報告を除いた10件は、本薬又は併用薬の血中濃度に関する情報等が得られず、相互作用を判断するための情報が不足していたが、ゾルピデム酒石酸塩との相互作用については、再審査期間終了後も1件が収集されたことから、国内の集積状況を踏まえ、2013年4月に使用上の注意の相互作用の項に追記した。タクロリムス水和物との相互作用については、本剤投与中止によりタクロリムス水和物の血中濃度が低下し、本剤投与再開によりタクロリムス水和物の血中濃度が回復した症例であった。本剤はタクロリムス水和物の肝薬物代謝酵素であるCYP3A4を阻害するがその阻害作用は強いことが知られていることから、当該症例で認められた事象の機序については不明であり、相互作用の可能性について明らかではなかった。食物（コーヒー）との相互作用によると考えられる副作用1例1件について、コーヒーの成分のカフェインはCYP1A2で代謝されるが、本剤は肝薬物代謝酵素のうちCYP1A2の阻害作用が強いことが知られていることから相互作用の可能性は否定できないものの、1件のみの報告であることから、現時点では使用上の注意の改訂は不要と判断し、今後の集積状況により対応を検討していくこととした。なお、再審査期間終了後に収集された薬物相互作用によると考えられる副作用11件中未知のものは5件であり、併用薬別の内訳は、ミルタザピン、モルヒネ、ボリコナゾール、セレコキシブ、ドンペリドン/ファモチジン/メトクロプラミド/レバミピドであったが、本薬又は併用薬の血中濃度に関する情報等が得られず、相互作用を判断するための情報が不足している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

8. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は平成21年4月時点において、世界96ヶ国で承認されている。再審査期間中に、機構に報告された措置報告は21件であり、いずれも安全性に関する海外措置報告であった（表6参照）。

表6 再審査期間中の措置報告一覧

No	注2)	措置国	報告年月	措置報告の概要
1	①	イギリス	平成16年1月	18歳未満のうつ病性障害患者へのパロキセチンの投与に関して検証した結果、有効性が認められず、自殺関連事象の発現頻度が高くなったとの報告があり、これらの患者には投与禁忌とする旨の勧告が行われた。また、フルボキサミンを含むSSRI又はSNRIに対して18歳未満のうつ病性障害患者には、新たな治療として

				処方すべきではない旨の勧告が行われた。
2 3 4 5 6	①	米国 カナダ イギリス EMA ドイツ	平成 16 年 4 月 平成 16 年 6 月 平成 16 年 12 月 平成 17 年 5 月 平成 17 年 9 月	(No.2) 成人、青少年及び小児における抗うつ剤の使用に関して、特に用量変更時又は治療開始早期にうつ病の悪化及び自殺傾向が発現する可能性があり、注意深く監視することを表示の警告に記載するよう指示された。 (No.3～No.6) No.2 と同様の内容について各規制当局より注意喚起が行われた。
7	①	米国	平成 16 年 6 月	措置報告 No.2 について、FDA の指示により米国ソルバイ製薬から表示を改訂する旨の連絡が行われた。
8 9	①	米国 南アフリカ	平成 16 年 10 月 平成 18 年 1 月	(No.8) SSRI 等の抗うつ剤の短期プラセボ比較対照試験のメタアナリシス結果を受け、全抗うつ剤に対して「Black Box Warning」に小児及び青少年のうつ症状を呈する患者へ抗うつ剤を投与する場合の自殺リスクについて注意喚起を記載し、使用上の注意を改訂するよう指示が行われた。 (No.9) No.8 と同様の内容について南アフリカ当局から注意喚起が行われた。
10 11	①	米国 オーストラリア	平成 17 年 7 月 平成 17 年 8 月	(No.10) 成人での抗うつ剤による自殺リスクが不明であることから、小児に限らず成人に対しても、うつ症状を呈する患者の場合は自殺のリスクに注意するように、医療機関への注意喚起が行われた。 (No.11) No.10 と同様の内容についてオーストラリア当局から注意喚起が行われた。
12 13 14	①	米国 EMA ドイツ	平成 19 年 5 月 平成 20 年 2 月 平成 20 年 9 月	(No.12) 11 種類の抗うつ剤の短期プラセボ比較対照試験のメタアナリシス結果を受けて、従来の 18 歳未満の小児及び青少年の患者に加えて、18 歳から 24 歳の若年成人でも自殺傾向のリスクが増加するとの警告を追記するよう指示が行われた。 (No.13、14) No.12 と同様の内容について各規制当局より注意喚起が行われた。
15 16	②	カナダ 米国	平成 18 年 3 月 平成 18 年 8 月	(No.15) 妊娠後期の SSRI の使用が、新生児の遷延性肺高血圧症の原因である可能性が示唆されている報告を受けて、SSRI を服用している女性及び妊婦又は妊娠を予定している女性に対して、新生児へのリスクの可能性について医師に相談するよう勧告が行われた。 (No.16) 報告 No.15 と同一の報告等を受けて、抗うつ剤を服用する妊婦への治療の決定を行う際に考慮すべき事項について、医療専門家及び消費者に対して注意喚起が行われた。
17	③	英国	平成 12 年 3 月	セント・ジョーンズ・ワート製剤と SSRI との相互作用によりセロトニン濃度が上昇する可能性について注意喚起が行われた。
18	③	米国	平成 12 年 8 月	肝代謝酵素を介してチオリダジンの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させるため、チオリダジンとフルボキサミンとの相互作用に関する注意を喚起が行われた。
19	③	米国	平成 17 年 5 月	MedWatch「安全性に関する表示変更の概要」に併用禁忌としてアロセトロンとチザニジンが追加されたことによる注意喚起が行われた。
20	③	米国	平成 18 年 8 月	トリプタン系薬剤と SSRI、SNRI の併用は重篤なセロトニン症候群を引き起こす可能性について注意喚起が行われた。
21	④	米国	平成 21 年 4 月	MedWatch「安全性に関する表示変更の概要」で、Warnings にセロトニン症候群、悪性症候群様反応が追記されたことによる注意喚起が行われた。

注 2) 報告内容別分類

①小児、青少年及び若年成人に関わる自殺関連事象、②妊娠中の投与及び新生児への影響、③相互作用、④その他

これらの措置報告に対する国内の対応について、申請者は以下のように説明した。

①小児、青少年及び若年成人に関わる自殺関連事象

措置報告 No.1 を踏まえ、本邦では平成 16 年 5 月に使用上の注意の「小児等への投与」の項にパロキセチン塩酸塩の海外臨床試験に関する情報を示した上で、効能・効果に「効能・効果に関連する使用上の注意」の項を新設し、「18 歳未満の患者に投与する際は、リスクとベネフィットを考慮すること。（「小児等への投与」の項参照）」を記載した。措置報告 No.2～7 については、本邦では平成 17 年 10 月に、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項にうつ症状を呈する患者について海外の添付文書に記載されている自殺傾向の増大時に発現する症状を追記し、注意喚起を行った。措置報告 No.8～11 を踏まえ、本邦では平成 18 年 1 月に効能・効果の「効能・効果に関連する使用上の注意」、使用上の注意の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「小児等への投与」の

項で小児うつ病患者及び自殺傾向を有する患者の自殺リスクについて注意喚起を行った。措置報告 No.12～14 を踏まえ、本邦では平成 19 年 10 月に効能・効果の「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「小児等への投与」の項の記載変更並びに「その他の注意」の項に海外メタアナリシスの結果を追記した。

②妊娠中の投与及び新生児への影響

本邦では平成 18 年 5 月に使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に海外疫学調査に関する情報を追記し注意喚起を行っており、新たな対応は不要と判断した。

③相互作用

セント・ジョーンズ・ワート製剤との相互作用については明確な基礎データがなく国内での報告例もないこと、アロセトロンについては国内未承認薬であることから、新たな対応は不要と判断した⁷⁾。チオリダゾンについては、平成 12 年 8 月に禁忌に、トリプタン系薬剤については平成 18 年 10 月に使用上の注意の「相互作用：併用注意」の項にそれぞれ追記し、注意喚起を行った。

④その他

セロトニン症候群及び悪性症候群については、「重大な副作用」の項で注意喚起を行っており、新たな対応は不要と判断した。

なお、再審査期間終了後、平成 26 年 1 月 31 日までに、機構に報告された措置報告は 5 件であり、以下のとおり対応を行った（表 7 参照）。

表 7 再審査期間終了後の措置報告一覧

No	国名	報告年月	措置報告の概要	国内対応
1	ドイツ	平成 22 年 10 月	CAMPANY CORE SAFETY INFORMATION (CCSI) の改訂により、「併用禁忌」の項に「ラメルテオン」が追記され、本剤との併用により血中濃度時間曲線下面積及び最高血中濃度が増加するとの内容が記載された（平成 22 年 9 月）	平成 23 年 1 月使用上の注意改訂済（禁忌及び相互作用：併用禁忌）
			CCSI 改訂により、「妊娠および授乳婦」の項に「新生児遷延性肺高血圧症」が追記され、妊娠中、特に妊娠後期の SSRI の使用は、新生児の遷延性肺高血圧症のリスクを増加させるとの内容が記載された（平成 22 年 9 月）	平成 18 年 5 月使用上の注意改訂済（なお、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に、「他の SSRI」としての記載。）
			CCSI 改訂により、クラスラベリングとして「副作用」の項に「骨折」が追記され、50 歳以上の SSRI 及び三環系抗うつ薬を投与されている患者での骨折のリスクを記載	平成 22 年 8 月使用上の注意改訂済（その他の注意）
2	ドイツ	平成 22 年 12 月 （デプロメール） 平成 23 年 1 月 （ルボックス）	医薬品医療機器庁（BfArM）より、クラスラベリングとして「妊娠および授乳婦」の項に「新生児遷延性肺高血圧症」の追記が必要との見解が示された（平成 22 年 12 月）	平成 18 年 5 月使用上の注意改訂済（なお、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に、「他の SSRI」としての記載。）
			BfArM より、クラスラベリングとして「副作用」の項に「骨折」の追記が必要との見解が示された（平成 22 年 12 月）	平成 22 年 8 月使用上の注意改訂済（その他の注意）
		平成 24 年 6 月	追加情報として BfArM より、クラスラベリングとして「妊娠および授乳婦」の項に「新生児遷延性肺高血圧症」の追記が指示された（平成 24 年 6 月）	2006 年 5 月使用上の注意改訂済（なお、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に、「他の SSRI」としての記載。）
			追加情報として BfArM より、クラスラベリングとして「副作用」の項に「骨折」の追記を指示する内容（平成 24 年 6 月）	平成 22 年 8 月使用上の注意改訂済（その他の注意）

7) セント・ジョーンズ・ワート製剤については、再審査期間終了後に CCDS の改訂等に伴い、添付文書に追記された。

3	米国	平成 23 年 8 月	FDA より、セロトニン作動性抗精神病薬とモノアミン酸化酵素阻害作用を有するリネゾリドとの併用により重篤な中枢神経系副作用が発現することについて、添付文書へ追加予定であることが通知された。(平成 23 年 7 月)	平成 25 年 3 月使用上の注意改訂済 (相互作用：併用注意)
4	米国	平成 23 年 8 月	FDA より、セロトニン作動性抗精神病薬とモノアミン酸化酵素阻害作用を有するメチルチオニウム塩化物 (メチレンブルー) との併用により重篤な中枢神経系副作用が発現することについて、添付文書へ追加予定であることが通知された。(平成 23 年 7 月)	メチレンブルーは国内未承認であるため対応不要と判断
5	ニュー ジーラ ンド	平成 24 年 12 月	規制当局及び医薬品副作用委員会により、抗うつ薬は QT 間隔延長/トルサード ド ポワントとある程度関連していると結論付けられた (平成 24 年 12 月)	国内では本剤の関与が強く疑われる症例の集積はないため、対応不要と判断

以上より、申請者は、措置報告内容に関して、使用上の注意等の記載変更が必要な事項については全て対応済みであり、現時点で新たな対応は必要ないと考えたと説明し、機構はこれを了承した。

9. 研究報告について

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された研究報告は 40 件であり、いずれも安全性に関する報告であった。内容別では、①妊娠時曝露におけるリスクに関する報告 9 件、②上部消化管出血等の出血リスクに関する報告 6 件、③自殺関連事象の報告 4 件⁸⁾、④骨折・骨量減少のリスクに関する報告 4 件、⑤低ナトリウム血症に関する報告 2 件、⑥相互作用に関する報告 6 件及び⑦その他の報告 9 件であった。また再審査期間終了後、平成 26 年 1 月 31 日までに報告した研究報告は 23 件であり、骨折のリスクに関する報告 12 件、妊娠時曝露におけるリスクに関する報告 4 件、心血管リスクに関する報告 2 件、糖尿病、白内障、消化性潰瘍、出血、転倒に関する報告各 1 件であった。

これら研究報告及び本邦での対応について申請者は以下のように説明した。

①妊娠時曝露におけるリスクに関する報告 (9 件)：再審査期間中及び再審査期間終了後に 13 件で報告された流産、先天性奇形、出生時低体重、胎児死亡については、SSRI 全体として解析された報告が多く、薬剤毎に解析した報告では本剤の使用頻度が低く、さらに患者要因の交絡因子 (飲酒、薬物乱用、喫煙等) が調整されていない等、本剤とリスク増加との関連性を明確に示唆するものはないため、対応は不要と判断した。なお、承認時より使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。また、投与中に妊娠が判明した場合は投与を中止することが望ましい。」と記載し注意喚起を行っている。2 件で報告された「新生児薬物離脱症状」については、本邦では既に使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に薬物離脱症状について記載し注意喚起を行っている。1 件で報告された「新生児遷延性肺高血圧症」については、本邦での報告はなく、既に「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に「他の SSRI」として記載し注意喚起を行っており、新たな対応は不要と判断した。

②上部消化管出血等の出血リスクに関する報告 (6 件)：手術時の出血リスク及び輸血量の増加

⁸⁾ 自殺関連事象の報告のうち 1 件に本剤は含まれていないが、SSRI として Meiji Seika ファルマ株式会社から報告された。

に関する研究報告 1 件については、母集団患者数が少なく、本剤が投与されていたのは 1 例のみであることから、本剤のリスクを示した根拠としては不十分であり、新たな対応は不要と判断した。その他の消化管出血等の出血リスクに関する研究報告については、平成 17 年 10 月に、CCSI 及び国内での症例報告を基に使用上の注意の「慎重投与」、「相互作用：併用注意」、「その他の副作用」及び「高齢者への投与」の項を改訂し、注意喚起を行っている。

③自殺関連事象の報告（4 件）：自殺関連事象については、「7. 重大な措置、海外からの情報について」の項に記載したとおり、措置報告に基づき随時（平成 16 年 5 月、平成 17 年 10 月、平成 18 年 1 月、平成 19 年 10 月）使用上の注意を改訂し、必要な注意喚起を行っている。

④骨折・骨量減少のリスクに関する報告（4 件）：いずれの報告も SSRI 全体としての報告であり、本剤との因果関係が明らかではないため使用上の注意の改訂は必要ないと判断したが、再審査申請後の平成 22 年 8 月に、使用上の注意の「その他の注意」の項に海外の疫学調査の情報を追記している。

⑤低ナトリウム血症に関する報告（2 件）：低ナトリウム血症については、CCSI 及び国内での症例報告を基に、平成 13 年 6 月に使用上の注意の「その他の副作用」の項に低ナトリウム血症を追記し、平成 14 年 11 月に使用上の注意の「重大な副作用」の項に抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を追記したほか、「高齢者への投与」の項に抗利尿ホルモン不適合分泌症候群は主に高齢者において報告されている旨記載し随時注意喚起を行っている。

⑥相互作用に関する報告（7 件）：フルボキサミンマレイン酸塩とトルブタミド、メキシレチン、シサプリド、タモキシフェン、カフェイン及びオメプラゾール又はチザニジンとの相互作用について検討した報告各 1 件、メチレンブルーとセロトニン作動薬の相互作用について検討した報告 1 件であった。メキシレチンについては平成 18 年 10 月に「相互作用：併用注意」の項に、チザニジンについては平成 16 年 8 月に「禁忌」及び「相互作用：併用禁忌」の項に記載し、注意喚起を行った。シサプリドとの相互作用については平成 11 年 8 月より「原則禁忌」、「原則併用禁忌」の項に記載している。タモキシフェンについては、初期乳がんの治療でタモキシフェンを使用している患者への CYP2D6 阻害薬併用による乳がん再発・生存率等の予後に及ぼす影響についての研究報告であり、CYP2D6 代謝状態が予後の予測因子の一つであると考察されているが、国内での報告例がないこと等から新たな対応は不要と判断した。カフェイン及びオメプラゾールの相互作用については、個々の薬剤名は記載していないが、平成 13 年 6 月に CYP 酵素阻害の情報について「相互作用」の項に記載し注意喚起を行っており、研究報告による新たな対応は不要と判断した。トルブタミドについては本剤の CYP2C9 阻害作用は強いものではなく、国内での報告例もないこと、また、メチレンブルーについてはセロトニン作動薬としての報告であり、国内での報告例もないことから、使用上の注意の改訂は不要と判断した。

⑦その他の研究報告（9 件）：小児の成長不全に関する報告 1 件では、成長不全の症例 4 例中 3 例にフルボキサミンが使用されているが全症例とも SSRI 投与前に低身長・過体重等の異常が認められており、先天的要因についての検討が不十分である等本剤のリスクを示す根拠としては不十分であったため、対応は不要と判断した。SSRI の依存性及び離脱反応に関する報告 1 件に関して、離脱症状は承認時より「その他の注意」の項に記載していたが、国内での症例報告を基に平成 14 年 11 月に「重要な基本的注意」の項に移行し注意喚起を行っており新たな対応は不要と判断した。その他、再審査期間中に報告されたくも膜下出血後の血管痙攣リスク、冠動脈バイパス術 (CABG)

実施前の SSRI の使用による術後の長期予後における死亡及び再入院のリスク、メタボリックシンドロームの臨床的要素や生化学的要素との関連性、急性膵炎のリスク、脳血管事象のリスク、グルコース恒常性の調節障害に関する報告及び高齢者における急性心筋梗塞のリスク、再審査期間終了後に報告された心血管リスク 2 件、糖尿病のリスク、白内障リスク、消化性潰瘍リスク、出血リスク、転倒リスク各 1 件については SSRI 全体としての報告である等本剤との因果関係が明らかではないため、新たな対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、今後も同様の研究報告等についての情報収集に努める必要があると考える。

10. 承認条件

「5-1 イミプラミン塩酸塩錠を対象とした二重盲検比較試験」の項参照。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上