

審査報告書

平成 17 年 7 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名]	ルボックス錠 25、同 50、 デプロメール錠 25、同 50
[一般名]	マレイン酸フルボキサミン
[申請者名]	ソルベイ製薬株式会社、 明治製菓株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 5 月 29 日
[剤型・含量]	1 錠中にマレイン酸フルボキサミンとして 25mg 又は 50mg を含有する。
[申請区分]	医療用医薬品（４）新効能医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審查結果

平成 17 年 7 月 13 日

〔販売名〕 ルボックス錠 25、同 50、 デプロメール錠 25、同 50

〔一般名〕 マレイン酸フルボキサミン

[申請者名] ソルベイ製薬株式会社、 明治製菓株式会社

[申請年月日] 平成 15 年 5 月 29 日

〔審查結果〕

提出された資料から本剤の社会不安障害に対する有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内で実施されたプラセボ対照群間比較試験の成績等から示されたと判断する。また、本剤長期投与時の安全性、自殺等のリスクについても引き続き製造販売後調査の中で十分に検討する必要があると考えるが、現時点では、本剤のベネフィットがリスクを上回るものと判断する。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】 うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害

(下線部今回追加又は変更)

〔用法・用量〕 通常、成人にはマレイン酸フルボキサミンとして、1日50mgを初期用量とし、1日150mg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。

(今回変更なし)

審査報告（１）

平成 17 年 6 月 8 日作成

．品目の概要

[販売名]	ルボックス錠 25、同 50、 デプロメール錠 25、同 50
[一般名]	マレイン酸フルボキサミン
[申請者名]	ソルベイ製薬株式会社、 明治製菓株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 5 月 29 日
[剤型・含量]	1 錠中にマレイン酸フルボキサミンとして 25mg 又は 50mg を含有する。
[申請時効能・効果]	うつ病及びうつ状態、強迫性障害、 <u>社会不安障害</u> (下線部今回追加)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはマレイン酸フルボキサミンとして、1 日 50mg を初期用量とし、1 日 150mg 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。 (今回変更なし)

．提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（審査センター）（平成 16 年 3 月末日まで）、若しくは独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）（平成 16 年 4 月 1 日以降）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本剤の有効成分であるマレイン酸フルボキサミンは、オランダ Solvay Pharmaceuticals 社（当時 Philips Duphar 社）で発見された選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SSRI）である。本邦では、ソルベイ明治薬品株式会社（現 ソルベイ製薬株式会社）と明治製菓株式会社が共同で本剤を開発し、1999 年 4 月には「うつ病及びうつ状態、強迫性障害」に対して承認されている。海外では、カナダ、フランス、ドイツ、オランダ等 94 ヶ国でうつ病あるいは強迫性障害に対して承認されている（2005 年 4 月現在）。

社会不安障害の患者ではセロトニン 5-HT_{2C}受容体の機能が過剰亢進していること（Tancer ME et al, *Anxiety*, 1: 216-23, 1994、Hollander E et al, *Psychiatry Res*, 79: 213-7, 1998 等）、SSRI はセロトニン 5-HT_{2C}受容体機能を脱感作させることにより抗不安作用を発揮すること（Quested DJ et al, *Psychopharmacology*, 133: 305-8, 1997）が示唆されている。今般申請者は、

海外臨床試験で本剤の社会不安障害に対する有効性が示されたことを踏まえ、本邦でも臨床試験等を実施し、社会不安障害の効能・効果を追加する一部変更承認申請を行った。なお、今回の申請に際しては、品質に関する資料、非臨床に関する資料のうち薬物動態試験成績、毒性試験成績は提出されていない。

2. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績

本薬の薬理作用に関する資料としては、社会不安障害に関する動物モデルがないことから、本薬のセロトニン 5-HT_{2C}受容体機能に及ぼす影響について検討した試験成績が提出された。

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験

ラットに本薬、塩酸パロキセチンあるいは溶媒（1% Tween 80）を反復又は単回経口投与し、その翌日に 5-HT_{2C}受容体作動薬であるm-chlorophenylpiperazine（mCPP）を腹腔内投与して誘発される自発運動量減少に対する作用が検討された。

本薬又は塩酸パロキセチンを単回投与（1～20日目は溶媒、21日目は本薬 90 mg/kg 又は塩酸パロキセチン 10 mg/kg）した時、mCPP によるラット自発運動量減少作用に対する影響は認められなかった。しかしながら、本薬（30、90 mg/kg）及び塩酸パロキセチン（10 mg/kg）を 21 日間反復投与した時には、mCPP によるラット自発運動量減少作用は有意に抑制された。なお、本薬 90 mg/kg 及び塩酸パロキセチン 10 mg/kg の反復投与により、正常ラットの自発運動量に影響は認められなかった。

したがって、本薬を反復投与すると塩酸パロキセチンと同様に、セロトニン 5-HT_{2C}受容体機能が脱感作されることが示唆され、過剰亢進したセロトニン 5-HT_{2C}受容体の機能を是正することで社会不安障害に対して本薬が有効である可能性が示唆された。

<審査の概略>

（1）社会不安障害の発症機序と SSRI の薬理学的機序の関係について

最新の知見を踏まえ、社会不安障害の発症機序と SSRI の薬理学的機序の関係について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、社会不安障害は、1980 年に米国精神医学会の『精神疾患の診断・統計マニュアル第 3 版（DSM-III）』（The American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third Edition), WashingtonDC, 1980）において不安障害の一つとして分類された歴史の浅い疾患であり、その発症機序に関してうつ病に匹敵するほどの仮説は存在しないこと、しかしながら、セロトニン神経系が不安と密接に関係していることが知られており、近年、背側縫線核から中脳水道灰白質へ投射するセロトニン神経は不安を抑制し、背側縫線核から扁桃核と前頭葉皮質に投射するセロトニン神経は逆に不安を亢進すると考

えられ (Graeff FG et al, *Pharmacol Biochem Behav*, 54: 129-141, 1996) 社会不安障害患者では扁桃核の神経活動が亢進していることが報告 (Stein MB et al, *Arch Gen Psychiatry*, 59: 1027-1034, 2002) されていることから、これらが不安症状の発現に関与している可能性があると考えられていることを説明した。また申請者は、社会不安障害患者ではセロトニン遊離促進薬のfenfluramineやセロトニン 5-HT_{2C}受容体作動薬のmCPPの投与により、健康人と比較して顕著な不安症状の悪化や血中コルチゾールの上昇を示すこと (Tancer ME et al, *Anxiety*, 1: 216-223, 1994、Hollander E et al, *Psychiatry Res*, 79: 213-217, 1998 等) から、セロトニン 5-HT_{2C}受容体の機能が過剰亢進していることが示唆されており、SSRIである塩酸パロキセチンや塩酸セルトラリンの反復投与により、シナプス後部に存在するセロトニン 5-HT_{2C}受容体機能が脱感作され (Kennedy AJ et al, *Psychopharmacol*, 113: 262-268, 1993、Kennett GA et al, *Neuropharmacol*, 33: 1581-1588, 1994) 塩酸セルトラリンの反復投与でセロトニン 5-HT_{2C}受容体を介した細胞内情報伝達系機能の減弱が起ること (Sanders-Bush E et al, *Psychopharmacology*, 99: 64-69, 1989) を考慮すると、本薬の社会不安障害に対する作用機序は、過剰亢進しているセロトニン 5-HT_{2C}受容体機能の脱感作による可能性が考えられる旨を説明した。

機構は、社会不安障害の発症機序そのものが明確になっておらず、本薬の作用機序についても断言することはできないと考えるが、「過剰亢進しているセロトニン 5-HT_{2C}受容体機能の脱感作」が、本薬の作用機序の一つである可能性については理解し、以上について了承した。

(2) 本薬投与開始時における 5-HT_{2C}受容体機能亢進の可能性について

本薬の作用機序から考えると、投与初期には 5-HT_{2C}受容体機能がむしろ亢進し、症状を悪化させる可能性も想定されるが、臨床での使用も踏まえてこの点について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、一般的に SSRI の投与初期には、焦燥感やパニック発作などの不安症状が観察されることがあると考えられており、事実、社会不安障害患者に本薬を処方した臨床研究では、統計学的な有意差はないものの、投与開始 1 週目にわずかながら不安症状の悪化が認められたとの報告 (van Vliet IM et al, *Psychopharmacology*, 115: 128-134, 1994) があること、しかしながら、このような所見は少数の患者でのみ認められ、投与を継続することで明らかな治療効果が観察されていることを説明した。また申請者は、投与初期に発現する消化器症状などの副作用を回避するため、本剤は、通常低用量 (50 mg) から投与を開始し維持用量 (1 日 150 mg) まで漸増することなどから、投与初期に不安症状が急激に悪化する危険性は低いと考えられ、今回の国内検証試験 (J3113: 5.3.5.1.1) で投与開始後 1 週間以内に有害事象として不安が発現したのは、本剤群 182 例中 3 例、プラセボ群 89 例中では 0 例であったことを説明した。

機構は、投与開始 1 週目にわずかながら不安症状の悪化が認められるとする報告もあり、

本薬の投与開始初期に 5-HT_{2C} 受容体機能亢進による副作用が発現する可能性はあるものの、低用量から投与開始し、症状を観察しながら増量していく限り、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

3. 臨床に関する資料

1) 有効性及び安全性試験成績

< 提出された資料の概略 >

有効性評価資料、安全性評価資料として国内第 III 相試験 (J3113 試験) 1 試験、国内長期投与試験 (J3115 試験) 1 試験、海外 4 試験 (S4001、S3107、S3108、S3109 試験) の成績が評価資料として提出された。

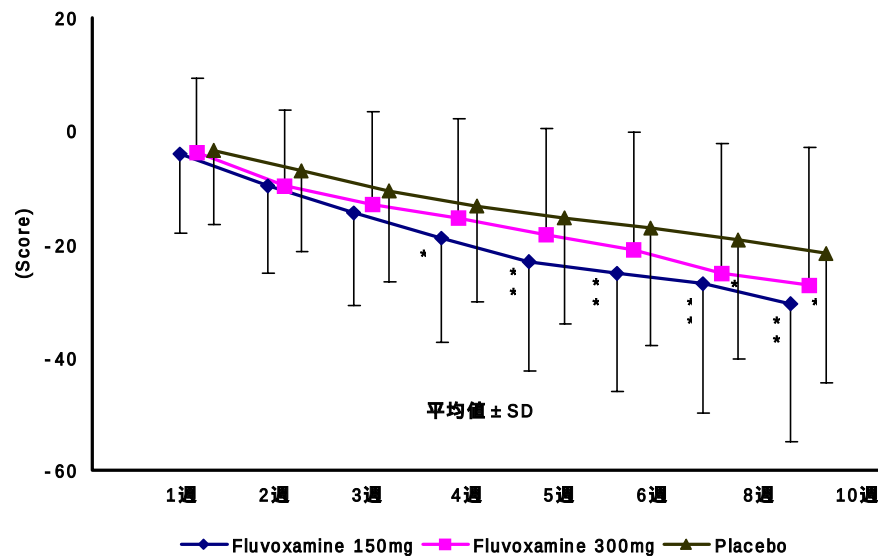
(1) 国内第 Ⅲ 相検証試験 (J3113: 添付資料 5.3.5.1.1)

日本人社会不安障害患者 (Liebowitz Social Anxiety Scale 日本語版 < LSAS-J > のスコア合計が 60 点以上) (目標症例数各群 80 例、合計 240 例) を対象とし、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。投与開始前観察期間は特に設定されておらず、用法・用量は、プラセボ又は本剤 (25 mg 錠) を 1 日 2 回 (朝食後及び就寝前) 経口投与と設定され、本剤群では 50 mg/日から開始し、1 週間毎に 50 mg/日ずつ強制増量し、投与開始 3 週目の投与量を維持し、4 週目以降はプラセボを追加投与する群 (本剤 150 mg/日群) と 4 週目以降も更に本剤を増量する群 (本剤 300 mg/日群) の 2 用量が設定された。投与期間は強制増量期も含め 10 週間と設定された。

総登録症例数は 273 例 (最小 18 歳、最高 62 歳) で、そのうち未投与、1 回目以降来院せずの 2 例を除く 271 例 (本剤群 182 例 [150 mg/日群 93 例、300 mg/日群 89 例] プラセボ群 89 例) が安全性解析対象であり、さらに服薬率不足、有害事象による来院日のずれ又は併用禁止薬使用 6 例を除く 265 例 (本剤群 176 例 [150 mg/日投与群 91 例、300 mg/日投与群 85 例] プラセボ群 89 例) が有効性解析対象であった。

主要評価項目である本剤群とプラセボ群の治療後 (Last Observation Carried Forward < LOCF > によるデータ (投与終了時 / 中止時)) の LSAS-J 総スコア (投与開始前 LSAS-J 総スコアで調整) (平均値 ± SE) は、本剤群で 58.6 ± 1.8 、プラセボ群で 65.8 ± 2.5 であり、両群間に有意差が認められた (投与開始前の LSAS-J 総スコアを共変量、薬剤群を因子とした共分散分析 $p=0.0197$)。

また、LSAS-J 総スコアの投与前からの変化量 (Delta LSAS-J) は、以下の図のように推移し、150 mg/日群での変化量が最も大きく 4 週目以降プラセボ群との間で有意差が認められ、300 mg/日群においても 8 週目以降でプラセボ群との間に有意差が認められた。なお、変化量ではなく LSAS-J 総スコアの経時的推移においては、300 mg/日群とプラセボ群との間で有意差は認められていない。



* $P < 0.05$ (150mg/日群又は300mg/日群 vs プラセボ群)
 ** $P < 0.01$ (150mg/日群又は300mg/日群 vs プラセボ群)

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤群で88.5%(161/182例)、プラセボ群で66.3%(59/89例)で認められたが死亡例はなかった。また用量別の有害事象発現率は、本剤150mg/日で91.4%(85/93例)、本剤300mg/日群で85.4%(76/89例)であり、大きな差異は認められなかった。重篤な有害事象は、3例4件(本剤150mg/日群：椎間板ヘルニア1例、本剤300mg/日群：脱水及び急性腎不全1例、セロトニン症候群1例)で報告され、椎間板ヘルニア以外の事象については、薬剤との因果関係が「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定されているが、いずれの事象も本剤投与中止後2週間以内に回復している。

本剤との因果関係が否定できなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤群で83.0%(151/182例)、プラセボ群で55.1%(49/89例)で認められ、本剤群での主な事象は、傾眠41.8%(76例)、嘔気20.3%(37例)、倦怠感14.8%(27例)、悪心12.1%(22例)、便秘11.5%(21例)、口渇11.5%(21例)等であり、傾眠、嘔気、倦怠感、悪心についてはプラセボ群よりも有意に発現率が高かった。また本剤の用量群別での比較でも認められた事象に大きな差異はないと考えられている。

なお、本剤群5例、プラセボ群2例に心電図異常(心室性期外収縮、QTc延長、Q波出現等)が認められたが、特に临床上問題はないと考えられている。

以上より申請者は、本剤の社会不安障害に対する有効性が検証され、安全性上も問題はないと考える旨を説明した。

(2) 国内長期投与試験(J3115: 添付資料5.3.5.2.1)

J3113試験に登録した被検者で、同試験終了時(10週間)にCGI(Clinical Global Impression)が「やや良くなった」以上と判定され、症状の改善がみられ、临床上問題となる副作用(臨

床検査値異常を含む)がないと判定された患者(目標症例: 60 例)を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤(25 mg 錠)を1日2回投与で最初の1週間は初期用量(50 mg/日)を投与し、忍容性に問題がなければ6週間以内に、原則として150 mg/日以上に増量し、その後患者の症状に応じて100 mg/日~300 mg/日の範囲で適宜増減すると設定され(1回の増量は50 mg/日)、投与期間は52週間と設定された。

J3113で10週間の投与が完了した214例(本剤150 mg/日群75例、本剤300 mg/日群67例、プラセボ群72例)のうち、71例が本試験に組入れられ、全例が安全性及び有効性の解析対象であった。なお、本試験の平均服薬期間は44週、投与52週後(中止時)の平均投与量は172.1 mg/日であった。

有効性評価としてLOCFによるLSAS-J総スコア(平均±SD)は投与開始時 54.3 ± 23.1 、投与12週時 40.8 ± 20.3 、投与28週時 35.1 ± 18.4 、投与52週時 33.3 ± 18.8 と推移した。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は95.8%(68/71例)で認められ、死亡例はなく、重篤な事象が2例(メニエール病、脳梗塞各1例)で認められたが、いずれも本剤との因果関係は、「関連なし」又は「関連ないらしい」と判定されている。

本剤との因果関係が否定できなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は81.7%(58/71例)で認められ、主な事象は、傾眠36.6%(26例)、嘔気15.5%(11例)、浮動性めまい15.5%(11例)、倦怠感14.1%(10例)、頭痛NOS11.3%(8例)、ALT(GPT)増加9.9%(7例)、口渴8.5%(6例)、鼻咽頭炎7.0%(5例)、 γ -GTP増加7.0%(5例)等であった。

なお、1例で心電図異常(PR短縮)が認められたが、軽度であり投与継続により正常化しており、因果関係は「関連あるかもしれない」と判定されている。

以上より申請者は、本剤長期投与時でも安全性上異なる事象等は認められず、有効性も維持したと考える旨を説明した。

(3) 海外でのプラセボ対照並行群間比較試験(S4001: 添付資料5.3.5.1.2)

外国人社会不安障害患者(Brief Social Phobia Scale<BSPS>スコアが20以上で、Hamilton Rating Scale-Depression<HAM-D>スコアが16以下)(目標症例数各群40例、合計80例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。投与前観察期間は7日間(単盲検でプラセボを投与)で、用法・用量は、本剤(50 mg 錠)又はプラセボを経口投与と設定され、本剤群では、最初の1週間は50 mg/日、3週目まで1週間毎に50 mg/日ずつ強制増量し、その後は原則として用量を変更しないが、副作用発現時には減量、CGIスコアが1又は2の場合には増量可能で50~300 mg/日の範囲で維持すると設定された。投与期間は強制増量期も含めて12週間と設定された。

総登録症例数は92例(本剤群48例、プラセボ群44例)で未投薬2例を除く90例(本剤群46例、プラセボ群44例)が安全性解析対象であり、服薬コンプライアンス不良又は有

害事象による中止 4 例を除く 86 例（本剤群 42 例、プラセボ群 44 例）が有効性解析対象であった。

主要評価項目である LOCF による治療後（投与終了時 / 中止時）の CGI スコアにおけるレスポンド率（「非常に良くなった」と「よくなった」の合計の割合）は、本剤群で 42.86 %、プラセボ群で 22.73 % であり群間に有意差が認められた（ $p=0.043$ 施設を層とした Cochran Mantel-Haenszel 検定）。副次評価項目である LOCF による治療後の LSAS 総スコア（平均値 $\pm$ SD）は、本剤群で 58.19 ± 30.78 、プラセボ群で 72.57 ± 31.77 、ベースラインからの変化量（平均値 $\pm$ SD）は本剤群で -21.95 ± 22.67 、プラセボ群で -7.82 ± 19.44 であり、群間に有意差が認められた（ $p=0.003$ 治療、施設及び治療と施設の交互作用を固定因子とした分散分析）。

有害事象は、本剤群で 87.0 %（40/46 例）、プラセボ群で 86.4 %（38/44 例）に認められ、死亡例はなかった。重篤な有害事象は 3 例（本剤群：骨折 NOS 1 例、下痢 NOS、過剰投与 NOS 及び傾眠 1 例、プラセボ群：過剰投与 NOS 1 例）で認められ、下痢が発現した症例については本剤との因果関係が否定されていないが、軽度であった。

本剤との因果関係が否定できなかった事象は、本剤群で 82.6 %（38/46 例）、プラセボ群で 77.3 %（34/44 例）で認められ、本剤群での主な事象は、嘔気 45.7 %（21 例）、頭痛 NOS 32.6 %（15 例）、不眠症 30.4 %（14 例）、傾眠 26.1 %（12 例）、便秘 17.4 %（8 例）、口内乾燥 15.2 %（7 例）、嗜眠 10.9 %（5 例）であり、嘔気についてはプラセボ群よりも有意に発現率が高かった。

臨床検査値異常は 5 例（ALT（GPT）増加 2 例、AST（GOT）増加 2 例、血中カリウム増加 1 例）が認められ、いずれも因果関係は否定されていないが、臨床上問題はないと考えられている。

以上より申請者は、本剤の外国人における社会不安障害に対する有効性及び安全性が確認され、本試験結果を参考として日本人における社会不安障害に対する検証試験を計画したことを説明した。

その他、上記の 3 試験（J3113 試験、J3115 試験、S4001 試験）ではいずれも速放製剤が使用されているが、海外では、本薬の徐放性製剤を用いた臨床試験（S3107: 添付資料 5.3.5.1.3、S3108: 添付資料 5.3.5.1.4、S3109: 添付資料 5.3.5.1.5）も実施されており、いずれも本薬の徐放性製剤の有効性が示唆されており、安全性上も特に問題はないと考えられている。なお、S3107 試験では、死亡が 1 例報告されている。当該症例は 5 歳女性で、喘息、季節性アレルギー、湿疹、閉経の既往歴があり、試験が終了し、本薬の徐放性製剤（200 mg/日）投与終了 4 日後に重篤な心不全を起こして同日死亡している。因果関係については、「関連ないらしい」と判定されている。

機構は、徐放性製剤と速放性製剤との生物学的同等性は得られておらず、徐放性製剤で得られたデータは、本申請においてあくまでも参考的な位置づけであると考えます。

<審査の概略>

(1) 社会不安障害の診断、評価方法の妥当性について

国内 J3113 試験における社会不安障害の診断は、DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fourth Edition) に基づき実施されているが、DSM-IV の認知度等について説明し、社会不安障害という疾患が、本邦において適切に診断されていたか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦における社会不安障害に対する認識は高いとはいえないが、今回の治験に参加した大学病院、国立病院等の医療機関では、DSM-IV に基づく診断がある程度実施されていたこと、しかしながら参加した全ての施設で日常的に社会不安障害を診察するという状況ではなかったことも踏まえ、本治験参加前には説明会を実施し、社会不安障害の症例等も提示して、診断、評価を含めて認識を共有できる手段を講じたことを説明した。

機構は、LSAS-J の信頼性について申請者に説明を求めた。

申請者は、LSAS-J については、再度日本語から英語への翻訳を実施し、内容がほぼ英語版原文と同様であることを LSAS 考案者 (Liebowitz, MR) に確認した後に使用したこと、LSAS-J の信頼性及び妥当性については、5 年以上の臨床経験を有する精神科医 (北海道大学医学部附属病院精神科神経科出身の専門医) によって DSM-IV に基づき社会不安障害と診断された患者 (30 名) と健康成人 (60 名) の計 90 名を対象とした試験を実施した結果 (朝倉聡他, *精神医学*, 44: 1077-1084, 2002) 医師による重症度判定との相関性、患者の自己記入とインタビューに基づくスコアの一致性、再現性等が確認されたことを説明し、LSAS-J を社会不安障害の臨床症状評価尺度として使用することが可能と判断したことを説明した。

機構は、診断時に構造化面接を取り入れる必要性がなかったか申請者に見解を示すよう求めた。

申請者は、海外で構造化面接が取り入れられている背景として、専門医以外の家庭医等による適切な診断を目的としており、また、構造化面接の一つである SCID (Structured Clinical Interview for DSM-III-R) の信頼性は確認されており (Skre I et al, *Acta Psychiatr Scand*, 84: 167-173, 1991、Zanarini MC et al, *Comprehensive Psych*, 42: 369-374, 2001 など) SCID の社会不安障害診断基準の記載は DSM-IV 診断基準の記載と同じであることを勘案すると、今回の治験では、精神科専門医が DSM-IV に基づき診断していることから、構造化面接を用いて確認する必要性は低いと判断したことなどを説明した。

機構は、今回の治験では、被験者募集を広告により実施しており、当該事項の試験への影響について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、今回の被験者募集広告により、5000 件を超える問い合わせがあったが、病院を紹介するか否かの選択は、事前に治験依頼者が医学専門家の協力を経て作成したマニュアルに基づき機械的に実施されており、診断や重症度等医師が判断すべき事項は含まれておらず、オペレーターによる対応段階で患者選択にバイアスが生じた可能性はないと考え

ることを説明した。また申請者は、広告の影響に関連して、軽症、中等症の社会不安症患者は、有効な治療法を認知すれば必然的に病院を受診して来ると考えられるが、重症患者については、患者自身が外出することを避け受診が困難な場合が多いことを併せて説明した。

機構は、本治験結果を評価する上で特に問題はないと考えるが、市販後に本剤を適正に使用するためには、社会不安障害を適切に診断する必要があり、当面は精神科専門医においてのみ使用すべき薬剤であるとする。また、今後さらに DSM-IV に基づく診断を普及させていくことが適正使用の推進に必要であり、十分な情報が臨床現場に提供される必要があり、関連学会等においても積極的に対応することが望まれる。また機構は、被験者確保のために実施する広告の必要性は理解するものの、試験結果への影響については明確でないと考えており、製造販売後調査の中でさらに確認等が必要と考える。

(2) 用法・用量について

国内の臨床試験結果を海外と比較しながら本剤の用量反応性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤はうつ病及びうつ状態、強迫性障害を対象とした臨床試験においても、用量反応性は国内外で認められていないこと、海外での社会不安障害を対象とした臨床試験では、50～300 mg/日の範囲で任意漸増という方法において、プラセボ群との有意差が認められていること、この結果を前提に、国内での社会不安障害を対象とした臨床試験(J3113: 添付資料 5.3.5.1.1)では、用量反応性を見出すことを試験目的とはせず、既承認の用量範囲(50～150 mg/日)まで漸増する群を基本とし、可能な限りの情報を得るため海外で有効性を示した用量範囲(50～300 mg/日)まで漸増する群についても設け、各群での推移についても副次的に検討したことを説明し、最終的には予測どおり 300 mg/日群とプラセボ群との差は、150 mg/日群とプラセボ群との差よりも大きいといった結果は認められなかったことを説明した。

機構は、J3113 試験で LSAS-J 総スコア推移において、150 mg/日群とプラセボ群の間で有意差が認められているものの、300 mg/日群とプラセボ群との間で有意差は認められておらず、300 mg/日に増量することの意義、及び本適用においても用法・用量で「なお、年齢・症状に応じて適宜増減する」との記載が必要な理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、300 mg/日群とプラセボ群との差については、LSAS-J 総スコアの推移においては有意差が認められていないものの、Delta LSAS-J の推移については 8 週目以降でプラセボ群との間に有意差が認められており、各用量群とプラセボ群での差を検出するために十分な症例数を設定していなかったためと考えていることを説明した。また申請者は、忍容性を考慮し医師の判断により投与量を適宜増減できると規定した J3115 試験での平均投与量は、投与 52 週後(中止時)で 172.1 mg/日で、150 mg/日を超える用量が投与されていた割合は、投与 7 週以降の適宜増減期で 55.8～58.2 %の範囲にあり、本剤 150 mg/日を超える投

与量を必要とした症例も存在したこと、150 mg/日以上用量で認められた副作用も特に問題となるものではなく、既承認（うつ病及びうつ状態、強迫性障害）で認められている事象と同様であったことから、個々の患者の状態を見ながら本剤の投与量を増減する必要があり、「適宜増減」を加えた柔軟な用法・用量を設定することが望ましいと考えたことを説明した。

機構は、本剤の通常用量を1日50～150 mgと設定することが適切であり、それ以上の用量へ増量した場合の効果については明らかになっておらず、安易な増量は行うべきではなく慎重に対応する必要があると考えるが、本剤既承認での用法・用量においても、「適宜増減」と設定されており、本適用について区別する必要性は低いと考える。なお、適切な注意喚起等の必要性については、専門協議でさらに検討することとしたい。

（３）長期投与の有効性及び安全性について

本剤は、疾患の特徴から長期にわたり投与される可能性があると考えられるが、長期投与時の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、社会不安障害に対する治療は、個人的苦痛及び社会的負担を最小限にとどめ、他の精神疾患の合併を防ぐため長期投与が必要と考えられ、十分な治療効果及び完全回復のためには、数ヶ月の薬物治療が必要であり、有効であれば1年程度は投与されることが（James C et al, *J Clin Psychiatry*, 59: 54-60, 1998、朝倉聡他, *臨床精神医学*, 29: 1121-1128, 2000）J3115試験でのLSAS-J総スコアは、投与開始時54.3、投与28週後で35.1、投与52週後で33.3と推移し、投与期間中での大きなスコアの悪化は認められず、投与28週後以降は33.3～35.6の範囲で安定に推移していたこと、安全性の観点においても、既承認（うつ病及びうつ状態、強迫性障害）での場合と同様に、投与開始から約6週間までの間に多くの副作用（傾眠、嘔気等）が認められており、投与中止例も3週間以内に多く認められ（J3113試験で投与開始から有害事象発現までの平均日数は18.1日）長期投与時に特別な発生傾向は認められていないことを説明し、長期投与時の有効性及び安全性について特に問題はないと考えている旨を説明した。

機構は、以上について、現時点で大きな問題はないと考えるが、長期投与時の安全性及び有効性については、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

（４）心電図検査異常の症例について

国内試験で、心電図異常を示した症例が散見されることから、これら症例の詳細について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、J3113試験で、本剤150 mg/日群で3例（心室性期外収縮1例、非特異的ST-T変化1例、心室性期外収縮及びQTc延長1例）本剤300 mg/日群で2例（Q波出現1例、QTc短縮1例）プラセボ群で2例（不整脈1例、心房調律、早期再分極、わずかな右軸偏位及びQTc短縮1例）が報告されたが、いずれもわずかな変化であり、臨床的に問題とな

るものではないと判断されていること、J3115 試験でも PR 短縮が 1 例で認められているが、軽度であり、投与継続中に回復していること、海外の試験（S3109 試験）でも 1 例で徐脈 NOS が認められているが臨床的に問題はないと判断されていることを説明した。

機構は、国内外の製造販売後の調査で、QT 延長が報告されていることから、これら症例の詳細と本剤との因果関係について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、市販後調査（国内：19■年■月～20■年■月；約 6 年間※、海外 19■年■月～20■年■月；約 5 年間※）では国内で 6 例、海外で 3 例の計 9 例において QT 延長が報告されており、うち 7 例が重篤と判定されていること、しかしながら 9 例中 8 例では QT 延長を誘引することが知られている薬物（塩酸チオリダジン、塩酸アプリジン・塩酸メキシレチン、アミノフィリン、塩酸トラゾドン、塩酸ジプラジドン・リスペリドン等）や合併症（虚血性心疾患）を有しており、これ以外の症例についても 10 年以上本剤を投与していたことから、本剤との因果関係は低いと判断されていることを説明した。また申請者は、最近国内で承認条件として実施したイミプラミン対照二重盲検比較試験においても、心電図測定を実施しているが（安全性解析対象：本剤群 146 例、イミプラミン群 153 例）、QT 延長は認められていないことを併せて説明した。

機構は、本剤と心電図異常との関連については、製造販売後調査の中でさらに検討が必要と考える。

（５）消化管出血のリスクについて

本剤による消化管出血の発生機序、頻度等について説明し、消化管出血のリスクに対する注意喚起の必要性について見解を示すよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期臨床試験で、胃潰瘍、十二指腸炎、逆流性食道炎が各 1 件認められており、本剤との因果関係は否定されていないこと、消化管出血の機序については明確ではないが、血小板のセロトニントランスポーターを阻害することで、血小板中のセロトニンが減少して、血小板凝集が抑制されることの他、本剤投与による血小板減少も報告されており、これらが要因の 1 つと考えられること、消化管出血のリスクについては、本剤をはじめとする SSRI で消化管出血のリスクがあり、非ステロイド性抗炎症薬との併用でそのリスクは上昇するという報告（De Abajo FJ et al, *BMJ*, 319: 1106-1109, 1999、Dalton SO et al, *Arch Intern Med*, 163: 59-64, 2003）、SSRI による消化管出血のリスクは他の薬剤と差はないという報告（Dunn NR et al, *BMJ*, 320: 1405-1406, 2000）、有意な差はないもののリスクが高い傾向にあるという報告（Layton D et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 57: 167-176, 2001）などがあり評価は分かれているが、本剤による出血のリスクは他の SSRI と同様に否定できないと考える旨を説明した。また申請者は、消化管出血関連の副作用は、これまでに国内で 3 件、海外自発報告も含めると 14 件あり、CCSI（Company Core Safety Information）においても消化管出血が記載されていること等も勘案し、本邦の添付文書でも当該事項を記載する方向で検討している旨を説明した。

※新薬承認情報提供時に追記した。

機構は、消化管出血のリスクに関し、添付文書に記載する必要があると考えるが、その詳細は、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

（６）社会不安障害と自殺のリスクについて

社会不安障害における自殺のリスクをうつ病の場合と比較し、本剤が社会不安障害における自殺リスクに及ぼす影響を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外において社会不安障害患者 112 名、社会不安障害と他の精神疾患を合併している患者 249 名、精神疾患を有さない者 9953 名で疫学調査を実施した結果、社会不安障害患者で自殺について考える割合（「自殺を試みた」、「死を真剣に考えた」、「死にたいと思った」及び「自殺をしたくなるほど気分が落ち込んだ」の合計で、自殺者の割合は含まない）は、精神疾患を有さない者に比べ 1.71～1.92 倍高かったが、実際に自殺を試みた割合については、精神疾患を有さない患者で 1.1 %、合併症がない患者で 0.9 %、合併症を有する患者で 15.7 %と、社会不安障害以外の精神疾患を合併しているか否かに依存していることが報告されていることを説明した（Schneier FR et al, *Arch Gen Psychiatry*, 49: 282-288, 1992）。また、国内では、306 名の自殺者についての精神医学的診断を調査したところ、気分障害 35.6 %、統合失調症・統合失調症型障害及び妄想性障害 39.2 %、神経症性障害・ストレス関連障害及び身体表現性障害 8.2 %、人格及び行動障害 6.9 %であったことが報告されているが（社会不安障害は、神経症性障害・ストレス関連障害に分類）（中村純他、自殺の原因調査（精神科医を対象とした調査）、*厚生労働科学研究 平成 14 年度報告書*, 126-143, 2003）、不安障害の生涯有病率は 20.1 %（社会不安障害の有病率は 3～13 %）と気分障害の 19.6 %と同様であると考えられ、社会不安障害は、国内では現時点で十分に認識されているとは言えないものの、精神疾患の中で高い割合を占めているが、自殺のリスクは、他の精神疾患に比べ低い疾患であると考えられる旨を説明した（なお、国内外の社会不安障害を対象とした臨床試験においても、自殺につながる有害事象、自殺の発生等は認められていない）。

機構は、本剤と自殺発生リスクとの関連については、今後とも慎重に検討する必要があると考えるが、現時点において、社会不安障害患者へ本剤の適用を拡大することで、そのリスクが増大するという結果は得られておらず、製造販売後調査の中でさらに検討が必要と考える。この点については、さらに専門協議で検討することとしたい。

・資料適合性調査結果及び機構の判断

1．適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成14年法律第96号）附則第16条により、同法第2条の規定による改正前の薬事法（昭和第35年法律第145号）第14条第4項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

2 . GCP 実地調査結果に対する機構の判断

提出された資料（J3113 試験：添付資料 5.3.5.1.1、J3115 試験：添付資料 5.3.5.4.1）に対して GCP 実地調査が行われ、一部で逸脱等が認められたが特に重大な事項はなく GCP 適合と判断された。

・機構の総合評価

提出された資料から、本剤の社会不安障害に対する有効性は示されていると判断する。安全性については、傾眠、嘔気、悪心等の事象が多く認められるものの既承認でのリスクを上回るものではないと考えられる。なお、長期投与時の安全性、自殺のリスク等については製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、社会不安障害に対する適用を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 17 年 7 月 12 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

３．臨床に関する資料

< 審査の概略 >

（１）社会不安障害の適切な診断について

本剤の適正使用を推進するためには、社会不安障害を適切に診断することが重要であり、DSM-IV に基づく診断基準を臨床現場で普及させるとともに、医師等への教育が必要と考えられることから、製造販売後に講習会等を開催するとともに、パンフレット等を作成して、適正診断の推進に対して積極的に取り組むよう申請者に求めた。

申請者は、社会不安障害の DSM 診断基準を記載したパンフレットを改訂添付文書と同時に配布すること、申請者が中心となり主催することが決定している「SAD 研究会」において、社会不安障害の診断、治療方法等を整理検討し、それらの内容について各地域での講習会等を開催すること、また関連学会（日本精神神経学会等）において、社会不安障害をテーマとしたセミナーを開催することを計画しており、これらの活動を通じて、適切な診断の実施を促したいと考えていることを説明した。

機構は、適正診断を徹底する観点から、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項で、社会不安障害の診断は、DSM-IV に基づき慎重に行い、診断基準を満たす場合にのみ投与する旨を記載するよう申請者に求めた。

申請者は了承した。

機構は、製造販売後に十分かつ正しい情報が提供されることが重要であり、社会不安障害という疾患が広くかつ正しく理解されるよう、継続的に取り組んでいく必要があると考える。また、医師は患者の症状、環境等を十分に考慮して慎重に診断し、本剤を安易に投与することがないように対応する必要があると考える。

（２）増量の必要性について

国内の社会不安障害を対象とした臨床試験（J3113 試験）では、150 mg/日群と 300 mg/日群で有効性に差はなく、増量する必要性は明確になっていないが、増量時の有効性を検討するため、国内長期投与試験で 150 mg/日以上用量に増量された症例について、用量変更前後での有効性及び安全性を比較し考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期投与試験（J3115 試験）での維持量が 150 mg/日を超えた症例（高用量維持群）では、150 mg/日投与時での LSAS-J 総スコアは 50.0 ± 22.3 と、150 mg/日以下で維持された症例（ 36.7 ± 16.9 ）（低用量維持群）よりも高値を示していたこと、150 mg/日以

下の用量を投与していた時期よりも 150 mg/日を超える用量を投与していた時期の方が LSAS-J 総スコアの変化量が大きかったことから、150 mg/日を超える用量は、比較的重症例に投与され、それらの症例では、150 mg/日以下の用量を投与していた時期よりも改善効果を示していると考えられることを説明した。

また申請者は、高用量維持群では、低用量維持群よりも下痢 NOS、嘔気、ALT(GPT)増加、CPK 増加、好酸球数増加、背部痛、傾眠、挫傷の有害事象が多く認められたが、有害事象の発現による投与量の減量は高用量維持群(28.3 %(13/46 例))よりも低用量維持群(56.0 %(14/25 例))で多く、臨床的に問題となる差はないと考えられることを説明した。

機構は、国内長期投与試験は、適宜増減が可能な試験計画となっており、本試験結果から結論付けることは困難であるが、本剤の既承認での用法・用量でも適宜増減して使用することと設定されており、社会不安障害を対象とした場合でも本剤 150 mg/日を通常用量とし、効果不十分な場合に増量することについては特に問題はないと考え、本適用について、用法・用量を変更する必要はないと判断した。なお機構は、最小有効用量での使用について更に注意喚起が必要と考え、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節する旨を記載するよう指示した。

申請者は、了承した。

(3) 製造販売後調査について

本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、製造販売後に、1 年程度の長期特別調査を実施し、この中で、自殺及び自殺企図、消化管出血、心電図異常、循環器系等の副作用を十分検討するよう申請者に求めた。

申請者は、社会不安障害患者 2000 例程度を登録して、53 週間の投与症例としては 500 例以上を確保したいと考えていること、この調査の中で、本剤の長期投与時の安全性等を検討し、心電図についても定期的に測定するよう計画することを説明した。

機構は、社会不安障害について、より適切に認識し、本剤の適正な使用及び評価を推進するため、本調査においては、LSAS-J に基づく有効性評価も実施するよう申請者に求めた。

申請者は了承し、LSAS-J 及び CGI に基づき本剤の有効性を定期的に評価する旨を説明した。

その他機構は、消化管出血のリスクについても添付文書に記載するよう求めたところ、申請者は、「慎重投与」、「併用注意」及び「高齢者への投与」の項で、出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者、アスピリン等の薬剤を併用している患者、高齢者では、出血傾向が増強するおそれがある旨を記載し注意喚起すると説明した。

機構は了承するが、製造販売後の調査等で更に検討する必要があると考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を下記のように整備し、本剤の社会不安障害への追加適用を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 4 年とすることが適当と判断する。

[効能・効果]	うつ病・うつ状態、強迫性障害、 <u>社会不安障害</u> (下線部今回追加又は変更)
[用法・用量]	通常、成人にはマレイン酸フルボキサミンとして、1 日 50mg を初期用量とし、1 日 150mg 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。 (今回変更なし)