

審議結果報告書

平成 27 年 11 月 2 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] レクサプロ錠10 mg
[一 般 名] エシタロプラムシュウ酸塩
[申 請 者 名] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 11 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 10 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 10 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]	レクサプロ錠 10 mg
[一 般 名]	エスシタロプラムシュウ酸塩
[申 請 者 名]	持田製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 28 日
[剤形・含量]	1 錠中にエスシタロプラムシュウ酸塩 12.77 mg (エスシタロプラムとして 10 mg) を含有する錠剤
[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

審査報告 (1)

平成 27 年 8 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名]	レキサプロ錠 10 mg
[一 般 名]	エスシタロプラムシュウ酸塩
[申 請 者 名]	持田製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 28 日
[剤形・含量]	1 錠中にエスシタロプラムシュウ酸塩 12.77 mg (エスシタロプラムとして 10 mg) を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	うつ病・うつ状態、 <u>社会不安障害</u> (下線部今回追加)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはエスシタロプラムとして 10 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20 mg を超えないこととする。 (変更なし)

II. 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医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能に係るものであるが、社会不安障害の適切な疾患動物モデルが確立されていないと考えられたことから、新たな薬理試験は実施されておらず、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」については提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

レキサプロ錠 10 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるエスシタロプラムシュウ酸塩（以下、「本薬」）は、H.Lundbeck A/S 社（デンマーク）で合成された選択的セロトニン再取り込み阻害薬（以下、「SSRI」）であり、ラセミ体であるシタロプラム臭化水素酸塩の活性本体を光学分割した *S*-エナンチオマーである。本邦においては、2011 年に「うつ病・うつ状態」の効能・効果で承認されている。

海外では、2014 年 2 月現在、米国、欧州等 98 の国又は地域で承認されており、そのうち今回の申請効能・効果である社会不安障害に係る効能・効果については、欧州主要国（英国、独国、仏国等）等 84 の国又は地域で承認されている。

本邦では、20■年■月から社会不安障害患者を対象に臨床試験が開始され、今般申請者は「社会不安障害」に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、社会不安障害の効能・効果を有する薬剤として、フルボキサミンマレイン酸塩及びパロキセチン塩酸塩水和物が本邦で承認されている。

2. 臨床に関する資料

有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、社会不安障害（以下、「SAD」）患者を対象とした国内臨床試験 2 試験（5.3.5.1.1: MLD5511S31 試験、5.3.5.2.1: MLD5511S41 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外で実施された臨床試験成績が提出された。なお、臨床試験におけるエスシタロプラムシュウ酸塩の用量は、エスシタロプラムとしての量で記載している。

(1) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: MLD5511S31 試験<20 年 月～20 年 月>）

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision（以下、「DSM-IV-TR」）により SAD と診断された患者（目標症例数 555 例、各群 185 例）を対象に、レキサプロ錠 10 mg（以下、「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。

用法・用量は、前観察期として単盲検下でプラセボを 1 日 1 回夕食後に 1 週間経口投与した後、二重盲検期としてプラセボ又は本剤 10 若しくは 20 mg/日（1 週目は 10 mg/日、2 週目から 20 mg/日を投与）を 1 日 1 回夕食後に経口投与すると設定された。二重盲検期の投与期間は 12 週間と設定された。また、二重盲検期終了又は中止後に、2 週間の後観察期が設定された。

無作為化症例 588 例（プラセボ群 196 例、本剤 10 mg/日群 198 例、本剤 20 mg/日群 194 例；以下同順）のうち、割付け後の来院がなく二重盲検期における治験薬の投与状況が不明であった本剤 20 mg 群の 1 例を除外した 587 例（196 例、198 例、193 例）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の Full Analysis Set（以下、「FAS」）であった。二重盲検期における投与症例のうち中止例は 63 例（21 例、20 例、22 例）であり、主な中止理由は、有害事象（7 例、13 例、14 例）、被験者都合（14 例、5 例、8 例）等であった。

主要評価項目である FAS での投与 12 週時における Liebowitz Social Anxiety Scale 日本語版（以下、「LSAS-J」）合計スコアのベースラインからの変化量は表 1 のとおりであり、本剤各用量群のプラセボ群に対する優越性は示されなかった（プラセボ群と本剤 10 mg/日群との比較: $p = 0.089$ 、投与群を因子、ベースラインの LSAS-J 合計スコアを共変量とした共分散分析）。なお、プラセボ群に対する本剤 10 mg/日群での優越性が示された場合に限り、プラセボ群に対する本剤 20 mg/日群の優越性を検討する閉検定手順であったため、プラセボ群に対する本剤 20 mg/日群の優越性は検討されていない。

表 1 投与 12 週時における LSAS-J 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

投与群	評価例数	LSAS-J 合計スコア		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 ^{a)}	
		ベースライン	投与 12 週時		群間差 ^{b)} [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
プラセボ群	196	95.3 ± 18.48	72.2 ± 27.44	-23.1 ± 21.41		
本剤 10 mg/日群	198	94.5 ± 18.17	67.6 ± 29.01	-26.9 ± 23.35	-3.9 [-8.3, 0.6]	0.089
本剤 20 mg/日群	193	93.4 ± 17.79	60.7 ± 27.98	-32.6 ± 25.57	-9.8 [-14.5, -5.2]	-

平均値±標準偏差、LOCF: Last Observation Carried Forward

a) 投与群を因子、ベースラインの LSAS-J 合計スコアを共変量とした共分散分析

b) 変化量の調整済み平均値の群間差

c) プラセボ群に対する本剤 10 mg/日群の優越性が示された場合に限り、プラセボ群に対する本剤 20 mg/日群の優越性を検討する閉検定手順により多重性が調整された。

二重盲検期における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 110/196 例（56.1%）、本剤

10 mg/日群 127/198 例 (64.1%)、本剤 20 mg/日群 126/193 例 (65.3%) に認められた。死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、本剤 10 mg/日群 3 例 (頸椎骨折・腰椎骨折・胸椎骨折、痙攣、急性腎盂腎炎各 1 例)、本剤 20 mg/日群 3 例 (虫垂炎、変形性関節症、糖尿病各 1 例) に認められ、本剤 10 mg/日群における痙攣 1 例及び本剤 20 mg/日群における糖尿病 1 例については、治験薬との因果関係は否定されていない。また、後観察期における有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 24/192 例 (12.5%)、本剤 10 mg/日群 40/194 例 (20.6%)、本剤 20 mg/日群 50/189 例 (26.5%) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

二重盲検期における治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 54/196 例 (27.6%)、本剤 10 mg/日群 94/198 例 (47.5%)、本剤 20 mg/日群 102/193 例 (52.8%) に認められた。主な事象は、傾眠 (プラセボ群 15 例、本剤 10 mg/日群 36 例、本剤 20 mg/日群 42 例; 以下同順)、悪心 (7 例、27 例、30 例)、腹部不快感 (3 例、4 例、10 例)、頭痛 (10 例、9 例、8 例) 及び射精障害 (0 例、5 例、2 例) 等であった。また、後観察期における治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 7/192 例 (3.6%)、本剤 10 mg/日群 22/194 例 (11.3%)、本剤 20 mg/日群 26/189 例 (13.8%) に認められ、主な事象は、浮動性めまい (3 例、9 例、12 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数) 及び体重について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、心電図検査について、プラセボ群 25 例、本剤 10 mg/日群 26 例、本剤 20 mg/日群 28 例に異常所見が認められた。

以上より申請者は、SAD 患者に対する本剤 10 及び 20 mg/日の有効性は検証されなかったが、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: MLD5511S41 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

DSM-IV-TR により SAD と診断された患者 (目標症例数 146 例) を対象に、本剤を長期投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、投与期として、本剤 10 又は 20 mg/日 (10 mg/日から開始し、2 週目から 10 又は 20 mg/日を医師の判断で適宜選択) を 1 日 1 回夕食後に経口投与すると設定された。投与期間は 52 週間と設定された。また、投与期終了又は中止後に、2 週間の後観察期が設定された。

総投与症例 158 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。投与中止例は 30 例であり、主な中止理由は有害事象 17 例、被験者都合 13 例等 (重複を含む) であった。

FAS における最終投与量が 10 及び 20 mg/日であった被験者数は、それぞれ 66/158 例 (41.8%) 及び 92/158 例 (58.2%) であった。

有効性評価項目である LSAS-J 合計スコアのベースラインからの変化量の推移は表 2 のとおりであった。

表2 LSAS-J 合計スコアの推移 (FAS、OC)

評価時期	評価例数	各時点の LSAS-J 合計スコア	ベースラインからの変化量
ベースライン	158	95.3 ± 19.52	
投与 4 週時	147	82.5 ± 23.12	-13.6 ± 15.30
投与 8 週時	144	74.4 ± 24.19	-21.6 ± 20.02
投与 12 週時	141	69.0 ± 25.11	-26.6 ± 21.51
投与 24 週時	138	59.9 ± 28.72	-35.6 ± 27.20
投与 52 週時	126	49.9 ± 27.99	-44.8 ± 28.78
最終評価時	158	56.3 ± 30.77	-39.0 ± 30.24

平均値±標準偏差、OC: Observed Case

投与期における有害事象（臨床検査値異常を含む）は 131/158 例（82.9%）に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 2 例（深部静脈血栓症、痔瘻各 1 例）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。また、後観察期における有害事象（臨床検査値異常を含む）は 20/153 例（13.1%）に認められたが、死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

投与期における治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 91/158 例（57.6%）に認められた。主な事象は、傾眠（39 例）、悪心（30 例）、頭痛及び倦怠感（各 8 例）等であった。また、後観察期における治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 11/153 例（7.2%）に認められ、主な事象は、浮動性めまい（8 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び体重について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、心電図検査について、26 例に異常所見が認められた。

以上より申請者は、SAD 患者に対して本剤 10 又は 20 mg/日を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されると考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、SAD の治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、SAD に対する治療法として精神療法及び薬物療法があるが、薬物療法が一般的であること（小山司編著、*社会不安障害の治療の考え方とストラテジー*、先端医学社、2005）、海外の診療ガイドライン¹⁾では、SAD の第一選択薬として本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害薬（以下、「SSRI」）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（以下、「SNRI」）が推奨されていることを説明した。また申請者は、海外で実施された SSRI 及び SNRI（フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、エスシタロプラムシュウ酸塩及び塩酸セルトラリン並びにベンラファキシン塩酸塩）のプラセボ対照試験における反応率は 43～69%であり（Swinson RP, *Can J Psychiatry*, 51: 35S-41S, 2006）、第一選択薬に反応しない患者が多く存在すること、国内外の診療ガイドライン、治療アルゴリズム等²⁾では、第一選択薬に反応しない場合は、他の第一選択薬への変更が推奨されていることを説明した。その上で申請者は、国内で SAD に対して承認されている薬剤は SSRI であるフルボキサミンマレイン酸塩及びパロキセチン塩酸塩水和物の 2 剤であり、国内における薬物療法

1) Bandelow B et al, *World J Biol Psychiatry*, 9: 248-312, 2008、Swinson RP et al, *Can J Psychiatry*, 51: 35S-41S, 2006、Baldwin DS et al, *J Psychopharmacol*, 8: 1-37, 2014

2) 朝倉聡ら、*臨床精神薬理*, 12: 773-779, 2009、Bandelow B et al, *World J Biol Psychiatry*, 9: 248-312, 2008、Baldwin DS et al, *J Psychopharmacol*, 8: 1-37, 2014、Sareen J et al, *Drugs*, 59: 497-509, 2000、Swinson RP et al, *Can J Psychiatry*, 51: 35S-41S, 2006

の選択肢は必ずしも十分ではないと考えることを説明した。以上より申請者は、国内における SAD 治療の選択肢を増やすことが望まれており、本剤は SAD 治療の選択肢の 1 つになりうることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は SAD の治療における選択肢の 1 つになり得るものとする。

(2) 本剤の有効性について

1) 国内第Ⅲ相試験において期待した結果が得られなかった要因について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: MLD5511S31 試験) において、本剤 10 mg/日群とプラセボ群との比較において統計学的な有意差が示されなかった要因を説明するよう申請者に求めた。

① 中止例が有効性に及ぼした影響について

申請者は、MLD5511S31 試験では、時間経過により改善する傾向がある疾患の臨床試験において、実薬群で投与早期に多くの中止例が発生する場合、欠測値の取扱い方法として Last Observation Carried Forward (以下、「LOCF」) により欠測値を補完したデータに対する解析は結果を保守的に評価すると考えられていること (European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use, *Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials*, EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev. 1, 2010) から、主要解析として LOCF により欠測値を補完したデータを用いた共分散分析 (以下、「共分散分析 (LOCF)」; 以下同様) を採用したことを説明した。その上で申請者は、共分散分析 (LOCF) では本剤 10 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった (表 3) が、感度分析として実施した、完了例のデータのみを用いた共分散分析 (Observed Case (以下、「OC」))、Multiple Imputation (以下、「MI」) により欠測値を補完したデータを用いた共分散分析及び反復測定混合効果モデル (以下、「MMRM」) による解析 (表 3) では本剤 10 mg/日群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められ、欠測値の取扱いにより検定結果に差異が認められたことを説明した。また申請者は、Missing Not At Random を仮定した方法として、placebo Multiple Imputation³⁾ により欠測値を補完したデータを用いた共分散分析も実施したところ、本剤 10 mg/日群及び本剤 20 mg/日群とプラセボ群との群間差及びその 95%信頼区間はそれぞれ -4.8 [-9.2, -0.3]、-10.1 [-14.8, -5.4] であり、その他の解析と類似した結果であったことを説明した。

3) 中止後の本剤 10 mg/日群及び本剤 20 mg/日群の被験者の LSAS-J 合計スコアの挙動がプラセボ群の被験者の挙動と同様となる仮定をおいた方法。

表3 MLD5511S31 試験の投与12週時におけるLSAS-J合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

解析方法	投与群	LSAS-J 合計スコア		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
		ベースライン	投与12週時		群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
共分散分析 ^{c)} (LOCF)	プラセボ群	95.3 ± 18.48 (196)	72.2 ± 27.44 (196)	-23.1 ± 21.41		
	本剤10mg/日群	94.5 ± 18.17 (198)	67.6 ± 29.01 (198)	-26.9 ± 23.35	-3.9 [-8.3, 0.6]	0.089
	本剤20mg/日群	93.4 ± 17.79 (193)	60.7 ± 27.98 (193)	-32.6 ± 25.57	-9.8 [-14.5, -5.2]	< 0.001
共分散分析 ^{c)} (OC)	プラセボ群	94.7 ± 18.25 (175)	69.4 ± 26.58 (175)	-25.3 ± 21.18		
	本剤10mg/日群	93.5 ± 18.06 (177)	63.4 ± 27.23 (177)	-30.1 ± 22.43	-4.9 [-9.5, -0.3]	0.035
	本剤20mg/日群	93.6 ± 17.76 (171)	58.4 ± 27.68 (171)	-35.2 ± 25.08	-10.1 [-15.0, -5.3]	< 0.001
共分散分析 ^{c)} (MI)	プラセボ群	95.3 ± 18.48 (196)	70.9 ± 1.97 (196) ^{e)}	-24.4 ± 1.57 ^{e)}		
	本剤10mg/日群	94.5 ± 18.17 (198)	65.4 ± 2.00 (198) ^{e)}	-29.2 ± 1.66 ^{e)}	-4.9 [-9.3, -0.4]	0.033
	本剤20mg/日群	93.4 ± 17.79 (193)	59.2 ± 2.03 (193) ^{e)}	-34.2 ± 1.85 ^{e)}	-10.1 [-14.9, -5.4]	< 0.001
MMRM解析 ^{d)}	プラセボ群	95.3 ± 18.48 (196)	69.4 ± 26.58 (175)	-25.3 ± 21.18		
	本剤10mg/日群	94.5 ± 18.17 (198)	63.4 ± 27.23 (177)	-30.1 ± 22.43	-5.0 [-9.5, -0.5]	0.028
	本剤20mg/日群	93.4 ± 17.79 (193)	58.4 ± 27.68 (171)	-35.2 ± 25.08	-10.6 [-15.4, -5.9]	< 0.001

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 各解析モデルに基づく変化量の調整済み平均値の群間差

b) 検定の多重性は調整しない

c) 投与群を因子、ベースラインのLSAS-J合計スコアを共変量とした共分散分析

d) ベースラインのLSAS-J合計スコア、投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用及びベースラインのLSAS-J合計スコアと評価時期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果としたMMRMによる解析

e) 推定値±標準偏差 (評価例数)

その上で申請者は、MLD5511S31 試験の投与開始1週以内の中止例はプラセボ群 1/196 例 (0.5%)、本剤10mg/日群 9/198 例 (4.5%) 及び本剤20mg/日群 5/193 例 (2.6%) であり、本剤10mg/日群での中止例が最も多かったことを説明した。そして申請者は、当該例における中止時のLSAS-J合計スコア変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群 2.0、本剤10mg/日群 2.4±8.35 及び本剤20mg/日群 1.8±6.02 であり、いずれの群においてもベースラインと比較して症状が悪化していたことから、これらの被験者では本剤の効果が十分に発揮される前に中止に至ったと考えられることを説明した。さらに申請者は、投与開始1週以内の中止例を除いた集団における投与12週時のLSAS-J合計スコアのベースラインからの変化量は表4のとおりであり、本剤10mg/日群とプラセボ群の間で統計学的な有意差が認められたことを説明した。以上より申請者は、共分散分析 (LOCF) では、本剤の効果が十分に発揮されていない時期の値で欠測値が補完されたため、本剤の有効性が過小評価された可能性があると考えられることを説明した。なお申請者は、投与開始1週以内の中止例のうち有害事象による中止例は、プラセボ群 0/196 例、本剤10mg/日群 8/198 例 (4.0%) 及び本剤20mg/日群 4/193 例 (2.1%) であり、本剤10mg/日群に偏っていたが、投与第1週における本剤の投与量は、本剤10mg/日群及び本剤20mg/日群いずれも10mg/日であったことから、当該期間において、有害事象による中止例が本剤10mg/日で多かったことは偶発的なものであると考えることを説明した。

表4 MLD5511S31 試験の投与開始1週以内の中止例を除いた集団における投与12週時のLSAS-J合計スコアのベースラインからの変化量 (LOCF)

投与群	評価例数	LSAS-J 合計スコア		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 ^{a)}	
		ベースライン	投与12週時		群間差 ^{b)} [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	195	95.2 ± 18.49	72.0 ± 27.35	-23.3 ± 21.39		
本剤10mg/日群	189	94.3 ± 18.29	66.0 ± 28.43	-28.3 ± 22.91	-5.1 [-9.6, -0.7]	0.023
本剤20mg/日群	188	93.6 ± 17.78	60.0 ± 27.90	-33.5 ± 25.25	-10.6 [-15.2, -5.9]	< 0.0001

平均値±標準偏差

a) 投与群を因子、ベースラインのLSAS-J合計スコアを共変量とした共分散分析

b) 変化量の調整済み平均値の群間差

② 患者背景が有効性に及ぼした影響について

申請者は、MLD5511S31 試験における背景因子別の投与12週時のLSAS-J合計スコアのベースラインからの変化量は表5のとおりであり、SSRI又はSNRIによるSADの治療歴ありの集団、SAD以

外の精神疾患の併存ありの集団、ベースラインの LSAS-J 合計スコアが 120 点以上の集団、ベースラインの Clinical Global Impression-Severity Scale（以下、「CGI-S」）が 6 点の集団では、本剤 10 mg/日群の有効性が低かったことを説明した。

表5 MLD5511S31 試験における背景因子別の投与12週時でのLSAS-J合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

		LSAS-J 合計スコア変化量			プラセボとの群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	
		プラセボ群	本剤群		本剤群	
			10mg/日	20 mg/日	10mg/日	20 mg/日
性別	男性	-22.3 ± 22.29 (87)	-26.4 ± 22.38 (86)	-31.8 ± 23.89 (87)	-4.5 [-11.3, 2.2]	-9.8 [-16.7, -2.8]
	女性	-23.8 ± 20.76 (109)	-27.3 ± 24.15 (112)	-33.3 ± 26.95 (106)	-3.4 [-9.4, 2.6]	-9.6 [-15.9, -3.2]
年齢 (歳)	18歳以上 30歳未満	-23.3 ± 21.11 (83)	-28.9 ± 24.82 (79)	-31.7 ± 26.61 (85)	-5.6 [-12.7, 1.6]	-8.7 [-15.9, -1.4]
	30歳以上 40歳未満	-24.0 ± 19.99 (62)	-26.3 ± 23.82 (69)	-36.6 ± 23.67 (58)	-2.6 [-10.4, 5.1]	-13.1 [-21.0, -5.2]
	40歳以上 65歳未満	-22.0 ± 23.81 (51)	-24.8 ± 20.30 (50)	-29.6 ± 25.80 (50)	-2.9 [-11.6, 5.9]	-8.0 [-17.8, 1.8]
体重 ^{b)}	56.1 kg 未満	-23.4 ± 20.33 (96)	-27.2 ± 23.81 (94)	-35.3 ± 26.47 (99)	-3.8 [-10.1, 2.6]	-12.4 [-19.0, -5.9]
	56.1 kg 以上	-22.8 ± 22.49 (100)	-26.7 ± 23.03 (104)	-29.8 ± 24.41 (94)	-3.9 [-10.2, 2.4]	-7.1 [-13.8, -0.4]
BMI ^{b)}	20.9 kg/m ² 未満	-22.0 ± 19.52 (99)	-28.7 ± 24.46 (97)	-33.9 ± 26.66 (96)	-6.7 [-12.9, -0.5]	-12.1 [-18.6, -5.5]
	20.9 kg/m ² 以上	-24.3 ± 23.22 (97)	-25.3 ± 22.21 (101)	-31.4 ± 24.50 (97)	-1.1 [-7.4, 5.3]	-7.5 [-14.3, -0.7]
発症年齢	18歳未満	-23.3 ± 20.65 (110)	-25.0 ± 22.71 (108)	-30.9 ± 26.72 (97)	-1.7 [-7.5, 4.2]	-7.8 [-14.3, -1.3]
	18歳以上 30歳未満	-22.3 ± 19.96 (57)	-29.5 ± 23.28 (68)	-36.0 ± 24.16 (71)	-7.0 [-14.8, 0.8]	-13.7 [-21.5, -5.9]
	30歳以上 40歳未満	-28.9 ± 24.53 (20)	-30.1 ± 28.12 (14)	-31.9 ± 26.55 (20)	-1.1 [-19.5, 17.2]	-2.9 [-19.2, 13.4]
	40歳以上 65歳未満	-13.4 ± 30.85 (9)	-25.4 ± 25.63 (8)	-21.4 ± 15.53 (5)	-17.1 [-45.1, 10.9]	-16.6 [-52.6, 19.3]
罹病期間	5年未満	-23.6 ± 23.51 (33)	-26.4 ± 26.15 (36)	-36.6 ± 27.38 (39)	-2.7 [-14.8, 9.4]	-13.3 [-25.3, -1.3]
	5年以上 10年未満	-19.2 ± 22.32 (39)	-31.5 ± 26.01 (36)	-29.2 ± 24.76 (38)	-12.4 [-23.5, -1.3]	-11.3 [-22.2, -0.4]
	10年以上 20年未満	-26.3 ± 19.67 (72)	-29.3 ± 22.72 (61)	-31.9 ± 24.20 (67)	-3.0 [-10.3, 4.2]	-5.6 [-13.0, 1.7]
	20年以上	-21.5 ± 21.62 (52)	-22.5 ± 20.31 (65)	-33.1 ± 26.84 (49)	-1.0 [-8.7, 6.8]	-12.1 [-21.6, -2.6]
SSRI 又は SNRI による SAD の治療歴	なし	-23.0 ± 20.33 (131)	-29.2 ± 24.84 (120)	-34.0 ± 25.94 (128)	-6.2 [-11.8, -0.6]	-11.3 [-17.0, -5.7]
	あり	-23.4 ± 23.61 (65)	-23.4 ± 20.49 (78)	-29.9 ± 24.77 (65)	-0.2 [-7.6, 7.1]	-6.9 [-15.3, 1.5]
SAD 以外の精神疾患の併存	なし	-22.2 ± 21.37 (168)	-27.7 ± 23.86 (162)	-33.3 ± 25.15 (154)	-5.4 [-10.3, -0.5]	-11.5 [-16.6, -6.4]
	あり	-28.5 ± 21.23 (28)	-23.7 ± 20.89 (36)	-30.1 ± 27.36 (39)	4.2 [-6.6, 15.1]	-1.7 [-14.2, 10.7]
ベースラインの LSAS-J 合計スコア ^{c)}	60点以上 80点未満	-20.8 ± 18.68 (46)	-21.0 ± 17.21 (44)	-28.0 ± 19.44 (53)	-0.1 [-7.6, 7.4]	-7.0 [-14.8, 0.8]
	80点以上 100点未満	-23.9 ± 20.55 (68)	-29.0 ± 21.65 (73)	-30.7 ± 23.40 (65)	-4.9 [-12.0, 2.2]	-7.2 [-14.8, 0.5]
	100点以上 120点未満	-21.9 ± 22.25 (62)	-28.4 ± 28.69 (62)	-33.9 ± 28.40 (61)	-5.4 [-14.6, 3.7]	-11.6 [-20.7, -2.4]
	120点以上	-29.7 ± 27.08 (20)	-28.1 ± 22.01 (19)	-53.5 ± 33.78 (14)	1.6 [-14.7, 17.9]	-23.0 [-44.8, -1.1]
ベースラインの CGI-S ^{d)}	4点	-20.5 ± 19.00 (84)	-27.9 ± 21.64 (87)	-27.6 ± 21.43 (72)	-7.6 [-13.8, -1.4]	-7.4 [-13.8, -0.9]
	5点	-23.1 ± 21.61 (71)	-28.3 ± 26.20 (60)	-35.4 ± 26.19 (76)	-5.2 [-13.4, 3.1]	-12.5 [-20.3, -4.6]
	6点	-28.9 ± 25.18 (40)	-23.8 ± 22.35 (48)	-36.4 ± 30.46 (41)	5.2 [-4.9, 15.4]	-7.6 [-20.4, 5.1]
	7点	-13.0 (1)	-23.3 ± 34.65 (3)	-32.0 ± 21.31 (4)	-	-

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 主要解析と同様の解析モデルに基づく変化量の調整済み平均値の群間差

b) 中央値により層別

c) 59点以下は0例

d) 3点以下は0例

その上で申請者は、ベースラインの LSAS-J 合計スコア及び CGI-S について、重度の SAD（社会的機能を果たすことができなくなり活動能力が極めて低下した状態）の境界域が LSAS 合計スコア 95～100 点であるとの報告（上島国利ら、臨床精神薬理, 5: 433-447, 2002）に基づき、ベースラインの LSAS-J 合計スコアが 100 点以上かつベースラインの CGI-S が 6 点以上の集団を「重症例」、それ以外の集団を「非重症例」と定義し、重症例及び非重症例別の部分集団解析を行ったところ（表 6）、非重症例では本剤 10 mg/日群においてプラセボ群に対する有意な改善が認められたが、重症例では本剤 10 mg/日の有効性が小さい可能性があることを説明した。

表 6 MLD5511S31 試験における重症例及び非重症例別の投与 12 週時での LSAS-J 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

	投与群	評価例数	LSAS-J 合計スコア		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 ^{a)}	
			ベースライン	投与 12 週時		群間差 ^{b)} [95%信頼区間]	p 値
非重症例	プラセボ群	164	91.5 ± 17.29	69.1 ± 26.09	-22.4 ± 20.28		
	本剤 10 mg/日群	160	89.6 ± 16.06	62.0 ± 26.84	-27.6 ± 23.33	-5.4 [-10.2, -0.7]	0.026
	本剤 20 mg/日群	160	89.4 ± 16.58	57.5 ± 26.93	-31.9 ± 24.69	-9.9 [-14.8, -4.9]	< 0.001
重症例	プラセボ群	32	114.9 ± 10.28	87.8 ± 29.24	-27.0 ± 26.49		
	本剤 10 mg/日群	38	115.4 ± 9.89	91.3 ± 25.88	-24.1 ± 23.51	2.9 [-9.1, 14.9]	0.635
	本剤 20 mg/日群	33	112.4 ± 9.14	76.2 ± 28.20	-36.2 ± 29.63	-9.9 [-24.0, 4.2]	0.164

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を因子、ベースラインの LSAS-J 合計スコアを共変量とした共分散分析

b) 変化量の調整済み平均値の群間差

また申請者は、SSRI 又は SNRI による SAD の治療歴ありの集団について、前治療として使用された SSRI 又は SNRI の薬剤数別のプラセボ群との群間差及びその 95%信頼区間は、1 剤の集団（プラセボ群 42 例、本剤 10 mg/日群 61 例、本剤 20 mg/日群 53 例；以下同順）では本剤 10 mg/日群で -1.2 [-9.9, 7.5] 及び本剤 20 mg/日群で -7.9 [-18.3, 2.4]、2 剤以上の集団（23 例、17 例、12 例）では本剤 10 mg/日群で 3.8 [-12.1, 19.6] 及び本剤 20 mg/日群で -0.1 [-16.3, 16.1] であり、2 剤以上の集団は少数例での検討ではあるものの、薬剤数が多いほど本剤の有効性が小さくなる傾向が認められたことを説明した。

さらに申請者は、SAD 以外の精神疾患の併存ありの集団について、除外基準において表 7 に示す患者を除外することを規定したものの、睡眠障害、全般性不安障害、うつ病性障害、広場恐怖等の精神疾患を併存する患者については試験に組み入れられていたことを説明し、これらの精神疾患を併存している患者において本剤の有効性が小さい可能性は否定できないことを説明した。

表 7 MLD5511S31 試験における併存障害に係る除外基準

<ul style="list-style-type: none"> • DSM-IV-TR の I 軸で以下の疾患に該当する患者: 統合失調症及び他の精神病性障害、せん妄、認知症、健忘性障害及び他の認知障害、双極性障害、強迫性障害、パニック障害、特定の恐怖症、身体醜形障害、摂食障害、物質乱用及び物質依存（ただし、ニコチン及びカフェインによる場合を除く）並びに広汎性発達障害 • DSM-IV-TR の II 軸（パーソナリティ障害及び精神遅滞）で、以下の疾患に該当する患者: A 群パーソナリティ障害（妄想性、シゾイド、失調型）、B 群パーソナリティ障害（反社会性、境界性、演技性、自己愛性）及び精神遅滞 • DSM-IV-TR の I 軸で「統合失調症および他の精神病性障害」又は「双極性障害」に該当する疾患の既往がある患者 • 24 週以内に、DSM-IV-TR の診断基準を満たす、SAD 以外の I 軸疾患を主診断とされた患者 • てんかん等のけいれん性疾患の既往・合併のある患者（小児期の熱性けいれんを除く） • MADRS 合計点が 15 点以上である患者
--

以上①及び②より申請者は、MLD5511S31 試験において本剤 10 mg/日の有効性が検証されなかった要因として、当該群において投与第 1 週での中止例が多かったため、本剤 10 mg/日の有効性が過小評価された可能性があることを説明し、また、SAD の重症度が高い患者集団、SSRI 又は SNRI に

よる SAD の治療歴がある患者集団及び SAD 以外の精神疾患の併存がある集団においては本剤 10 mg/日では十分な有効性が得られない可能性があることを説明した。

2) 本剤 10 mg/日及び 20 mg/日の有効性について

機構は、上記 1) における考察を踏まえ、本剤 10 及び 20 mg/日の有効性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.3: 99270 試験）の投与 12 週時における LSAS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 8 のとおりであり、本剤 10 mg/日群における改善は本剤 20 mg/日群と比較して小さかったものの、本剤 5 mg/日群と本剤 20 mg/日群で同程度の有効性が示唆されていたことから、本剤 5～20 mg/日の間で用量反応関係は明確ではないと判断し、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: MLD5511S31 試験）の試験計画の立案に際しては、本剤各用量のプラセボに対する有効性を明確に結論付けることが重要と考えたことを説明した。そして申請者は、MLD5511S31 試験においては海外で最小有効用量として承認されている本剤 10 mg/日の有効性を明確にすることが必要と考え、主解析では、本剤 10 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示された場合に本剤 20 mg/日群のプラセボ群に対する優越性を検討する閉検定手順を設定したことを説明した。

表 8 海外 99270 試験の投与 12 週時における LSAS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	投与群	LSAS 合計スコア		ベースライン からの変化量 ^{o)}	プラセボとの群間差 [95%信頼区間]	p 値
		ベースライン	投与 12 週時			
共分散分析 ^{a)} (LOCF)	プラセボ群	96.0 ± 14.5 (165)	67.4 ± 26.8 (165)	-29.5 ± 2.0		
	本剤 5 mg/日群	94.3 ± 16.3 (166)	56.8 ± 29.0 (166)	-38.7 ± 2.0	-9.2 [-14.4, -3.95]	0.001
	本剤 10 mg/日群	92.4 ± 14.9 (164)	59.4 ± 26.8 (164)	-34.6 ± 2.0	-5.1 [-10.3, 0.2]	0.059
	本剤 20 mg/日群	94.0 ± 14.0 (163)	55.4 ± 28.8 (163)	-39.8 ± 2.0	-10.3 [-15.6, -5.1]	< 0.001
共分散分析 ^{a)} (OC)	プラセボ群	94.1 ± 13.3(132)	60.5 ± 23.8 (132)	-34.5 ± 2.0		
	本剤 5 mg/日群	93.3 ± 15.4(139)	51.2 ± 25.9 (139)	-43.1 ± 2.0	-8.6 [-14.0, -3.3]	0.002
	本剤 10 mg/日群	92.8 ± 15.3 (132)	54.4 ± 25.2 (132)	-40.5 ± 2.0	-6.0 [-11.4, -0.6]	0.029
	本剤 20 mg/日群	94.0 ± 14.0 (136)	49.8 ± 26.7 (136)	-46.1 ± 2.0	-11.6 [-17.0, -6.3]	< 0.001
MMRM 解析 ^{b)}	プラセボ群	96.0 ± 14.5 (165)	60.5 ± 23.8 (132)	-30.4 ± 1.9		
	本剤 5 mg/日群	94.3 ± 16.3 (166)	51.2 ± 25.9 (139)	-40.0 ± 1.9	-9.6 [-15.0, -4.3]	< 0.001
	本剤 10 mg/日群	92.4 ± 14.9 (164)	54.4 ± 25.2 (132)	-36.2 ± 2.0	-5.8 [-11.2, -0.4]	0.034
	本剤 20 mg/日群	94.0 ± 14.0 (163)	49.8 ± 26.7 (136)	-41.8 ± 1.9	-11.4 [-16.8, -6.0]	< 0.001

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 投与群及び医療機関を因子、ベースラインの LSAS 合計スコアを共変量とした共分散分析

b) ベースラインの LSAS 合計スコア、投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用及びベースラインの LSAS 合計スコアと評価時期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした MMRM による解析

c) 調整済み平均値 ± 標準誤差

その上で申請者は、本剤 10 mg/日の有効性について、MLD5511S31 試験において、主解析では本剤 10 mg/日のプラセボに対する統計学的な有意差は示されなかったものの、以下の点を踏まえると、本剤 10 mg/日の有効性は示されたと考えることを説明した。

- MLD5511S31 試験の投与 12 週時における本剤 10 mg/日群の LSAS-J 合計スコアのベースラインからの変化量について、感度分析として実施した共分散分析 (OC)、共分散分析 (MI) 及び MMRM 解析ではプラセボに対する統計学的な有意差が示されたこと (表 3) から、共分散分析 (LOCF) では有効性が過小評価された可能性があること。
- 副次評価項目である Clinical Global Impression-Improvement Scale (以下、「CGI-I」) 及び CGI-I による反応率⁴⁾ は表 9 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤 10 mg/日のプラセボに対

4) CGI-I: 治療開始前の状態と比較した患者の総合的な改善又は悪化について医師が 7 段階 (1: 著明改善、2: 中等度改善、3: 軽度改善、4: 不変、5: やや悪化、6: 悪化、7: 重篤に悪化) で評価する評価尺度。

CGI-I による反応率: CGI-I が「1: 著明改善」又は「2: 中等度改善」であった被験者の割合。

する有意な改善が認められたこと。

表9 MLD5511S31 試験における CGI-I 及び CGI-I による反応率 (FAS、LOCF)

	評価例数	CGI-I			CGI-I による反応率		
		CGI-I ^{a)}	群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}	反応率 ^{c)}	群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{d)}
プラセボ群	196	2.8 ± 1.11			37.8 (74)		
本剤 10 mg/日群	198	2.6 ± 1.11	-0.2 [-0.4, 0.0]	0.049	48.0 (95)	10.2 [0.5, 19.9]	0.042
本剤 20 mg/日群	193	2.4 ± 1.12	-0.4 [-0.7, -0.2]	< 0.001	54.9 (106)	17.2 [7.4, 26.9]	< 0.001

a) 平均値±標準偏差

b) 投与群を因子とした分散分析 (プラセボ群との対比較)

c) 反応率 (%) (反応例数)

d) Fisher の正確確率検定 (プラセボ群との対比較)

- 非重症例における LSAS-J 合計スコアの変化量は表 6 のとおりであり、本剤 10 mg/日のプラセボに対する有意な改善が認められたこと。
- SSRI 又は SNRI による SAD の治療歴なしの集団及び SAD 以外の精神疾患の併存なしの集団における LSAS-J 合計スコアの変化量は表 5 のとおりであり、本剤 10 mg/日でプラセボに対する有意な改善が認められたこと。
- 海外 99270 試験の投与 12 週時における LSAS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 8 のとおりであり、主解析である共分散分析 (LOCF) では、本剤 10 mg/日のプラセボ群に対する統計学的に有意な改善は認められなかったものの、共分散分析 (OC) 及び MMRM 解析ではプラセボに対する有意な改善が認められたことから、海外 99270 試験においても本剤 10 mg/日の有効性が示されていると考えられること。また、MLD5511S31 試験と海外 99270 試験の本剤 10 及び 20 mg/日群におけるプラセボとの群間差 (表 3 及び表 8) を比較すると、国内外で本剤の用量反応関係も大きく異ならないと考えられること。

また申請者は、本剤 20 mg/日の有効性については、MLD5511S31 試験の投与 12 週時における LSAS-J 合計スコアのベースラインからの変化量の本剤 20 mg/日とプラセボの対比較では、解析方法によらず統計学的な有意差が認められたこと (表 3)、CGI-I 及び CGI-I による反応率においても本剤 20 mg/日のプラセボに対する有意な改善が認められたこと (表 9)、海外 99270 試験においても、解析方法によらず本剤 20 mg/日の有効性が認められたこと (表 8) から、本剤 20 mg/日の有効性は示されたと考えることを説明した。

機構は、海外 99270 試験において本剤 20 mg/日のプラセボに対する有意な改善が示されていること、MLD5511S31 試験においては検定の多重性が考慮されていない検討ではあるもののプラセボ群と本剤 20 mg/日群との比較において統計学的な有意差が認められていることを踏まえると、本剤 20 mg/日の有効性は十分に期待できると考える。一方、本剤 10 mg/日の有効性が過小評価された可能性があるとする申請者の考察については一定の理解はできるものの、MLD5511S31 試験の主解析では本剤 10 mg/日のプラセボに対する統計学的な有意差は示されなかったこと、本剤 10 mg/日とプラセボとの群間差はいずれの評価項目・追加解析においても本剤 20 mg/日と比較して小さいことから、本剤 10 mg/日の有効性は必ずしも明確ではないと考える。ただし機構は、MLD5511S31 試験の結果から一部の患者では本剤 10 mg/日でも効果が得られる可能性があると考えられること、欧州における本剤の通常用量は 10 mg/日と設定されていることを踏まえると、用法・用量における本剤 10 mg/日の位置付けについて議論の余地はあると考える。したがって機構は、用法・用量における本剤各用量

の位置付けについては「(4) 用法・用量について」の項において引き続き議論することとしたい。
 なお機構は、SAD の重症度、SSRI 又は SNRI による SAD の治療歴及び SAD 以外の精神疾患の併存については、本剤の有効性に影響を与える可能性は否定できないことから、資材等を通して医療現場に適切に情報提供するとともに、製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考
 える。

(3) 本剤の安全性について

1) 既承認効能・効果との安全性プロファイルの異同について

機構は、SAD 及び既承認効能・効果であるうつ病・うつ状態（以下、「MDD」）における本剤の安
 全性プロファイルの異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、SAD 及び MDD 患者を対象とした国内短期投与試験⁵⁾ 及び国内長期投与試験⁶⁾ における
 有害事象の発現状況は、それぞれ表 10 及び表 11 のとおりであり、SAD 患者における有害事象の発
 現割合は、MDD 患者と比較して低い傾向が認められたが、大きな差異はなく、発現した事象のほと
 んどが軽度又は中等度であったことを説明した。

表 10 SAD 及び MDD 患者を対象とした国内短期投与試験^{a)} における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	SAD			MDD			
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群		PAR 群 ^{b)}
		10 mg/日	20 mg/日		10 mg/日	20 mg/日	
評価例数	196	198	193	225	216	220	121
投与期間	12 週間			8 週間			
有害事象	110 (56.1)	127 (64.1)	126 (65.3)	158 (70.2)	163 (75.5)	181 (82.3)	93 (76.9)
重篤な有害事象	0	3 (1.5)	3 (1.6)	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.4)	1 (0.8)
中止に至った有害事象	7 (3.6)	13 (6.6)	14 (7.3)	8 (3.6)	10 (4.6)	21 (9.5)	5 (4.1)
主な有害事象							
傾眠	17 (8.7)	36 (18.2)	43 (22.3)	23 (10.2)	46 (21.3)	53 (24.1)	30 (24.8)
鼻咽頭炎	35 (17.9)	33 (16.7)	32 (16.6)	42 (18.7)	37 (17.1)	37 (16.8)	33 (27.3)
悪心	12 (6.1)	29 (14.6)	31 (16.1)	18 (8.0)	45 (20.8)	55 (25.0)	19 (15.7)
腹部不快感	4 (2.0)	4 (2.0)	11 (5.7)	4 (1.8)	18 (8.3)	7 (3.2)	6 (5.0)
頭痛	15 (7.7)	10 (5.1)	9 (4.7)	17 (7.6)	22 (10.2)	12 (5.5)	8 (6.6)
倦怠感	2 (1.0)	6 (3.0)	9 (4.7)	5 (2.2)	10 (4.6)	15 (6.8)	8 (6.6)
射精障害 ^{c)}	0	5 (5.8)	2 (2.3)	0	4 (4.0)	5 (4.7)	4 (7.3)
口渇	4 (2.0)	6 (3.0)	4 (2.1)	11 (4.9)	20 (9.3)	17 (7.7)	5 (4.1)
下痢	0	9 (4.5)	3 (1.6)	14 (6.2)	15 (6.9)	17 (7.7)	6 (5.0)
ALT 増加	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	11 (4.9)	2 (0.9)	4 (1.8)	7 (5.8)

発現例数（発現割合（%））、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、PAR: パロキセチン塩酸塩水和物

a) SAD: MLD5511S31 試験（5.3.5.1.1）

MDD: MLD55-11MDD21 試験（初回承認申請時資料 5.3.5.1-1）及び MLD5511M31 試験（初回承認申請時資料 5.3.5.1-2）

b) 投与量: 20~40 mg/日

c) 性別特異的な事象の発現割合は性別を考慮して算出

5) SAD: MLD5511S31 試験（5.3.5.1.1）

MDD: MLD55-11MDD21 試験（初回承認申請時資料 5.3.5.1-1）及び MLD5511M31 試験（初回承認申請時資料 5.3.5.1-2）

6) SAD: MLD5511S41 試験（5.3.5.2.1）、MDD: MLD55-11MDD51 試験（初回承認申請時資料 5.3.5.2-1）

表 11 SAD 及び MDD 患者を対象とした国内長期投与試験^{a)}における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	SAD	MDD
評価例数	158	92
有害事象	131 (82.9)	87 (94.6)
重篤な有害事象	2 (1.3)	4 (4.3)
中止に至った有害事象	18 (11.4)	12 (13.0)
鼻咽頭炎	50 (31.6)	42 (45.7)
傾眠	39 (24.7)	29 (31.5)
悪心	34 (21.5)	19 (20.7)
頭痛	13 (8.2)	19 (20.7)
上腹部痛	11 (7.0)	4 (4.3)
下痢	10 (6.3)	9 (9.8)
倦怠感	8 (5.1)	11 (12.0)
腹部不快感	8 (5.1)	9 (9.8)
不眠症	8 (5.1)	6 (6.5)
インフルエンザ ^{g)}	8 (5.1)	2 (2.2)
口渇	7 (4.4)	12 (13.0)
射精障害 ^{b)}	3 (3.8)	2 (5.3)
体重増加	3 (1.9)	11 (12.0)
浮動性めまい	3 (1.9)	8 (8.7)
射精遅延 ^{b)}	1 (1.3)	2 (5.3)
便秘	1 (0.6)	11 (12.0)
体重減少	0	10 (10.9)
上気道感染	0	9 (9.8)
月経困難症 ^{b)}	0	3 (5.6)
湿疹	0	5 (5.4)

発現例数 (発現割合 (%))

a) SAD: MLD5511S41 試験 (5.3.5.2.1)、MDD: MLD55-11MDD51 試験 (初回承認申請時資料 5.3.5.2-1)

b) 性別特異的な事象の発現割合は性別を考慮して算出

その上で申請者は、本剤の安全性プロファイルを踏まえ、個別の有害事象として、中枢神経系の有害事象、消化器系の有害事象、精神障害関連の有害事象、自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象並びに心血管系への影響について、以下のとおり説明した。

2) 中枢神経系の有害事象について

機構は、本剤による中枢神経系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: MLD5511S31 試験、5.3.5.2.1: MLD5511S41 試験) における中枢神経系の有害事象⁷⁾ の発現状況は表 12 のとおりであり、いずれも軽度又は中等度の事象であったこと、多くの事象は投与第 1 週に発現したこと、有害事象の持続期間に一定の傾向は認められなかったこと、MLD5511S31 試験の本剤各群と MLD5511S41 試験の発現割合に大きな差異は認められず、本剤の長期投与により発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、MDD を対象とした臨床試験における中枢神経系の有害事象⁷⁾ の発現状況は、国内短期投与試験の併合成績⁵⁾ において、プラセボ群 31/225 例 (13.8%)、本剤 10 mg/日群 62/216 例 (28.7%)、本剤 20 mg/日群 70/220 例 (31.8%)、パロキセチン塩酸塩水和物 (以下、「PAR」) 群 39/121 例 (32.2%)、国内長期投与試験⁶⁾ において 39/92 例 (42.4%) であり、SAD 患者を対象にした国内臨床試験における中枢神経系の有害事象の発現割合は、MDD 患者を対象とした国内臨床試験を上回るものではなかったことを説明した。

7) MedDRA HLT で「意識障害 NEC」及び「神経学的徴候および症状 NEC」に該当する事象並びに PT で倦怠感に該当する事象。

表 12 国内臨床試験における中枢神経系の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	MLD5511S31 試験			MLD5511S41 試験
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	
評価例数	196	198	193	158
中枢神経系の有害事象	19 (9.7)	46 (23.2)	52 (26.9)	45 (28.5)
傾眠	17 (8.7)	36 (18.2)	43 (22.3)	39 (24.7)
倦怠感	2 (1.0)	6 (3.0)	9 (4.7)	8 (5.1)
浮動性めまい	1 (0.5)	8 (4.0)	8 (4.1)	3 (1.9)
体位性めまい	0	0	1 (0.5)	0
無為	0	1 (0.5)	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	1 (0.6)

発現例数（発現割合（％））

3) 消化器系の有害事象について

機構は、本剤による消化器系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1:MLD5511S31 試験、5.3.5.2.1:MLD5511S41 試験）における消化器系の有害事象⁸⁾の発現状況は表 13 のとおりであり、いずれも軽度又は中等度の事象であったこと、多くの事象が投与第 1 週に発現したこと、有害事象の持続期間は多くが 2 週間未満であったこと、MLD5511S31 試験の本剤各群と MLD5511S41 試験の発現割合に大きな差異は認められず、本剤の長期投与により発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、MDD 患者を対象とした臨床試験における消化器系の有害事象⁸⁾の発現状況は、国内短期投与試験の併合成績⁵⁾において、プラセボ群 53/225 例（23.6%）、本剤 10 mg/日群 75/216 例（34.7%）、本剤 20 mg/日群 86/220 例（39.1%）、PAR 群 34/121 例（28.1%）、国内長期投与試験⁶⁾において 43/92 例（46.7%）であり、SAD 患者を対象にした国内臨床試験における発現割合は、MDD 患者を対象とした国内臨床試験を上回るものではなかったことを説明した。

表 13 国内臨床試験における消化器系の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	MLD5511S31 試験			MLD5511S41 試験
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	
評価例数	196	198	193	158
消化器系の有害事象	19 (9.7)	45 (22.7)	52 (26.9)	56 (35.4)
悪心	12 (6.1)	29 (14.6)	31 (16.1)	34 (21.5)
腹部不快感	4 (2.0)	4 (2.0)	11 (5.7)	8 (5.1)
嘔吐	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (2.1)	2 (1.3)
下痢	0	9 (4.5)	3 (1.6)	10 (6.3)
上腹部痛	2 (1.0)	6 (3.0)	3 (1.6)	11 (7.0)
便秘	0	5 (2.5)	3 (1.6)	1 (0.6)
胃炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.9)
腹痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)	3 (1.9)
下腹部痛	0	1 (0.5)	0	0
妊娠嘔吐 ^{a)}	1 (0.9)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.6)

発現例数（発現割合（％））

a) 性別特異的な事象の発現割合は性別を考慮して算出

4) 精神障害関連の有害事象について

機構は、本剤による精神障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1:MLD5511S31 試験、5.3.5.2.1:MLD5511S41 試験）における精神

8) MedDRA HLT で「悪心および嘔吐症状」、「消化器徴候および症状 NEC」、「下痢（感染症を除く）」、「消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC」、「胃炎（感染症を除く）」及び「消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）」に該当する事象。

障害関連の有害事象⁹⁾の発現状況は表 14 のとおりであり、いずれも軽度又は中等度の事象であったこと、MLD5511S31 試験の本剤各群と MLD5511S41 試験の発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、MDD を対象とした臨床試験における精神障害関連の有害事象⁹⁾の発現状況は、国内短期投与試験の併合成績⁵⁾において、プラセボ群 6/225 例 (2.7%)、本剤 10 mg/日群 2/216 例 (0.9%)、本剤 20 mg/日群 5/220 例 (2.3%)、PAR 群 5/121 例 (4.1%)、国内長期投与試験⁶⁾において 10/92 例 (10.9%) であり、SAD 患者を対象とした国内臨床試験における精神障害関連の有害事象の発現割合は、MDD 患者を対象とした国内臨床試験を上回るものではなかったことを説明した。

表 14 国内臨床試験における精神障害関連の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	MLD5511S31 試験			MLD5511S41 試験
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	
評価例数	196	198	193	158
精神障害関連の有害事象	4 (2.0)	10 (5.1)	7 (3.6)	12 (7.6)
不眠症	2 (1.0)	5 (2.5)	4 (2.1)	8 (5.1)
易刺激性	0	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.3)
不安	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.3)
躁病	0	0	1 (0.5)	0
パニック発作	0	0	1 (0.5)	0
アカシジア	0	2 (1.0)	0	1 (0.6)
軽躁	0	0	0	1 (0.6)

発現例数 (発現割合 (%))

5) 自殺関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

機構は、本剤による自殺のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: MLD5511S31 試験、5.3.5.2.1: MLD5511S41 試験) における自殺関連の有害事象¹⁰⁾の発現状況は表 15 のとおりであり、MLD5511S31 試験の本剤各群とプラセボ群の発現割合に差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、MDD 患者を対象とした臨床試験における自殺関連の有害事象¹⁰⁾の発現状況は、国内短期投与試験の併合成績⁵⁾において、プラセボ群 1/225 例 (0.4%)、本剤 10 mg/日群 1/216 例 (0.5%)、本剤 20 mg/日群 1/220 例 (0.5%)、PAR 群 1/121 例 (0.8%)、国内長期投与試験⁶⁾において 1/92 例 (1.1%) であり、SAD 患者を対象とした国内臨床試験における発現割合は、MDD 患者を対象とした国内臨床試験を上回るものではなかったことを説明した。

表 15 国内臨床試験における自殺関連の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	MLD5511S31 試験			MLD5511S41 試験
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	
評価例数	196	198	193	158
自殺関連の有害事象	1 (0.5)	3 (1.5)	0	3 (1.9)
自殺念慮	1 (0.5)	2 (1.0)	0	3 (1.9)
自傷行動	0	1 (0.5)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

その上で申請者は、MLD5511S31 試験において Columbia-Suicide Severity Rating Scale (以下、「C-SSRS」)の自殺念慮の項目が悪化した被験者数は、プラセボ群 8/196 例 (4.1%)、本剤 10 mg/日群 8/198 例 (4.0%)、本剤 20 mg/日群 7/193 例 (3.6%) であり、本剤各群とプラセボ群の間に差異は認められ

9) MedDRA PT で不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意、衝動行為、アカシジア、落ち着きのなさ、軽躁、躁病及びアクティベーション症候群に該当する事象。

10) MedDRA SMQ で「自殺/自傷」に該当する事象。

なかったこと、自殺行動の項目に該当した被験者は認められなかったことを説明した。また申請者は、MLD5511S41 試験において C-SSRS の自殺念慮の項目が悪化した被験者数は 10/158 例 (6.3%) であったが、自殺行動の項目に該当した被験者は認められなかったことを説明した。

なお申請者は、海外製造販売後安全性情報 (有害事象収集期間: 2001 年 12 月～2014 年 12 月、総曝露人・年: 87910628.0 人・年) における全副作用のうち自殺関連の副作用¹⁰⁾ が占める割合は、SAD 患者で 2.3% (65/2772 例)、MDD 患者で 5.7% (936/16482 例) であり、SAD 患者における割合は MDD 患者を上回るものではなかったことを説明した。

機構は、本剤による敵意・攻撃性のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象¹¹⁾ の発現状況は表 16 のとおりであり、MLD5511S31 試験の本剤各群とプラセボ群の発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、MDD 患者を対象とした臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象¹¹⁾ の発現状況は、国内短期投与試験の併合成績⁵⁾ において、プラセボ群 7/225 例 (3.1%)、本剤 10 mg/日群 2/216 例 (0.9%)、本剤 20 mg/日群 6/220 例 (2.7%)、PAR 群 5/121 例 (4.1%)、国内長期投与試験⁶⁾ において 11/92 例 (12.0%) であり、SAD 患者を対象にした国内臨床試験における発現割合は、MDD 患者を対象とした国内臨床試験を大きく上回るものではなかったことを説明した。

表 16 国内臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	MLD5511S31 試験			MLD5511S41 試験
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	
評価例数	196	198	193	158
敵意・攻撃性関連の有害事象	4 (2.0)	10 (5.1)	7 (3.6)	13 (8.2)
不眠症	2 (1.0)	5 (2.5)	4 (2.1)	8 (5.1)
易刺激性	0	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.3)
不安	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.3)
躁病	0	0	1 (0.5)	0
パニック発作	0	0	1 (0.5)	0
アカシジア	0	2 (1.0)	0	1 (0.6)
裂傷	0	0	0	1 (0.6)
軽躁	0	0	0	1 (0.6)

発現例数 (発現割合 (%))

また申請者は、海外製造販売後安全性情報 (有害事象収集期間: 2001 年 12 月～2014 年 12 月、総曝露人・年: 87910628.0 人・年) における全副作用のうち敵意・攻撃性関連の副作用¹¹⁾ が占める割合は、SAD 患者で 23.0% (638/2772 例)、MDD 患者で 14.3% (2358/16482 例) であり、SAD 患者における割合は MDD 患者より高い傾向が認められたが、SAD 及び MDD 患者とも不安 (SAD 48.4% (309/638 例)、MDD 33.8% (797/2358 例) ; 以下同順)、不眠症 (38.7% (247/638 例)、31.8% (751/2358 例)) 及び激越 (9.4% (60/638 例)、12.7% (299/2358 例)) の報告が多く、SAD で特に多く報告された事象は認められなかったことを説明した。

6) 心血管系への影響について

機構は、海外で実施された QT/QTc 評価試験 (初回承認申請時資料参考 5.3.4.1-4) において、QTc 間隔の延長が認められていることから、心血管系の有害事象の発現状況及び QTc 間隔への影響について説明するよう申請者に求めた。

11) MedDRA SMQ で「敵意/攻撃性」及び「アカシジア」に該当する事象並びに FDA Talk paper (FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children. 2004-3-22) に掲載されている事象 (不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意、衝動行為、アカシジア、落ち着きのなさ、軽躁及び躁病)。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1:MLD5511S31 試験、5.3.5.2.1:MLD5511S41 試験）における心血管系の有害事象¹²⁾の発現状況は表 17 のとおりであり、いずれも軽度又は中等度の事象であったこと、多くの事象が投与 3 週以内に発現したこと、持続期間に一定の傾向は認められなかったこと、MLD5511S31 試験の本剤各群及び MLD5511S41 試験での発現割合に大きな差異は認められず、本剤の長期投与により発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、MDD 患者を対象とした臨床試験における心血管系の有害事象¹²⁾の発現状況は、国内短期投与試験の併合成績⁵⁾において、プラセボ群 4/225 例（1.8%）、本剤 10 mg/日群 7/216 例（3.2%）、本剤 20 mg/日群 9/220 例（4.1%）、PAR 群 2/121 例（1.7%）、長期投与試験⁶⁾において 5/92 例（5.4%）であり、SAD 患者を対象にした国内臨床試験における発現割合は、MDD 患者を対象とした臨床試験を上回るものではなかったことを説明した。

表 17 国内臨床試験における心血管系の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	MLD5511S31 試験			MLD5511S41 試験
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	
評価例数	196	198	193	158
心血管系の有害事象	1 (0.5)	8 (4.0)	4 (2.1)	3 (1.9)
動悸	0	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.6)
心電図 QT 延長	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.6)
血圧上昇	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)
第一度房室ブロック	0	1 (0.5)	0	0
右脚ブロック	0	1 (0.5)	0	0
痙攣	0	1 (0.5)	0	0
心電図 PR 短縮	0	1 (0.5)	0	0
心電図 PR 延長	0	1 (0.5)	0	0

発現例数（発現割合（%））

その上で申請者は、国内臨床試験における Fridericia 法により補正した QT 間隔（以下、「QTcF 間隔」）のベースラインからの変化量は表 18 のとおりであり、いずれの試験においても QTcF 間隔の延長が認められたが、MDD 患者を対象とした国内短期投与試験の併合成績⁵⁾（プラセボとの群間差: 2.99～6.81 msec）と大きな差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、国内臨床試験における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果は表 19 のとおりであり、QTcF 間隔が測定値の閾値（450 msec）を超えた被験者及びベースラインからの変化量が閾値（30 msec）を超えた被験者の割合について、MDD 患者を対象とした国内短期投与試験の併合成績⁵⁾（測定値が 450 msec 超: 1.9～3.7 %、変化量が 30 msec 超: 6.1～8.3%）と比較して大きな差異は認められなかったことを説明した。なお申請者は、海外製造販売後安全性情報（有害事象収集期間: 2001 年 12 月～2014 年 12 月、総曝露人・年: 87910628.0 人・年）における全副作用のうち心血管系の副作用¹²⁾が占める割合は、SAD 患者で 8.9%（247/2772 例）、MDD 患者で 7.7%（1264/16482 例）であり、SAD 患者で特に多く報告された事象は認められなかったことを説明した。

12) MedDRA SMQ で「不整脈」（ただし、MedDRA SMQ で「先天性および新生児不整脈」に該当する事象を除く）、MedDRA HLT で「心室性不整脈および心停止」、「心伝導障害」、「心拍障害 NEC」、「心拍数および脈拍検査」、「血管検査 NEC（血圧測定を含む）」及び「ECG 検査」並びに MedDRA PT で間代性痙攣、強直性痙攣、局在性痙攣、群発発作、大発作痙攣、脱力発作、単純部分発作、二次性全般化を伴う部分発作、部分発作、複雑部分発作及び痙攣に該当する事象。

表 18 国内臨床試験における QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (安全性解析対象集団)

	投与群	評価例数	QTcF 間隔		ベースラインからの変化量	プラセボとの群間差 [95%信頼区間]
			ベースライン	最終評価時		
MLD5511S31 試験	プラセボ群	196	407.6 ± 17.87	407.4 ± 18.40	-0.2 ± 13.84	
	本剤 10 mg/日群	198	408.3 ± 18.78	411.0 ± 20.41	2.7 ± 15.17	3.0 [0.1, 5.8]
	本剤 20 mg/日群	193	408.8 ± 18.21	413.5 ± 19.74	4.7 ± 14.83	5.0 [2.1, 7.8]
MLD5511S41 試験		158	405.4 ± 19.07	410.8 ± 19.64	5.4 ± 15.22	

平均値 ± 標準偏差

表 19 国内臨床試験における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果 (安全性解析対象集団)

	MLD5511S31 試験			MLD5511S41 試験
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	
評価例数	196	198	193	158
測定値の閾値 (450 msec) を超える	3 (1.5)	8 (4.0)	5 (2.6)	3 (1.9)
変化量の閾値 (30 msec) を超える	1 (0.5)	7 (3.5)	8 (4.1)	10 (6.3)
測定値及び変化量の閾値を超える	1 (0.5)	4 (2.0)	1 (0.5)	3 (1.9)

該当例数 (割合 (%))

以上 1) ~6) より申請者は、本剤の安全性プロファイルに SAD 患者と MDD 患者で大きな差異はないと考えられ、添付文書における更なる注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の安全性プロファイルに SAD 患者と MDD 患者で大きな差異はないと考えられ、本剤の既知のリスクについては既に添付文書で注意喚起されていることから、添付文書における更なる注意喚起は不要と考える。ただし機構は、本剤の潜在的な QT 間隔延長リスクについては、QTc 間隔は本剤の血漿中未変化体濃度の増加に伴い延長する傾向が認められること (MDD に係る審査報告書 p.68~71 参照)、SAD 患者を対象とした国内臨床試験においても QTcF 間隔の延長にわずかであるが用量依存性が認められていることから、本剤の用法・用量の設定に際して考慮すべきと考える (「(4) 用法・用量について」の項参照)。なお機構は、製造販売後調査においては、自殺関連、敵意・攻撃性関連及び心血管系の有害事象の発現状況について引き続き検討するとともに、中枢神経系、消化器系及び精神障害関連の有害事象についても併せて情報収集する必要があると考える。

(4) 用法・用量について

機構は、申請用法・用量では、推奨用量が本剤 10 mg/日と設定されているが、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: MLD5511S31 試験) の成績を踏まえ、その適切性を説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、MLD5511S31 試験の主解析では本剤 10 mg/日のプラセボに対する統計学的な有意差は示されなかったものの、「(2) 2) 本剤 10 mg/日及び 20 mg/日の有効性について」の項で説明したように、本剤 10 mg/日の有効性は示されたと考えていることを説明した。さらに申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: MLD5511S41 試験) では、医師の判断により本剤 10 mg/日から 20 mg/日への増量が可能であったが、効果不十分による本剤の増量状況は表 20 のとおりであり、本剤 10 mg/日で維持された被験者は 50/158 例 (31.6%) であったこと、本剤 10 mg/日では十分な効果が得られない可能性が示唆された部分集団 (重症例、SSRI 又は SNRI による SAD の治療歴ありの集団及び SAD 以外の精神疾患の併存ありの集団) においても本剤 10 mg/日で維持された被験者が一定の割合で存在したことから、本剤 10 mg/日の臨床的意義はあると考えることを説明した。また申請者は、MDD と比較して SAD における本剤の安全性プロファイルに大きな差異はないと考えること (「(3) 本剤の安全性について」の項参照) を説明した。

表 20 MLD5511S41 試験における本剤の増量状況

		全体集団	部分集団		
			重症例	SSRI 又は SNRI による SAD の治療歴あり	SAD 以外の精神疾患の併存あり
評価例数		158	33	84	49
効果不十分による 本剤の増量	なし	50 (31.6)	12 (36.4)	22 (26.2)	13 (26.5)
	あり	108 (68.4)	21 (63.6)	62 (73.8)	36 (73.5)

該当例数 (割合 (%))

以上より申請者は、本剤の推奨用量を MDD と同様に 10 mg/日と設定し、20 mg/日は最大用量に設定したことは適切と考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績を踏まえると、有効性の観点からは、より明確な結果が得られている本剤 20 mg/日を推奨用量に設定すべきと考える。一方で機構は、QTc 間隔は本剤の血漿中未変化体濃度の増加に伴い延長する傾向が認められること (MDD に係る審査報告書 p.68~71 参照) を考慮すると、本剤を使用する際は必要最小限の用量を投与すべきと考える。その上で機構は、非重症例、SSRI 又は SNRI による治療歴がない患者、SAD 以外の精神疾患を併存していない患者等の一部の患者では、本剤 10 mg/日でも効果が得られる可能性があること、欧州における通常用量は本剤 10 mg/日であることを踏まえると、本剤の用法・用量は、本剤 10 mg/日で投与を開始し、十分な効果が得られなかった場合に 20 mg/日に増量するよう設定することが適切と考えるが、最終的な本剤の用法・用量については専門協議での検討を踏まえて判断したい。

(5) 製造販売後の検討事項について

機構は、これまでに実施された本剤の臨床試験成績、国内外製造販売後安全性情報等を踏まえると、製造販売後においては、QT 延長、痙攣、セロトニン症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、自殺行動、自殺念慮、敵意・攻撃性関連事象、離脱症状及び反跳現象については、引き続き検討を行う必要があると考える。また機構は、中枢神経系、消化器系及び精神障害関連の有害事象の発現状況並びに SAD の重症度、SSRI 又は SNRI による SAD の治療歴及び SAD 以外の精神疾患の併存が有効性に与える影響についても併せて情報収集する必要があると考える。

なお申請者からは、本剤の SAD に係る製造販売後調査として、目標症例数を 1000 例、1 例あたりの観察期間を最長 52 週間とする特定使用成績調査を実施予定であることが説明されている。

機構は、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、社会不安障害に対する本剤の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。本剤は、社会不安障害の治療の新たな選択肢となりうるも

のであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の用法・用量については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

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

審査報告 (2)

平成 27 年 10 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名]	レキサプロ錠 10 mg
[一 般 名]	エスシタロプラムシュウ酸塩
[申 請 者 名]	持田製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 28 日

II. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 用法・用量について

専門協議では、レキサプロ錠 10 mg（以下、「本剤」）の用法・用量として、10 mg/日で投与を開始し、十分な効果が得られなかった場合に 20 mg/日に増量するよう設定することが適切との機構の考えは概ね支持されたことから、機構は、本剤の社会不安障害（以下、「SAD」）に対する用法・用量を既承認の用法・用量と同一とすることが適切と判断した。

ただし機構は、本剤 10 mg/日で十分な効果が得られなかった場合に、漫然と 10 mg/日の投与が継続されることがないように、MLD5511S31 試験の成績については適切に医療現場に情報提供するよう申請者に求めた。

申請者は、MLD5511S31 試験では本剤 10 mg/日群のプラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかったこと、ベースラインの LSAS-J 合計点が 100 点以上かつベースラインの CGI-S が 6 点以上の集団、SSRI 又は SNRI による治療歴ありの集団及び SAD 以外の精神障害の併存ありの集団では本剤 10 mg/日の有効性が小さくなる可能性があることを情報提供資材に記載し、本剤の試験成績について医療現場に適切に情報提供することを説明した。

機構は、以上の対応に大きな問題はないと考える。

(2) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リス

ク管理計画(案)として、表 21 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 22 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお機構は、審査報告(1)の「II. 2. <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項に記載した事項に加えて、本剤の添付文書において新生児遷延性肺高血圧症のリスクについて注意喚起されていることを踏まえ、「妊婦への投与による児への影響(新生児遷延性肺高血圧症)」についても重要な潜在的リスクに設定することが適切と判断した。

表 21 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) 痙攣 セロトニン症候群 	<ul style="list-style-type: none"> 自殺行動、自殺念慮 敵意、攻撃性 離脱症状、反跳現象 糖尿病 妊婦への投与による児への影響 (新生児遷延性肺高血圧症) 	<ul style="list-style-type: none"> なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 日常診療下における有効性 		

表 22 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 患者向け資料の作成、提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、SAD 患者を対象として、表 23 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 23 特定使用成績調査計画の骨子(案)

目的	日常の診療下において、本剤が投与された SAD 患者を対象に、①使用実態下における副作用の発現状況を把握すること、②安全性及び有効性に影響を与えられ得る要因を検討することにより、本剤の安全性及び有効性に関する情報の検出及び確認を行う。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の投与が新たに開始された SAD 患者
観察期間	52 週間
予定症例数	1000 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景(年齢、性別、既往歴、併存症、SAD の発現時期等) 本剤の投与状況(投与量、投与期間、投与量変更理由、休薬の有無、中止理由等) 前治療薬、併用薬、併用療法 有害事象の発現状況 臨床検査値、心電図 LSAS-J、SF-8 (150 例のみ) CGI-S、CGI-I

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の SAD に対する有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1: MLD5511S31 試験、5.3.5.2.1: MLD5511S41 試験）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

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

[効能・効果]	うつ病・うつ状態、 <u>社会不安障害</u>	(下線部今回追加)
[用法・用量]	通常、成人にはエスシタロプラムとして 10 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20 mg を超えないこととする。	(変更なし)
[承認条件]	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。	