

審議結果報告書

平成 29 年 6 月 13 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ①ルボックス錠25、同錠50、同錠75、②デプロメール錠25、
同錠50、同錠75
[一 般 名] フルボキサミンマレイン酸塩
[申 請 者 名] ①アッヴィ合同会社、②Meiji Seikaファルマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 7 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 6 月 9 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 29 年 5 月 23 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] ①ルボックス錠 25、同錠 50、同錠 75、②デプロメール錠 25、同錠 50、同錠 75
[一 般 名] フルボキサミンマレイン酸塩
[申 請 者] ①アッヴィ合同会社、②Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 7 月 25 日
[剤形・含量] 1 錠中にフルボキサミンマレイン酸塩として 25、50 又は 75 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児における強迫性障害に対する有効性は示され、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。

以上、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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害

(変更なし)

[用法及び用量] 成人への投与：

・うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害

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。

小児への投与：

・強迫性障害

通常、8 歳以上の小児には、フルボキサミンマレイン酸塩として、1 日 1 回 25 mg の就寝前経口投与から開始する。その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日 50 mg を 1 日 2 回朝及び就寝前に経口投与する。年齢・症状に応じて 1 日 150 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 25 mg ずつ行うこと。

(下線部今回追加)

[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 (1)

平成 29 年 3 月 8 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①ルボックス錠 25、同錠 50、同錠 75、②デプロメール錠 25、同錠 50、同錠 75
- [一般名] フルボキサミンマレイン酸塩
- [申請者] ①アヅヴィ合同会社、②Meiji Seika ファルマ株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 7 月 25 日
- [剤形・含量] 1 錠中にフルボキサミンマレイン酸塩として 25、50 又は 75 mg を含有する錠剤
- [申請時の効能又は効果] うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害

(変更なし)

- [申請時の用法及び用量] うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害 (成人)
通常、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。
- 強迫性障害 (小児)
通常、フルボキサミンマレイン酸塩として、1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 150 mg まで増量し、増量後は 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。

(下線部今回追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等..... 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略..... 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略..... 3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略..... 3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略..... 3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略... 4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略..... 6
8. 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..... 23
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価..... 23

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area Under the Curve	濃度-時間曲線下面積
CGI	Clinical Global Impression	臨床全般印象度
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement	臨床全般印象度-改善度
CL/F	Apparent Total Clearance	みかけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CY-BOCS	Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale	小児用エール・ブラウン強迫尺度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition-Revised	DSM-III-R 精神障害の診断・統計マニュアル
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision	DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GC/ECD	Gas Chromatography with Electron Capture Detection	ガスクロマトグラフィー/電子捕獲検出
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ITT	Intention To Treat	
JCY-BOCS	Japanese version of the Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale	日本語版小児用エール・ブラウン強迫尺度
LC/MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計法
LOCF	Last Observation Carried Forward	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OC	Observed Case	
OCD	Obsessive Compulsive Disorder	強迫性障害
PT	Preferred Term	基本語
SAD	Social Anxiety Disorder	社会不安障害
SD	Sprague Dawley	
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SNRI	Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor	選択的セロトニン再取込み阻害薬
Y-BOCS	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale	エール・ブラウン強迫尺度
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		ルボックス錠 25、同錠 50、同錠 75、デプロメール錠 25、同錠 50、同錠 75
本薬		フルボキサミンマレイン酸塩

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

OCD は、強迫観念（汚染についての反復思考、反復する疑念等）又は強迫行為（反復行動（手を洗う、確認する等）、心の中の行為（祈る、数を数える等））に特徴付けられ、反復、持続する強迫観念又は強迫行為による時間の浪費、苦悩から社会生活、日常活動が阻害される精神疾患である。

本薬は SSRI であり、本邦において 1999 年 4 月にうつ病及びうつ状態、強迫性障害を効能・効果として 25 及び 50 mg 錠が承認され、その後 2005 年 10 月に社会不安障害の効能追加が、2008 年 3 月には 75 mg 錠の剤形追加が承認されている。

海外で本薬は 2017 年 1 月現在、約 110 の国又は地域で承認されており、このうち小児 OCD については米国、欧州等 90 の国又は地域で承認されている。本邦では、2006 年 8 月から臨床試験が開始され、今般申請者は、小児 OCD 患者におけ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、本薬の小児における強迫性障害に対する適応については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討結果を踏まえ、2011 年 5 月 13 日付けで申請者にして開発要請が行われている（医政研発 0513 第 1 号、薬食審査発 0513 第 3 号）。

なお、本邦では、本薬以外に OCD を効能・効果としてパロキセチン塩酸塩水和物が承認されているが、小児 OCD に関連する効能・効果を有する薬剤はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、初回承認申請時に効力を裏付ける試験が提出されていることから、小児 OCD に関する「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、幼若動物（ラット）を用いた反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスデータが提出された。提出されたトキシコキネティクスデータはいずれも評価時には 9 週齢の成獣のものであり、幼若動物における薬物動態は評価されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性は初回承認申請時に評価されているが、本申請は小児用量の追加に係るものであることから、小児に対する本薬の安全性評価を補完することを目的として幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験の成績が新たに提出された。

5.1 幼若動物を用いた毒性試験

幼若ラットを用いた試験では、主な毒性所見として体重増加量の低値、腎重量の増加、肝重量の増加、肝細胞空胞化等が認められた。同様の毒性所見は成獣ラットでも認められており、幼若ラットにおいて毒性が増悪する傾向は認められなかった。

5.1.1 幼若ラットを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.5.4-4）

3週齢のラット（SD、雌雄各20～30例/群）に本薬0（溶媒¹⁾）、50、160又は320mg/kg/日が1日1回6週間反復経口投与された。一部の動物（雌雄各10例/群）では3週間の休薬期間の後、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する検査が実施された。切迫屠殺が320mg/kg/日群で雄1例に認められた。一般状態観察では、320mg/kg/日群で呼吸音の異常、摂餌量の減少、雄で体重増加量の減少が認められた。剖検では、160mg/kg/日以上群で肝重量の増加、320mg/kg/日群で腎重量の増加が認められた。血液学的検査では、50mg/kg/日以上群でヘモグロビン濃度の増加、雄でプロトロンビン時間の増加、320mg/kg/日群で血小板数の減少が認められた。血液生化学検査では、320mg/kg/日群の雌でアルカリフォスファターゼ増加が認められた。病理組織学的検査では、50mg/kg/日以上群の雌で腎皮髄境界部の鉍質沈着、160mg/kg/日以上群で小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞空胞化が認められた。3週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。また、発育分化、行動及び機能の発達並びに休薬後に検討された受胎能及び着床までの初期胚発生に関して、本薬投与に起因する影響は認められなかった。以上の結果より申請者は、本薬50mg/kg/日群で認められた所見は対照群と比較して軽度であったことから毒性学的意義は低いと考え、無毒性量を50mg/kg/日と判断している。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

血漿中フルボキサミン濃度は、GC/ECD（定量下限: 0.5 ng/mL）及びLC/MS/MS（定量下限: 0.5 ng/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

参考資料として、外国人健康成人を対象とした薬物動態試験（参考CTD 5.3.3.1-1: S114.11.01 試験）及び外国人小児患者を対象とした薬物動態試験（参考CTD 5.3.3.2-1: S114.11.02 試験）の成績が提出された。なお、以下においては主要な臨床薬理試験の概略を記載する。

6.2.1 小児患者における検討（参考CTD 5.3.3.2-1: S114.11.02 試験）

OCD又は他の精神疾患に罹患した外国人小児患者（薬物動態評価例数34例（6歳以上11歳以下: 16例、12歳以上17歳以下: 18例））を対象に、本剤（海外市販製剤）50～300mg/日を漸増しながら1日2回、5週間（6歳以上11歳以下）又は6週間（12歳以上17歳以下）反復経口投与²⁾したとき、血漿中フルボキサミンの薬物動態パラメータは表1のとおりであり、12歳以上17歳以下の患者と比較して6歳以上11歳以下の患者においてCL/Fが小さくなる傾向が認められた。また、6歳以上11歳以下の患者では男性と比較して女性においてCL/Fが小さくなる傾向が認められた。

1) 0.5% Poloxamer 188 及び 1% メチルセルロースの水溶液

2) 6歳以上11歳以下の場合、1～7日目に50mg/日、8～15日目に75mg/日、16～21日目に100mg/日、22日目に125mg/日、23～28日目に150mg/日、29日目に175mg/日、30～36日目に200mg/日を、1日2回投与に分けて反復投与した（1日目は25mg/回を午後のみ、36日目は100mg/回を朝のみ）。12歳以上17歳以下の場合、1～7日目に50mg/日、8日目に75mg/日、9～14日目に100mg/日、15日目に125mg/日、16～21日目に150mg/日、22日目に175mg/日、23～28日目に200mg/日、29日目に225mg/日、30～35日目に250mg/日、36日目に275mg/日、37～43日目に300mg/日を、1日2回に分けて反復投与した（1日目は25mg/回を午後のみ、43日目は150mg/回を朝のみ）。

表1 外国人小児患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中フルボキサミンの薬物動態パラメータ

年齢	用量	男性				女性			
		評価例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
6歳以上 11歳以下	50 mg/日	9	33.0±11.9	295.1±125.4	72.0±27.7	7	86.0±25.9	876.0±305.9	23.8±10.1
	100 mg/日	8	114.5±57.9	1104.7±651.7	43.8±22.9	7	357.5±165.0	3529.9±1551.4	15.0±13.6
	200 mg/日	7	347.9±183.0	3640.6±2086.2	26.4±14.5	3	859.7±284.9	8876.3±3274.0	9.0±3.2
12歳以上 17歳以下	50 mg/日	9	27.3±13.0	257.3±138.9	100.4±72.9	9	22.4±14.6	202.5±137.9	144.7±130.1
	100 mg/日	9	75.8±52.1	748.0±520.9	80.0±64.8	8	64.3±43.7	644.7±456.5	132.1±186.4
	200 mg/日	9	248.3±124.5	2536.6±1347.3	48.0±47.1	8	216.1±150.3	2250.0±1610.9	67.7±81.4
	300 mg/日	6	436.8±210.7	4508.4±2377.8	33.6±22.1	7	296.4±213.6	3169.3±2474.8	81.4±111.0

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響について

機構は、外国人小児患者を対象とした薬物動態試験（参考 CTD 5.3.3.2-1: S114.11.02 試験）において、12歳以上17歳以下の被験者と比較して6歳以上11歳以下の被験者で血漿中フルボキサミンの CL/F が小さくなる傾向が認められたこと、また特に女性においてその傾向が顕著であったことから、本剤の薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響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。

- 本薬は CYP2D6 によって代謝されること、また、本薬は CYP2D6 を阻害すること (K_i: 4.9 μmol/L) が報告されており (Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015; 11: 649-60、J Clin Psychopharmacology 2000; 20: 35-42)、本薬腸溶錠 50 mg を健康成人に単回又は1日2回28日間反復投与したとき、反復投与時には30~50%の蓄積が認められた (Clin Pharmacokinet 1994; 27: 175-90)。さらに、本薬腸溶錠 25~200 mg/日を健康成人に漸増しながら反復投与したとき、用量の増加とともに CL/F の低下が認められ、非線形の薬物動態を示したとする報告がある (Br J Clin Pharmacol 1998; 45: 257-63)。本剤を投与した S114.11.02 試験においても用量の増加に伴い CL/F が低下する傾向が認められており (表1)、本剤の増量又は反復投与により蓄積が生じている可能性がある。
- S114.11.02 試験では、6歳以上11歳以下の被験者と12歳以上17歳以下の被験者で漸増法²⁾が異なっていたこと、体重の平均値はそれぞれ42.9 kg 及び60.2 kg と異なっていたことから、本剤各用量間の薬物動態パラメータを直接比較することには限界がある。そこで、S114.11.02 試験及び外国人健康成人を対象とした薬物動態試験（参考 CTD 5.3.3.1-1: S114.11.01 試験）について、体重あたり用量が近い投与群間で血漿中フルボキサミンの薬物動態パラメータを比較した結果は表2のとおりであり、男性については年齢層間で明確な差異は認められなかったが、女性では6歳以上11歳以下の被験者で C_{max} 及び AUC が高くなる傾向が認められた。

表2 S114.11.02 試験及び S114.11.01 試験における血漿中フルボキサミンの薬物動態パラメータの比較

		実際の用量	体重あたりの用量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)
男性	6~11歳	100 mg/回	1.88 mg/kg/回	347.9	3640.6
	12~17歳	100 mg/回	1.88 mg/kg/回	248.3	2536.6
	成人	150 mg/回	2.02 mg/kg/回	312.9	3373.1
女性	6~11歳	100 mg/回	2.65 mg/kg/回	859.7	8876.3
	12~17歳	150 mg/回	2.30 mg/kg/回	296.4	3169.3
	成人	150 mg/回	2.40 mg/kg/回	434.1	4425.3

平均値

- ヒト肝ミクロソームの CYP2D6 の代謝活性は女性と比較して男性で高くなる傾向があるとの報告があること (Toxicol Appl Pharmacol 2004; 199: 193-209) から、成人におけるフルボキサ

ミンの薬物動態の性差（表2）にはCYP2D6の性差が関与している可能性があると考えられる。6歳以上11歳以下の女性被験者について、 C_{max} 及びAUCが高くなった理由を酵素の代謝活性のみに基づき説明することは困難と考えるが、該当する被験者数が3例とわずかであったことを踏まえると、当該被験者集団において薬物動態に本質的な違いがある可能性は明確にはならなかった。

機構は、以下のように考える。

- 男性については本剤の薬物動態に明確な年齢差は示唆されていない。
- 女性については、12歳以上の被験者では明確な年齢差は示唆されておらず、成人においても男性と比較して女性でわずかに曝露量が高くなる傾向が認められていることを考慮すると、薬物動態の観点からは安全性及び有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低い。
- 一方で、11歳以下の女性については男性及び12歳以上の女性（小児及び成人）と比較して曝露量が2倍以上高くなる可能性が示唆されたことを踏まえ、用量調節の必要性については7.R.3項で議論することとする。

7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、小児OCD患者を対象とした国内第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.1-1: M13-970 試験（第1部）、CTD 5.3.5.2-2: M13-970 試験（第2部））の成績が提出された。また、参考資料として、小児OCD患者を対象とした国内第Ⅲ相試験①（参考CTD 5.3.5.1-2: S114.3.118 試験）、海外第Ⅲ相試験（参考CTD 5.3.5.1-3: RH.114.02.01 試験）、海外長期継続投与試験（参考CTD 5.3.5.2-3: RH.114.02.01(E)試験）等の成績が提出された。なお、以下においては主要な臨床試験（M13-970 試験、S114.3.118 試験、RH.114.02.01 試験）の概略を記載する。

7.1 探索的試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験①（参考CTD 5.3.5.1-2: S114.3.118 試験<2006年8月～2009年4月（試験中止³⁾>）

DSM-IV-TRによりOCDと診断された8歳以上18歳以下の患者（目標症例数130例、各群65例）を対象に、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、プラセボ又は本剤25～150 mg/日（本剤25 mg/日の1日1回就寝前投与から開始し、1週間後に50 mg/日の1日2回、朝食後及び就寝前投与に増量した（強制増量期）。その後は1週間の間隔を空けて25 mg/日ずつ、4週間で最大150 mg/日の1日2回、朝食後及び就寝前投与まで増量した後⁴⁾（変動用量期）、選択された用量を4週間投与した（維持用量期）。）を経口投与することと設定された。維持用量期終了後は、1週間ごとに最大50 mg/日ずつ、最長2週間かけて漸減し（減量期）、投与を終了すると設定された。

3) 本試験では被験者の組入れが難渋したことから、目標症例数に達する前に治験依頼者（ソルベイ製薬株式会社（当時））の判断で試験が中止され、有効性及び安全性に係る検討が行われた。

4) 1週間隔で設定された来院毎に、CGI-Iによる評価で有効性が認められず（4: 変化なし～7. 非常に悪くなった）、忍容性に問題が認められない場合に、25 mg/日ずつ増量した。有害事象発現等により減量が必要な場合は、25 mg/日の減量が1回のみ可能とされ、以降はその用量が維持された。なお、投与には25 mg錠が用いられ、等量に2分割できない場合は就寝前に1錠多く投与することとされた。

無作為化症例 20 例³⁾ (プラセボ群 11 例、本剤群 9 例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 5 例 (4 例、1 例) であり、主な中止理由は有害事象 2 例 (2 例、0 例) 等であった。

治療期の最終用量の分布は、プラセボ群で 50 mg/日 9.1% (1/11 例)、75 mg/日 9.1% (1/11 例)、100 mg/日 36.4% (4/11 例)、125 mg/日 18.2% (2/11 例)、150 mg/日 27.3% (3/11 例)、本剤群で 50 mg/日 22.2% (2/9 例)、75 mg/日 33.3% (3/9 例)、150 mg/日 44.4% (4/9 例) であった。

有効性評価項目である、FAS における JCY-BOCS⁵⁾ 総スコアがベースラインから 25%以上減少するまでの期間 (中央値) はプラセボ群で 44.5 日、本剤群で 22.5 日であった。また、FAS における最終評価時の JCY-BOCS 総スコアのベースラインからの変化量 (投与群を固定効果、ベースラインの JCY-BOCS 総スコア、年齢及び性別を共変量とした共分散分析モデルによる調整平均値) はプラセボ群 -2.77、本剤群 -11.84 であり、群間差 [95%信頼区間] は -9.07 [-15.02, -3.12] であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 81.8% (9/11 例)、本剤群の 88.9% (8/9 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例 (気胸) に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

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、プラセボ群の 36.4% (4/11 例)、本剤群の 55.6% (5/9 例) (以下同順) に認められ、主な事象は腹痛 (2 例、1 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、異常変動として収縮期血圧の低下 (0 例、2 例)、拡張期血圧の低下 (0 例、3 例) が認められた。心電図について臨床的に意義のある所見は認められなかった。

以上を踏まえ申請者は、小児 OCD 患者に本剤 25~150 mg/日を投与したときの有効性が示唆され、安全性について大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2 検証的試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.1-1: M13-970 試験 (第 1 部)、CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: M13-970 試験 (第 2 部) <2013 年 8 月~2016 年 7 月>)

DSM-IV-TR により OCD と診断された 6 歳以上 18 歳以下の患者 (目標症例数 36 例、各群 18 例) を対象に、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。

[第 1 部 (二重盲検期)]

用法・用量は、プラセボ又は本剤 25~150 mg/日 (本剤 25 mg/日の 1 日 1 回就寝前投与から開始し、1 週間後に 50 mg/日の 1 日 2 回、朝食後及び就寝前投与に増量した (強制増量期)。その後は 1 週間の間隔を空けて 25 mg/日ずつ、4 週間で最大 150 mg/日の 1 日 2 回、朝食後及び就寝前投与まで増量した後⁴⁾ (変動用量期)、選択された用量を 4 週間投与した (維持用量期)。) を経口投与することと設定された。維持用量期終了後は、1 週間ごとに最大 50 mg/日ずつ、最長 4 週間かけて漸減し (減量期)、長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-1: M13-970 試験第 2 部) へ移行するか、投与を終了すると設定された。

5) 強迫観念 (5 項目) 及び強迫行為 (5 項目) について、患者及び/又は保護者への聞き取りに基づき医師がそれぞれ 0 点 (症状なし) ~4 点 (極度の症状) の 5 段階で評価する評価尺度

無作為化症例 38 例（プラセボ群 19 例、本剤群 19 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団であり、投与開始後に有効性評価が行われなかったプラセボ群の 1 例を除いた 37 例（18 例、19 例）が有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 4 例（いずれもプラセボ群）であり、中止理由は有害事象、同意撤回、効果不十分、同意撤回・効果不十分各 1 例であった。

両群における治療期（強制増量期、用量変動期及び維持用量期）の最終用量の分布は表 3 のとおりであった。

表 3 治療期の最終用量の分布 (FAS)

	25 mg/日相当	50 mg/日相当	75 mg/日相当	100 mg/日相当	125 mg/日相当	150 mg/日相当
プラセボ群 ^{a)}	0	2 (11.1)	2 (11.1)	3 (16.7)	1 (5.6)	10 (55.6)
本剤群	1 (5.3)	3 (15.8)	5 (26.3)	3 (15.8)	2 (10.5)	5 (26.3)

被験者数 (割合 (%))

a) プラセボ群では、各投与量に相当する数のプラセボ錠が投与されている。

主要評価項目である、FAS における最終評価時の JCY-BOCS 総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、プラセボ群と本剤群との間に統計学的な有意差が認められた ($p = 0.044$ 、投与群を固定効果、ベースラインの JCY-BOCS 総スコア及び年齢を共変量とした共分散分析)。

表 4 最終評価時の JCY-BOCS 総スコアのベースラインからの変化量 (FAS, LOCF)

	評価例数	JCY-BOC 総スコア		ベースラインからの変化量	群間比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	18	27.3 ± 5.26	20.7 ± 9.21	-6.6 ± 7.52	-4.3 [-8.5, -0.1]	0.044
本剤群	19	26.6 ± 5.51	16.1 ± 6.84	-10.5 ± 5.25		

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を固定効果、ベースラインの JCY-BOCS 総スコア及び年齢を共変量とした共分散分析モデルに基づく

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 78.9%（15/19 例）、本剤群の 68.4%（13/19 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

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、プラセボ群の 26.3%（5/19 例）、本剤群の 31.6%（6/19 例）（以下同順）に認められ、主な事象は悪心（1 例、3 例）、傾眠（1 例、2 例）、食欲減退（0 例、2 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、異常変動として拡張期血圧の低下（1 例、1 例）が認められた。心電図について臨床的に意義のある所見は認められなかった。

[第 2 部（継続投与期）]

用法・用量は、本剤 25～150 mg/日（本剤 25 mg/日の 1 日 1 回就寝前投与から開始し、1 週間後に 50 mg/日の 1 日 2 回、朝食後及び就寝前投与に増量した（強制増量期）。その後は患者の忍容性に問題が認められない限り、1 週間以上の間隔を空けて 25 mg/日ずつ、4 週間で最大 150 mg/日の 1 日 2 回、朝食後及び就寝前投与まで増量した後、25～150 mg/日の範囲で適宜増減した（変動用量期）。）を 52 週間経口投与することと設定された。変動用量期終了後は、1 週間ごとに最大 50 mg/日ずつ、最長 4 週間かけて漸減した（減量期）。

総投与症例 34 例（第 1 部がプラセボ群であった患者（以下、「プラセボ-本剤群」）15 例、第 1 部が本剤群であった患者（以下、「本剤-本剤群」）19 例、以下同順）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。中止例は 13 例（6 例、7 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 7 例（4 例、3 例）、有害事象 2 例（0 例、2 例）等であった。

FAS における治療期の最終用量（平均値 ± 標準偏差）は 99.2 ± 43.1 mg/日であった。

有効性評価項目である JCY-BOCS 総スコアの推移は表 5 のとおりであった。

表 5 JCY-BOCS 総スコアの推移 (FAS、OC)

	JCY-BOCS 総スコア		ベースラインからの変化量	
	プラセボ-本剤群	本剤-本剤群	プラセボ-本剤群	本剤-本剤群
ベースライン	20.4 ± 9.81 (15)	14.8 ± 6.62 (18)	—	—
投与 2 週	19.3 ± 8.63 (15)	14.6 ± 7.49 (18)	-1.1 ± 6.55 (15)	-0.2 ± 3.93 (18)
投与 8 週	16.1 ± 7.64 (15)	13.6 ± 7.29 (18)	-4.3 ± 7.54 (15)	-1.2 ± 2.87 (18)
投与 16 週	12.5 ± 8.55 (14)	12.3 ± 7.49 (14)	-7.1 ± 8.53 (14)	-1.3 ± 2.95 (14)
投与 28 週	11.9 ± 8.02 (12)	12.9 ± 6.40 (14)	-6.2 ± 6.13 (12)	-0.7 ± 3.87 (14)
投与 40 週	14.5 ± 7.56 (8)	11.3 ± 7.58 (13)	-5.6 ± 11.02 (8)	-1.9 ± 3.97 (13)
投与 52 週	12.0 ± 8.82 (11)	10.5 ± 7.68 (14)	-6.6 ± 9.15 (11)	-3.1 ± 4.48 (14)
最終評価時 (LOCF)	12.3 ± 9.10 (15)	13.7 ± 9.48 (19)	-8.1 ± 8.61 (15)	-1.7 ± 5.48 (18)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ-本剤群の 100.0% (15/15 例)、本剤-本剤群の 78.9% (15/19 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象はプラセボ-本剤群の 1 例 (過換気) に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

本剤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-本剤群の 46.7% (7/15 例)、本剤-本剤群の 36.8% (7/19 例) (以下同順) に認められ、主な事象は傾眠 (2 例、2 例)、便秘 (1 例、2 例)、悪心 (1 例、2 例)、易刺激性 (2 例、0 例)、食欲減退 (0 例、2 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、異常変動として収縮期血圧の低下 (1 例、1 例)、拡張期血圧の低下 (1 例、0 例) が認められた。心電図について臨床的に意義のある所見は認められなかった。

以上を踏まえ申請者は、小児 OCD 患者に本剤 25~150 mg/日を投与したときの有効性が示され、安全性について大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-3: RH.114.02.01 試験<1991 年 7 月~1994 年 8 月>)

DSM-III-R により OCD と診断された 8 歳以上 17 歳以下の患者 (目標症例数 120 例、各群 50~60 例) を対象に、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、プラセボ又は本剤 50~200 mg/日 (本剤 25 mg/日の 1 日 1 回投与から開始し、3~4 日毎に 25 mg/日ずつ最大耐量まで、3 週間かけて漸増した。なお、25 又は 50 mg/日の投与は 1 日 1 回就寝前投与、50 mg/日超の投与は 1 日 2 回朝及び就寝前投与とした。その後、選択した用量を 7 週間反復経口投与した。) を経口投与することと設定された。

無作為化症例 120 例 (プラセボ群 63 例、本剤群 57 例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の ITT 集団であった。中止例は 46 例 (プラセボ群 27 例、本剤群 19 例、以下同順) であり、主な中止理由は効果不十分 31 例 (22 例、9 例)、有害事象 4 例 (1 例、3 例) 等であった。

本剤群における投与 10 週目の用量 (平均値 ± 標準偏差) は 155.6 ± 46.2 mg/日であった。

主な有効性評価項目である、ITT における投与 10 週の CY-BOCS 総スコアのベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差、LOCF) は、プラセボ群で -3.29 ± 7.40、本剤群で -5.95 ± 8.37 であり、プラセボ群と本剤群との間に統計学的な有意差が認められた (p=0.033、投与群、施設及び投与群と施設の交互作用を固定効果とした分散分析)。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 76.2%（48/63 例）、本剤群の 84.2%（48/57 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

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、プラセボ群の 25.4%（16/63 例）、本剤群の 57.9%（33/57 例）（以下同順）に認められ、主な事象は無力症（6 例、13 例）、不眠症（4 例、13 例）、頭痛（11 例、8 例）、悪心（5 例、8 例）、激越（2 例、7 例）、運動過多（2 例、7 例）、消化不良（0 例、6 例）、腹痛（4 例、5 例）、傾眠（1 例、5 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、異常変動として収縮期血圧の低下（4 例、6 例）、拡張期血圧の低下（6 例、0 例）、脈拍数の減少（1 例、1 例）、脈拍数の増加（1 例、0 例）、体温の異常（1 例、0 例）が認められた。心電図について、臨床的に意義のある所見は認められなかった。

以上を踏まえ申請者は、外国人小児 OCD 患者に本剤 50～200 mg/日を投与したときの有効性が示され、安全性について大きな問題はないと考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の有効性について

7.R.1.1 JCY-BOCS を用いた有効性評価について

機構は、国内第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.2-2: M13-970 試験）の主要評価項目として JCY-BOCS を選択した理由並びに JCY-BOCS の信頼性及び妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、JCY-BOCS の原語版である CY-BOCS について、成人における OCD の重症度を評価するための尺度として広く使用されている Y-BOCS に修正を加えて、児童・青年を対象として開発された評価尺度であること⁶⁾、本剤の海外臨床試験だけでなく、外国人小児 OCD 患者を対象にしたセルトラリン塩酸塩（JAMA 1998; 280: 1752-6）及び fluoxetine hydrochloride（J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40: 773-9）の臨床試験で使用された実績があったことから、M13-970 試験では CY-BOCS の日本語版である JCY-BOCS を主要評価項目として選択したことを説明した。その上で申請者は、CY-BOCS の信頼性及び妥当性については、5 歳以上 8 歳以下（J Abnorm Child Psychol 2011; 39: 877-83）及び 8 歳以上 17 歳以下⁶⁾を対象に確認されていること、日本語版である JCY-BOCS についても、back translation を実施して言語的妥当性を確認した上で、6 歳以上 18 歳以下を対象に信頼性及び妥当性が確認されていること⁷⁾を説明した。

また申請者は、M13-970 試験における JCY-BOCS の評価について、評価者間で統一した評価が行われるよう、JCY-BOCS の評価方法に関するトレーニングの受講、DVD の閲覧を評価者の要件とし、低年齢患者を評価する場合の注意点等についても説明することで、評価者間で統一した理解が得られるよう配慮したことを説明した。

機構は、M13-970 試験で認められた JCY-BOCS のプラセボ群と本剤群との群間差（-4.3）について、他の臨床試験と同程度の改善が認められているか説明するよう申請者に求めた。

6) J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36: 844-52

7) 厚生労働省精神・神経疾患研究「児童思春期強迫性障害（OCD）の実態の解明と診断・治療法の標準化に関する研究」平成 17-19 年度総括・分担研究報告書

申請者は、JCY-BOCS を用いて実施されたプラセボ対照並行群間比較試験で、試験結果が公表されているものは存在しなかったことを説明した。その上で申請者は、原語版である CY-BOCS を用いて実施されたプラセボ対照並行群間比較試験については、本剤（-2.66; 参考 CTD 5.3.5.1-3: RH.114.02.01 試験（評価期間: 10 週））、セルトラリン塩酸塩（-3.4; JAMA 1998; 280: 1752-6（評価期間: 12 週））及び fluoxetine hydrochloride（-4.3; J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40: 773-9（評価期間: 13 週））と遜色ない結果が得られていることを説明した。また申請者は、M13-970 試験において副次評価項目として設定されていた CGI-I に基づく改善例⁸⁾の割合は、最終評価時においてプラセボ群で 38.9%（7/18 例）、本剤群で 52.6%（10/19 例）、プラセボ群に対する本剤群のオッズ比 [95%信頼区間] は 1.746 [0.472, 6.454] であり、限られた例数での検討ではあるものの本剤群で改善例の割合が高い傾向が認められたことを説明した。

以上より申請者は、M13-970 試験で認められた JCY-BOCS の群間差は臨床的意義のあるものと考えたと説明した。

機構は、以上について了承し、M13-970 試験において JCY-BOCS を主要評価項目に選択したことに大きな問題はなく、当該評価指標に基づき、本剤投与による一定の臨床的な改善が認められたものと考えた。

7.R.1.2 M13-970 試験における試験計画の変更について

機構は、M13-970 試験の開始後に試験計画が変更された経緯を説明した上で、試験計画の変更が有効性評価に及ぼした影響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。

- M13-970 試験を開始して■ ■ ■が経過した時点でも治験薬投与が開始された被験者数は ■ 例であり、患者登録が大幅に遅延していた。このため、治験実施施設の追加と並行して、患者登録を促進するため、試験計画の改定について検討を開始した。最終的に、治験実施施設に対する聞き取り調査の結果を踏まえて、①同意取得前の本薬を服用していない期間の変更（6 カ月→2 カ月）、②来院日のアローアンスの変更（±2 日→±3 日）、③対象年齢の下限の変更（8 歳→6 歳）を行った。
- しかしながら、M13-970 試験で変更した上記①及び③に関しては、該当する被験者が 1 例しか組み入れられなかったため、変更の影響は小さいものと考えた。試験計画の変更前後に組み入れられた患者の背景にも、大きな差異は認められていない。
- M13-970 試験計画の変更前後における最終評価時の JCY-BOCS 総スコアのベースラインからの変化量は表 6 のとおりであり、変更前に組み入れられた患者集団で本剤群におけるベースラインからの変化量及びプラセボ群との群間差が小さい傾向が認められた。なお、この理由について被験者背景等の観点から検討を行ったものの、変更前に組み入れられた本剤群の被験者数は 5 例とわずかであり、理由は明確にはならなかった。

8) CGI-I による評価で 1（非常に良くなった）及び 2（良くなった）に該当した被験者

表 6 M13-970 試験計画の変更前後における最終評価時の JCY-BOCS 総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	JCY-BOCS 総スコア		ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
			ベースライン	最終評価時		
変更前	プラセボ群	5	29.0 ± 4.30	23.2 ± 8.81	-5.8 ± 5.63	-0.8 [-8.0, 6.3]
	本剤群	5	27.6 ± 5.94	20.6 ± 6.66	-7.0 ± 2.24	
変更後	プラセボ群	13	26.7 ± 5.60	19.8 ± 9.52	-6.9 ± 8.31	-5.5 [-10.8, -0.2]
	本剤群	14	26.2 ± 5.54	14.4 ± 6.35	-11.8 ± 5.49	

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を固定効果、ベースラインの JCY-BOCS 総スコア及び年齢を共変量とした共分散分析モデルに基づく

機構は、以下のように考える。

- M13-970 試験は小児患者を対象としたプラセボ対照試験であり、適切な期間内に臨床試験を完了できるよう、試験開始後の登録状況を踏まえて試験計画を変更したことを強く否定するものではない。
- しかしながら、検証的位置付けの試験については、開始前に試験の実施可能性について十分に検討を行った上で試験を計画及び実施すべきであり、変更を行わざるを得ない場合においても必要最小限の変更となるよう配慮すべきである。M13-970 試験では、選択・除外基準の変更（上記の①及び③）が患者登録の促進にほとんど寄与しなかったにもかかわらず、目標症例数の組入れが達成されたことを踏まえると、当該変更の必要性は低く、適切ではなかった。
- M13-970 試験では、試験計画の変更前に組み入れられた患者集団で JCY-BOCS の群間差が小さい傾向が認められている。しかしながら、選択・除外基準の変更（上記の①及び③）は患者の登録にほとんど寄与しなかったこと、試験計画の変更前後の集団で患者背景に大きな差異は認められていないことを踏まえると、試験計画の変更が試験成績に大きな影響を与えたとははいえない。海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-3: RH.114.02.01 試験）において本剤の有効性及び安全性が確認されていること、国内第Ⅲ相試験①（参考 CTD 5.3.5.1-2: S114.3.118 試験）においても本剤の有効性が示唆されていることも考慮し、M13-970 試験成績を中心に本剤の日本人小児 OCD 患者における有効性について評価することは可能である。

7.R.1.3 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、M13-970 試験（第 1 部）の最終評価時の JCY-BOCS 総スコアのベースラインからの変化量について、背景因子別の解析結果は表 7 のとおりであり、併存障害が有の被験者集団において群間差が小さい傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、このような傾向が認められた理由について、本剤群において併存障害が有の集団の変化量は併存障害が無の集団と同程度であったこと、RH.114.02.01 試験では同様の傾向が認められなかったことを踏まえると、プラセボ群における併存障害が有の集団の変化量が偶発的に大きくなったことが原因と考えることを説明した。

表7 M13-970 試験（第1部）の最終評価時における背景因子別の JCY-BOCS 総スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

		変化量		群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
		プラセボ群	本剤群	
性別	男性	-7.0 ± 8.38 (11)	-11.9 ± 4.68 (9)	-5.7 [-12.9, 1.5]
	女性	-6.0 ± 6.51 (7)	-9.3 ± 5.68 (10)	-2.1 [-7.8, 3.6]
年齢	14歳 ^{b)} 未満	-8.1 ± 9.37 (10)	-13.9 ± 3.00 (8)	-5.7 [-13.6, 2.2]
	14歳 ^{b)} 以上	-4.8 ± 4.13 (8)	-8.1 ± 5.28 (11)	-3.4 [-8.5, 1.7]
体重	45.5 kg ^{b)} 未満	-5.6 ± 8.69 (11)	-10.6 ± 4.16 (7)	-3.7 [-12.5, 3.8]
	45.5 kg ^{b)} 以上	-8.1 ± 5.46 (7)	-10.5 ± 5.98 (12)	-2.8 [-8.9, 3.3]
発症年齢	12歳 ^{b)} 未満	-8.9 ± 8.74 (10)	-13.4 ± 2.94 (7)	-4.3 [-12.5, 3.8]
	12歳 ^{b)} 以上	-3.8 ± 4.71 (8)	-8.8 ± 5.65 (12)	-5.5 [-11.0, -0.1]
精神療法の併用	無	-6.9 ± 7.95 (15)	-10.4 ± 5.01 (13)	-3.7 [-8.9, 1.6]
	有	-5.3 ± 5.86 (3)	-10.8 ± 6.24 (6)	-6.5 [-16.4, 3.5]
併存障害	無	-3.7 ± 5.34 (9)	-10.4 ± 5.75 (11)	-7.1 [-12.8, -1.4]
	有	-9.6 ± 8.49 (9)	-10.8 ± 4.86 (8)	-0.2 [-6.0, 5.5]
前治療薬	無	-4.7 ± 7.37 (6)	-10.0 ± 5.40 (6)	-8.0 [-18.0, 2.1]
	有	-7.6 ± 7.72 (12)	-10.8 ± 5.39 (13)	-2.5 [-7.7, 2.7]

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 投与群を固定効果、ベースラインの JCY-BOCS 総スコア及び年齢を共変量とした共分散分析モデルに基づく

b) 中央値

機構は、現在示された試験成績からは、検討された各背景因子が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えるが、本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 自殺関連の事象について

機構は、本剤をはじめとした SSRI の添付文書では、24 歳以下の患者で自殺念慮、自殺企図のリスクが増大するとの報告がある旨の注意喚起が行われていることを踏まえ、本剤投与時の自殺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、小児 OCD 患者を対象とした国内外臨床試験⁹⁾における自殺関連の有害事象¹⁰⁾の発現割合は表 8 のとおりであり、外国人小児 OCD 患者と比較して日本人小児 OCD 患者で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。また申請者は、国内外臨床試験⁹⁾において認められた自殺関連の有害事象のうち、国内短期投与試験のプラセボ群で認められた自傷行動(1例)以外の事象はすべて 12 歳以上の被験者で認められていたが、各臨床試験において 11 歳以下の被験者が占める割合が低いこと (20.6~36.7%) を考慮すると、現時点で 12 歳以上の小児患者で自殺/自傷のリスクが高くなるとまではいえないと考えることを説明した。さらに申請者は、成人 OCD 患者を対象とした国内臨床試験¹¹⁾において自殺関連の有害事象は認められなかったことを説明した。

9) 国内短期投与試験: CTD 5.3.5.1-1: M13-970 試験（第1部）及び参考 CTD 5.3.5.1-2: S114.3.118 試験、国内長期投与試験: CTD 5.3.5.2-2: M13-970 試験（第2部）、海外短期投与試験: 参考 5.3.5.1-3: RH.114.02.01 試験、海外長期投与試験: 参考 5.3.5.2-3: RH.114.02.01(E)試験

10) MedDRA SMQ 「自殺/自傷」に含まれる事象

11) 短期投与試験: 後期第Ⅱ相試験（初回承認申請時資料ト-10、プラセボ群 48 例、本剤 150 mg/日群 43 例、本剤 300 mg/日群 46 例）、長期投与試験（初回承認申請時資料ト-11、40 例）

表 8 小児 OCD 患者を対象とした国内外臨床試験における自殺関連の有害事象の発現割合

	短期投与試験				長期投与試験	
	国内		海外		国内	海外
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	30	28	63	57	34	99
自殺関連の有害事象	2 (6.7)	1 (3.6)	0	1 (1.8)	1 (2.9)	5 (5.1)
自殺念慮	1 (3.3)	0	0	1 (1.8)	0	0
自傷行動	1 (3.3)	1 (3.6)	0	0	1 (2.9)	0
自殺企図	0	0	0	0	0	2 (2.0)
故意の自傷行為	0	0	0	0	0	3 (3.0)

発現例数 (発現割合 (%))

次に申請者は、国内外製造販売後安全性情報¹²⁾における自殺関連の有害事象の報告状況 (表 9) を提示し、小児患者において全有害事象報告件数に占める自殺関連の有害事象の割合が高い傾向が示唆されたものの、小児と成人で全有害事象報告件数が大きく異なっており、当該データに基づき小児 OCD 患者における自殺/自傷のリスクが成人と比較して高くなるとまではいえないと考えることを説明した。

表 9 国内外製造販売後安全性情報における自殺関連の有害事象の報告状況

	小児	成人	不明
全報告件数	1287	12479	3461
自殺関連の有害事象	62 (4.8)	305 (2.4)	41 (1.2)
自殺企図	23 (1.8)	114 (0.9)	10 (0.3)
自殺念慮	13 (1.0)	50 (0.4)	12 (0.3)
企图的過量投与	11 (0.9)	56 (0.4)	9 (0.3)
自傷行動	7 (0.5)	12 (0.096)	3 (0.087)
自殺既遂	5 (0.4)	54 (0.4)	3 (0.087)
故意の自傷行為	2 (0.2)	7 (0.056)	2 (0.058)
故意の中毒	1 (0.1)	2 (0.016)	0
希死念慮を有するうつ病	0	4 (0.032)	0
自殺行為	0	3 (0.024)	2 (0.058)
自傷念慮	0	3 (0.024)	0

報告件数 (全報告件数に占める割合 (%))

さらに申請者は、本剤等の抗うつ薬を小児に投与した場合の自殺リスクについて、以下のような報告があることを説明した上で、SSRI 及び SNRI を投与した場合には小児において自殺リスクが上昇することが考えられるが、強迫性障害に限定すると、自殺リスクの上昇傾向は示唆されていないと考えることを説明した。

- 本剤を含まない新規抗うつ薬 (セルトラリン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、ベンラファキシン塩酸塩及び fluoxetine hydrochloride) の 70 のプラセボ対照二重盲検比較試験に基づくメタ解析の結果、プラセボ投与集団に対する実薬投与集団の自殺傾向のオッズ比 [95%信頼区間] は成人で 0.81 [0.51, 1.28]、小児で 2.39 [1.31, 4.33] であり、成人と比較して小児で自殺リスクが高くなる傾向が示唆された。なお、OCD 患者対象の臨床試験に限定した場合、成人 OCD 患者と比較して小児 OCD 患者で自殺リスクが高くなる一定の傾向は認められなかった (Brit Med J 2016; 352: i65)。
- 小児を対象とした本剤を含む新規抗うつ薬 (本薬、citalopram hydrobromide、fluoxetine hydrochloride、ミルタザピン、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩及びベンラファキシン塩酸塩) の 20 のプラセボ対照二重盲検比較試験に基づくメタ解析の結果、試験全体 (大うつ病性障害、社会不安障害、全般性不安障害及び OCD を対象としたすべての試験を含

12) 集計期間: 1999 年 4 月 7 日～2016 年 6 月 30 日、総曝露人年: 9171919 人年

む)におけるプラセボ投与集団に対する実薬投与集団の自殺傾向のオッズ比 [95%信頼区間] は 1.95 [1.28, 2.98]、OCD を対象とした 4 試験におけるプラセボ投与集団に対する自殺傾向のオッズ比 [95%信頼区間] は本剤で 5.52 [0.27, 112.55]、fluoxetine hydrochloride で 1.38 [0.06, 32.87]、パロキセチン塩酸塩水和物で 3.24 [0.13, 78.62]、セルトラリン塩酸塩で 0.34 [0.01, 8.16] であり、いずれも統計学的に有意ではなかった (Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 332-9)。

以上を踏まえ申請者は、小児 OCD 患者に本剤を投与する場合には一定の自殺リスクを有すると考えるものの、本剤は欧州、米国等海外において小児 OCD に対して既に承認されており、一定の投与実績を有することを考慮すると、以下の対応を十分に実施することで、本剤による自殺リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低く、本剤投与によりリスクを上回るベネフィットが期待できると考えることを説明した。

- 本剤を小児に投与した場合の自殺リスクについて、添付文書における注意喚起を継続すること
- 医療従事者向けの情報提供資材を作成し、①小児に対して SSRI を投与した場合に自殺リスクが高くなるとの報告があること、②小児 OCD 患者に本剤を投与する場合は、自殺念慮、自傷行為の有無等について慎重に問診・確認を行った上で、自殺念慮、自傷行為等が認められた場合には、ベネフィットとリスクを勘案して本剤投与の必要性について慎重に検討する必要があること、③患者の保護者等に自殺リスクについて十分に説明を行った上で、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導する必要があることについて、情報提供を行うこと
- 患者及び保護者向けの情報提供資材を作成し、①本剤投与時には自殺念慮、自傷行為等が認められる場合があること、②自殺念慮、自傷行為等が認められた場合は、すぐに主治医に連絡することについて、情報提供を行うこと
- 市販直後調査を実施した上で、各医療機関に対して本剤を小児患者に投与した場合の自殺リスクに関する情報提供を十分に行うこと

機構は、以上について了承するが、本剤による自殺リスクと、慎重な観察の必要性については医療現場に対して周知徹底される必要があると考える。また機構は、本剤投与時の自殺関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。なお機構は、添付文書における注意喚起内容及び情報提供資材の内容の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.2.2 小児と成人における安全性プロファイルの差異について

機構は、小児と成人における本剤の安全性プロファイルに差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の成人 OCD 患者を対象とした国内臨床試験¹³⁾の実施時期は 1992 年 5 月～1994 年 10 月と古いことから、最近 (2001 年 11 月～2002 年 8 月) 実施した成人 SAD 患者を対象とした国内臨床試験¹³⁾も含めて比較を行うこととしたことを説明した上で、国内短期投与試験及び長期投与試験における主な有害事象の発現割合 (表 10 及び表 11) を提示し、いずれの試験において

13) 短期投与試験: J3113 試験 (SAD の効能追加に係る承認申請時資料 CTD 5.3.5.1.1)、長期投与試験: J3115 試験 (SAD の効能追加に係る承認申請時資料 CTD 5.3.5.2.1)

も鼻咽頭炎、中枢神経系の有害事象（傾眠、頭痛等）、消化器系の有害事象（悪心、食欲減退、便秘、下痢、腹痛等）が多く認められたこと、小児 OCD 患者と成人患者で認められた有害事象は大きく異ならなかったことを説明した。また申請者は、鼻咽頭炎及び上気道の炎症については小児 OCD 患者で発現割合が高い傾向が認められたものの、プラセボ群と本剤群で発現割合に大きな差異は認められていないことから、安全性上大きな問題とはならないと考えることを説明した。

表 10 国内短期投与試験における主な有害事象の発現状況

	小児 OCD		成人 OCD			成人 SAD		
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	
				150 mg/日	300 mg/日		150 mg/日	300 mg/日
評価例数	30	28	48	43	46	89	93	89
有害事象	24 (80.0)	21 (75.0)	14 (29.2)	24 (55.8)	21 (45.7)	59 (66.3)	85 (91.4)	76 (85.4)
主な事象								
鼻咽頭炎	8 (26.7)	8 (28.6)	0	0	1 (2.2)	11 (12.4)	14 (15.1)	8 (9.0)
悪心	4 (13.3)	5 (17.9)	2 (4.2)	10 (23.3)	7 (15.2)	7 (7.9)	28 (30.1)	30 (33.7)
傾眠	3 (10.0)	3 (10.7)	2 (4.2)	4 (9.3)	7 (15.2)	18 (20.2)	40 (43.0)	39 (43.8)
食欲減退	1 (3.3)	3 (10.7)	2 (4.2)	1 (2.3)	2 (4.3)	2 (2.2)	7 (7.5)	6 (6.7)
頭痛	2 (6.7)	3 (10.7)	3 (6.3)	1 (2.3)	1 (2.2)	8 (9.0)	9 (9.7)	10 (11.2)
上気道の炎症	4 (13.3)	1 (3.6)	0	0	0	0	3 (3.2)	2 (2.2)
便秘	3 (10.0)	1 (3.6)	1 (2.1)	1 (2.3)	5 (10.9)	6 (6.7)	14 (15.1)	8 (9.0)
下痢	2 (6.7)	1 (3.6)	0	0	1 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	9 (10.1)
腹痛	3 (10.0)	1 (3.6)	0	0	1 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)
口渇	0	0	0	3 (7.0)	5 (10.9)	14 (15.7)	10 (10.8)	10 (11.2)
擦過傷	3 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (3.3)	0	4 (8.3)	2 (4.7)	4 (8.7)	4 (4.5)	15 (16.1)	13 (14.6)

例数（発現割合（%））

表 11 国内長期投与試験における主な有害事象の発現状況

	小児 OCD	成人 OCD	成人 SAD
評価例数	34	40	71
有害事象	30 (88.2)	15 (37.5)	68 (95.8)
主な事象			
鼻咽頭炎	11 (32.4)	0	25 (35.2)
傾眠	5 (14.7)	2 (5.0)	27 (38.0)
上気道の炎症	5 (14.7)	0	2 (2.8)
便秘	5 (14.7)	0	2 (2.8)
悪心	4 (11.8)	3 (7.5)	15 (21.1)
頭痛	1 (2.9)	0	14 (19.7)
倦怠感	1 (2.9)	0	13 (18.3)
浮動性めまい	1 (2.9)	0	11 (15.5)

例数（発現割合（%））

その上で申請者は、個別の有害事象として、投与初期及び増量後の精神障害及び敵意・攻撃性関連の有害事象について、以下のように説明した。

7.R.2.2.1 投与初期及び増量後の精神障害について

申請者は、小児 OCD 患者を対象とした国内外短期投与試験¹⁴⁾の強制増量期、変動用量期及び維持用量期の 2 週間に認められた精神障害関連の有害事象¹⁵⁾の発現割合は表 12 のとおりであり、特に海外短期投与試験において、プラセボ群と比較して本剤群で投与初期及び増量後に激越等の発現割合が高い傾向が認められたことを説明した。また申請者は、その理由について、各事象の発現状況を踏まえると、海外短期投与試験においては 3 又は 4 日毎に 25～50 mg/日ずつ増量が行われており、国内短期投与試験（1 週間毎に 25 mg/日ずつ増量）と比較して急速な増量が行われた

14) 国内短期投与試験: CTD 5.3.5.1-1: M13-970 試験（第 1 部）及び参考 CTD 5.3.5.1-2: S114.3.118 試験、海外短期投与試験: 参考 5.3.5.1-3: RH.114.02.01 試験

15) MedDRA SOC「精神障害」に含まれる事象

こと、最大 200 mg/日までの増量が可能であったことが原因となった可能性があることを説明した。さらに申請者は、増量期間（投与 3 週）中の精神障害関連の有害事象の発現割合について、成人 OCD 患者を対象とした国内短期投与試験¹¹⁾ではプラセボ群 27.1%（13/48 例）、本剤 150 mg/日群 44.2%（19/43 例）、300 mg/日群 37.0%（17/46 例）、成人 SAD 患者を対象とした国内短期投与試験¹³⁾ではプラセボ群 46.1%（41/89 例）、本剤 150 mg/日群 74.2%（69/93 例）、300 mg/日群 68.5%（61/89 例）であり、成人患者と比較して小児患者において本剤投与初期及び増量後の精神障害の発現リスクが高くなる可能性は示唆されなかったことを説明した。その上で申請者は、本剤投与による精神障害の発現については既に添付文書において注意喚起していることから、新たな注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

表 12 国内外短期投与試験の強制増量期、変動用量期及び維持用量期の 2 週間に認められた精神障害関連の有害事象の発現割合

	国内短期投与試験				海外短期投与試験			
	強制増量期		変動用量期		強制増量期		変動用量期	
	P 群	本剤群	P 群	本剤群	P 群	本剤群	P 群	本剤群
評価例数	30	28	25	27	63	57	54	49
精神障害関連の有害事象	1 (3.3)	3 (10.7)	1 (4.0)	1 (3.7)	12 (19.0)	20 (35.1)	4 (7.4)	5 (10.2)
主な事象								
不眠症	0	1 (3.6)	0	0	5 (7.9)	13 (22.8)	1 (1.9)	3 (6.1)
自傷行動	0	1 (3.6)	1 (4.0)	0	0	0	0	0
軽躁	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0
怒り	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	1 (1.6)	6 (10.5)	1 (1.9)	1 (2.0)
神経過敏	0	0	0	0	3 (4.8)	3 (5.3)	2 (3.7)	0
うつ病	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0	1 (2.0)
感情不安定	0	0	0	0	1 (1.6)	2 (3.5)	0	0
異常な夢	0	0	0	0	4 (6.3)	1 (1.8)	0	1 (2.0)
自殺念慮	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
抑うつ気分	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0
強迫性障害	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0

例数（発現割合（%））、P 群：プラセボ群

7.R.2.2.2 敵意・攻撃性関連の有害事象について

申請者は、小児 OCD 患者を対象とした国内外臨床試験⁹⁾における敵意・攻撃性関連の有害事象¹⁶⁾の発現割合（表 13）を提示し、本剤投与時に発現割合が高い傾向が認められたこと、国内臨床試験と比較して海外臨床試験で発現割合が高い傾向が認められたこと、認められた事象のほとんどが軽度又は中等度の事象であったことを説明した。また申請者は、成人における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合について、成人 OCD 患者を対象とした国内短期投与試験¹¹⁾ではプラセボ群 6.3%（3/48 例）、本剤 150 mg/日群 9.3%（4/43 例）、300 mg/日群 4.3%（2/46 例）、成人 SAD 患者を対象とした国内短期投与試験¹³⁾ではプラセボ群 2.2%（2/89 例）、本剤 150 mg/日群 7.5%（7/93 例）、300 mg/日群 7.9%（7/89 例）であり、日本人小児 OCD 患者において成人患者を上回るリスクは示唆されなかったことを説明した。

16) MedDRA SMQ「敵意／攻撃性（広域）」に含まれる事象並びに PT で不安、パニック発作、不眠症、アカシジア及び落ち着きのなさに該当する事象

表 13 小児 OCD 患者を対象とした国内外臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合

	短期投与試験				長期投与試験	
	国内		海外		国内	海外
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	30	28	63	57	34	99
敵意・攻撃性関連の有害事象	0	2 (7.1)	12 (19.0)	22 (38.6)	3 (8.8)	49 (49.5)
主な事象						
不眠症	0	1 (3.6)	6 (9.5)	17 (29.8)	1 (2.9)	35 (35.4)
怪躁	0	1 (3.6)	0	0	0	0
怒り	0	1 (3.6)	0	0	0	0
激越	0	0	2 (3.2)	7 (12.3)	0	7 (7.1)
感情不安定	0	0	1 (1.6)	2 (3.5)	0	6 (6.1)
躁病	0	0	0	2 (3.5)	0	3 (3.0)
不安	0	0	1 (1.6)	1 (1.8)	0	4 (4.0)
損傷	0	0	1 (1.6)	1 (1.8)	0	11 (11.1)
敵意	0	0	1 (1.6)	1 (1.8)	0	7 (7.1)
易刺激性	0	0	0	0	2 (5.9)	0

例数（発現割合（%））

次に申請者は、国内外製造販売後安全性情報¹²⁾における敵意・攻撃性関連の有害事象の報告件数（全有害事象報告件数に占める割合）は、小児 158 件（12.3%）、成人 911 件（7.3%）、不明 381 件（11.0%）であり、小児患者で割合が大きい傾向が認められたものの、小児患者と成人患者で全有害事象報告件数が大きく異なる検討結果であり、小児患者と成人患者で報告された有害事象の種類は類似していたことを説明した。

その上で申請者は、本剤投与による敵意・攻撃性関連の有害事象の発現については既に添付文書において注意喚起していることから、新たな注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、その他の有害事象について、小児 OCD 患者における本剤の安全性プロファイルが成人患者と比較して大きく異なる可能性は低いものとする。なお機構は、小児と成人の安全性プロファイルの差異、本剤投与時の精神障害関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.2.3 成長に対する影響について

機構は、本剤が小児の成長に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、小児 OCD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.1-1: M13-970 試験（第 1 部））における最終評価時の身長の変化量（cm、平均値±標準偏差）はプラセボ群で 0.96±1.14、本剤群で 0.82±0.68、体重の変化量（kg、平均値±標準偏差）はプラセボ群で 0.23±1.25、本剤群で 0.48±1.29 であり、群間で大きな差異は認められなかったこと、体重の増加¹⁷⁾又は減少¹⁸⁾に関連する有害事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、小児 OCD 患者を対象とした国内外長期投与試験における身長及び体重の変化について、標準成長曲線¹⁹⁾に対するパーセントイル値の推移は表 14 のとおりであり、本剤投与による影響は認められなかったことを説明した。

17) MedDRA PT で肥満、過体重、体重増加及び異常体重増加に該当する事象

18) MedDRA PT で体重増加不良、過少体重、体重減少及び異常体重減少に該当する事象

19) 国内：「2000 年度版標準身長・体重表」（小児科学 第 3 版、医学書院; 2008.）

海外：「2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development」（DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, May 2002）

表 14 小児 OCD 患者を対象とした国内外長期投与試験における身長及び体重の標準成長曲線に対するパーセンタイル値の推移 (OC)

	身長		体重		
	国内 ^{a)}	海外 ^{b)}	国内 ^{a)}		海外 ^{b)}
			プラセボ-本剤群	本剤-本剤群	
ベースライン	41.43 ± 22.98 (19)	50.69 ± 26.34 (99)	42.54 ± 26.31 (12)	49.30 ± 28.84 (18)	55.83 ± 29.60 (99)
8/10/12 週	40.14 ± 19.67 (2)	50.42 ± 26.57 (92)	37.61 ± 24.04 (12)	47.53 ± 28.76 (17)	56.53 ± 29.19 (99)
24/26/28 週	-	48.62 ± 25.75 (77)	34.20 ± 22.96 (9)	43.79 ± 30.01 (12)	56.32 ± 28.87 (86)
36/38/40 週	-	48.38 ± 25.10 (64)	27.68 ± 13.26 (6)	48.09 ± 28.50 (11)	56.50 ± 28.57 (71)
48/50/52 週	34.35 ± 27.65 (8)	49.43 ± 25.12 (51)	28.93 ± 12.45 (8)	42.10 ± 27.24 (10)	55.67 ± 29.03 (58)
60/62 週	39.28 ± 26.70 (10)	48.05 ± 25.38 (40)	-	46.80 ± 29.87 (11)	56.78 ± 28.45 (46)
最終評価時 (LOCF)	39.85 ± 25.18 (25)	49.80 ± 26.83 (95)	38.06 ± 23.71 (12)	52.56 ± 27.18 (15)	58.96 ± 29.81 (99)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

- a) 第1部がプラセボ群の被験者では第2部の本剤投与開始時をベースラインとし、8、28及び40（体重のみ）並びに52週（体重及び身長）、第1部が本剤群の被験者では第1部の本剤投与開始時をベースラインとし、10（体重及び身長）、26、38及び50（体重のみ）並びに62週（体重及び身長）において評価された。
- b) 先行試験（参考 5.3.5.1-3: RH.114.02.01 試験）がプラセボ群の被験者では本試験の本剤投与開始時、本剤群の被験者では先行試験の本剤投与開始時をベースラインとし、12、24、36、48、60週において評価された。

その上で申請者は、本剤については20██年██月当時、海外において18歳未満のOCDで食欲低下5件、体重減少4件及び体重増加15件の副作用症例が集積したことに基づき、本剤を小児に長期間投与する場合は身長及び体重の観察を行うよう添付文書において注意喚起していることから、新たな注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、小児における本剤の成長への影響については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3 用法・用量について

7.R.3.1 開始用量について

機構は、本剤の開始用量を25 mg/日と設定すること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、国内第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.1-1: M13-970 試験（第1部））の開始用量について、海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-3: RH.114.02.01 試験）において25 mg/日の1日1回就寝前投与から投与を開始したときの安全性が確認されていたこと、当該試験成績を踏まえて海外では開始用量が25 mg/日と設定されていたこと、国内で実施された7歳以上16歳以下のうつ病・うつ状態及び強迫性障害患者を対象とした調査研究において25 mg/日投与時の安全性に大きな問題が認められなかったこと（小児の精神と神経 2003; 43: 213-30）から、25 mg/日の1日1回投与と規定したことを説明した。また申請者は、M13-970 試験（第1部）において投与開始時に就寝前投与を規定した理由として、米国では用法・用量に就寝前投与が規定されていたこと、国内第Ⅲ相試験①（参考 CTD 5.3.5.1-2: S114.3.118 試験）では就寝前投与を規定していたことを説明した。さらに申請者は、RH.114.02.01 試験の維持用量は50 mg/日以上と設定されていたこと等から、M13-970 試験（第1部）では投与開始の1週間後に50 mg/日の1日2回、朝食後及び就寝前投与に増量するよう規定したことを説明した。

その上で申請者は、M13-970 試験（第1部）における投与1週目における有害事象の発現割合はプラセボ群で21.1%（4/19例）、本剤群で5.3%（1/19例）、投与2週目における発現割合はプラセボ群で22.2%（4/18例）、本剤群で21.1%（4/19例）であったこと、変動用量期において本剤50 mg/日に忍容しないと判断され、減量された被験者は1例のみであったことから、M13-970 試

験において本剤の開始用量を 25 mg/日の 1 日 1 回就寝前投与と設定したこと、投与開始 1 週間後に 50 mg/日の 1 日 2 回投与に増量したことは適切であったと考えることを説明した。

なお申請者は、欧州の用法・用量には「就寝前投与」に関する規定がないことから、申請用法・用量の開始用量に「就寝前投与」を定めなかったことを説明した。

また申請者は、国内の小児強迫性障害の治療ガイドライン（子どもの強迫性障害診断・治療ガイドライン、星和書店; 2012.p.193）では「投与開始から 4～5 週間後に平均用量に増量する」とされていることから、申請者としては小児薬物療法では通常増量が求められているものと解釈していること、実臨床において 50 mg/日への増量を一律求める必要はないと考えることから、申請用法・用量において、M13-970 試験（第 1 部）と同様に投与開始の 1 週間後に 50 mg/日の 1 日 2 回投与に増量するよう定める必要はないと考えることを説明した。

7.R.3.2 漸増方法及び最高用量について

機構は、本剤の漸増方法として、1 週間毎に 25 mg/日ずつ増量することの適切性、及び最高用量を 150 mg/日と設定すること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、M13-970 試験（第 1 部）の漸増方法について、RH.114.02.01 試験では 3 又は 4 日毎に 25 mg/日ずつ、S114.3.118 試験では 1 週間隔で 25 mg/日ずつ増量する規定であったことを踏まえ、1 週間隔で 25 mg/日ずつ増量するよう規定したことを説明した。また申請者は、最高用量について、RH.114.02.01 試験における維持用量の平均値が 154～173 mg/日であったこと、一方で本邦の成人 OCD 患者に対する最高用量は 150 mg/日とされていたことを踏まえ、本邦の成人 OCD 患者の最高用量を超えないよう、最高用量を 150 mg/日と設定したことを説明した。

その上で申請者は、M13-970 試験（CTD 5.3.5.1-1: 第 1 部及び CTD 5.3.5.2-2: 第 2 部）の変動用量期における有害事象発現時の用量の分布（表 15）を提示し、本剤 150 mg/日投与時には重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が認められた他、初回減量に至った有害事象も多い傾向が認められたものの、半数以上の被験者において 150 mg/日投与時の忍容性に大きな問題は認めなかったことから、最高用量を 150 mg/日と設定することに安全性上の大きな問題はないと考えることを説明した。また申請者は、4～5 週間で 4 又は 5 回増量が行われた本剤 125 又は 150 mg/日投与時の忍容性に大きな問題は認められなかったことを踏まえると、M13-970 試験の漸増方法に安全性上大きな問題はないと考えることを説明した。

表 15 M13-970 試験の変動用量期における有害事象発現時の用量の分布

		25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	100 mg/日	125 mg/日	150 mg/日
第 1 部	全有害事象 ^{a)}	0/1	3/9 (33.3)	4/17 (23.5)	4/10 (40.0)	0/7	2/5 (40.0)
	重篤な有害事象 ^{a)}	0/1	0/9	0/17	0/10	0/7	0/5
	投与中止に至った有害事象 ^{b)}	0/1	0/9	0/17	0/10	0/7	0/5
	初回減量に至った有害事象 ^{c)}	0/1	1/9 (11.1)	2/17 (11.8)	0/10	0/7	0/5
第 2 部	全有害事象 ^{a)}	1/1 (100.0)	10/15 (66.7)	6/24 (25.0)	6/24 (25.0)	8/20 (40.0)	11/16 (68.8)
	重篤な有害事象 ^{a)}	0/1	0/15	0/24	0/24	0/20	1/16 (6.3)
	投与中止に至った有害事象 ^{b)}	1 (100)	0/15	0/24	0/24	0/20	1/16 (6.3)
	初回減量に至った有害事象 ^{c)}	0/1	0/15	0/24	1/24 (4.2)	2/20 (10.0)	5/16 (31.3)

発現例数/対象例数（発現割合（%））

a) 対象例数：一度でもその用量を経験したことのある患者数、用量：発現時の用量

b) 対象例数：一度でもその用量を経験したことのある患者数、用量：有害事象による投与中止例の最終用量

c) 対象例数：減量に至った有害事象を発現した患者は有害事象発現までにその用量を投与された患者数、減量に至った有害事象を発現していない患者は一度でもその用量を経験したことのある患者数、用量：発現時の用量

7.R.3.3 11 歳以下の女性における用量調節の必要性について

機構は、本剤投与時に特に 11 歳以下の女性において血漿中フルボキサミン濃度が高くなる傾向が示唆されたこと（6.R.1 項参照）を踏まえ、当該患者集団における用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点を説明した上で、海外と同様、本邦においても 11 歳以下の女性における用量調節の必要性はなく、当該患者集団に対する特段の注意喚起も要しないと考えることを説明した。

- M13-970 試験（第 1 部）における 11 歳以下の女性（2 例）の最頻用量は 50 及び 150 mg/日であり、12 歳以上の女性（8 例、103.1±43.17 mg/日）及び全男性（9 例、88.9±39.75 mg/日）の分布と大きく異ならなかった。なお、患者の状態に応じて本剤の用量が増減された M13-970 試験（第 2 部）における 11 歳以下の女性（2 例）の最頻用量はいずれも 150 mg/日であった。
- 国内外短期投与試験及び長期投与試験⁹⁾における性別及び年齢別の有害事象発現割合は表 16 及び表 17 のとおりであり、11 歳以下の女性において安全性上の問題は認められなかった。また、国内外製造販売後安全性情報¹²⁾において 11 歳以下の女性で報告された有害事象の種類は、小児患者全体及び成人患者全体と比較して大きく異なるものではなかった。

表 16 国内外短期投与試験における性別及び年齢別の有害事象発現割合

	女性				男性	
	11 歳以下		12 歳以上		プラセボ群	本剤群
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	15	16	50	51	73	63
全有害事象	11 (73.3)	14 (87.5)	42 (84.0)	44 (86.3)	56 (76.7)	53 (84.1)
重篤な有害事象	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.4)	1 (1.6)
高度の有害事象	0	0	2 (4.0)	3 (5.9)	3 (4.1)	3 (4.8)
投与中止に至った有害事象	0	0	2 (4.0)	0	2 (2.7)	6 (9.5)

発現例数（発現割合（%））

表 17 国内外長期投与試験における性別及び年齢別の有害事象発現割合

	女性		男性
	11 歳以下	12 歳以上	
評価例数	20	43	70
全有害事象	18 (90.0)	43 (100)	62 (88.6)
重篤な有害事象	1 (5.0)	1 (2.3)	3 (4.3)
高度の有害事象	4 (20.0)	8 (18.6)	12 (17.1)
投与中止に至った有害事象	2 (10.0)	1 (2.3)	8 (11.4)

発現例数（発現割合（%））

以上の検討及び M13-970 試験における対象患者の年齢を踏まえ、申請者は用法・用量を以下のとおり変更することを説明した。

[用法・用量]

通常、8 歳以上の小児には、フルボキサミンマレイン酸塩として、1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 150 mg まで増量し、増量後は 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。

機構は、以下のように考えるが、最終的な用法・用量、及び 11 歳以下の女性における用量調節と注意喚起の必要性については、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。

- 本剤の開始用量について、25 mg/日の 1 日 1 回投与と設定することに大きな問題はない。しかしながら、本剤投与開始直後には中枢神経系の有害事象の発現が想定されること、本剤の

国内外臨床試験はすべて就寝前投与を規定して実施していることを考慮すると、本邦においても米国と同様、用法・用量に就寝前投与を規定する必要がある。

- M13-970 試験 (CTD 5.3.5.1-1: 第 1 部及び CTD 5.3.5.2-2: 第 2 部) の変動用量期において忍容性に問題が認められ、25 mg/日が選択された被験者は 1 例とわずかであったこと、国内臨床試験 (S114.3.118 試験及び M13-970 試験) のデザインを踏まえると、50 mg/日未満の用量における有効性を主張するには限界があることから、投与開始の 1 週間後に 50 mg/日の 1 日 2 回投与に増量するよう、用法・用量に定める必要がある。
- 漸増方法は用法・用量に含める必要があると考えるため、1 週間以上の間隔を空けて 25 mg/日ずつ増量するよう規定する必要があると考える。なお、最高用量を 150 mg/日と設定することに大きな問題はない。
- 11 歳以下の女性における安全性に大きな問題は認められていないことから、薬物動態の差異及び慎重な観察の必要性について注意喚起することで、安全性上大きな問題となる可能性は低い。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、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、小児 OCD 患者に対する治療について、国内外ガイドライン²⁰⁾では心理教育及び認知行動療法と、薬物療法を組み合わせる実施することが推奨されており、薬物療法としては SSRI が推奨されていること、国内ガイドラインでは SSRI として本薬、パロキセチン塩酸塩、セルトラリン塩酸塩、セロトニン再取り込み阻害作用を有する薬剤としてクロミプラミンの使用が推奨されていることを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.1-1: M13-970 試験 (第 1 部)) において本剤の有効性が示唆され、安全性にも大きな問題は認められなかったこと、本邦において小児 OCD に係る適応を有する薬剤は承認されていないことから、本剤は小児 OCD での薬物療法として、有用な選択肢となり得ると考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は小児 OCD での薬物療法として、有用な選択肢となり得ると考える。

7.R.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、製造販売後安全性情報等を踏まえると、製造販売後調査において、痙攣、意識障害、アナフィラキシー、セロトニン症候群、悪性症候群、白血球減少・血小板減少、肝機能障害・黄疸、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、自殺念慮・自殺行動、離脱症状、精神障害関連の有害事象、敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況、小児と成人の安全性プロファイルの差異について、引き続き検討する必要があると考える。また機構は、小児における本剤の成長への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。

申請者は、本剤の小児 OCD に係る製造販売後調査として、目標症例数を 60 例、1 例あたりの観察期間を 1~2 年とする特定使用成績調査を実施することを説明した。

20) 子どもの強迫性障害診断・治療ガイドライン. 星和書店; 2012. p.183-96、強迫性障害. ライフサイエンス; 2002. p.109-10、National Collaborating Centre for Mental Health (UK), Obsessive-Compulsive Disorder: Core Interventions in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder and Body Dysmorphic Disorder.2006

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。

8. 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

8.1 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。

8.2 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（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1）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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、小児 OCD 患者における本剤の有効性は示され、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考える。本剤は、小児 OCD 患者に対する新たな選択肢を提供するものであると考える。なお、本剤による自殺リスクと、添付文書における注意喚起内容及び情報提供資料の内容の適切性、用法・用量等については、専門協議での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、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 29 年 5 月 18 日

申請品目

〔販 売 名〕	①ルボックス錠 25、同錠 50、同錠 75、②デプロメール錠 25、同錠 50、同錠 75
〔一 般 名〕	フルボキサミンマレイン酸塩
〔申 請 者〕	①アヅヴィ合同会社、②Meiji Seika ファルマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 7 月 25 日

1. 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 日付け 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専門委員から支持された。
機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 自殺リスクについて

専門協議では、本剤を小児に投与した場合の自殺リスクについて、以下の対応を行うことで、本剤による自殺リスクと慎重な観察の必要性について医療現場に周知徹底する必要があるとの機構の考え（審査報告 (1) 7.R.2.1 項参照）は専門委員から支持された。

- 本剤を小児に投与した場合の自殺リスクについて、添付文書における注意喚起を継続すること
- 医療従事者向けの情報提供資材を作成し、①小児に対して選択的セロトニン再取込み阻害薬を投与した場合に自殺リスクが高くなるとの報告があること、②小児強迫性障害（以下、「OCD」）患者に本剤を投与する場合は、自殺念慮、自傷行為の有無等について慎重に問診・確認を行った上で、自殺念慮、自傷行為等が認められた場合には、ベネフィットとリスクを勘案して本剤投与の必要性について慎重に検討する必要があること、③患者の保護者等に自殺リスクについて十分に説明を行った上で、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導する必要があることについて、情報提供を行うこと
- 患者及び保護者向けの情報提供資材を作成し、①本剤投与時には自殺念慮、自傷行為等が認められる場合があること、②自殺念慮、自傷行為等が認められた場合は、すぐに主治医に連絡することについて、情報提供を行うこと
- 市販直後調査を実施した上で、各医療機関に対して本剤を小児患者に投与した場合の自殺リスクに関する情報提供を十分に行うこと

さらに機構は、本剤を小児に投与した場合の自殺リスクについて、効能・効果に関連する使用上の注意として、以下の内容を追加することが適切と判断した。

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

強迫性障害（小児）に本剤を投与する場合は、保護者又はそれに代わる適切な者等に自殺念慮や自殺企図があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

以上を踏まえ機構は、本剤の添付文書及び情報提供資材を整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.2 本剤の用法・用量について

専門協議では、本剤の開始用量を 25 mg/日の 1 日 1 回就寝前投与とし、1 週間以上の間隔をあけて 50 mg/日の 1 日 2 回朝及び就寝前投与に増量すること、その後は 1 週間以上の間隔をあけて 25 mg/日ずつ増量すること、最高用量を 150 mg/日とすることに大きな問題はないとの機構の考え（審査報告（1）7.R.3 項参照）は専門委員から支持された。また、11 歳以下の女性における薬物動態の差異及び慎重な観察の必要性に関する添付文書での注意喚起の方針（審査報告（1）7.R.3 項参照）についても、専門委員から支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

成人への投与：

・うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害

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。

小児への投与：

・強迫性障害

通常、8 歳以上の小児には、フルボキサミンマレイン酸塩として、1 日 1 回 25 mg の就寝前経口投与から開始する。その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日 50 mg を 1 日 2 回朝及び就寝前に経口投与する。年齢・症状に応じて 1 日 150 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 25 mg ずつ行うこと。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の 7.R.5 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）について、表 18 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 19 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。

表 18 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"> ・ 痙攣 ・ せん妄、錯乱、幻覚、妄想 ・ 意識障害 ・ ショック、アナフィラキシー ・ セロトニン症候群 ・ 悪性症候群 ・ 白血球減少、血小板減少 ・ 肝機能障害、黄疸 ・ 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自殺念慮及び自殺行動 ・ 離脱症状 ・ 敵意、攻撃性 	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における有効性（小児強迫性障害） 		

表 19 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（小児強迫性障害） ・ 市販直後調査（小児強迫性障害） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向けの情報提供資材の作成、配布 ・ 患者及び保護者向けの情報提供資材の作成、配布 ・ 市販直後調査（小児強迫性障害）

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。

申請者は小児 OCD 患者を対象として、表 20 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 20 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	8 歳以上 18 歳未満で初めて本剤を投与開始した OCD 患者
観察期間	52～104 週間
予定症例数	100 例（うち 8 歳以上 15 歳未満の患者 60 例）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（性別、年齢、発症時期、既往症・合併症等） ・ 本剤の投与方法（1 日投与量、1 日投与回数、投与期間、投与量変更理由等） ・ 前治療薬、前治療法、併用薬、併用療法 ・ 全般改善度、日本語版小児用エール・ブラウン強迫尺度 ・ 有害事象の発現状況 ・ 身長、体重、臨床検査値

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前		訂正後	
17	表 12	強制増量期	変動用量期	強制増量期及び変動用量期	維持用量期の 2 週間

3. 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、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新

用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る用法及び用量の再審査期間は4年と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果] うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害
(変更なし)

[用法及び用量] 成人への投与：
・うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害
通常、成人には、フルボキサミンマレイン酸塩として、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。

小児への投与：
・強迫性障害
通常、8歳以上の小児には、フルボキサミンマレイン酸塩として、1日1回25mgの就寝前経口投与から開始する。その後1週間以上の間隔をあけて1日50mgを1日2回朝及び就寝前に経口投与する。年齢・症状に応じて1日150mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として25mgずつ行うこと。

(下線部今回追加)

[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。

以上