2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5 臨床に関する概括評価 1
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 背景 8
2.5.1.1.1 強迫性障害の病態及び疫学 8
2.5.1.1.2 強迫性障害治療の現状及び問題点 8
2.5.1.2 小児の強迫性障害を対象としたフルボキサミン開発の経緯 9
2.5.1.2.1 海外での開発 9
2.5.1.2.2 国内での開発 9
2.5.1.3 国内開発への規制当局の助言 10
2.5.1.4 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ 10
2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP)の遵守 12
2.5.1.6 参考文献 12
2.5.2 生物薬剤に関する概括評価 13
2.5.2.1 参考文献 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 薬物動態 14
2.5.3.2 参考文献 14
2.5.4 有効性の概括評価 15
2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験 15
2.5.4.2 有効性の評価方法 17
2.5.4.2.1 試験デザイン 17
2.5.4.2.1.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験第 1 部（評価資料） 17
2.5.4.2.1.2 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験第 2 部（評価資料） 17
2.5.4.2.1.3 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料） 18
2.5.4.2.1.4 海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01（参考資料） 19
2.5.4.2.1.5 海外長期投与試験：RH.114.02.01(E)（参考資料） 19
2.5.4.2.2 対象集団 20
2.5.4.2.3 評価項目 22
2.5.4.2.3.1 主要評価項目の定義 23
2.5.4.2.3.2 副次評価項目の定義 24
2.5.4.2.4 統計解析方法 25
2.5.4.2.4.1 解析対象集団 25

2.5.4.2.4.2 統計解析方法....26
2.5.4.3 有効性の成績....27
2.5.4.3.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験第 1 部（評価資料）....27
2.5.4.3.1.1 有効性の主要評価項目：JCY-BOCS (10 項目)....27
2.5.4.3.1.2 有効性の副次評価項目....27
2.5.4.3.2 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料）....28
2.5.4.3.2.1 有効性の主要評価項目：JCY-BOCS（10 項目）....28
2.5.4.3.2.2 有効性の副次評価項目....29
2.5.4.3.3 海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料）....29
2.5.4.3.3.1 有効性の主要評価項目：CY-BOCS（10 項目）....29
2.5.4.3.3.2 有効性の副次評価項目....30
2.5.4.3.4 全般的な成績の比較....30
2.5.4.3.4.1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性....30
2.5.4.3.4.2 プラセボ比較試験における主要評価項目の成績の比較....34
2.5.4.3.5 長期投与試験の成績....36
2.5.4.3.5.1 国内長期投与試験：M13-970 試験第 2 部（評価資料）....36
2.5.4.3.5.2 海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料）....36
2.5.4.3.5.3 全般的な成績の比較：長期投与試験における有効性の評価項目の比較....36
2.5.4.4 推奨用法・用量の検討....37
2.5.4.5 有効性のまとめ....37
2.5.4.6 参考文献....38
2.5.5 安全性の概括評価....39
2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験....39
2.5.5.2 安全性の評価方法....41
2.5.5.2.1 評価項目....41
2.5.5.2.2 統計解析方法....42
2.5.5.2.2.1 解析対象集団....42
2.5.5.2.2.2 有害事象....43
2.5.5.3 対象集団および曝露状況....43
2.5.5.3.1 対象集団....43
2.5.5.3.2 曝露状況....44
2.5.5.4 有害事象....46
2.5.5.4.1 よくみられる有害事象....46
2.5.5.4.1.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験第 1 部（評価資料）....46

2.5.5.4.1.2 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料） 47
2.5.5.4.1.3 海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料） 50
2.5.5.4.1.4 国内長期投与試験：M13-970 試験第 2 部（評価資料） 52
2.5.5.4.1.5 海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料） 56
2.5.5.4.1.6 国内プラセボ比較試験（うつ病患者を対象）：S114.3.117 試験（参考資料） 60
2.5.5.4.1.7 全般的な安全性の分析 64
2.5.5.4.2 重要な有害事象の分析 72
2.5.5.4.2.1 自殺関連事象 72
2.5.5.4.2.2 離脱症候群 73
2.5.5.4.2.3 投与中止に至った有害事象 73
2.5.5.5 死亡およびその他の重篤な有害事象 74
2.5.5.5.1 死亡 74
2.5.5.5.2 その他の重篤な有害事象 74
2.5.5.6 市販後使用経験 75
2.5.5.6.1 海外における市販後使用経験 75
2.5.5.6.2 国内における小児を対象とした特定使用成績調査 75
2.5.5.7 安全性のまとめ 76
2.5.5.8 参考文献 77
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 78
2.5.6.1 治療の背景 78
2.5.6.1.1 疾患または症状 78
2.5.6.1.2 現行の治療 78
2.5.6.2 ベネフィット 79
2.5.6.2.1 有効性 79
2.5.6.3 リスク 79
2.5.6.3.1 安全性プロファイル 79
2.5.6.3.1.1 全般的安全性 80
2.5.6.3.1.2 自殺リスク 80
2.5.6.3.1.3 離脱症候群 80
2.5.6.3.2 性差および年齢差 81
2.5.6.3.3 長期投与時の安全性 81
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 81
2.5.6.5 補遺 82
2.5.6.6 参考文献 82

2.5.7 参考文献 84

表一覧

表 2.5.4-1. フルボキサミンの有効性の概括評価に用いた試験 16
表 2.5.4-2. フルボキサミンの有効性を評価した試験の診断及び主な選択基準（プラセボ比較試験） 21
表 2.5.4-3. フルボキサミンの有効性を評価した試験の主な選択基準（長期投与試験） 22
表 2.5.4-4. フルボキサミンの有効性を評価した試験の有効性評価項目 22
表 2.5.4-5. JCY-BOCS 及び CY-BOCS の項目及びスコア 23
表 2.5.4-6. 副次評価項目の定義 24
表 2.5.4-7. フルボキサミンの有効性を評価した試験の有効性解析対象集団 25
表 2.5.4-8. フルボキサミンの有効性を評価した試験の有効性の主要評価項目の統計解析方法 26
表 2.5.4-9. ベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）総スコアの変化量の最小二乗平均（ANCOVA）（M13-970 試験第 1 部，FAS1） 27
表 2.5.4-10. JCY-BOCS（10 項目）総スコアのベースラインから 25%以上減少するまでの時間（日）（S114.3.118 試験，FA） 28
表 2.5.4-11. CY-BOCS（10 項目）の総スコア：LOCF（RH.114.02.01 試験，ITT 有効性解析対象集団） 29
表 2.5.4-12. 全般的な成績の比較：主要な人口統計学的特性 31
表 2.5.4-13. 全般的な成績の比較：プラセボ比較試験における有効性評価項目（JCY-BOCS 又は CY-BOCS） 35
表 2.5.5-1. フルボキサミンの安全性の概括評価に用いた試験 40
表 2.5.5-2. フルボキサミンの安全性を評価した試験の安全性評価項目 41
表 2.5.5-3. フルボキサミンの安全性を評価した試験の安全性解析対象集団 42
表 2.5.5-4. フルボキサミンの安全性を評価した試験におけるフルボキサミンの曝露状況 44
表 2.5.5-5. 有害事象の概要（M13-970 試験第 1 部，SAS1） 46
表 2.5.5-6. いずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象（M13-970 試験第 1 部，SAS1） 47
表 2.5.5-7. 有害事象の概要（S114.3.118 試験，安全性解析対象集団） 48
表 2.5.5-8. いずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象（S114.3.118 試験，安全性解析対象集団） 49
表 2.5.5-9. いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団） 51

表 2.5.5-10. 合計で 2 名以上に発現した有害事象（M13-970 試験第 2 部［中間解析］，SAS2）.....54
表 2.5.5-11. 合計で 2 名以上に発現した有害事象（M13-970 試験第 2 部［最終解析］，SAS2）.....55
表 2.5.5-12. いずれかの集団で 2%又は 2 名以上に発現した有害事象（RH.114.02.01 (E) 試験，二重盲検期，継続期及び人道支援期，安全性解析対象集団）.....57
表 2.5.5-13. 有害事象の概要（S114.3.117 試験，安全性解析対象集団）.....60
表 2.5.5-14. いずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象（S114.3.117 試験，安全性解析対象集団）.....62
表 2.5.5-15. 比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）の発現状況：プラセボ比較試験.....67
表 2.5.5-16. 比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）の発現状況：長期投与試験.....69

図一覧

図 2.5.4-1. M13-970 試験第 1 部及び第 2 部の試験デザイン.....17
図 2.5.4-2. S114.3.118 試験の試験デザイン.....18
図 2.5.4-3. RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験のデザイン.....19

略語及び用語の定義一覧

ANCOVA	共分散分析（Analysis of Covariance）
ANOVA	分散分析（Analysis of variance）
$AUC_{0\text{-}12}$	投与後 0～12 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC from 0 to 12 hours）
CDRS-R	小児うつ病評価尺度（Children's Depression Rating Scale - Revised）
CGI	臨床全般印象度（Clinical Global Impression）
CGI-I	臨床全般印象度-改善度（Clinical Global Impression - Improvement）
CGI-S	臨床全般印象度-重症度（Clinical Global Impression - Severity of Illness）
CL/F	経口クリアランス（Oral Clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（Maximum Plasma Concentration）
COSTART	Coding Symbol for Thesaurus of Adverse Reaction Terms
CSR	治験総括報告書（Clinical Study Report）
C-SSRS	コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale）
CY-BOCS	小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale（Children's Yale-Brown obsessive compulsive scale）
DSM	精神疾患の診断と統計マニュアル（Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders）
FA	最大の解析対象集団（Full Analysis subject sample）
FAS	最大の解析対象集団（Full analysis set）
FAS1	M13-970 試験第 1 部の最大の解析対象集団（Full Analysis Set of Study M13-970 1st phase）
FAS2	M13-970 試験第 2 部の最大の解析対象集団（Full Analysis Set of Study M13-970 2nd phase）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
ITT	Intent-to-treat
JCY-BOCS	小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版（Japanese version of the Children's Yale-Brown obsessive compulsive scale）
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
NIMH-OC	National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive
PGI	患者の全般的印象度（Parent/Patient Global Impression）
PPS1	M13-970 試験第 1 部の治験実施計画書適合集団（Per Protocol Set of Study M13-970 1st phase）
PPS2	M13-970 試験第 2 部の治験実施計画書適合集団（Per Protocol Set of Study M13-970 2nd phase）
PSUR	定期安全性最新報告（Periodic safety update report）
QOL	Quality of Life
SAS	安全性解析対象集団（Safety Analysis Set）
SD	標準偏差（Standard deviation）
SSRI	選択的セロトニン再取り込み阻害剤（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor）

SRI	セロトニン再取り込み阻害剤（Serotonin Reuptake Inhibitor）
$t_{1/2}$	消失半減期（Elimination Half-life）
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間（Time to Maximum Plasma Concentration）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 強迫性障害の病態及び疫学

強迫性障害とは，強迫症状と呼ばれる症状に特徴付けられる不安障害であり，米国の精神医学会によって策定された DSM-IV-TR「精神疾患の診断・統計マニュアル　新訂版」[1]での精神疾患の分類のひとつである。強迫症状とは，強迫観念と強迫行為を示し，いずれかが存在する場合に強迫性障害と診断される。強迫性障害は，適切な治療がなされない場合には強迫観念や行動により，日常生活が著しく妨げられ，外出困難や二次的なうつ症状，直接死に至らなくともQOL を低下させ，二次的な精神疾患を引き起こす。小児患者においても，うつ状態に陥る結果，自殺につながる可能性は否定できないことから，間接的に生命に重大な影響があると考えられている。また，不合理な観念に囚われる強迫観念や，過剰に繰り返す強迫行為に多くの時間を費やし，それらに家族も巻き込まれることが多く，本人ばかりか家族の日常活動も大きく阻害される。

強迫性障害は，人種や国籍，性別に関係無く発症する傾向にあり，世界的な有病率は 0.5–2%前後と推測されている [2]。本邦でもいくつかの疫学的調査が行われているが，一般人口に対する患者数や有病率に関する確かなデータは報告されていない。強迫性障害の発症年齢の最頻値は，女性より男性の方が低く，男性で 6～15 歳，女性で 20～29 歳の間である [1]。

強迫性障害は脳の機能障害が関連しており，前頭前野や帯状回などで複数の要因が関連して発症すると考えられているが，完全な原因は明らかになっていない。近年では，患者の脳を観察すると，セロトニンなど脳内の神経伝達物質のバランスに異常がみられることが明らかになったため，強迫性障害が脳内部の化学的な働きの不具合によるものと，心理的な要因及び体質などが複雑に関係して発症すると推測されている。

2.5.1.1.2 強迫性障害治療の現状及び問題点

成人の強迫性障害の治療としては，認知行動療法や抗うつ薬を用いた薬物療法が有効である。薬物療法としてセロトニン系に作用する抗うつ薬は強迫観念を抑えることが知られており，本邦では選択的セロトニン再取り込み阻害剤（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor，以下「SSRI」）であるパロキセチン塩酸塩，フルボキサミンマレイン酸塩（以下「フルボキサミン」），又は三環系抗うつ薬であるクロミプラミン塩酸塩などが用いられる。

フルボキサミンは，成人のうつ病及びうつ状態（以下「うつ病」），強迫性障害並びに社会不安障害に対する適応で日本を含む約 110 ヵ国で承認され，その有効性及び安全性は既に十分確立されている。その一方で，小児の強迫性障害に対する適応は，米国において実施したプラセボ対照試験で有効性が認められたことにより，約 90 ヵ国で承認されているものの，本邦で小児を対象に強迫性障害の適応は承認されていない。

なお，小児のうつ病・うつ状態及び強迫性障害に対する適応を有していないが，小児のうつ病・うつ状態及び強迫性障害患者（7 歳以上 16 歳以下）を対象に使用実態下における安全性及

び有効性等を確認するため，特定使用成績調査が 2001 年 4 月～2002 年 3 月まで実施されている。安全性解析対象被験者 171 名が集積され，年齢は 12.8±2.5 歳（平均値±標準偏差），年齢構成比は 7～12 歳 38.0%（65 名），13～14 歳 28.7%（49 名），15～16 歳 33.3%（57 名）であった。（5.3.6-1 参照）

副作用発現率は 13.5%（23/171 名，38 件）で，15 歳未満症例の副作用発現率は 14.0%（16/114 名）であり，使用成績調査における成人（15 歳以上 65 歳未満）の 21.0%（489/2,327 名）を上回ることはなかった。主な副作用は，悪心 10 件，傾眠 6 件，食欲不振 4 件，多幸気分 3 件，嘔吐及び意識変容状態各 2 件であった。（5.3.6-1 参照）

2.5.1.2 小児の強迫性障害を対象としたフルボキサミン開発の経緯

2.5.1.2.1 海外での開発

米国で 1991 年 7 月から 1994 年 8 月に強迫性障害の小児患者（8～17 歳）におけるフルボキサミン（50～200 mg/日）の有効性及び安全性を評価するために，10 週間のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験として実施された（RH.114.02.01 試験）。DSM-III-R（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders third edition revised）の診断基準に従って強迫性障害と診断された 120 名の被験者がランダムにフルボキサミン群（57 名）あるいはプラセボ群（63 名）に割り付けられた。平均年齢はフルボキサミン群で 13.4 歳，プラセボ群で 12.7 歳であった。46 名（フルボキサミン群：19 名，プラセボ群：27 名）が 10 週間の投与を完了する前に中止・脱落した。主要評価項目である CY-BOCS （Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale)の LOCF（Last Observation Carried Forward）による解析において，1～6 週及び 10 週時点でフルボキサミン群はプラセボ群に比べ有意な差が認められ（$P < 0.05$），また 8 週時では傾向差（$P < 0.10$）が認められた。また，副次的評価項目（NIMH-OC: National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Scale 及び CGI：臨床全般印象度）においても LOCF による解析で 1～10 週時点において有意な差が認められた。（5.3.5.1-3/ref 参照）この結果を持って，米国において 1997 年 4 月，小児の強迫性障害を適応症として FDA により承認された。

2.5.1.2.2 国内での開発

小児に対する適切な情報を得るため，2004 年より厚生労働省と協議の上，小児の強迫性障害（S114.3.118 試験）及びうつ病/うつ状態（S114.3.117 試験）の患者を対象にフルボキサミンの製造販売後臨床試験を実施するに至った。試験はソルベイ（株）（現 アッヴィ合同会社）が，2006 年 8 月からプラセボ対照二重盲検比較試験として開始した。しかしながら，両試験とも目標被験者数が 130 名のところ，うつ病試験では 90 名，強迫性障害では 20 名で，被験者の組入れが非常に困難であったため，2009 年に両試験は中止となった。その後，2011 年 4 月に開催された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において，小児の強迫性障害に対する適切な治療法が確立されていないことから，小児の強迫性障害の治療におけるフルボキサミンの医療上の必要性が高いと判断され，同年 5 月にアボット ジャパン株式会社（現 アッヴ

ィ合同会社）及び Meiji Seika ファルマ株式会社に対して，小児の強迫性障害に対する開発が要請された[3]。

これを受け，厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構（以下「機構」）と協議を重ね，[redacted]こと，[redacted]との当局の見解が示された。（医薬品[redacted]相談（[redacted]）受付日・受付番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted],薬機審長発第[redacted]号,平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

アッヴィ合同会社及び Meiji Seika ファルマ株式会社では，厚生労働省及び機構からの見解並びに S114.3.118 試験の結果（有効性について実薬群はプラセボ群に比し有意）を踏まえ，新たな試験を計画した。なお，[redacted]。また，欧米 4 か国（米国，英国，ドイツ，フランス）において承認及び公的医療保険の適応が確認されなかったことから「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の検討条件を満たしていないと判断されており，小児のうつ病を対象にした開発は行っていない。参考文献[3]に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の詳細を添付した[3]。

2.5.1.3 国内開発への規制当局の助言

以前に実施した S114.3.118 試験より，小児を対象とした試験で同意取得が困難であったことに加え，プロトコルの組み入れ基準が厳しかったことも、被験者組み入れがより一層困難になった一因と考えられた。このようなことから，小児の強迫性障害患者の治験への組み入れをより円滑にするため，S114.3.118 試験プロトコルの改訂を検討した。

しかしながら当該試験がプラセボ対照試験であることや小児の強迫性障害患者数がそれ程多くないことより，被験者の組み入れは少なくなることが予測された。治験実施計画書については，機構と 2 回の[redacted]面談を実施し（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），[redacted]について機構より了解を得た。

その後，[redacted]相談（受付日・番号：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）として治験相談が書面により 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施された。相談内容は，[redacted]であった。

2.5.1.4 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ

承認申請に用いた臨床試験データパッケージは以下の通り。

＜評価資料＞

試験(資料番号)	試験名	用量	投与期間	合計被験者数
M13-970 試験(第 1 部: ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照二重盲検試験) (5.3.5.1-1)	SME3110(ﾌﾙﾎﾞｷｻﾐﾝﾏﾚｲﾝ酸塩)の小児強迫性障害患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験	ﾌﾙﾎﾞｷｻﾐﾝﾏﾚｲﾝ酸塩：25～150 mg/日又はﾌﾟﾗｾﾎﾞ	最長 14 週間(減量期最長 4 週間含む)	割付け合計 38 名 ﾌﾙﾎﾞｷｻﾐﾝ群：19 名 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群：19 名
M13-970 試験（第 2 部) (5.3.5.2-1) [a] (5.3.5.2-2) [a]	SME3110(ﾌﾙﾎﾞｷｻﾐﾝﾏﾚｲﾝ酸塩)の小児強迫性障害患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験	ﾌﾙﾎﾞｷｻﾐﾝﾏﾚｲﾝ酸塩：25～150 mg/日	最長 56 週間(減量期最長 4 週間含む)	合計 34 名

a. 5.3.5.2-1 は M13-970 試験第 2 部 28 週中間報告の資料番号，5.3.5.2-2 は最終報告の資料番号

＜参考資料＞

試験（資料番号）	試験名	用量	投与期間	合計被験者数
S114.3.118 試験(ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照二重盲検試験) (5.3.5.1-2/ref)	SME3110（マレイン酸フルボキサミン）の強迫性障害の小児患者（8 歳～18 歳）を対象とした市販後臨床試験【プラセボ対照二重盲検比較試験】	ﾌﾙﾎﾞｷｻﾐﾝﾏﾚｲﾝ酸塩：25～150 mg/日又はﾌﾟﾗｾﾎﾞ	最長 12 週間（減量期最長 2 週間含む)	割付け合計 20 名 ﾌﾙﾎﾞｷｻﾐﾝ群：9 名 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群：11 名
RH.114.02.01 試験(ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照二重盲検試験) (5.3.5.1-3/ref)	Fluvoxamine in the Treatment of Obsessive Compulsive Disorder: A multicenter Double-Blind Placebo-Controlled Study in Outpatient Children and Adolescents.	ﾌﾙﾎﾞｷｻﾐﾝﾏﾚｲﾝ酸塩：50～200 mg/日又はﾌﾟﾗｾﾎﾞ	10 週間	割付け合計 120 名 ﾌﾙﾎﾞｷｻﾐﾝ群：57 名 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群：63 名
RH.114.02.01(E)試験）(長期投与試験)(5.3.5.2-3/ref)	Fluvoxamine in the Treatment of Obsessive Compulsive Disorder: An Open-Label One-Year and Humanitarian Extension Following a Multicenter Double–Blind Placebo-Controlled Study in Outpatient Children and Adolescents	ﾌﾙﾎﾞｷｻﾐﾝﾏﾚｲﾝ酸塩：25～200 mg/日	継続期：1 年 人道支援期：最長 1 年	継続期：99 名 人道支援期：22 名
S114.3.117 試験(ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照二重盲検試験)(5.3.5.4-1/ref)	SME3110（マレイン酸フルボキサミン）のうつ病およびうつ状態の小児患者（8 歳 ～ 18 歳）を対象とした市販後臨床試験【プラセボ対照二重盲検比較試験】	ﾌﾙﾎﾞｷｻﾐﾝﾏﾚｲﾝ酸塩：25～150 mg/日又はﾌﾟﾗｾﾎﾞ	最長 10 週間（減量期最長 2 週間含む)	割付け合計 90 名 ﾌﾙﾎﾞｷｻﾐﾝ群：45 名 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群：45 名

S114.11.01 試験 (PK 試験) (5.3.3.1-1/ref)	An Open-Label Study of the Multiple-Dose Pharmacokinetics of Fluvoxamine Maleate in Healthy Volunteers	<table><tr><th>日数</th><th>午前用量</th><th>午後用量</th></tr><tr><td>1～4</td><td>-</td><td>50 mg</td></tr><tr><td>5～8</td><td>50 mg</td><td>50 mg</td></tr><tr><td>9～12</td><td>50 mg</td><td>100 mg</td></tr><tr><td>13～16</td><td>100 mg</td><td>100 mg</td></tr><tr><td>17～20</td><td>100 mg</td><td>150 mg</td></tr><tr><td>21～24</td><td>150 mg</td><td>150 mg</td></tr><tr><td>25</td><td>150 mg</td><td>-</td></tr></table>	25 日間	登録：21 名 完了：16 名
S114.11.02 試験 (PK 試験) (5.3.3.2-1/ref)	The Multiple-Dose Pharmacokinetics of Fluvoxamine in Children and Adolescents	児童 6～11 歳：50-200 mg/日 Adolescents12～17 歳：50-300 mg/日	児童約 36 日間 Adolescents 約 43 日	児童 20 名（登録） Adolescents 23 名

2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP)の遵守

GCP に準拠し治験を実施した。

2.5.1.6 参考文献

1. 髙橋三郎，大野裕，染矢俊幸 強迫性障害 In：DSM-IV-TR「精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版」．東京; 医学書院 2004 440-6.
2. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:327-337.
3. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価 ＜精神・神経 WG＞

2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

国内の小児臨床試験は 1 錠中にフルボキサミンマレイン酸塩 25 mg を含む錠剤を用いて実施された。海外における臨床試験はフルボキサミンマレイン酸塩 25 mg, 50 mg 若しくは 100 mg を含有する錠剤又は 25 mg を含有するカプセル剤を用いて実施された。本申請において生物薬剤学に関する試験は実施されなかった。

2.5.2.1 参考文献

なし

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

欧米人児童及び青少年の強迫性障害又は他の精神疾患患者を対象とした第 I 相試験である S114.11.02 試験 [5.3.3.2-1/ref] [1] では，フルボキサミンマレイン酸塩錠を反復経口投与した後の薬物動態を検討した。本試験結果を欧米人健康成人被験者（S114.11.01 試験 [5.3.3.1-1/ref] ）におけるフルボキサミンの薬物動態と比較した。

2.5.3.1 薬物動態

6～17 歳の欧米人児童及び青少年強迫性障害又は他の精神疾患（うつ病，社会不安障害，注意欠陥多動性障害，全般性不安障害等）を有する患者を対象とし，フルボキサミンマレイン酸塩錠を就寝前 25 mg/回を開始用量として，それぞれ 50～200 mg/日及び 50～300 mg/日を朝及び就寝前に 1 日 2 回，36～43 日漸増反復経口投与した（S114.11.02 試験）。児童及び青少年患者においても用量の増加に伴い経口クリアランス（以下「CL/F」）は低下し，投与後 0～12 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC_{0-12}」）及び最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）はいずれも用量に比例しないで上昇し，非線形の薬物動態を示した。児童患者において，女子では男子と比較し顕著に低い CL/F，高い AUC_{0-12} 及び C_{max} を示した。青少年患者において性差は認められなかった。児童患者と青少年患者の主要な薬物動態パラメータに差異が認められ，検討したいずれの用量においても，青少年患者に比べて児童患者の方がフルボキサミンの曝露量は高かった。児童患者における CL/F の調整平均値は青少年患者の約半分（37%～58%）であり，C_{max} 及び AUC_{0-12} の調整平均値は 1.6～2.7 倍であった。

欧米人健康成人を対象とし，フルボキサミンマレイン酸塩錠を 50 mg/日から始めて 250 mg/日まで 20 日かけて増量した。フルボキサミンマレイン酸塩の用量を投与 21 日目に 300 mg/日（150 mg 1 日 2 回）に増量し，投与 25 日目まで 9 回投与した（S114.11.01 試験）。投与 25 日目の最終投与 72 時間後まで薬物動態を検討した。被験者全体の C_{max} 及びその到達時間（T_{max}）の平均値 ± 標準偏差（以下同様）は，各々373.5 ± 228.4 ng/mL 及び 5.6 ± 3.3 h であった。AUC_{0-12} は，3899.2 ± 2404.8 ng•h/mL，消失半減期（$t_{1/2}$）は 19.3 ± 8.3 h であり，CL/F は 40.6 ± 27.2 L/h であった。

青少年患者と健康成人における薬物動態パラメータに統計学的な差は認められなかった。しかしながら，150 mg 投与時の体重で調節した平均 CL/F 値は健康成人と比較して青少年患者の方が約 50%高かった。

2.5.3.2 参考文献

1. Labellarte M, Biederman J, Emslie G et al, Multiple-Dose Pharmacokinetics of Fluvoxamine in Children and Adolescents. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2004; 43:12, 1497-1505.

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験

フルボキサミンマレイン酸塩（以下，フルボキサミン）の有効性の概括評価の対象とした臨床試験（評価資料及び参考資料）の構成を表 2.5.4-1 に要約し，以下に概説した。

本承認申請資料におけるフルボキサミンの臨床での有効性は，以下の 5 試験を基に評価した。

- 評価資料 2 試験：M13-970 試験第 1 部，M13-970 試験第 2 部
- 参考資料 3 試験：S114.3.118 試験，RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験

評価資料とした M13-970 試験第 1 部は，国内の小児の強迫性障害患者を対象とし，プラセボを対照として二重盲検下でフルボキサミンを投与し，主要評価項目である小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版（以下 JCY-BOCS）（10 項目）の総スコアのベースラインと最終評価時の変化量を比較した。M13-970 試験第 2 部は，第 1 部に参加した被験者を対象に非盲検下でフルボキサミンの長期投与時の有効性を評価した。

参考資料とした S114.3.118 試験及び RH.114.02.01 試験は，それぞれ国内及び海外の小児の強迫性障害患者にプラセボを対照として二重盲検下でフルボキサミンを投与し，JCY-BOCS（S114.3.118 試験），小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale（以下 CY-BOCS）（RH.114.02.01 試験）をそれぞれ主要評価項目として有効性を評価した。RH.114.02.01 (E) 試験は，RH.114.02.01 試験に参加した被験者を対象に，非盲検下でフルボキサミンの長期投与時の有効性を CY-BOCS（10 項目）の総スコアを主要評価項目として評価した。

なお，S114.3.118 試験は被験者の組み入れが困難であったため，目標被験者数に達する前に試験を中止したが，対象疾患を小児の強迫性障害とする試験であり，参考資料として本承認申請資料に組み入れた。

表 2.5.4-1.　　フルボキサミンの有効性の概括評価に用いた試験

評価/参考	試験番号（資料番号）	試験の内容	国内/海外
評価	M13-970 試験 第 1 部 (5.3.5.1-1)	第 III 相：ランダム化，二重盲検，並行群間比較，多施設共同，プラセボ対照試験 小児の強迫性障害患者を対象とし，フルボキサミンの有効性及び安全性を評価した。 有効性の主要評価項目を JCY-BOCS とした。	日本 (38 名登録)
	M13-970 試験 第 2 部 (5.3.5.2-1)[a] (5.3.5.2-2)[a]	第 III 相：非盲検，多施設共同試験（対照薬なし） フルボキサミンの長期投与による有効性及び安全性を評価した。有効性の主要評価項目を JCY-BOCS とした。	日本 (34 名登録)
参考	S114.3.118 試験 (5.3.5.1-2/ref)	第 IIIb 相：ランダム化，二重盲検，並行群間比較，多施設共同，プラセボ対照試験 小児の強迫性障害患者を対象とし，フルボキサミンの有効性及び安全性を評価した。 有効性の主要評価項目をベースラインから JCY-BOCS（10 項目）総スコアが 25%以上減少するまでの時間（日）とした。	日本 (20 名登録)
	RH.114.02.01 試験 (5.3.5.1-3/ref)	第 III 相：ランダム化，二重盲検，並行群間比較，多施設共同，プラセボ対照試験 小児の強迫性障害患者とし，フルボキサミンの有効性及び安全性を評価した。 有効性の主要評価項目を CY-BOCS とした。	海外 (120 名登録)
	RH.114.02.0 1(E) 試験 (5.3.5.2-3/ref)	第 III 相：非盲検，多施設共同試験（対照薬なし） 継続期：RH.114.02.01 試験を完了又は中止した患者を対象とし，フルボキサミンの長期投与時の有効性及び安全性を評価した。有効性の主要評価項目は CY-BOCS とした。 人道支援期：継続期を完了した患者を対象とし，フルボキサミンが市販されるまで，継続期を完了した被験者にフルボキサミンを最長 1 年間投与可能とした。 有効性の主要評価項目を CY-BOCS とした。	海外 (継続期：99 名登録，人道支援期：22 名登録)

a.　5.3.5.2-1 は M13-970 試験第 2 部 28 週中間報告の資料番号，5.3.5.2-2 は最終報告の資料番号

2.5.4.2 有効性の評価方法

2.5.4.2.1 試験デザイン

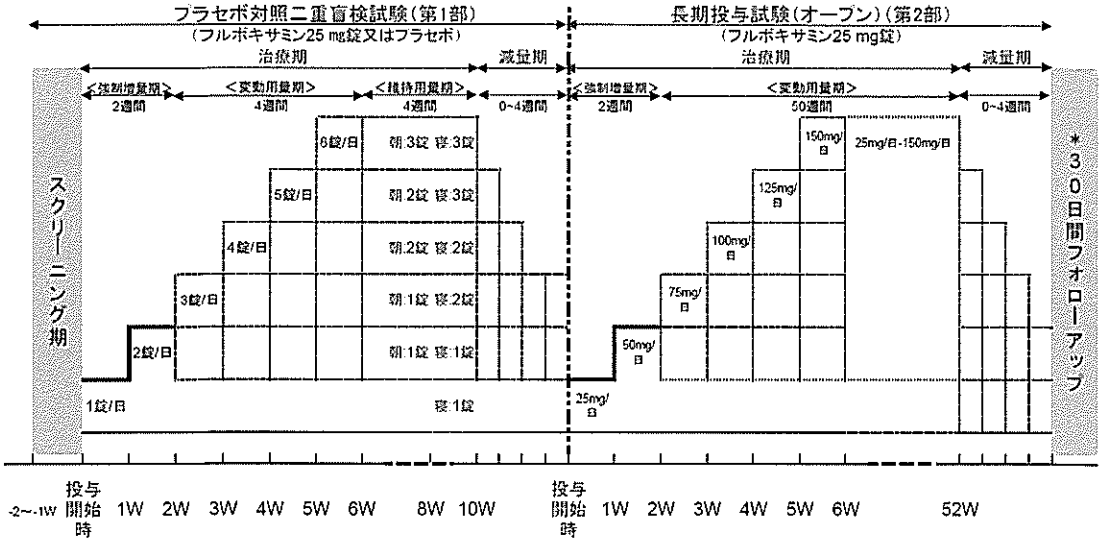
2.5.4.2.1.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験第 1 部（評価資料）

M13-970 試験は，第 1 部及び第 2 部から構成された。M13-970 試験第 1 部は，国内の小児強迫性障害患者を対象とし，プラセボを対照としてフルボキサミンの有効性（及び安全性）を評価した第 III 相，ランダム化，二重盲検，並行群間比較，多施設共同試験であった。本試験は，スクリーニング期，強制増量期（開始用量 25 mg/日，最大用量 50 mg/日），変動用量期（最大用量 75 ～150 mg/日），維持用量期及び減量期の 5 期から構成された。また，強制増量期，変動用量期及び維持用量期の 3 期間を治療期と呼ぶ。

2.5.4.2.1.2 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験第 2 部（評価資料）

M13-970 試験第 2 部は，M13-970 試験第 1 部を完了した被験者を対象とした，フルボキサミンの長期投与による有効性（及び安全性）を評価した第 III 相，非盲検，多施設共同試験であった。本試験は，強制増量期（開始用量 25 mg/日，最大用量 50 mg/日），変動用量期（最大用量 150 mg/日）及び減量期の 3 期から構成された。また，強制増量期及び変動用量期を治療期と呼ぶ。

図 2.5.4-1. M13-970 試験第 1 部及び第 2 部の試験デザイン



＊ 第 2 部減量期終了後（又は中止後）

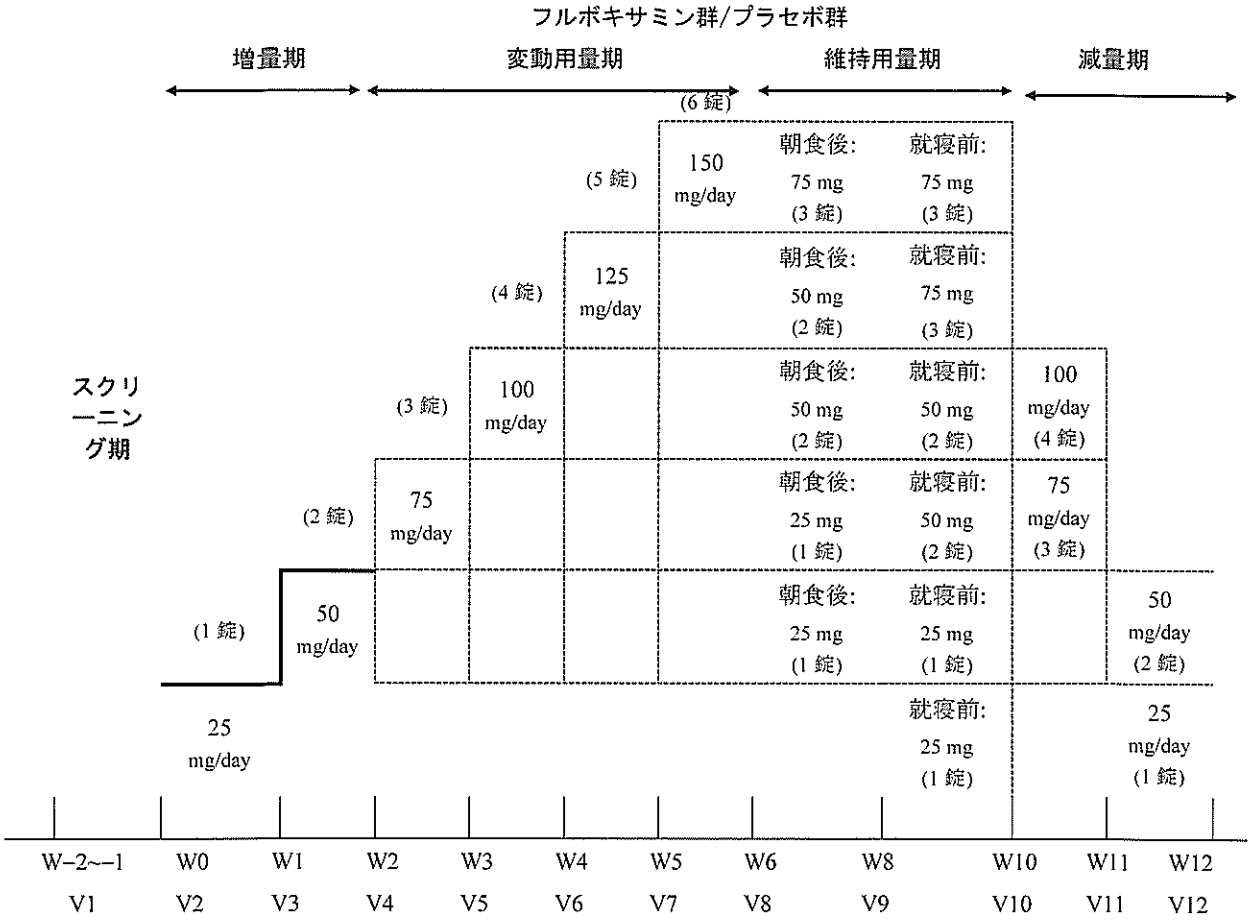
相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR Figure 1，M13-970 試験第 2 部（最終解析）CSR Figure 1

（第 1 部）1 錠/日＝フルボキサミン 25 mg 錠又はプラセボ錠を 1 錠投与

2.5.4.2.1.3　国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料）

S114.3.118 試験は，国内の小児強迫性障害患者を対象とし，プラセボを対照としてフルボキサミンの有効性及び安全性を評価した第 IIIb 相，ランダム化，二重盲検，並行群間比較，多施設共同試験であった。本試験は，スクリーニング期，増量期（開始用量 25 mg/日，最大用量 50 mg/日），変動用量期（最大用量 150 mg/日），維持用量期（最大用量 150 mg/日）及び減量期の 5 期から構成された。

図 2.5.4-2.　S114.3.118 試験の試験デザイン



V = Visit, W = Week

変動用量期：有害事象発現などにより，投与量の減量が必要な場合は，1 錠/日の減量を 1 回のみ可能とする。なお，減量以降は減量後の投与量を減量期の前まで維持する。

相互参照：S114.3.118 試験 CSR Figure 1

2.5.4.2.1.4　海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01（参考資料）

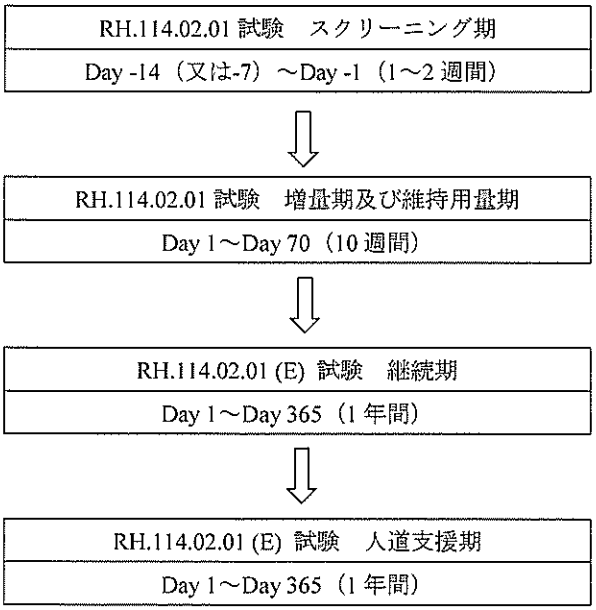
RH.114.02.01 試験は，海外の小児強迫性障害患者を対象とし，プラセボを対照としてフルボキサミンの有効性及び安全性を評価した，第 III 相，ランダム化，二重盲検，並行群間比較，多施設共同試験であった。本試験は，スクリーニング期，増量期（Day 1～Day 21），維持用量期（Day 22～Day 70）の 3 期から構成された。本試験に参加した被験者は長期投与試験である RH.114.02.01 (E) 試験に移行することとした。

2.5.4.2.1.5　海外長期投与試験：RH.114.02.01(E)（参考資料）

RH.114.02.01 (E) 試験は，RH.114.02.01 試験を完了又は中止した被験者を対象とし，フルボキサミンの長期投与による安全性及び有効性を評価した，第 III 相，非盲検，多施設共同試験であった。本試験は，継続期及び人道支援期から構成された。

継続期は，25 mg/日から投与を開始し Day 22 まで最大 200 mg/日まで増量した。有害事象が発現した場合は治験責任医師の判断で減量した。また，適宜，増量の再開も可能とした。Day 4 以降は，2 カプセル又は錠（50 mg）/日を下回らないこととし，Day 22 以降は投与量を維持した。継続期の治験薬投与期間は 1 年であった。人道支援期は，フルボキサミンが市販されるまで，継続期を完了した被験者にフルボキサミンを最長 1 年間投与可能にするために設定した。

図 2.5.4-3.　RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験のデザイン



相互参照：RH.114.02.01 試験 CSR Table 2

2.5.4.2.2　対象集団

フルボキサミンの有効性（及び安全性）を検討した上記の評価資料及び参考資料とした国内外の臨床試験では，小児の強迫性障害患者を対象とした。

強迫性障害の診断にはアメリカ精神医学会が作成した精神疾患の診断と統計マニュアル（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，以下 DSM）及び世界保健機関が作成した ICD-10 で規定された診断基準が用いられる。本申請でフルボキサミンの有効性を評価した試験でも，DSM で強迫性障害と診断された患者を対象とした[1]。

フルボキサミンの有効性を評価した試験の診断及び主な選択基準を表 2.5.4-2 及び表 2.5.4-3 に示す。

国内プラセボ比較試験では DSM-IV-TR，海外プラセボ比較試験（RH.114.02.01 試験）では DSM-III-R で強迫性障害と診断された患者を対象とした。国内プラセボ比較試験では JCY-BOCS を選択基準に用い，海外プラセボ比較試験では，Y-BOCS 又は CY-BOCS，National Institute of Mental Health-Obsessive Compulsive（NIMH-OC）尺度及び小児うつ病評価尺度（CDRS-R）を選択基準に用いた。対象年齢の範囲は若干異なるが，いずれも小児を対象とした。

長期投与試験である M13-970 試験第 2 部は M13-970 試験第 1 部に参加した被験者を対象とし，RH.114.02.01 (E) 試験は RH.114.02.01 試験に参加した被験者を対象とした。

フルボキサミンの有効性（及び安全性）を検討した上記の評価資料及び参考資料とした国内外のプラセボ対照試験における人口統計学的及び他の基準値の特性を，2.5.4.3.4.1 項に詳述した。

表 2.5.4-2. フルボキサミンの有効性を評価した試験の診断及び主な選択基準（プラセボ比較試験）

M13-970 試験第 1 部 国内プラセボ 比較試験	S114.3.118 試験 国内プラセボ 比較試験	RH.114.02.01 試験 海外プラセボ 比較試験
● DSM-IV-TR で強迫性障害と診断	● DSM-IV-TR で強迫性障害と診断	● DSM-III-R で強迫性障害と診断
● JCY-BOCS（10 項目）総スコアが 16 点以上であり，かつ強迫観念項目及び強迫行為項目の総スコアがいずれも 5 点以上	● JCY-BOCS（10 項目）総スコアが 16 点以上であり，かつ強迫観念項目及び強迫行為項目の総スコアがいずれも 5 点以上	● Y-BOCS[b]（10 項目）総スコアが 15 点以上 ● CDRS-R（17 項目）総スコアが 40 未満
● ベースラインの JCY-BOCS（10 項目）総スコアが，スクリーニング期と比較して 25%以内の減少率である	● ベースラインの JCY-BOCS（10 項目）総スコアが，スクリーニング期と比較して 25%以内の減少率である	● NIMH-OC 尺度が 7 以上で，かつそのスコアが NIMH の全般的うつ病尺度，全般的躁病尺度，精神病尺度及び不安尺度のスコア以上
● 強迫性障害の持続期間：2 ヵ月以上	● 強迫性障害の持続期間：6 ヵ月以上	● 強迫性障害の持続期間：6 ヵ月以上
● 年齢：6 ～ 18 歳[a]	● 年齢：8 ～ 18 歳	● 年齢：8 ～ 17 歳
● 体重：2011 年度学校保健統計調査での年齢別体重の平均値及び SD に示される下限値（平均値-2SD）以上の体重	● 体重：2004 年度学校保健統計調査の年齢別体重の平均値及び SD に示される下限値（平均値-2SD）以上の体重	● 体重：25 kg 以上

DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，CY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale，CDRS-R = 小児うつ病評価尺度，NIMH-OC= National Institute of Mental Health-Obsessive Compulsive，SD = 標準偏差

a. 治験実施計画書第 2 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）作成時に「8 歳 ～ 18 歳」から「6 歳 ～ 18 歳」に変更した。

b. Y-BOCS: 9/89 version 又は 3/90 children's version（小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale）

相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR 9.3 項，S114.3.118 試験 CSR 5.3 項，RH.114.02.01 試験 CSR 4.2 項

表 2.5.4-3.　　フルボキサミンの有効性を評価した試験の主な選択基準（長期投与試験）

M13-970 試験第 2 部	RH.114.02.01 (E) 試験	
国内長期投与試験	海外長期投与試験	
	継続期	人道支援期
M13-970 試験第 1 部を完了し，重大な治験実施計画書の違反がなく，かつ治験責任（分担）医師が忍容性は良好であると判断した患者	RH.114.02.01 試験を完了又は 6 週間以上の投与を受けたが有効性がみられず試験を中止した患者	継続期を完了した患者

相互参照：M13-970 試験第 2 部（最終解析）CSR 9.3 項，RH.114.02.01 (E) 試験 CSR 5.3 項

2.5.4.2.3　評価項目

フルボキサミンの有効性を評価した各試験の有効性評価項目を表 2.5.4-4 に要約した。

各有効性試験間で有効性の評価項目を共通化することにより，得られたエビデンスが比較可能となるよう配慮した。

表 2.5.4-4.　　フルボキサミンの有効性を評価した試験の有効性評価項目

		主要評価項目	副次評価項目
プラセボ比較試験	M13-970 試験第 1 部	ベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）総スコアの変化量	CGI-I
	S114.3.118 試験	JCY-BOCS（10 項目）総スコアがベースラインから 25%以上減少するまでの時間（日）	CGI-I
	RH.114.02.01 試験	ベースラインから各評価時への CY-BOCS（10 項目）総スコアの変化量	CGI-I，CGI-S，PGI，NIMH-OC 尺度
長期投与試験	M13-970 試験第 2 部	JCY-BOCS（10 項目）総スコア	CGI-I
	RH.114.02.01(E) 試験	CY-BOCS（10 項目）総スコア	CGI-I，CGI-S，PGI，NIMH-OC 尺度

JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，CY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale，CGI-I = 臨床全般印象度-改善度，CGI-S = 臨床全般印象度-重症度，PGI = 患者の全般的印象度，NIMH-OC= National Institute of Mental Health-Obsessive Compulsive

2.5.4.2.3.1　主要評価項目の定義

各有効性試験で採用した JCY-BOCS 及び CY-BOCS は小児の強迫性障害の重症度の評価尺度であり[2]，国内試験（M13-970 試験第 1 部及び第 2 部，S114.3.118 試験）は JCY-BOCS，海外試験［RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験］は CY-BOCS を用いた。M13-970 試験第 1 部及び第 2 部の JCY-BOCS の評価項目及びスコアを表 2.5.4-5 に示す。

表 2.5.4-5.　　JCY-BOCS 及び CY-BOCS の項目及びスコア



相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR 16.1　1 項，M13-970 試験第 2 部（最終解析）CSR 16.1　1 項

2.5.4.2.3.2　副次評価項目の定義

副次評価項目の定義を表 2.5.4-6 に要約した。

表 2.5.4-6.　副次評価項目の定義

評価項目	定義
CGI[3]	Clinical Global Impression 被験者の全般的な状態の評価を目的とした評価尺度であり，全般臨床印象度-改善度（CGI-I）及び全般臨床印象度-重症度（CGI-S）を評価した。CGI-I は，国内試験では治験責任（分担）医師が 7 段階のスコアで判定した。海外試験では国内試験と同じ 7 段階に「0=未評価」を加えた 8 段階のスコアで判定した。CGI-S は治験責任医師が 8 段階のスコアで判定した。（CGI-I ではスコアが低いほど改善を示しスコアが高いほど悪化を示す。CGI-S ではスコアが低いほど良好な状態を示す。）
PGI	Parent/Patient Global Impression 被験者の全般的な状態の評価を目的とした評価尺度であり，被験者又は被験者の親（又は primary caregiver）が 8 段階でスコアを判定し（スコアが低いほど改善を示し，スコアが高いほど悪化を示す）治験責任医師に報告した。
NIMH-OC 尺度[2]	NIMH Obsessive Compulsive Scale 強迫症状の重症度の評価を目的とした評価尺度であり，治験責任医師が現在の臨床状態について 15 段階のスコアを判定した（スコアが低いほど良好な状態を示す）。

特記すべき点として，以上の有効性の主要及び副次評価項目は，種々の臨床研究により既に十分に吟味・検証されている評価項目であることから，本剤の国内及び海外試験において適切な評価項目と考え採用した。

2.5.4.2.4 統計解析方法

2.5.4.2.4.1 解析対象集団

フルボキサミンの有効性を評価した各試験の有効性解析対象集団を表 2.5.4-7 に要約した。

表 2.5.4-7. フルボキサミンの有効性を評価した試験の有効性解析対象集団

		有効性の解析対象集団
プラセボ比較試験	M13-970 試験第 1 部	FAS1 を主な有効性解析対象集団とした。 FAS1（第 1 部の最大の解析対象集団）：1 回以上治験薬の投与を受け，かつ第 1 部 Visit 2 と第 1 部 Visit 3 以降に 1 回以上有効性の評価が行われた被験者の集団 PPS1（第 1 部の治験実施計画書適合集団）：治験実施計画書に適合し，かつ症例検討で採用となった被験者の集団
	S114.3.118 試験	FA（最大の解析対象集団）：Visit 2 で本試験に適格でランダム化され，1 回以上治験薬の投与を受けた被験者のうち，ベースラインで有効性評価を実施し，治験薬投与開始後に 1 回以上の有効性及び安全性評価を実施した被験者の集団を主な有効性解析対象集団とした。
	RH.114.02.01 試験	ITT 有効性解析対象集団：何らかの有効性評価が行われた被験者の集団を有効性解析対象集団とした。
長期投与試験	M13-970 試験第 2 部	FAS2 を主な有効性解析対象集団とした。 FAS2（第 2 部の最大の解析対象集団）：1 回以上治験薬の投与を受け，かつ第 2 部 Visit 1 と Visit 2 以降に 1 回以上有効性の評価が行われた被験者の集団 PPS2（第 2 部の治験実施計画書適合集団）：治験実施計画書に適合し，かつ症例検討で採用となった被験者の集団
	RH.114.02.01(E) 試験	1 回以上治験薬の投与を受け，ベースラインの評価を受け，治験薬投与後に 1 回以上有効性の評価が行われた被験者の集団を有効性解析対象集団とした。

FAS = Full analysis set, FA = Full analysis, ITT = Intent to treat, PPS = Per protocol set

2.5.4.2.4.2　統計解析方法

フルボキサミンの有効性を評価した各試験の有効性の主要評価項目の統計解析方法を表 2.5.4-8 に要約した。

表 2.5.4-8.　　フルボキサミンの有効性を評価した試験の有効性の主要評価項目の統計解析方法

		有効性の主要評価項目の統計解析方法
プラセボ比較試験	M13-970 試験第 1 部	主要評価項目：ベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの変化量 統計解析方法：検定方法として ANCOVA を用いて，フルボキサミン群及びプラセボ群を比較した。検定の有意水準は両側 5%とした。
	S114.3.118 試験	主要評価項目：JCY-BOCS（10 項目）の総スコアがベースラインから 25%以上減少するまでの時間（日） 統計解析方法： Wilcoxon 検定でフルボキサミン群及びプラセボ群を比較した。検定の有意水準は 5%とした。
	RH.114.02.01 試験	主要評価項目：ベースラインから各評価時への CY-BOCS（10 項目）の総スコアの変化量 統計解析方法：検定方法として ANOVA を用いて，フルボキサミン群及びプラセボ群を比較した。$P \leq 0.05$ を統計学的に有意な結果とし，$P > 0.05$，$P < 0.10$ は「傾向あり」とした。欠測値を LOCF で補完した解析と未補完の解析（Visit-wise）を実施した。
長期投与試験	M13-970 試験第 2 部	評価項目：ベースラインから各評価時への JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの変化量及び CGI-I 統計解析方法：有効性データについて検定は実施しなかった。
	RH.114.02.01(E) 試験	主要評価項目：ベースラインから各評価時への CY-BOCS（10 項目）の総スコアの変化量 統計解析方法：検定方法として対応のある t 検定を用いて，ベースラインと各評価時を比較した。検定の有意水準は両側 5%とした。

ANCOVA = 共分散分析，ANOVA = 分散分析，LOCF = last observation carried forward

2.5.4.3 有効性の成績

2.5.4.3.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験第 1 部（評価資料）

2.5.4.3.1.1 有効性の主要評価項目：JCY-BOCS (10 項目)

主要評価項目であるベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの最小二乗平均及び変化量を表 2.5.4-9 に示す。

JCY-BOCS（10 項目）総スコアの変化量の最小二乗平均は，フルボキサミン群が−10.7，プラセボ群が−6.4 であり，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（$P = 0.044$）。

表 2.5.4-9. ベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）総スコアの変化量の最小二乗平均（ANCOVA）（M13-970 試験第 1 部，FAS1）

JCY-BOCS (10 項目) の総スコアの変化量	フルボキサミン群 N = 19	プラセボ群 N = 18
ベースラインの平均値	26.6	27.3
変化量の最小二乗平均	−10.7	−6.4
群間差 (フルボキサミン − プラセボ)	−4.3	
標準誤差	2.07	
95%信頼区間	(−8.5 ～ −0.1)	
P 値 [a]	0.044	

ANCOVA =共分散分析，FAS1 = 第 1 部の最大の解析対象集団，JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版

ベースラインは Visit 2（初回投与）とした。

最終評価時は，LOCF により，治療期に評価した最後の非欠測値とした。

a. *P* 値は，ベースラインの JCY-BOCS 総スコア及び年齢を共変量，投与群を固定効果とした ANCOVA を用いて算出した。

相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR Table 14.2__4.1_F

2.5.4.3.1.2 有効性の副次評価項目

副次評価項目である JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの変化量の最小二乗平均について，JCY-BOCS（10 項目）の総スコアが投与開始前後で 25%以上減少した被験者を「改善」としたときの最終評価時の改善率は，フルボキサミン群が 73.7%，プラセボ群が 44.4%であった。JCY-BOCS（10 項目）の総スコアが投与開始前後で 35%以上減少した被験者を「改善」としたときの最終評価時の改善率は，フルボキサミン群が 68.4%，プラセボ群が 33.3%であった。最終評価時

の CGI-I が「かなり良くなった」に分類された被験者の割合は，フルボキサミン群が 52.6%，プラセボ群が 38.9%であった。

2.5.4.3.2 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料）

2.5.4.3.2.1 有効性の主要評価項目：JCY-BOCS（10 項目）

主要評価項目である JCY-BOCS（10 項目）の総スコアがベースラインから 25%以上減少するまでの時間（日）を表 2.5.4-10 に示す。

JCY-BOCS（10 項目）の総スコアがベースラインから 25%以上減少するまでの時間（日）の中央値は，フルボキサミン群が 22.5 日，プラセボ群が 44.5 日であり，群間に統計学的に有意な差が認められた（$P = 0.022$）。

表 2.5.4-10. JCY-BOCS（10 項目）総スコアのベースラインから 25%以上減少するまでの時間（日）（S114.3.118 試験，FA）

		フルボキサミン群 N = 9	プラセボ群 N = 11
中央値（日）		22.5	44.5
検定結果[a]	*P* 値	0.022	
検定結果（補正前）[b]	*P* 値	0.032	

JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，FA = 最大の解析対象集団

中央値（日）は，投与群ごとに算出した最初に改善が認められるまでの日数（打ち切り日までの日数を含む）の中央値であり，共変量による補正前の値である。

P 値は，群間比較の有意水準を 0.05 とした一般化 Wilcoxon 検定により求めた。*P* 値は年齢及び性別で補正した。

a. 共変量の年齢及び性別で補正した *P* 値

b. 共変量の年齢及び性別による補正前の *P* 値

相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 20

2.5.4.3.2.2 有効性の副次評価項目

副次評価項目であるベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）総スコアの変化量の最小二乗平均は，フルボキサミン群が−11.84，プラセボ群が−2.77 であり，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（P = 0.005）（表 2.7.3-23）。最終評価時の CGI-I が「かなり良くなった」に分類された被験者の割合に，群間で統計学的に有意な差が認められた（P = 0.022）。

2.5.4.3.3 海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料）

2.5.4.3.3.1 有効性の主要評価項目：CY-BOCS（10 項目）

各評価時の CY-BOCS（10 項目）総スコアを主要評価項目とした。総スコアの推移（LOCF）を表 2.5.4-11 に示す。

LOCF で補完したデータでフルボキサミン群及びプラセボ群を比較した結果，Week 1 から Week 6，並びに Week 10 に，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（各評価時の P 値は 0.033 以下）。Visit-wise のデータでは，Week 1 から Week 6 に，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（各評価時の P 値は 0.039 以下）。

表 2.5.4-11. CY-BOCS（10 項目）の総スコア：LOCF（RH.114.02.01 試験，ITT 有効性解析対象集団）

		ベースライン	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10
フルボキサミン群	被験者数	57	57	57	57	57	57	57	57
	平均値	24.16	21.60	20.53	19.14	19.30	18.91	18.96	18.21
	SD	4.37	6.19	6.62	7.28	7.34	7.33	7.05	8.59
	平均変化量	-	−2.56	−3.63	−5.02	−4.86	−5.25	−5.19	−5.95
	変化量の SD	-	4.62	5.44	6.42	6.49	6.84	6.29	8.37
プラセボ群	被験者数	63	63	63	63	63	63	63	63
	平均値	24.22	23.33	23.02	22.43	22.14	21.98	21.21	20.94
	SD	4.83	5.06	5.77	6.51	6.92	7.67	8.08	8.46
	平均変化量	-	−0.89	−1.21	−1.79	−2.08	−2.24	−3.02	−3.29
	変化量の SD	-	3.03	4.02	5.78	5.88	6.53	7.19	7.40
P 値	投与群	0.933	0.007	0.007	0.006	0.010	0.007	0.090	0.033
	施設	0.016	0.008	0.000	0.007	0.000	0.004	0.063	0.005
	施設毎の投与群	0.946	0.916	0.529	0.326	0.425	0.407	0.953	0.648

CY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale，ITT = Intent to treat，LOCF = last observation carried forward，SD = 標準偏差

P 値は，投与群，施設，施設毎の投与群を固定因子とした二元配置分散分析（ANOVA）を用いて算出した。

相互参照：RH.114.02.01 試験 CSR Table 22

2.5.4.3.3.2　有効性の副次評価項目

副次評価項目である NIMH-OC 総スコアの平均値（LOCF）は，Week 1 から Week 10 の全ての評価時でフルボキサミン群の減少がプラセボ群より大きく，群間で統計学的に有意な差が認められた（各評価時の *P* 値は 0.035 以下）。CGI-I スコアの平均値（LOCF）について，Week 1 から Week 10 の全ての評価時でフルボキサミン群のスコアがプラセボ群より小さく，群間で統計学的に有意な差が認められた（各評価時の *P* 値は 0.009 以下）。患者の全般的印象度（PGI）（LOCF）は，親による評価及び被験者による評価のいずれのデータでも，Week 1 から Week 10 の全ての評価時でフルボキサミン群のスコアがプラセボ群より小さく，群間で統計学的に有意な差が認められた（2.7.3.2.3 項）。

2.5.4.3.4　全般的な成績の比較

2.5.4.3.4.1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

有効性の評価資料及び参考資料とした臨床試験の被験者集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.5.4-12 に要約する。

解析対象となった被験者数が試験間で大きく異なるため，結果の単純な比較や解釈には留意が必要なものの，有効性（及び安全性）の評価に支障をきたすような，人口統計学的特性及び他の基準値の特性に特記すべき差異は試験間（及び介入群間）で認めなかった。

表 2.5.4-12.　　全般的な成績の比較：主要な人口統計学的特性

解析対象集団		M13-970 試験第 1 部 国内プラセボ 比較試験		S114.3.118 試験 国内プラセボ 比較試験		RH.114.02.01 試験 海外プラセボ 比較試験		M13-970 試験第 2 部 国内長期投与試験		RH.114.02.01(E)試験 海外長期投与試験	
		FAS1		FA		全被験者		FAS2		安全性解析対象集団	
		フルボキサミン	プラセボ	フルボキサミン	プラセボ	フルボキサミン	プラセボ	第 1 部でフルボキサミン	第 1 部でプラセボ	継続期	人道支援期
人種　n(%)	白人					55（96.5）	60（95.2）			96（97.0）	22（100.0）
	白人以外					2（3.5）	3（4.8）			3（3.0）	0
性別　n(%)	男性	9（47.4）	11（61.1）	4（44.4）	6（54.5）	29（50.9）	35（55.6）	9 (47.4)	9 (60.0)	52（52.5）	10（45.5）
	女性	10（52.6）	7（38.9）	5（55.6）	5（45.5）	28（49.1）	28（44.4）	10 (52.6)	6 (40.0)	47（47.5）	12（54.5）
年齢（歳）	平均値	13.7	13.3	12.8	12.7	13.42	12.72	13.7	13.1	13.14	13.39
	SD	2.83	2.72	2.2	3.3			2.83	2.80		
体重（kg）	平均値	48.73	43.98	39.96	40.87	52.56	47.59	48.73	45.07	50.54	48.58
	SD	8.918	11.012	10.64	12.89			8.918	11.629		
OCD 発病年齢（歳）	平均値	12.0	10.6					12.0	10.2		
	SD	3.93	3.45					3.93	3.61		
OCD 発病からの期間	中央値			509.0 日	941.0 日						
	最小値/最大値			209/3301 日	187/2205 日	0.08/7.00 年	0.08/8.00 年				

解析対象集団		M13-970 試験第 1 部 国内プラセボ 比較試験		S114.3.118 試験 国内プラセボ 比較試験		RH.114.02.01 試験 海外プラセボ 比較試験		M13-970 試験第 2 部 国内長期投与試験		RH.114.02.01(E)試験 海外長期投与試験	
		FAS1		FA		全被験者		FAS2		安全性解析対象集団	
		フルボキサミン	プラセボ	フルボキサミン	プラセボ	フルボキサミン	プラセボ	第 1 部でフルボキサミン	第 1 部でプラセボ	継続期	人道支援期
OCD 受診歴	あり	5 (26.3)	4 (22.2)	5 (55.6)	3 (27.3)			5 (26.3)	3 (20.0)		
n(%)	なし	14 (73.7)	14 (77.8)	4 (44.4)	8 (72.7)			14 (73.7)	12 (80.0)		
合併症 n(%)	あり	14 (73.7)	17 (94.4)					14 (73.7)	15 (100.0)		
	なし	5 (26.3)	1 (5.6)					5 (26.3)	0		
ベースラインの OCD の重症度 n(%)	軽症	0	0	0	1 (9.1)			0	0		
	中等度	6 (31.6)	4 (22.2)	8 (88.9)	7 (63.6)			6 (31.6)	3 (20.0)		
	高度	13 (68.4)	14 (77.8)	1 (11.1)	3 (27.3)			13 (68.4)	12 (80.0)		
JCY-BOCS（10 項目）総スコア	平均値	25.4	27.1	25.4	25.2			25.4	27.3		
	SD	5.92	5.48	3.9	4.5			5.92	5.23		
JCY-BOCS（10 項目）総スコアの分布 n(%)	16～23	9 (47.4)	5 (27.8)					9 (47.4)	3 (20.0)		
	24～31	6 (31.6)	9 (50.0)					6 (31.6)	9 (60.0)		
	32～40	4 (21.1)	4 (22.2)					4 (21.1)	3 (20.0)		
JSIGH-D 17 項目の総スコア	平均値			7.0	5.8						

解析対象集団		M13-970 試験第 1 部 国内プラセボ 比較試験		S114.3.118 試験 国内プラセボ 比較試験		RH.114.02.01 試験 海外プラセボ 比較試験		M13-970 試験第 2 部 国内長期投与試験		RH.114.02.01(E)試験 海外長期投与試験	
		FAS1		FA		全被験者		FAS2		安全性解析対象集団	
		フルボキサミン	プラセボ	フルボキサミン	プラセボ	フルボキサミン	プラセボ	第 1 部でフルボキサミン	第 1 部でプラセボ	継続期	人道支援期
	SD			3.5	4.4						
フルボキサミンの投与歴 n(%)	あり	0	1 (5.6)					0	1 (6.7)		
	なし	19 (100.0)	17 (94.4)					19 (100.0)	14 (93.3)		

FAS1 = 第 1 部の最大の解析対象集団，FA = 最大の解析対象集団，FAS2 = 第 2 部の最大の解析対象集団，JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，SD = 標準偏差

2.5.4.3.4.2　プラセボ比較試験における主要評価項目の成績の比較

評価資料である M13-970 試験第 1 部の主要評価項目である JCY-BOCS（海外試験は CY-BOCS）総スコアの変化量について，国内外の各プラセボ比較試験の結果を表 2.5.4-13 に要約する。

JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの変化量に関して，フルボキサミン群とプラセボ群の間に統計学的な有意差がそれぞれの試験で観察され，小児の強迫性障害患者に対するフルボキサミンの有効性が確認できた。

表 2.5.4-13.　全般的な成績の比較：プラセボ比較試験における有効性評価項目（JCY-BOCS 又は CY-BOCS）

		M13-970 試験第 1 部 国内プラセボ比較試験 （JCY-BOCS）		S114.3.118 試験 国内プラセボ比較試験 （JCY-BOCS）		RH.114.02.01 試験 海外プラセボ比較試験 （CY-BOCS）	
	解析対象集団	FAS1		FA		ITT 有効性解析対象集団	
		フルボキサミン	プラセボ	フルボキサミン	プラセボ	フルボキサミン	プラセボ
	n	19	18	9	11	57	63
JCY-BOCS 又は CY-BOCS (10 項目) の総スコアの変化量	ベースラインの平均値	26.6	27.3	25.44	25.18	24.16	24.22
	変化量の最小二乗平均	−10.7	−6.4	−11.84	−2.77	–	–
	群間差 (フルボキサミン − プラセボ)	−4.3		−9.07		–	
	標準誤差	2.07				–	
	95%信頼区間	(−8.5 ～ −0.1)		(−15.02 ～ −3.12)		–	
	P 値	0.044[a]		0.005[b]		–	
	P 値：10 週時（投与群）	–		–		0.033[c]	

FAS1 = 第 1 部の最大の解析対象集団，FA = 最大の解析対象集団，JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，CY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale，ITT = Intent to treat

a：*P* 値は，ベースラインの JCY-BOCS（10 項目）総スコア及び年齢を共変量，投与群を固定効果とした ANCOVA を用いて算出した。

b：*P* 値は，ベースラインの JCY-BOCS（10 項目）総スコア，年齢及び性別を共変量，投与群を固定効果とした ANCOVA を用いて算出した。

c：*P* 値は，10 週時の平均値（フルボキサミン 18.21，プラセボ 20.94）を基にした 2 元配置 ANOVA により算出した。

相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR Table 14.2　4.1_F，S114.3.118 試験 CSR Table 12，RH.114.02.01 試験 CSR Table 22

2.5.4.3.5　長期投与試験の成績

2.5.4.3.5.1　国内長期投与試験：M13-970 試験第 2 部（評価資料）

ベースライン（第 2 部 Visit 1）からの JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの変化量の平均値は Week 28 で−3.2，Week 52 及び最終評価時（LOCF）で−4.6 であり，同スコアの減少が認められた（表 2.7.3-28）。

第 1 部でフルボキサミン群であった被験者では，同スコアの変化量の平均値は Week 28 で−0.7，Week 52 で−3.1，最終評価時（LOCF）で−1.7 であった。第 1 部でプラセボ群であった被験者では同スコアの変化量の平均値は，Week 28 で−6.2，Week 52 で−6.6，最終評価時（LOCF）で−8.1 であり，同スコアの減少が認められた（表 2.7.3-41）。

2.5.4.3.5.2　海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料）

主要評価項目である CY-BOCS（10 項目）総スコアに関して，継続期のベースラインの総スコアの平均値が 19.4 であったのに対して，継続期の最終評価時（Day 365，Week 52 以降）（LOCF）の総スコアの平均値は 13.9 に減少した（$P < 0.001$）。Week 2 以降の各評価時において，総スコアの平均値はベースラインと比較して統計学的に有意な減少を認めた（対応のある t 検定：各評価時の P 値は 0.003 以下）（表 2.7.3-29）。人道支援期のベースラインの総スコアの平均値が 19.8 であったのに対して，最終評価時（継続期終了後 365 日まで投与）（LOCF）には 9.8 に減少した。以上のとおり，長期投与時の持続的な有効性が観察された（表 2.7.3-42）。

2.5.4.3.5.3　全般的な成績の比較：長期投与試験における有効性の評価項目の比較

以上の M13-970 試験第 2 部及び RH.114.02.01 (E) 試験の成績を概括し，それぞれの試験における最終評価時点において，主要評価項目に関する持続的な有効性が確認された。

2.5.4.4 推奨用法・用量の検討

本承認申請での推奨用法・用量はM13-970試験の成績より以下のように設定した。
推奨用法・用量の設定根拠は，2.7.3.4項に記載した。

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．

2.5.4.5 有効性のまとめ

小児を対象とした国内プラセボ比較試験（M13-970試験，評価資料）の結果，有効性の主要評価項目（JCY-BOCS）でフルボキサミン群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が検証された。この結果は，海外で実施されたプラセボ比較試験（RH.114.02.01試験，参考資料）や国内プラセボ比較試験（S114.3.118試験，参考資料）でも同様に，有効性の主要評価項目でフルボキサミン群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が検証されたことから，支持された。以上から，小児の強迫性障害患者に対するフルボキサミンの臨床的有効性が確認された。

国内及び海外で実施された複数の長期投与試験の結果，最長約2年間の長期投与で，フルボキサミンの有効性の持続が確認された。なお，国内及び海外で実施された臨床試験間で，特記すべきような有効性の乖離は認められなかった。

以上のように，臨床的有効性の評価資料及び参考資料とした国内外の臨床試験成績より，フルボキサミンの小児の強迫性障害に対する有効性が確認できた。

2.5.4.6 参考文献

1. 髙橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸. 強迫性障害. In: DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 新訂版. 東京;医学書院; 2004. p. 440-6.
2. 齊藤万比古, 金生由紀子. 評価スケール. In: 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. 63-76
3. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised (DHEW publication number ADM 76-338). Rockville, MD : US Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration. NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs. 1976:218-22.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験

フルボキサミンマレイン酸塩（以下，フルボキサミン）の安全性の概括評価の対象とした臨床試験（評価及び参考資料）を表 2.5.5-1 に要約し，以下に概説した。

本承認申請資料におけるフルボキサミンの安全性は，以下の 6 試験を基に評価した。

- 評価資料 2 試験：M13-970 試験第 1 部，M13-970 試験第 2 部
- 参考資料 4 試験：S114.3.118 試験，S114.3.117 試験（注：小児のうつ病及びうつ状態の患者対象試験），RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験

評価資料とした M13-970 試験第 1 部は，国内の小児強迫性障害患者を対象とし，プラセボを対照として二重盲検下でフルボキサミンを投与し，安全性を比較した。M13-970 試験第 2 部は，第 1 部に参加した被験者を対象に非盲検下でフルボキサミンの長期投与時の安全性を評価した。

参考資料とした S114.3.118 試験及び RH.114.02.01 試験は，小児の強迫性障害患者にプラセボを対照として二重盲検下でフルボキサミンを投与し安全性を評価した。RH.114.02.01 (E) 試験は，RH.114.02.01 試験に参加した被験者を対象に非盲検下でフルボキサミンの長期投与時の安全性を評価した。S114.3.118 試験は被験者の組み入れが困難であったため，目標被験者数に達する前に試験を中止した。RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験は終了している。

また，本承認申請の推奨効能・効果とは対象が異なるものの，小児での安全性データを補完するため，国内で小児のうつ病及びうつ状態の患者を対象として実施した S114.3.117 試験を参考資料とした。

表 2.5.5-1.　　フルボキサミンの安全性の概括評価に用いた試験

評価/参考	試験番号（添付資料番号）	試験の内容	日本/海外
評価	M13-970 試験 第 1 部 (5.3.5.1-1)	第 III 相：ランダム化，二重盲検，並行群間比較，多施設共同，プラセボ対照試験。 小児の強迫性障害患者を対象とし，フルボキサミンの有効性及び安全性を評価した。 安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，離脱症候群とした。	日本 (38 名登録)
	M13-970 試験 第 2 部 (5.3.5.2-1) [a] (5.3.5.2-2) [a]	第 III 相：非盲検，多施設共同試験（対照薬なし） フルボキサミンの長期投与による安全性及び有効性を評価した。 安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，離脱症候群とした。	日本 (34 名登録)
参考	S114.3.118 試験 (5.3.5.1-2/ref)	第 IIIb 相：ランダム化，二重盲検，並行群間比較，多施設共同，プラセボ対照試験 小児の強迫性障害患者を対象とし，フルボキサミンの有効性及び安全性を評価した。 安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査値，バイタルサインとした。	日本 (20 名登録)
	S114.3.117 試験 (5.3.5.4-1/ref)	第 IIIb 相：ランダム化，二重盲検，並行群間比較，多施設共同，プラセボ対照試験 小児うつ病 / うつ状態患者を対象とし，フルボキサミンの有効性及び安全性を検討した。 安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査値，バイタルサインとした。	日本 (90 名登録)
	RH.114.02.01 試験 (5.3.5.1-3/ref)	第 III 相：ランダム化，二重盲検，並行群間比較，多施設共同，プラセボ対照試験 小児の強迫性障害患者とし，フルボキサミンの有効性及び安全性を評価した。 安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査値，バイタルサインとした。	海外 (120 名登録)
	RH.114.02.01 (E) 試験 (5.3.5.2-3/ref)	第 III 相：非盲検，多施設共同試験（対照薬なし） 継続期：RH.114.02.01 試験を完了又は中止した患者を対象とし，フルボキサミンの長期投与時の有効性及び安全性を評価した。 人道支援期：継続期を完了した患者を対象とし，フルボキサミンが市販されるまで，継続期を完了した被験者にフルボキサミンを最長 1 年間投与可能とした。 安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査値，バイタルサインとした。	海外 (継続期：99 名登録，人道支援期：22 名登録)

a.　5.3.5.2-1 は M13-970 試験第 2 部 28 週中間報告の資料番号，5.3.5.2-2 は最終報告の資料番号

2.5.5.2 安全性の評価方法

2.5.5.2.1 評価項目

フルボキサミンの安全性を評価した各試験の安全評価項目を，表 2.5.5-2 に要約する。
プラセボ比較試験及び長期投与試験別に，採用した安全性評価項目を以下に要約する。

表 2.5.5-2. フルボキサミンの安全性を評価した試験の安全性評価項目

		安全性評価項目
プラセボ比較試験	M13-970 試験第 1 部	• 有害事象の発現頻度 • 臨床検査値 • 血圧，脈拍数，体重，体温，心電図 • 離脱症候群（頭痛，嘔気，めまい，不安感，不眠，集中力低下など）の発現頻度
	S114.3.118 試験	• 有害事象 • 臨床検査値 • 血圧，脈拍数，身長，体重，体温，心電図
	RH.114.02.01 試験	• 有害事象 • 臨床検査値 • 血圧，脈拍数，体重，体温，心電図
非盲検試験，長期投与試験	M13-970 試験第 2 部	• 第 1 部と同様
	RH.114.02.01 (E) 試験	• 有害事象 • 臨床検査値 • 血圧，脈拍数，身長，体重，体温，心電図
市販後試験	S114.3.117 試験	• 有害事象 • 臨床検査値 • 血圧，脈拍数，身長，体重，体温，心電図

2.5.5.2.2　　統計解析方法

2.5.5.2.2.1　　解析対象集団

フルボキサミンの安全性を評価した各試験の安全性解析対象集団を表 2.5.5-3 に要約する。

表 2.5.5-3.　　フルボキサミンの安全性を評価した試験の安全性解析対象集団

		安全性の解析対象集団
プラセボ比較試験	M13-970 試験第 1 部	第 1 部で治験薬を 1 回以上投与された被験者の集団を Safety Analysis Set 1（以下「SAS1」）と定義し，安全性の解析対象集団とした。
	S114.3.118 試験	ランダム化された被験者，治験薬を 1 回以上投与された被験者，ベースライン後の安全性評価を 1 回以上受けた被験者を安全性解析対象集団と定義した。
	RH.114.02.01 試験	二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与され，ベースラインと二重盲検期又は二重盲検下での治験薬投与中止後 3 日以内に安全性評価を受けた被験者を ITT 安全性解析対象集団と定義した。
非盲検試験，長期投与試験	M13-970 試験第 2 部	第 2 部で治験薬を 1 回以上投与された被験者の集団を Safety Analysis Set 2（以下「SAS2」）と定義し，安全性の解析対象集団とした。
	RH.114.02.01 (E) 試験	治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン後の非盲検期間中に安全性評価を 1 回以上受けた被験者を安全性解析対象集団と定義した。
市販後試験	S114.3.117 試験	ランダム化された被験者，治験薬を 1 回以上投与された被験者，ベースライン後の安全性評価を 1 回以上受けた被験者を安全性解析対象集団と定義した。

ITT = Intent-to-treat，SAS = Safety analysis set

2.5.5.2.2.2 有害事象

有害事象の定義，重症度の定義，治験薬との因果関係の定義は，2.7.4.1.1.2.2 項に詳述した。

有害事象の統計解析方法として（詳細は各治験総括報告書（CSR）に添付した統計解析計画書を参照），MedDRA/J Version 16.0（M13-970 試験）又は Version 9.0（S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験）にて日本語に読み替えた。Coding Symbol for Thesaurus of Adverse Reaction Terms（COSTART）（RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験）の有害事象名を日本語に翻訳する際には，MedDRA/J Version 16.0 を用いて基本語に読み替え，MedDRA/J Version 16.0 で完全一致しない場合は，表 2.7.4-88 に従い読み替えた。

MedDRA/J Version 9.0 又は 16.0 により読み替え後，器官別大分類・基本語別，重症度別，因果関係別，死亡・重篤，投与中止に至った有害事象別に頻度・発現率等を算出した。

また，特に注目すべき有害事象として，M13-970 試験では離脱症候群及び自殺関連事象を評価した。自殺関連事象は，C-SSRS（Columbia-Suicide Severity Rating Scale，コロンビア自殺評価スケール）を用いて評価した。離脱症候群は，治験責任（分担）医師が離脱症候群と判断した場合に離脱症候群として報告された。それらの報告は，減量期に発現した全有害事象とともに症例検討会で再評価され，判定された事象を離脱症候群とした。

S114.3.118 試験，RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験では，治験実施計画書で自殺関連事象の評価を規定していない。そのため，有害事象の中から自殺念慮，自殺企図，及び故意の自傷行動（MedDRA 基本語）の 3 つを自殺関連事象に相当する事象として定義し，3 試験で今回事後評価を行った。

S114.3.117 試験（うつ病 / うつ状態の小児患者を対象とした試験）では，自殺傾向分類として規定した事象（精神運動亢進，注意欠陥多動性障害，高揚状態，軽躁，自殺念慮，反抗挑戦性障害，異常行動及び自傷行動）により自殺関連事象を評価した。

なお，M13-970 試験以外の試験では，治験実施計画書で離脱症候群の評価を設定していなかった。M13-970 試験では，全被験者で同一基準による公正な離脱症候群の評価を行うために，治験責任医師が発現した有害事象を離脱症候群と判断して症例報告書に記載した後に，社外医学専門家が全被験者の有害事象を再度レビューして離脱症候群の有無，治験責任医師評価の適切性の確認を行っている。このようなプロセスを，すでに完了した他の試験で事後に実施することは困難であるため，M13-970 試験以外では離脱症候群の事後評価を行わなかった。

2.5.5.3 対象集団および曝露状況

2.5.5.3.1 対象集団

フルボキサミンの安全性（及び有効性）を検討した評価及び参考資料とした国内外の臨床試験では，小児の強迫性障害患者を対象とした。

強迫性障害の診断にはアメリカ精神医学会が作成した精神障害の診断と統計マニュアル（DSM）及び世界保健機関が作成した ICD-10 で規定された診断基準が用いられる。本申請でフ

ルボキサミンの安全性を評価した試験でも，DSM で強迫性障害と診断された患者を対象とした[1]。

また，S114.3.117 試験（参考資料）は，日本人の児童及び青少年のうつ病又はうつ状態患者（8～18 歳）を対象とした。

2.5.5.3.2 曝露状況

フルボキサミンの安全性（及び有効性）を検討した評価及び参考資料とした国内外の臨床試験での曝露状況（プラセボ対照群を除く）は以下のとおりであった。

表 2.5.5-4. フルボキサミンの安全性を評価した試験におけるフルボキサミンの曝露状況

		フルボキサミンの曝露状況
プラセボ比較試験	M13-970 試験第 1 部	フルボキサミン群の平均投与量は，初回投与が 25.0 mg/日で，Week 5～Week 8 が 97.4 mg/日であった。プラセボ群では初回投与が 25.0 mg/日で，Week 5～Week 8 が 120.6 mg/日であった（プラセボ錠は 1 錠が 25 mg/日換算）。
	S114.3.118 試験	最終用量の内訳は，50 mg/日が 2/9 名（22.2%），75 mg/日が 3/9 名（33.3%），150 mg/日が 4/9 名（44.4%）であった。全期間での平均投与日数（括弧内は治療期及び減量期の平均投与日数）は以下の通りであった。 ● 25 mg：9.4 日（6.9 日及び 7.7 日） ● 50 mg：23.7 日（20.3 日及び 7.5 日） ● 75 mg：20.1 日（治療期のみ） ● 100 mg：13.0 日（6.5 日及び 6.5 日） ● 125 mg：7.3 日（治療期のみ） ● 150 mg：35.0 日（治療期のみ）
	RH.114.02.01 試験	治験薬投与期間の 1 日平均投与量 ± 標準偏差（週ごとの集計）は以下のとおりであった。投与 4 週時での 1 日平均投与量は 173.07 mg であった。 ● 第 1 週：52.19 ± 7.21 mg/日 ● 第 2 週：109.33 ± 20.27 mg/日 ● 第 3 週：154.13 ± 39.24 mg/日 ● 第 4 週：173.07 ± 45.25 mg/日 ● 第 6 週：168.62 ± 45.10 mg/日 ● 第 8 週：164.59 ± 47.80 mg/日 ● 第 10 週：155.58 ± 46.17 mg/日

		フルボキサミンの曝露状況
長期投与試験	M13-970 試験第 2 部	全被験者でのフルボキサミンの平均投与量は，Week 28 で 97.1 mg/日，Week 52 で 67.0 mg/日であった（SAS2）。第 1 部フルボキサミン－第 2 部フルボキサミン群では，Week 28 で 103.6 mg/日（範囲 50～150 mg/日），Week 52 で 73.1 mg/日（範囲 25～125 mg/日）であった。第 1 部プラセボ－第 2 部フルボキサミン群では，Week 28 で 89.6 mg/日（範囲 50～150 mg/日），Week 52 で 60.4 mg/日（範囲 25～125 mg/日）であった。
	RH.114.02.01 (E) 試験	● 継続期の 54/99 名（55%）がフルボキサミン投与を 48 週間以上受け，人道支援期の 12/22 名（55%）がさらに 48 週間以上の投与を受けた。 ● RH.114.02.01 試験の二重盲検期を含む全試験期間での集計では，42 名（継続期に移行した被験者の 42%）がフルボキサミンを 365 日以上投与され，内訳は 13 名が児童（8～11 歳），29 名が青少年（12～17 歳）であった。32 名が 1～2 年間，9 名が 2～3 年間，1 名が 3 年以上の期間，フルボキサミンを投与された。
市販後試験	S114.3.117 試験	最終用量の内訳は，25 mg/日が 2/45（4.4%），50 mg/日が 13/45 名（28.9%），75 mg/日が 8/45 名（17.8%），100 mg/日が 5/45 名（11.1%），125 mg/日が 8/45 名（17.8%），150 mg/日が 9/45 名（20.0%）であった。全期間での平均投与日数（括弧内は治療期及び減量期の平均投与日数）は以下のとおりであった。 ● 25 mg : 9.2 日（7.0 日及び 6.7 日） ● 50 mg : 23.7 日（21.5 日及び 6.7 日） ● 75 mg : 14.1 日（12.4 日及び 6.9 日） ● 100 mg : 14.7 日（12.0 日及び 6.9 日） ● 125 mg : 14.1 日（治療期のみ） ● 150 mg : 21.2 日（治療期のみ）

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 よくみられる有害事象

2.5.5.4.1.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験第 1 部（評価資料）

有害事象の概要

M13-970 試験で発現した有害事象の概要を表 2.5.5-5 に示す。

- 有害事象は，フルボキサミン群 13/19 名（68.4%），プラセボ群 15/19 名（78.9%）に認められた。
- 治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は，フルボキサミン群 6 名（31.6%），プラセボ群 5 名（26.3%）に認められた。
- 投与中止に至った有害事象は，プラセボ群のみ 1 名（5.3%）に認められた。
- 死亡した被験者は両群ともに認められなかった。
- 重篤な有害事象は両群ともに認められなかった。

表 2.5.5-5. 有害事象の概要（M13-970 試験第 1 部，SAS1）

	フルボキサミン群 N = 19	プラセボ群 N = 19
	n (%)	
有害事象	13 (68.4)	15 (78.9)
治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象 (治験責任医師の判断)	6 (31.6)	5 (26.3)
高度の有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (5.3)
死亡に至った有害事象	0	0

相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR Table 14.3 1.1 1 S

有害事象（2 名以上に発現した）の器官別大分類・基本語別分類

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象を表 2.5.5-6 に示す。

- 器官別大分類では，胃腸障害の発現率が高い傾向にあった。
- フルボキサミン群で発現率が高かった有害事象（2 名以上）は，悪心，鼻咽頭炎（各 3 名［15.8%］），節足動物刺傷，血中トリグリセリド増加，食欲減退，頭痛，傾眠（各 2 名［10.5%］）であった。その他の有害事象を各 1 名認めた。
- プラセボ群で発現率が高かった有害事象（2 名以上）は，鼻咽頭炎（6 名［31.6%］），上気道の炎症（3 名［15.8%］），悪心，擦過傷，鼻出血（各 2 名［10.5%］）であった。その他の有害事象を各 1 名に認めた。

表 2.5.5-6.　いずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象（M13-970 試験第 1 部，SAS1）

器官別大分類 基本語	フルボキサミン群 N = 19 n (%)	プラセボ群 N = 19
全有害事象	13 (68.4)	15 (78.9)
胃腸障害	6 (31.6)	5 (26.3)
悪心	3 (15.8)	2 (10.5)
感染症および寄生虫症	3 (15.8)	7 (36.8)
鼻咽頭炎	3 (15.8)	6 (31.6)
傷害，中毒および処置合併症	2 (10.5)	3 (15.8)
節足動物刺傷	2 (10.5)	0
擦過傷	0	2 (10.5)
臨床検査	2 (10.5)	1 (5.3)
血中トリグリセリド増加	2 (10.5)	0
代謝および栄養障害	2 (10.5)	0
食欲減退	2 (10.5)	0
神経系障害	4 (21.1)	2 (10.5)
頭痛	2 (10.5)	1 (5.3)
傾眠	2 (10.5)	1 (5.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (10.5)	6 (31.6)
鼻出血	0	2 (10.5)
上気道の炎症	1 (5.3)	3 (15.8)

SAS1 = 第 1 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団）
注：MedDRA/J version 16.0 を用いた。
相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR Table 14.3_1.2.1_1_S

2.5.5.4.1.2　国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料）

有害事象の概要

S114.3.118 試験において発現した有害事象の概要を表 2.5.5-7 に示す。

- 有害事象は，フルボキサミン群 8/9 名（88.9%），プラセボ群 9/11 名（81.8%）に認められた。
- 死亡した被験者は両群ともにいなかった。
- 重篤な有害事象が，プラセボ群で 1 名（9.1%）に認められた。
- 試験中止又は投与中止に至った有害事象が，プラセボ群で 2 名（18.2%）に認められた。
- 高度の有害事象は両群ともに認められなかった。

- 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，フルボキサミン群 5 名（55.6%），プラセボ群 4 名（36.4%）に認められた。
- 本試験期間中に認められた有害事象は，プラセボ群の 1 名（9.1%）で報告された最低血圧低下（本試験終了時の転帰が不明）を除き，すべて回復した。

表 2.5.5-7.　　有害事象の概要（S114.3.118 試験，安全性解析対象集団）

	フルボキサミン群 N = 9	プラセボ群 N = 11
	n (%)	
有害事象	8 (88.9)	9 (81.8)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡 (評価期間外も含む)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (9.1)
重篤な有害事象 (評価期間外も含む)	0 (0.0)	1 (9.1)
試験中止又は投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	2 (18.2)
高度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	5 (55.6)	4 (36.4)
有害事象を発現した被験者	8 (88.9)	9 (81.8)
有害事象を発現しなかった被験者	1 (11.1)	2 (18.2)

相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 25

有害事象（2 名以上に発現した）の器官別大分類・基本語別分類

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象を表 2.5.5-8 に示す。

- 器官別大分類では，感染症および寄生虫症，胃腸障害の発現率が高かった。
- 基本語別では，発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり，フルボキサミン群 5 名（55.6%），プラセボ群 2 名（18.2%）であった。しかし，治験薬との関連があると判断されたものはなかった。また，悪心がフルボキサミン群 2 名（22.2%），プラセボ群 2 名（18.2%）に発現した。

表 2.5.5-8.　いずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象（S114.3.118 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	フルボキサミン群 N = 9	プラセボ群 N = 11
	n (%)	
全有害事象	8 (88.9)	9 (81.8)
胃腸障害	4 (44.4)	3 (27.3)
腹痛	1 (11.1)	2 (18.2)
便秘	0 (0.0)	2 (18.2)
悪心	2 (22.2)	2 (18.2)
感染症および寄生虫症	5 (55.6)	4 (36.4)
鼻咽頭炎	5 (55.6)	2 (18.2)
神経系障害	2 (22.2)	3 (27.3)
傾眠	1 (11.1)	2 (18.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	3 (27.3)
咽喉頭疼痛	0 (0.0)	2 (18.2)

注：MedDRA/J version 9.0 を用いた。
相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 27

2.5.5.4.1.3　海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料）

有害事象の概要

- 有害事象の発現率は，フルボキサミン群 84.21%（48/57 名），プラセボ群 76.19%（48/63 名）であった。
- 中止に至った有害事象を発現した被験者は 4 名（フルボキサミン群：3 名，プラセボ群：1 名）であった。
- 重篤な有害事象は両群ともに発現しなかった。

有害事象（2 名以上に発現した）の器官別大分類・基本語別分類

二重盲検期間中に発現した有害事象を表 2.5.5-9 に示す。

- 器官別大分類では，全身障害，神経系障害，胃腸障害及び呼吸器障害の発現率が高い傾向が認められた。
- 全身障害の発現率は，フルボキサミン群 70.18%，プラセボ群 66.67%であり，このうちフルボキサミン群の発現率が 10%を超えていた有害事象は，頭痛，感染，無力症及び腹痛であった。
- 神経系障害の発現率は，フルボキサミン群 54.39%，プラセボ群 33.33%であり，このうちフルボキサミン群の発現率が 10%を超えていた有害事象は，基本語別では不眠症，激越，運動過多及び傾眠であった。
- 胃腸障害の発現率は，フルボキサミン群 42.11%，プラセボ群 38.10%であり，このうちフルボキサミン群の発現率が 10%を超えていた有害事象は，基本語別では悪心，下痢及び消化不良であった。
- 呼吸器障害の発現率は，フルボキサミン群 31.58%，プラセボ群 30.16%であり，このうちフルボキサミン群の発現率が 10%を超えていた有害事象は，基本語別では咽頭炎及び鼻炎であった。

表 2.5.5-9. いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	フルボキサミン群 N = 57	プラセボ群 N = 63
	n (%)	
全有害事象	48 (84.21)	48 (76.19)
全身障害	40 (70.18)	42 (66.67)
無力症	15 (26.32)	10 (15.87)
発熱	3 (5.26)	5 (7.94)
インフルエンザ	2 (3.51)	2 (3.17)
頭痛	27 (47.37)	30 (47.62)
感染	17 (29.82)	18 (28.57)
疼痛	3 (5.26)	5 (7.94)
腹痛	12 (21.05)	15 (23.81)
胃腸障害	24 (42.11)	24 (38.10)
食欲減退	4 (7.02)	1 (1.59)
食欲亢進	0	2 (3.17)
下痢	9 (15.79)	7 (11.11)
消化不良	8 (14.04)	4 (6.35)
鼓腸	3 (5.26)	0
悪心	10 (17.54)	13 (20.63)
嘔吐	5 (8.77)	5 (7.94)
血液およびリンパ系障害	2 (3.51)	1 (1.59)
斑状出血	2 (3.51)	0
代謝および栄養障害	2 (3.51)	1 (1.59)
体重減少	2 (3.51)	0
筋骨格系障害	2 (3.51)	4 (6.35)
筋肉痛	1 (1.75)	2 (3.17)
神経系障害	31 (54.39)	21 (33.33)
激越	7 (12.28)	2 (3.17)
うつ病	3 (5.26)	0
浮動性めまい	5 (8.77)	5 (7.94)
異常な夢	2 (3.51)	4 (6.35)
口内乾燥	2 (3.51)	0
感情不安定	2 (3.51)	1 (1.59)
運動過多	7 (12.28)	2 (3.17)
不眠症	17 (29.82)	6 (9.52)

器官別大分類 基本語	フルボキサミン群 N = 57	プラセボ群 N = 63
	n (%)	
躁病	2 (3.51)	0
神経過敏	3 (5.26)	5 (7.94)
錯感覚	0	2 (3.17)
傾眠	6 (10.53)	1 (1.59)
思考異常	2 (3.51)	0
呼吸器障害	18 (31.58)	19 (30.16)
気管支炎	0	3 (4.76)
咳嗽	5 (8.77)	4 (6.35)
鼻出血	2 (3.51)	1 (1.59)
肺障害	0	2 (3.17)
咽頭炎	7 (12.28)	12 (19.05)
鼻炎	6 (10.53)	8 (12.70)
副鼻腔炎	2 (3.51)	2 (3.17)
皮膚障害	6 (10.53)	4 (6.35)
発疹	4 (7.02)	2 (3.17)
特殊感覚器系障害	2 (3.51)	5 (7.94)
耳痛	0	2 (3.17)
泌尿生殖器障害 (男女共通)	2 (3.51)	0
泌尿生殖器障害 (女性)[a]	2 (7.14)	2 (7.14)
月経困難症	2 (7.14)	1 (3.57)
泌尿生殖器障害 (全体)	4 (7.02)	2 (3.17)

a. 発現率は，女性被験者数（各群 28 名）を分母として算出した。
注：COSTART コーディングを MedDRA/J version 16.0 で読み替えた。
相互参照：RH.114.02.01 試験 CSR Appendix 2.26

2.5.5.4.1.4 国内長期投与試験：M13-970 試験第 2 部（評価資料）

有害事象の概要

28 週中間解析

- 有害事象の発現率は，第 1 部でフルボキサミン群であった被験者が 73.7%（14/19 名），プラセボ群であった被験者が 93.3%（14/15 名）であった。
- 発現率が 15%以上であった有害事象は，第 1 部でフルボキサミン群の被験者では便秘及び傾眠（各 3 名［15.8%］），プラセボ群の被験者では鼻咽頭炎（7 名［46.7%］）であった。

- 合計で発現率が 30%以上であった器官別大分類は胃腸障害並びに感染症および寄生虫症であり，胃腸障害は第 1 部でフルボキサミン群であった被験者が 42.1%，プラセボ群であった被験者が 60.0%，感染症および寄生虫症は第 1 部でフルボキサミン群であった被験者が 15.8%，プラセボ群であった被験者が 53.3%であった。
- 第 2 部投与 28 週時までに，投与中止に至った有害事象が第 1 部でフルボキサミン群の被験者 19 名中 2 名（10.5%）に発現した。
- 第 2 部投与 28 週時までに，重篤な有害事象が第 1 部でプラセボ群の被験者 15 名中 1 名（6.7%）に発現した。

最終解析

- 有害事象の発現率は，第 1 部でフルボキサミン群であった被験者が 78.9%（15/19 名），プラセボ群であった被験者が 100.0%（15/15 名）であった。
- 発現率が 15%以上であった有害事象は，第 1 部でフルボキサミン群の被験者では便秘，悪心，鼻咽頭炎，傾眠及び上気道の炎症（各 3 名［15.8%］），プラセボ群の被験者では鼻咽頭炎（8 名［53.3%］）であった。
- 合計で発現率が 30%以上であった器官別大分類は胃腸障害並びに感染症および寄生虫症であり，胃腸障害は第 1 部でフルボキサミン群であった被験者が 52.6%，プラセボ群であった被験者が 66.7%，感染症および寄生虫症は第 1 部でフルボキサミン群であった被験者が 21.1%，プラセボ群であった被験者が 60.0%であった。
- 28 週中間解析の後，重篤な有害事象又は中止に至った有害事象は発現しなかった。

有害事象（2 名以上に発現した）の器官別大分類・基本語別分類

28 週中間解析

M13-970 試験第 2 部（28 週中間解析）で 2 名以上に発現した有害事象を表 2.5.5-10 に示す。

表 2.5.5-10.　合計で 2 名以上に発現した有害事象（M13-970 試験第 2 部［中間解析］，SAS2）

器官別大分類 基本語	第 I 部で フルボキサミン群 N = 19	第 I 部で プラセボ群 N = 15	合計 N = 34
		n (%)	
全有害事象	14 (73.7)	14 (93.3)	28 (82.4)
胃腸障害	8 (42.1)	9 (60.0)	17 (50.0)
腹痛	1 (5.3)	2 (13.3)	3 (8.8)
便秘	3 (15.8)	2 (13.3)	5 (14.7)
齲歯	0	2 (13.3)	2 (5.9)
下痢	1 (5.3)	2 (13.3)	3 (8.8)
悪心	2 (10.5)	1 (6.7)	3 (8.8)
口内炎	2 (10.5)	1 (6.7)	3 (8.8)
嘔吐	1 (5.3)	1 (6.7)	2 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.3)	2 (13.3)	3 (8.8)
易刺激性	0	2 (13.3)	2 (5.9)
感染症および寄生虫症	3 (15.8)	8 (53.3)	11 (32.4)
鼻咽頭炎	2 (10.5)	7 (46.7)	9 (26.5)
傷害，中毒および処置合併症	2 (10.5)	3 (20.0)	5 (14.7)
節足動物刺傷	1 (5.3)	2 (13.3)	3 (8.8)
代謝および栄養障害	2 (10.5)	0	2 (5.9)
食欲減退	2 (10.5)	0	2 (5.9)
神経系障害	4 (21.1)	1 (6.7)	5 (14.7)
傾眠	3 (15.8)	0	3 (8.8)
生殖系および乳房障害	3 (15.8)	0	3 (8.8)
月経困難症	2 (10.5)	0	2 (5.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (26.3)	3 (20.0)	8 (23.5)
鼻出血	1 (5.3)	2 (13.3)	3 (8.8)
口腔咽頭痛	2 (10.5)	0	2 (5.9)
上気道の炎症	2 (10.5)	1 (6.7)	3 (8.8)

注：MedDRA/J version 16.0 を使用した。
相互参照：M13-970 試験第 2 部 CSR（28 週中間解析）Table 14.3　1.2.1_2_S

最終解析

M13-970 試験第 2 部（最終解析）で 2 名以上に発現した有害事象を表 2.5.5-11 に示す。

表 2.5.5-11.　合計で 2 名以上に発現した有害事象（M13-970 試験第 2 部［最終解析］，SAS2）

器官別大分類 基本語	第 1 部で フルボキサミン群 N = 19	第 1 部で プラセボ群 N = 15	合計 N = 34
	n (%)		
全有害事象	15 (78.9)	15 (100.0)	30 (88.2)
胃腸障害	10 (52.6)	10 (66.7)	20 (58.8)
腹痛	1 (5.3)	2 (13.3)	3 (8.8)
便秘	3 (15.8)	2 (13.3)	5 (14.7)
齲歯	0	2 (13.3)	2 (5.9)
下痢	1 (5.3)	2 (13.3)	3 (8.8)
悪心	3 (15.8)	1 (6.7)	4 (11.8)
口内炎	2 (10.5)	1 (6.7)	3 (8.8)
嘔吐	1 (5.3)	2 (13.3)	3 (8.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.3)	5 (33.3)	6 (17.6)
胸痛	0	2 (13.3)	2 (5.9)
易刺激性	0	2 (13.3)	2 (5.9)
感染症および寄生虫症	4 (21.1)	9 (60.0)	13 (38.2)
鼻咽頭炎	3 (15.8)	8 (53.3)	11 (32.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (10.5)	3 (20.0)	5 (14.7)
節足動物刺傷	1 (5.3)	2 (13.3)	3 (8.8)
代謝および栄養障害	2 (10.5)	0	2 (5.9)
食欲減退	2 (10.5)	0	2 (5.9)
神経系障害	5 (26.3)	3 (20.0)	8 (23.5)
傾眠	3 (15.8)	2 (13.3)	5 (14.7)
生殖系および乳房障害	3 (15.8)	0	3 (8.8)
月経困難症	2 (10.5)	0	2 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (26.3)	4 (26.7)	9 (26.5)
鼻出血	1 (5.3)	2 (13.3)	3 (8.8)
口腔咽頭痛	2 (10.5)	0	2 (5.9)
上気道の炎症	3 (15.8)	2 (13.3)	5 (14.7)

注：MedDRA/J version 16.0 を使用した。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部最終解析）Table 14.3_1.2.1_2_S

2.5.5.4.1.5　海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料）

有害事象の概要

- 有害事象の発現率は 93.94%（93/99 名）であり，青少年被験者（12～17 歳）では 92.42%（61/66 名），児童被験者（8～11 歳）では 96.97%（32/33 名）であった。
- 投与順別の集計では，RH.114.02.01 試験で最初にプラセボを投与された被験者の有害事象の発現率は 90.91%（50/55 名），最初にフルボキサミンを投与された被験者の有害事象の発現率は 97.73%（43/44 名）であった。
- 器官別大分類では，全身障害及び神経系障害が約 80%であり，胃腸障害及び呼吸器障害が約 50%であった。
- 中止に至った有害事象の発現率は低く，最長 3 年間の投与期間で有害事象により中止した被験者は 10 名であった。
- 重篤な有害事象は，継続期間中で 4 名に発現し，このうち 1 名で発現したうつ病は，フルボキサミンとの因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された（RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Appendix 12.2.7 では「関連なし」と報告されているが，同 CSR の 10.3.2.2 項では「関連あるかもしれない」と報告されている）。

有害事象（2 名以上に発現した）の器官別大分類・基本語別分類

2%以上（合計及び青少年［12～17 歳］）又は 2 名以上（児童［8～11 歳］）に発現した有害事象を表 2.5.5-12 に示す。

表 2.5.5-12.　いずれかの集団で 2%又は 2 名以上に発現した有害事象（RH.114.02.01 (E) 試験，二重盲検期，継続期及び人道支援期，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	合計 N = 99	児童 8～11 歳 N = 33	青少年 12～17 歳 N = 66
	n (%)		
合計	93 (93.94)	32 (96.97)	61 (92.42)
全身障害	80 (80.81)	26 (78.79)	54 (81.82)
感染	53 (53.54)	21 (63.64)	32 (48.48)
頭痛	52 (52.53)	21 (63.64)	31 (46.97)
無力症	39 (39.39)	8 (24.24)	31 (46.97)
腹痛	28 (28.28)	9 (27.27)	19 (28.79)
インフルエンザ	20 (20.20)	5 (15.15)	15 (22.73)
発熱	14 (14.14)	10 (30.30)	4 (6.06)
損傷	12 (12.12)	4 (12.12)	8 (12.12)
疼痛	11 (11.11)	3 (9.09)	8 (12.12)
過敏症	8 (8.08)	4 (12.12)	4 (6.06)
背部痛	4 (4.04)	2 (6.06)	2 (3.03)
故意の自傷行為	3 (3.03)	0	3 (4.55)
胸痛	3 (3.03)	1 (3.03)	2 (3.03)
項部硬直	2 (2.02)	0	2 (3.03)
自殺企図	2 (2.02)	0	2 (3.03)
神経系障害	79 (79.80)	27 (81.82)	52 (78.79)
不眠症	40 (40.40)	15 (45.45)	25 (37.88)
浮動性めまい	21 (21.21)	8 (24.24)	13 (19.70)
運動過多	20 (20.20)	10 (30.30)	10 (15.15)
傾眠	19 (19.19)	3 (9.09)	16 (24.24)
うつ病	12 (12.12)	2 (6.06)	10 (15.15)
神経過敏	11 (11.11)	5 (15.15)	6 (9.09)
激越	9 (9.09)	4 (12.12)	5 (7.58)
感情不安定	7 (7.07)	4 (12.12)	3 (4.55)
敵意	7 (7.07)	2 (6.06)	5 (7.58)
思考異常	6 (6.06)	1 (3.03)	5 (7.58)
不安	5 (5.05)	0	5 (7.58)
口内乾燥	4 (4.04)	0	4 (6.06)
躁病	4 (4.04)	2 (6.06)	2 (3.03)
健忘	3 (3.03)	1 (3.03)	2 (3.03)

器官別大分類 基本語	合計 N = 99	児童 8～11 歳 N = 33	青少年 12～17 歳 N = 66
	n (%)		
ジスキネジー	3 (3.03)	2 (6.06)	1 (1.52)
振戦	3 (3.03)	2 (6.06)	1 (1.52)
異常な夢	2 (2.02)	0	2 (3.03)
神経症	2 (2.02)	0	2 (3.03)
筋攣縮	2 (2.02)	2 (6.06)	0
胃腸障害	54 (54.55)	20 (60.61)	34 (51.52)
悪心	26 (26.26)	9 (27.27)	17 (25.76)
嘔吐	18 (18.18)	8 (24.24)	10 (15.15)
消化不良	14 (14.14)	8 (24.24)	6 (9.09)
食欲減退	12 (12.12)	7 (21.21)	5 (7.58)
下痢	12 (12.12)	3 (9.09)	9 (13.64)
歯の障害	6 (6.06)	3 (9.09)	3 (4.55)
食欲亢進	4 (4.04)	2 (6.06)	2 (3.03)
鼓腸	3 (3.03)	1 (3.03)	2 (3.03)
口内炎	3 (3.03)	2 (6.06)	1 (1.52)
便秘	2 (2.02)	1 (3.03)	1 (1.52)
歯肉炎	2 (2.02)	1 (3.03)	1 (1.52)
口腔内潰瘍形成	2 (2.02)	1 (3.03)	1 (1.52)
呼吸器障害	51 (51.52)	19 (57.58)	32 (48.48)
咽頭炎	30 (30.30)	13 (39.39)	17 (25.76)
鼻炎	23 (23.23)	10 (30.30)	13 (19.70)
咳嗽	18 (18.18)	9 (27.27)	9 (13.64)
気管支炎	6 (6.06)	3 (9.09)	3 (4.55)
呼吸困難	6 (6.06)	4 (12.12)	2 (3.03)
肺障害	5 (5.05)	2 (6.06)	3 (4.55)
喘息	4 (4.04)	1 (3.03)	3 (4.55)
鼻出血	4 (4.04)	1 (3.03)	3 (4.55)
副鼻腔炎	3 (3.03)	1 (3.03)	2 (3.03)
皮膚障害	22 (22.22)	8 (24.24)	14 (21.21)
発疹	9 (9.09)	3 (9.09)	6 (9.09)
皮膚障害	3 (3.03)	1 (3.03)	2 (3.03)
ざ瘡	2 (2.02)	0	2 (3.03)
皮膚の新生物	2 (2.02)	1 (3.03)	1 (1.52)

器官別大分類 基本語	合計 N = 99	児童 8～11 歳 N = 33	青少年 12～17 歳 N = 66
	n (%)		
蕁麻疹	2 (2.02)	0	2 (3.03)
特殊感覚器系障害	13 (13.13)	9 (27.27)	4 (6.06)
散瞳	3 (3.03)	3 (9.09)	0
耳痛	3 (3.03)	1 (3.03)	2 (3.03)
結膜炎	2 (2.02)	2 (6.06)	0
中耳炎	2 (2.02)	1 (3.03)	1 (1.52)
筋骨格系障害	12 (12.12)	4 (12.12)	8 (12.12)
筋肉痛	9 (9.09)	3 (9.09)	6 (9.09)
関節痛	2 (2.02)	1 (3.03)	1 (1.52)
泌尿生殖器障害 (女性)[a]	11 (11.11)	1 (3.03)	10 (15.15)
月経困難症	11 (11.11)	1 (3.03)	10 (15.15)
代謝および栄養障害	9 (9.09)	2 (6.06)	7 (10.61)
体重増加	4 (4.04)	1 (3.03)	3 (4.55)
体重減少	3 (3.03)	0	3 (4.55)
血液およびリンパ系障害	8 (8.08)	4 (12.12)	4 (6.06)
斑状出血	4 (4.04)	3 (9.09)	1 (1.52)
心血管系障害	6 (6.06)	3 (9.09)	3 (4.55)
片頭痛	2 (2.02)	1 (3.03)	1 (1.52)
泌尿生殖器障害	6 (6.06)	1 (3.03)	5 (7.58)
尿路感染	2 (2.02)	0	2 (3.03)
頻尿	2 (2.02)	0	2 (3.03)
泌尿生殖器障害 (男性)[a]	2 (2.02)	0	2 (3.03)

a. 発現率の集計の分母には対象以外の異性も含まれている。

注：コード化には COSTART，日本語翻訳には MedDRA/J version 16.0 を使用した。

相互参照：RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 71

2.5.5.4.1.6　国内プラセボ比較試験（うつ病患者を対象）：S114.3.117 試験（参考資料）

有害事象の概要

S114.3.117 試験において発現した有害事象の概要を表 2.5.5-13 に示す。

- 有害事象を発現した被験者は，プラセボ群（37 名，82.2%）と比べてフルボキサミン群（42 名，93.3%）の方が多かった。
- 死亡した被験者は両群ともにいなかった。
- 重篤な有害事象は，フルボキサミン群 1 名（2.2%）及びプラセボ群 1 名（2.2%）に認められた。
- 投与中止に至った有害事象は，フルボキサミン群の 1 名（2.2%）のみであった。
- 高度の有害事象がプラセボ群で 1 名（2.2%）に認められた。
- 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，フルボキサミン群 26 名（57.8%），プラセボ群 19 名（42.2%）であった。

表 2.5.5-13.　有害事象の概要（S114.3.117 試験，安全性解析対象集団）

	フルボキサミン群 N = 45	プラセボ群 N = 45
	n (%)	
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡 (評価期間外も含む)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	1 (2.2)	1 (2.2)
重篤な有害事象 (評価期間外も含む)	1 (2.2)	1 (2.2)
試験中止又は投与中止に至った有害事象	1 (2.2)	0 (0.0)
高度の有害事象	0 (0.0)	1 (2.2)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	26 (57.8)	19 (42.2)
有害事象	42 (93.3)	37 (82.2)
有害事象 (評価期間外も含む)	42 (93.3)	38 (84.4)
有害事象を発現しなかった被験者	3 (6.7)	8 (17.8)

相互参照：S114.3.117 試験 CSR Section 10 Table 40

有害事象（2 名以上に発現した）の器官別大分類・基本語別分類

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象を表 2.5.5-14 に示す。

- 器官別大分類では，胃腸障害は多くが 25 mg の用量レベルで認められ（フルボキサミン群：11 名［24.4%］，プラセボ群：10 名［22.2%］），感染症および寄生虫症は多くが 50 mg の用量レベルで認められた（フルボキサミン群：9 名［20.0%］，プラセボ群：6 名［13.3%］）。また，神経系障害は，多くが 50 mg の用量レベルで認められた（フルボキサミン群：8 名［17.8%］，プラセボ群：6 名［13.3%］）。

- 基本語別分類では，発現率が高かった有害事象は，鼻咽頭炎であり，フルボキサミン群では 12 名（26.7%），プラセボ群では 10 名（22.2%）に認められた。しかし，治験責任医師により治験薬と関連があると判断されたものはなかった。悪心が両群で各 8 名（17.8%），傾眠がフルボキサミン群 7 名（15.6%）及びプラセボ群 8 名（17.8%），頭痛が両群で各 6 名（13.3%）に発現したが，これらの有害事象の発現率で両群間に大きな差は認められなかった。

表 2.5.5-14.　いずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象（S114.3.117 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	フルボキサミン群 N = 45	プラセボ群 N = 45
	n (%)	
全有害事象	42 (93.3)	37 (82.2)
眼障害	1 (2.2)	3 (6.7)
結膜炎	0 (0.0)	2 (4.4)
胃腸障害	20 (44.4)	15 (33.3)
下痢	4 (8.9)	5 (11.1)
腹痛	3 (6.7)	2 (4.4)
上腹部痛	0 (0.0)	2 (4.4)
便秘	2 (4.4)	2 (4.4)
悪心	8 (17.8)	8 (17.8)
嘔吐	3 (6.7)	1 (2.2)
全身障害および投与局所様態	9 (20.0)	4 (8.9)
倦怠感	0 (0.0)	2 (4.4)
発熱	2 (4.4)	0 (0.0)
口渇	5 (11.1)	2 (4.4)
感染症および寄生虫症	19 (42.2)	11 (24.4)
インフルエンザ	2 (4.4)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	12 (26.7)	10 (22.2)
咽頭炎	2 (4.4)	0 (0.0)
鼻炎	2 (4.4)	0 (0.0)
傷害，中毒および処置合併症	5 (11.1)	5 (11.1)
擦過傷	2 (4.4)	0 (0.0)
臨床検査	4 (8.9)	7 (15.6)
体重減少	2 (4.4)	2 (4.4)
体重増加	0 (0.0)	2 (4.4)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	2 (4.4)
代謝および栄養障害	4 (8.9)	0 (0.0)
食欲不振	2 (4.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.2)	2 (4.4)
背部痛	0 (0.0)	2 (4.4)
神経系障害	20 (44.4)	14 (31.1)
傾眠	7 (15.6)	8 (17.8)
頭痛	6 (13.3)	6 (13.3)

器官別大分類 基本語	フルボキサミン群 N = 45	プラセボ群 N = 45
	n (%)	
浮動性めまい	5 (11.1)	3 (6.7)
体位性めまい	2 (4.4)	0 (0.0)
精神障害	5 (11.1)	11 (24.4)
不眠症	1 (2.2)	3 (6.7)
自傷行動	0 (0.0)	5 (11.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	7 (15.6)	6 (13.3)
鼻出血	0 (0.0)	2 (4.4)
上気道の炎症	3 (6.7)	2 (4.4)
皮膚および皮下組織障害	6 (13.3)	7 (15.6)
脱毛症	0 (0.0)	2 (4.4)
蕁麻疹	2 (4.4)	1 (2.2)

注：被験者 1 名に同一の基本語又は器官別大分類に該当する有害事象が複数発現した場合，被験者は基本語又は器官別大分類の中で 1 回のみ計上した。

注：MedDRA/J version 9.0 を用いた。

相互参照：S114.3.117 試験 CSR Section 10 Table 42

2.5.5.4.1.7　全般的な安全性の分析

比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）の発現状況を，プラセボ比較試験別（表 2.5.5-15）及び長期投与試験別（表 2.5.5-16）に要約した。

プラセボ比較試験

- M13-970 試験第 1 部では，有害事象がフルボキサミン群 13/19 名（68.4%），プラセボ群 15/19 名（78.9%）に発現した。発現率 10%以上の有害事象の内訳は，フルボキサミン群では悪心，鼻咽頭炎が各 3 名（15.8%），節足動物刺傷，血中トリグリセリド増加，食欲減退，頭痛，傾眠が各 2 名（10.5%）であった。同様にプラセボ群での内訳は，鼻咽頭炎が 6 名（31.6%），上気道の炎症が 3 名（15.8%），悪心，擦過傷，鼻出血が各 2 名（10.5%）であった。
- S114.3.118 試験では，有害事象がフルボキサミン群 8/9 名（88.9%），プラセボ群 9/11 名（81.8%）に発現した。発現率 10%以上の有害事象の内訳は，フルボキサミン群では，鼻咽頭炎 5 名（55.6%），悪心 2 名（22.2%），腹痛 1 名（11.1%），傾眠 1 名（11.1%）であった。同様にプラセボ群での内訳は，腹痛，便秘，悪心，鼻咽頭炎，傾眠，咽喉頭疼痛が各 2 名（18.2%）であった。
  発現時期別では，フルボキサミン群で投与 0 週時～1 週時及び投与 2 週時～8 週時まで鼻咽頭炎が発現したが（投与 5 週時～6 週時：2 名，それ以外の期間は各 1 名），投与 10 週時以降は発現しなかった。フルボキサミン群で発現した各有害事象の発現状況について，一定の傾向は認められなかった。
- RH.114.02.01 試験では，有害事象がフルボキサミン群 48/57 名（84.21%），プラセボ群 48/63 名（76.19%）に発現した。発現率 10%以上の有害事象の内訳は，フルボキサミン群では，頭痛 27 名（47.37%），感染，不眠症が各 17 名（29.82%），無力症 15 名（26.32%），腹痛 12 名（21.05%），悪心 10 名（17.54%），下痢 9 名（15.79%），消化不良 8 名（14.04%），激越，運動過多，咽頭炎が各 7 名（12.28%），傾眠 6 名（10.53%），鼻炎 6 名（10.53%）であった。同様に，プラセボ群での内訳は，頭痛 30 名（47.62%），感染 18 名（28.57%），腹痛 15 名（23.81%），悪心 13 名（20.63%），咽頭炎 12 名（19.05%），無力症 10 名（15.87%），鼻炎 8 名（12.70%），下痢 7 名（11.11%）であった。
- S114.3.117 試験では，有害事象がフルボキサミン群 42/45 名（93.3%），プラセボ群 37/45 名（82.2%）に発現した。発現率 10%以上の有害事象の内訳は，フルボキサミン群では，鼻咽頭炎 12 名（26.7%），悪心 8 名（17.8%），傾眠 7 名（15.6%），頭痛 6 名（13.3%），口渇，浮動性めまい各 5 名（11.1%）であった。同様にプラセボ群での内訳は，鼻咽頭炎 10 名（22.2%），悪心，傾眠が各 8 名（17.8%），頭痛 6 名（13.3%），下痢，自傷行動が各 5 名（11.1%）であった。

以上より，プラセボ比較試験の有害事象の発現率に関して，フルボキサミン群とプラセボ群間に特記すべき差異は各試験ともに認められなかった。

事象別の比較では，投与群間の相違に関する特記すべき所見として，S114.3.117 試験で自傷行動がプラセボ群にのみ 5 名に認められたのに対して，フルボキサミン群では自傷行動は認められなかった。

長期投与試験

- M13-970 試験第 2 部（28 週中間解析）では，有害事象が第 1 部でフルボキサミン群であった被験者 14/19 名（73.7%），プラセボ群であった被験者 14/15 名（93.3%）に発現した。発現率 10%以上の有害事象の内訳は，第 1 部でフルボキサミン群であった被験者では，便秘，傾眠が各 3 名（15.8%），悪心，口内炎，鼻咽頭炎，食欲減退，月経困難症，口腔咽頭痛，上気道の炎症が各 2 名（10.5%）であった。同様に，第 1 部でプラセボ群であった被験者では，鼻咽頭炎が 7 名（46.7%），腹痛，便秘，齲歯，下痢，易刺激性，節足動物刺傷，鼻出血が各 2 名（13.3%）であった。
  第 1 部及び第 2 部の投与 1 週時未満から投与 28 週時～40 週時未満までの各期間に発現した全有害事象の発現率では，投与期間の延長に伴う明らかな上昇傾向は認められなかった。
- M13-970 試験第 2 部（最終解析）では，有害事象が第 1 部でフルボキサミン群であった被験者 15/19 名（78.9%），プラセボ群であった被験者 15/15 名（100.0%）に発現した。発現率 10%以上の有害事象の内訳は，第 1 部でフルボキサミン群であった被験者では，便秘，悪心，鼻咽頭炎，傾眠，上気道の炎症が各 3 名（15.8%），口内炎，食欲減退，月経困難症，口腔咽頭痛が各 2 名（10.5%）であった。同様に，第 1 部でプラセボ群であった被験者では，鼻咽頭炎が 8 名（53.3%），腹痛，便秘，齲歯，下痢，嘔吐，胸痛，易刺激性，節足動物刺傷，傾眠，鼻出血，上気道の炎症が各 2 名（13.3%）であった。
  第 1 部及び第 2 部の投与 1 週時未満から投与 52 週時以上までの各期間に発現した全有害事象の発現率では，投与期間の延長に伴う明らかな上昇傾向は認められなかった。
- RH.114.02.01 (E) 試験では，有害事象が児童被験者（8～11 歳）32/33 名（96.97%），青少年被験者（12～17 歳）61/66 名（92.42%）に発現した。発現率 10%以上の有害事象の内訳は，児童被験者では感染，頭痛が各 21 名（63.64%），不眠症 15 名（45.45%），咽頭炎 13 名（39.39%），発熱，運動過多，鼻炎が各 10 名（30.30%），腹痛，悪心，咳嗽が各 9 名（27.27%），無力症，浮動性めまい，消化不良，嘔吐が各 8 名（24.24%），食欲減退 7 名（21.21%），インフルエンザ，神経過敏が各 5 名（15.15%），損傷，過敏症，激越，感情不安定，呼吸困難が各 4 名（12.12%）であった。同様に，青少年被験者での内訳は，感染 32 名（48.48%），頭痛，無力症が各 31 名（46.97%），不眠症 25 名（37.88%），腹痛 19 名（28.79%），悪心，咽頭炎が各 17 名（25.76%），傾眠 16 名（24.24%），インフルエンザ 15 名（22.73%），浮動性めまい，鼻炎が各 13 名（19.70%），運動過多，うつ病，嘔吐，月経困難症が各 10 名（15.15%），下痢，咳嗽が各 9 名（13.64%），損傷，疼痛が各 8 名（12.12%）であった。

長期投与試験での有害事象の発現率に関して，M13-970 試験第 2 部での第 1 部でフルボキサミン群であった被験者と第 1 部でプラセボ群であった被験者との間，並びに RH.114.02.01 (E) 試験での児童被験者と青少年被験者との間に特記すべき差異は各試験で認められなかった。

M13-970 試験の第 1 部と第 2 部を比較すると，長期試験である第 2 部の有害事象発現率は第 1 部に比較して若干増加する傾向が認められた。RH.114.02.01 試験とその長期投与試験である RH.114.02.01 (E) 試験でも同様の傾向が認められた。

表 2.5.5-15.　比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）の発現状況：プラセボ比較試験

	M13-970 試験第 1 部		S114.3.118 試験		RH.114.02.01 試験		S114.3.117 試験	
	フルボキサミン群	プラセボ群	フルボキサミン群	プラセボ群	フルボキサミン群	プラセボ群	フルボキサミン群	プラセボ群
	N = 19	N = 19	N = 9	N = 11	N = 57	N = 63	N = 45	N = 45
基本語	n (%)							
全有害事象発現率	13 (68.4)	15 (78.9)	8 (88.9)	9 (81.8)	48 (84.21)	48 (76.19)	42 (93.3)	37 (82.2)
頭痛	2 (10.5)	1 (5.3)			27 (47.37)	30 (47.62)	6 (13.3)	6 (13.3)
感染					17 (29.82)	18 (28.57)		
無力症					15 (26.32)	10 (15.87)		
腹痛			1 (11.1)	2 (18.2)	12 (21.05)	15 (23.81)		
悪心	3 (15.8)	2 (10.5)	2 (22.2)	2 (18.2)	10 (17.54)	13 (20.63)	8 (17.8)	8 (17.8)
下痢					9 (15.79)	7 (11.11)	4 (8.9)	5 (11.1)
消化不良					8 (14.04)	4 (6.35)		
便秘			0 (0.0)	2 (18.2)				
口渇							5 (11.1)	2 (4.4)
鼻咽頭炎	3 (15.8)	6 (31.6)	5 (55.6)	2 (18.2)			12 (26.7)	10 (22.2)
節足動物刺傷	2 (10.5)	0						
擦過傷	0	2 (10.5)						
浮動性めまい							5 (11.1)	3 (6.7)

	M13-970 試験第 1 部		S114.3.118 試験		RH.114.02.01 試験		S114.3.117 試験	
	フルボキサミン群	プラセボ群	フルボキサミン群	プラセボ群	フルボキサミン群	プラセボ群	フルボキサミン群	プラセボ群
	N = 19	N = 19	N = 9	N = 11	N = 57	N = 63	N = 45	N = 45
基本語	n (%)							
血中トリグリセリド増加	2 (10.5)	0						
食欲減退	2 (10.5)	0						
傾眠	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (11.1)	2 (18.2)	6 (10.53)	1 (1.59)	7 (15.6)	8 (17.8)
激越					7 (12.28)	2 (3.17)		
運動過多					7 (12.28)	2 (3.17)		
不眠症					17 (29.82)	6 (9.52)		
自傷行動							0 (0.0)	5 (11.1)
鼻出血	0	2 (10.5)						
上気道の炎症	1 (5.3)	3 (15.8)						
咽喉頭疼痛			0 (0.0)	2 (18.2)				
咽頭炎					7 (12.28)	12 (19.05)		
鼻炎					6 (10.53)	8 (12.70)		

注：いずれかの投与群で発現率 10%以上の有害事象を集計した。

表 2.5.5-16.　　比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）の発現状況：長期投与試験

	M13-970 試験第 2 部（28 週）		M13-970 試験第 2 部（最終解析）		RH.114.02.01 (E) 試験	
	第 1 部で フルボキサミン群	第 1 部で プラセボ群	第 1 部で フルボキサミン群	第 1 部で プラセボ群	児童 (8～11 歳)	青少年 (12～17 歳)
	N = 19	N = 15	N = 19	N = 15	N = 33	N = 66
基本語	n (%)					
全有害事象発現率	14 (73.7)	14 (93.3)	15 (78.9)	15 (100.0)	32 (96.97)	61 (92.42)
感染					21 (63.64)	32 (48.48)
頭痛					21 (63.64)	31 (46.97)
無力症					8 (24.24)	31 (46.97)
腹痛	1 (5.3)	2 (13.3)	1 (5.3)	2 (13.3)	9 (27.27)	19 (28.79)
インフルエンザ					5 (15.15)	15 (22.73)
発熱					10 (30.30)	4 (6.06)
損傷					4 (12.12)	8 (12.12)
疼痛					3 (9.09)	8 (12.12)
過敏症					4 (12.12)	4 (6.06)
不眠症					15 (45.45)	25 (37.88)
浮動性めまい					8 (24.24)	13 (19.70)
運動過多					10 (30.30)	10 (15.15)
傾眠	3 (15.8)	0	3 (15.8)	2 (13.3)	3 (9.09)	16 (24.24)
うつ病					2 (6.06)	10 (15.15)

	M13-970 試験第 2 部（28 週）		M13-970 試験第 2 部（最終解析）		RH.114.02.01 (E) 試験	
	第 1 部で フルボキサミン群 N = 19	第 1 部で プラセボ群 N = 15	第 1 部で フルボキサミン群 N = 19	第 1 部で プラセボ群 N = 15	児童 (8～11 歳) N = 33	青少年 (12～17 歳) N = 66
基本語	n (%)					
神経過敏					5 (15.15)	6 (9.09)
激越					4 (12.12)	5 (7.58)
感情不安定					4 (12.12)	3 (4.55)
悪心	2 (10.5)	1 (6.7)	3 (15.8)	1 (6.7)	9 (27.27)	17 (25.76)
嘔吐			1 (5.3)	2 (13.3)	8 (24.24)	10 (15.15)
消化不良					8 (24.24)	6 (9.09)
食欲減退	2 (10.5)	0	2 (10.5)	0	7 (21.21)	5 (7.58)
下痢	1 (5.3)	2 (13.3)	1 (5.3)	2 (13.3)	3 (9.09)	9 (13.64)
便秘	3 (15.8)	2 (13.3)	3 (15.8)	2 (13.3)		
口内炎	2 (10.5)	1 (6.7)	2 (10.5)	1 (6.7)		
鼻咽頭炎	2 (10.5)	7 (46.7)	3 (15.8)	8 (53.3)		
節足動物刺傷	1 (5.3)	2 (13.3)	1 (5.3)	2 (13.3)		
咽頭炎					13 (39.39)	17 (25.76)
口腔咽頭痛	2 (10.5)	0	2 (10.5)	0		
上気道の炎症	2 (10.5)	1 (6.7)	3 (15.8)	2 (13.3)		
鼻炎					10 (30.30)	13 (19.70)
齲歯	0	2 (13.3)	0	2 (13.3)		

	M13-970 試験第 2 部（28 週）		M13-970 試験第 2 部（最終解析）		RH.114.02.01 (E) 試験	
	第 1 部で フルボキサミン群 N = 19	第 1 部で プラセボ群 N = 15	第 1 部で フルボキサミン群 N = 19	第 1 部で プラセボ群 N = 15	児童 (8～11 歳) N = 33	青少年 (12～17 歳) N = 66
基本語	n (%)					
胸痛			0	2 (13.3)		
易刺激性	0	2 (13.3)	0	2 (13.3)		
鼻出血	1 (5.3)	2 (13.3)	1 (5.3)	2 (13.3)		
咳嗽					9 (27.27)	9 (13.64)
呼吸困難					4 (12.12)	2 (3.03)
月経困難症	2 (10.5)	0	2 (10.5)	0	1 (3.03)	10 (15.15)

注：いずれかの集団で発現率 10%以上の有害事象を集計した。

2.5.5.4.2 重要な有害事象の分析

2.5.5.4.2.1 自殺関連事象

安全性の概括評価の対象とした臨床試験において発現した自殺関連事象の発現状況を以下に要約した（各試験の自殺関連事象の評価基準を 2.7.4.1.1.2.2 統計解析に記載した）。

- M13-970 試験第 1 部では，各受診時に C-SSRS の質問票を用いて，自殺念慮及び自殺行動を評価した。フルボキサミン群で自殺念慮の質問項目に「はい」と回答した被験者は 4 名であり，自殺行動の質問項目に「はい」と回答した被験者は 1 名であった。プラセボ群では，自殺念慮の質問項目に「はい」と回答した被験者は 2 名であり，自殺行動の質問項目に「はい」と回答した被験者はいなかった。これらのうち，自殺行動の質問項目に「はい」と回答したフルボキサミン群の 1 名（被験者番号 000305）で有害事象として自傷行動が認められたが，フルボキサミンとの因果関係は否定された。
- S114.3.118 試験では，自殺関連事象（自殺念慮，自殺企図又は故意の自傷行為）が 1 名に認められた。被験者番号 4601-01201（プラセボ群）では，Day 31 に自殺念慮が認められた。本事象は，非重篤で重症度は軽度であり，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。本事象は，Day 36 に回復した。
- RH.114.02.01 試験では，自殺関連事象（自殺念慮，自殺企図又は故意の自傷行為）が 1 名に認められた。被験者番号 65815（フルボキサミン群）では，自殺念慮が認められた。本事象は，非重篤で重症度は中等度であり，治験薬との因果関係「関連あるかもしれない」と判断された。本事象は，翌日以降は認められなかった。
- S114.3.117 試験で認められた自殺関連事象（自殺傾向分類）の発現率は，フルボキサミン群が 6.7%（3/45 名），プラセボ群が 20.0%（9/45 名）であり，プラセボ群と比べてフルボキサミン群の方が低かったが，統計学的に有意な差は認められなかった（$P = 0.118$）。フルボキサミン群で発現した自殺傾向分類の内訳は，注意欠陥多動性障害，精神運動亢進，異常行動及び自殺念慮（各 1 名）であった。（2.7.4.2.1.5.1.4 項）
- M13-970 試験の第 2 部では，自殺念慮の質問項目に「はい」と回答した被験者は 5 名であり，自殺行動の質問項目に「はい」と回答した被験者はいなかった。被験者番号 000305 は，Day 126，Day 135 及び Day 160 に自傷行動が認められた。これらの事象はすべて非重篤であり，重症度はそれぞれ軽度，中等度及び軽度で，治験薬との因果関係はすべて「関連なし」と判断された。被験者番号 000305 を除き，自殺念慮の質問項目に「はい」と回答し，関連する有害事象が認められた被験者はいなかった。
- RH.114.02.01 (E) 試験では，自殺関連事象（自殺念慮，自殺企図又は故意の自傷行為）が 5 名に認められた。内訳は，自殺企図が 2 名，故意の自傷行為が 3 名であった。重症度及び治験薬との因果関係は，自殺企図では高度で「関連あるかもしれない」，中等度で「関連なし」が各 1 名であった。故意の自傷行為は，軽度で「関連なし」，高度で「関連なし」，軽度で「関連あるかもしれない」が各 1 名であった。

2.5.5.4.2.2　離脱症候群

安全性の概括評価の対象とした臨床試験中，M13-970 試験（第 1 部及び第 2 部）で離脱症候群を集計した。S114.3.118 試験，RH.114.02.01 試験，S114.3.117 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験では，離脱症候群を評価しなかった（2.5.5.2.2.2 項）。

M13-970 試験の第 1 部では，減量期に離脱症候群の発現は認められなかった。

M13-970 試験の第 2 部では，投与 28 週時までに第 1 部でフルボキサミン群の被験者 1 名が離脱症候群を発現した。被験者番号 002701 は，Day 86（第 1 部投与開始後 86 日目）に離脱症候群を発現した。本事象は，非重篤で重症度は中等度であり，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。本事象は Day 93 に回復した。本事象は，第 1 部の減量期でフルボキサミンを減量したことに関連するものであった。また，28 週間中間解析の後，第 1 部でプラセボ群の被験者 1 名が離脱症候群を発現した。被験者 001302 は，Day 387（第 2 部投与開始 387 日目）に薬剤離脱症候群を発現した。本事象は，非重篤で重症度は軽度であり，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。本事象は Day 392 に回復した。本事象は第 2 部の減量期中に発現した。

2.5.5.4.2.3　投与中止に至った有害事象

安全性の概括評価の対象とした臨床試験の各試験期間中に発現した，投与中止に至った有害事象を以下に概説する。

- M13-970 試験の第 1 部で投与中止に至った有害事象は，プラセボ群の 1 名の蕁麻疹のみであり，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。
- S114.3.118 試験で投与中止に至った有害事象は，プラセボ群の 2 名であった。内訳は，強迫性障害及び自殺念慮の 1 名（両件とも「関連なし」），並びに気胸の 1 名（「関連なし」）であった。
- RH.114.02.01 試験で投与中止に至った有害事象は，フルボキサミン群 3 名，プラセボ群 1 名であった。フルボキサミン群の内訳は，躁病，神経過敏及び不眠症による 1 名（「関連あるかもしれない」），湿疹による 1 名（「関連あるかもしれない」）及び激越（「関連あり」），不安（「多分関連あり」），パーソナリティ障害（「関連あるかもしれない」），思考異常（「関連あるかもしれない」）及び頭痛（「多分関連なし」）による 1 名であった。プラセボ群の内訳は，体重増加，下痢及び頭痛による 1 名（いずれも「関連あるかもしれない」）であった。また，有害事象と関連がある「その他」の理由により，フルボキサミン群の別の 2 名が当該試験を中止した。内訳は，AST 及び ALT の上昇が 1 名，悪心，嘔吐，下痢及び発熱の 1 名であった。
- S114.3.117 試験で投与中止に至った有害事象は，フルボキサミン群の 1 名 2 件（異常行動及び精神運動亢進）であり，両件とも「多分関連なし」と判断された。
- M13-970 試験第 2 部で，投与中止に至った有害事象が第 1 部でフルボキサミン群の被験者 19 名中 2 名（10.5%）に発現した。内訳は，1 名が自傷行動（「関連なし」），1 名が血中トリグリセリド増加及びウエスト周囲径増加（いずれも「関連あり」）であった。

- RH.114.02.01 (E) 試験で投与中止に至った有害事象は最長 3 年間の投与期間中に 10 名発現した。内訳は不眠症及び感情不安定，無力症，浮動性めまい及び運動過多，運動過多，敵意，運動過多，躁病，不安，自殺企図及びうつ病，激越，不眠症が各 1 名であった。

2.5.5.5 死亡およびその他の重篤な有害事象

2.5.5.5.1 死亡

安全性の概括評価の対象とした各臨床試験の試験期間中に，死亡した被験者はいなかった。

2.5.5.5.2 その他の重篤な有害事象

安全性の概括評価の対象とした臨床試験の各試験期間中に発現した重篤な有害事象の発現状況を要約した。

- M13-970 試験の第 1 部では，重篤な有害事象は認められなかった。
- S114.3.118 試験で重篤な有害事象がプラセボ群の 1 名（気胸，「関連なし」）に発現した。
- RH.114.02.01 試験で，重篤な有害事象は認められなかった。
- S114.3.117 試験で，重篤な有害事象がフルボキサミン群の 1 名（うつ病，「関連なし」），プラセボ群の 1 名（靭帯損傷及び半月板障害，いずれも「関連なし」）に発現した。
- M13-970 試験第 2 部で，重篤な有害事象が第 1 部でプラセボ群の被験者 1 名（過換気，「関連なし」）に発現した。
- RH.114.02.01 (E) 試験で，重篤な有害事象が 4 名に発現した。このうち 1 名で発現したうつ病は，フルボキサミンとの因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された（RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Appendix 12.2.7 では「関連なし」と報告されているが，同 CSR の 10.3.2.2 項では「関連あるかもしれない」と報告されている）。他の 3 名（損傷 2 名，背部痛 1 名）は「関連なし」であった。

重篤な有害事象はフルボキサミン群及びプラセボ群ともに発現は少なく，フルボキサミンとの因果関係が否定できなかった重篤な有害事象は，RH.114.02.01 (E) 試験のフルボキサミン群に認められたうつ病 1 名のみであった。

2.5.5.6 市販後使用経験

2.5.5.6.1 海外における市販後使用経験

フルボキサミンは，1983 年 7 月 13 日（国際誕生日）に最初にスイスで承認され，2015 年 9 月 17 日時点で 97 ヵ国で承認されている。フルボキサミンは，海外では 8 歳以上の児童及び青少年を対象に強迫性障害の適応が承認されている。また，成人に対する大うつ病エピソード及び強迫性障害に対して承認されており，国内では社会不安障害に対しても承認されている。

フルボキサミンの定期安全性最新報告（PSUR：Periodic Safety Update Report）は，本承認申請時点までに 14 報作成されており，最新の定期安全性最新報告 14 版（PSUR 14，報告期間：2014 年 8 月 1 日～2015 年 7 月 31 日，添付資料 5.3.6-2）では，推定曝露量は約 364,000 人年であった。最新の PSUR 14 では，あらたに報告された安全性データと過去のすべての解析データを比較し，フルボキサミンを指示どおりに使用した場合，そのベネフィット / リスクプロファイルは依然として良好であることを確認している。

2.5.5.6.2 国内における小児を対象とした特定使用成績調査

国内で，デプロメール錠の小児に対する特定使用成績調査を 2001 年 4 月から実施し，40 施設から 184 名の調査票を回収した（添付資料 5.3.6-1）。安全性解析対象被験者は 171 名（7～16 歳）であった。安全性の解析結果のうち重要な所見を以下に列記・概括した。

1. 副作用は，23/171 名（13.45%）に認められた。
2. 器官別大分類別の副作用の内訳は，発現率の順に「胃腸障害」11/171 名（6.43%），「神経系障害」10/171 名（5.85%），「精神障害」4/171 名（2.34%），「代謝および栄養障害」3/171 名（1.75%），「全身障害および投与局所様態」2/171 名（1.17%）及び「血管障害」1/171 名（0.58%）であった。また，発現件数別の多かった副作用は「悪心」10 件，「傾眠」6 件，「食欲不振」4 件，「多幸気分」3 件であった。
3. 本剤の初回承認時の副作用発現率との比較では，著しく発現率が増加した副作用は認めなかった。
4. 副作用はすべて非重篤であり，回復又は軽快していた。また，60%以上が投与開始から 2 週までに発現していた。
5. 副作用発現に影響を及ぼす要因の検討の結果，臨床的に意義のある項目は検出されなかった。

以上の小児に対する特定使用成績調査の結果から，安全性について問題点は認められなかった。

2.5.5.7 安全性のまとめ

臨床的安全性試験では，国内及び海外の小児強迫性障害患者を対象に安全性を評価した（S114.3.117 試験のみ小児うつ病 / うつ状態の患者を対象とした）。なお，臨床試験の安全性解析対象集団と本剤の適応症が承認された場合に実際に適用される小児患者集団とが，近似するように選択基準（及び除外基準）の設定に配慮した（2.5.4.2.2 項）。

臨床的安全性試験成績を概括して，

- 複数のプラセボ比較試験の結果，全有害事象の発現に関して，フルボキサミン群とプラセボ群間に特記すべき差異は認められなかった。
- 複数のプラセボ比較試験の結果，事象別の検討で比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）の発現状況に関して，フルボキサミン群とプラセボ群間に特記すべき差異は認められなかった。
- 安全性の概括評価の対象とした臨床試験（評価及び参考資料）を通して，被験者の死亡は認められなかった。
- フルボキサミン群及びプラセボ群ともに重篤な有害事象は発現し，治験薬との因果関係が否定できなかった重篤な有害事象は，RH.114.02.01 (E) 試験のフルボキサミン群に認められたうつ病 1 名のみであった（ただし，RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Appendix 12.2.7 では「関連なし」と記載されている）。
- 重要な有害事象として，自殺関連事象の発現率を検討した S114.3.117 試験では，フルボキサミン群（6.7%，3/45 名）及びプラセボ群（20.0%，9/45 名）で差は認められなかった。M13-970 試験第 1 部では，自傷行動が 1 名（フルボキサミン群）で認められたが，自殺を企図したものではなく，フルボキサミンとの因果関係は否定された。
- 離脱症候群について検討した M13-970 試験では，第 1 部でフルボキサミン群であった被験者 1 名が第 2 部期間中に離脱症候群を発現したが，本事象は第 1 部の減量期でフルボキサミンを減量したことに関連するものであった。また，第 1 部でプラセボ群であった被験者 1 名が第 2 部の減量期中に薬剤離脱症候群を発現した。その他には特筆すべき所見は認めなかった。
- 投与中止に至った有害事象はフルボキサミン群及びプラセボ群ともに散見された。

以上より，プラセボ群を対照とした比較試験の結果，両群間に安全性上の特記すべき差異は認めなかった。長期投与試験においても，フルボキサミン投与による経時的・遷延的な安全性上の懸念は認めなかった。

以上を概括し，小児の強迫症性障害患者に対する，フルボキサミン投与時の安全性プロファイルが確認できた。

2.5.5.8 参考文献

1. 髙橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸. 強迫性障害. In: DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 新訂版. 東京;医学書院; 2004. p. 440-6.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患または症状

強迫性障害は，不合理な観念に囚われる強迫観念や，過剰に繰り返す強迫行為に多くの時間を費やすが，それらに家族も巻き込まれることが多いとされる。したがって，本人ばかりか家族の日常活動も大きく阻害されることになる[1]。

強迫観念は，DSM-IV-TR の強迫性障害の診断基準によると，「持続する観念，思考，衝動または心像で，それが侵入的かつ不適切であると体験されており，著しい不安または苦痛を引き起こしている。」[2] とされている。強迫観念を持つ人は，通常，思考または衝動を無視または抑制しようとしたり，何か他の思考または行為（すなわち，強迫行為）でそれを中和しようとしたりする。しかしながら，小児の強迫性障害ではこの不合理性が診断基準の必須条件とされていない。幼児期・児童期の小児は，強迫観念をうまく言語化できず，漠然とした感情であるが故に，その強迫行為や強迫観念が合理的であるか否かという判断をしていない可能性が考えられている[3]。

強迫行為は，反復行動（例：手を洗う，順番に並べる，確認する）または心の中の行為（例：祈る，数を数える，声を出さずに言葉を繰り返す）であり，その目的は，楽しみまたは満足を得るためではなく，不安または苦痛を防ぐため，または軽減するためである[2]。

2.5.6.1.2 現行の治療

2004 年に行われたランダム化比較試験結果からは，小児の強迫性障害の治療においては，まず認知行動療法単独，もしくは認知行動療法と薬物療法のコンビネーション治療が行われるべきだと述べられている。また，薬物療法単独の治療に比べ認知行動療法のほうがより効果的であるともしている[3,4]。

合併症のない強迫性障害に対する薬物治療においては，第一に現在使用可能な SRI（セロトニン再取り込み阻害薬）の中から選択されている。合併症を有する強迫性障害においては，合併症の症状に応じて治療選択が異なる[3]。

本剤は，SSRI の一つであり，小児の強迫性障害に関して米国において実施されたプラセボ対照比較試験で有効性が認められている。RH.114.02.01 試験結果より，米国，英国，ドイツ，フランスで小児の強迫性障害に対して承認が得られており，欧米諸国で最もよく用いられる薬剤の一つである。本邦において小児の強迫性障害に対する本剤の適応はないが，小児精神心身領域の専門家による 1 ヵ月の平均処方患者数は 10 人を超えているとの報告があり[5]，小児の強迫性障害に対して適応外使用されているのが現状である。

2.5.6.2 ベネフィット

M13-970 試験の結果より本剤の有効性が確認され，安全性においてもフルボキサミン群及びプラセボ群との間で臨床的に特筆すべき有害事象の発現，及び発現頻度の違いは認められなかった。また，自殺関連事項に関しても特筆すべき事象は生じておらず，離脱症候群に関しても漸減により臨床的に管理可能であると考えられた。

これらのことから本剤は，小児の強迫性障害に対して有効性が期待でき，加えて安全性に関するリスクが少ないと考えられることより，小児の強迫性障害の治療に寄与するものと考えられ，適正使用にも貢献できるものと考えている。

2.5.6.2.1 有効性

本邦で実施した M13-970 試験では，目標被験者数 36 名に対し各群 19 名が割り付けられた。プラセボ群の 1 名は JCY-BOCS の観察間隔が 1 週間以上空いておらず，有効性解析対象被験者から除外された。したがって，有効性解析対象被験者数は，フルボキサミン群が 19 名，プラセボ群が 18 名であった。

主要評価項目である JCY-BOCS（10 項目）のベースラインの総スコアと 10 週目または中止時の総スコアの変化量の最小二乗平均を，フルボキサミン群とプラセボ群で比較した結果，有意差をもってフルボキサミン群の方が改善していた（群間差：−4.3，95%信頼区間：−8.5～−0.1，*P*=0.044）。総スコアの平均変化量の減少を 25%以上認めた被験者は，フルボキサミン群 73.7%，プラセボ群 44.4%（群間差：29.2，95%信頼区間：−1.1～59.6，*P*=0.099）で有意差はみられなかったが，35%以上の減少を認めた被験者は，フルボキサミン群 68.4%，プラセボ群 33.3%で，有意差をもってフルボキサミン群で高かった（群間差：35.1，95%信頼区間：4.9～65.3，*P*=0.050）。

層別因子別の有効性を見てみると，性別による有意な違いはなかった。また，6～11 歳（8 名）及び 12～18 歳（29 名）の年齢層別では，総スコアの平均変化量は，6～11 歳ではフルボキサミン群とプラセボ群で有意差を認めていないが，12～18 歳では有意差を認めた（群間差：−4.4，95%信頼区間：−8.9～0.0，*P*=0.050）。ただし，層別因子別の有効性の解析では，被験者数が少ないため，結果の解釈に注意を要する。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 安全性プロファイル

M13-970 試験でフルボキサミン群とプラセボ群を比較して特筆すべき事項は生じていない。

有害事象が発現した被験者数は，フルボキサミン群が 13 名/19 名（68.4%），プラセボ群が 15 名/19 名（78.9%）であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象では，フルボキサミン群が 6 名/19 名（31.6%），プラセボ群が 5 名/19 名（26.3%）であった。主な有害事象は，鼻咽頭炎がフルボキサミン群 3 名（15.8%），プラセボ群 6 名（31.6%），悪心がフルボキサミン群 3

名(15.8%)，プラセボ群 2 名（10.5%）であった。他にフルボキサミン群では，節足動物刺傷，食欲減退，頭痛，傾眠，血中トリグリセリド増加が各 2 名（10.5%）であった。

2.5.6.3.1.1　全般的安全性

成人で報告されている副作用（承認時：うつ病・うつ状態，強迫性障害を対象）をみても嘔気・悪心，眠気，口渇，便秘，倦怠感等で，小児においても成人の有害事象及び有害事象発現率と大きな差異はないものと考えられた。さらに、フルボキサミン群とプラセボ群で発現した有害事象及び有害事象発現率に特筆すべき事項はなく，自殺リスクの増大を認めず，離脱症候群についても漸減により臨床的にコントロール可能と考えられた。

2.5.6.3.1.2　自殺リスク

M13-970 試験での自殺のリスク増加は認められていない。しかしながら，本剤と同様の選択的セロトニン再取り込み阻害剤において，海外で実施された 18 歳未満の患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験で，自傷行為等の危険性がプラセボ群に比べ増加するとの報告がある[6]。

2004 年 10 月に米国食品医薬品局（FDA）から出された添付文書改訂の措置を受け，抗うつ剤を投与する際に自殺関連リスクが増加するとの報告があることを本剤の添付文書に既に記載されている。さらに，2007 年 5 月に抗うつ薬に対する FDA の措置を受け，18～24 歳の患者で自殺傾向のリスクが増大する旨の注意を添付文書に追記し，自殺傾向のリスクが増加する対象患者を「18 歳未満の患者」から「24 歳以下の患者」へと添付文書の記載を変更し，注意喚起を行っている。

2.5.6.3.1.3　離脱症候群

国内外における本剤の副作用報告及び研究報告[7,8]で，本剤投与量の急激な減少ないし投与の中止により，頭痛，嘔気，めまい，不安感，不眠，集中力低下等の症状（離脱症候群）が報告されている。M13-970 試験では漸減による離脱症候群を検討した。その結果，2 名に離脱症候群の発現を認めた。1 名は，第 1 部（二重盲検比較試験）10 週投与後に 150 mg/日→125 mg/日→75 mg/日と減量し（フルボキサミン群），第 2 部のフルボキサミン投与を 25 mg/日から開始し，めまい，頭痛，嘔気の症状が 25 mg/日投与時に発現した。本症状は 50 mg/日への増量とともに回復したことから，離脱症候群であると，主治医及び医学専門家により判断された。他の 1 名は第 1 部がプラセボ群で，第 2 部の減量時に嘔気の症状を認め，主治医及び医学専門家により離脱症候群と判断された。離脱症候群の発現は，2 名に認めたのみであり，また発現を認めた 2 名においても適切な処置により回復しており，離脱症候群については漸減により臨床管理可能であると考えている。

2.5.6.3.2 性差および年齢差

M13-970 試験では，性別におけるいずれの解析においてもフルボキサミン群とプラセボ群で特筆すべき事項はなかった。

また，年齢別の有効性の解析で 6～11 歳（8 名）と 12～18 歳（29 名）の総スコアの平均変化量で，6～11 歳では有意差を認めていないが，12～18 歳では有意差を認めた。しかしながら，これらの結果は，それぞれの被験者数が少なく結論の断定はできないと考えている。

2.5.6.3.3 長期投与時の安全性

第 1 部の二重盲検比較試験終了後，全被験者がフルボキサミン投与される第 2 部の長期投与へ移行した被験者は，第 1 部でフルボキサミン群に割り付けられた 19 名中 19 名（100%），プラセボ群では 19 名中 15 名（78.9%）であった。移行した 34 名中 30 名（88.2%）で有害事象の発現を認めた。治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現は 14 名（41.2%）であった。また，第 2 部の長期投与終了時までで特筆すべき新たな有害事象の発現，及び既存の有害事象の増悪などは認めていない。また，死亡の報告もない。

臨床検査値異常変動では血中トリグリセリドの増加を 1 名に認め，体重も増加し，家族の希望もあり，第 2 部で治験薬の投与が中止された。その他，M13-970 試験に関連すると考えられる臨床的に意義のある臨床検査値の異常変動は認めていない。両群間で著明なバイタルサインの異常所見，心電図異常は認めていない。

重篤な有害事象の発現は第 2 部で 1 名に認められた。有害事象の発現により投与中止に至った被験者は，第 1 部ではプラセボ群の 1 名（投与開始 2 日目，蕁麻疹が発現）で，第 2 部では 2 名であった。

重篤な有害事象（過換気症候群）を発現した被験者は，友人と言い争いになり過呼吸を発現。手足のしびれ感，不安，発熱（38.1 度）の訴えにより救急搬送され，経過観察のために入院した。翌日には退院し，体温 36.9 度，症状も改善していた。主治医は治験薬との因果関係は関連なしと判断している。

第 2 部では 2 名で投与中止に至った有害事象を発現し，1 名は，投与開始 135 日目に自傷行動を発現，140 日目に回復したが，148 日目に投与中止となった。主治医は治験薬との因果関係は関連なしと判断している。他の 1 名は，投与開始 71 日目に血中トリグリセリドの増加を認め，134 日目にウエスト周囲径増加，177 日目に投与中止となり，218 目に回復した。主治医は治験薬との因果関係は関連ありと判断している。

以上より，小児への長期投与時における安全性に特段の問題はないと考える。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

ベネフィット及びリスクに関して下記に箇条書きで示した。

＜ベネフィット＞
・プラセボに対するフルボキサミンの日本人小児の強迫性障害への有効性が明確に認められた。
・日本人小児の強迫性障害患者を対象とした M13-970 試験で認められた結果は，米国で実施された試験（RH.114.02.01）の結果と類似していた。
・日本で初めての小児の強迫性障害への適応である。

＜リスク＞
成人で報告されている主な副作用は（承認時：うつ病・うつ状態，強迫性障害を対象），嘔気・悪心，眠気，口渇，便秘，倦怠感等であり，小児においても成人で発現した有害事象及び有害事象発現率との大きな差異はなく，自殺関連事象が小児で増加する傾向も認められなかった。これらのことより，本剤投与によるリスクは少なく，小児の強迫性障害治療へのベネフィットが上回ると考えられ，これまで小児の治療薬が存在しない中で，本邦における小児の強迫性障害の治療に貢献できると判断した。

以上より，フルボキサミンは，小児の強迫性障害に対して有効な薬剤であり，初期用量として 25 mg/日を 1 日 1 回内服し，その後 25 mg/日ずつ漸増し，最高 150 mg/日までの用量範囲で使用することが適切であると考えられた。また，現状では，本邦で小児の強迫性障害の適応を有する薬剤がないこと，欧米ではフルボキサミンが小児の強迫性障害に対する標準治療薬となっている実績を考えると，本邦でもフルボキサミンは小児の強迫性障害に対して第一選択薬に成り得ると考えている。

2.5.6.5　補遺

特になし

2.5.6.6　参考文献

1. Padmal de Silva，Stanley Rachman（著），貝谷久宣（訳）：強迫性障害. 70-74，2002

2. 髙橋三郎/大野裕/染矢俊幸（訳）：DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版. 440-6，2004

3. 齊藤万比古（編），金生由紀子（編）：子どもの強迫性障害 診断・治療ガイドライン. 星和書店，2012

4. Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team: Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. JAMA. 2004; 292 (16): 1969-76

5. 石崎優子, 他: 15 歳未満小児の心身・精神領域の問題に対する向精神薬の適応外処方の実態. 日本小児科学会雑誌, 112(6), 981-990, 2008

6. Whittington CJ1, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E: Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. Lancet, 2004; 363(9418):1341-5

7. 田所千代子, 他, Fluvoxamine の漸減中止により SSRI 離脱症候群を呈したうつ病の 1 例, 精神医学 43(5), 547-549, 2001

8. Strauss WL, Layton ME and Dager SR: Brain elimination half-life of fluvoxamine measured by 19F magnetic resonance spectroscopy. Am J Psychiatry. 1988; 155(3): 380-4

2.5.7 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。