2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 2
2.7.1.1.1 生体試料中薬物濃度分析法（成人薬物動態試験） 2
2.7.1.1.1.1 概要 2
2.7.1.1.1.2 抽出方法，装置及び測定条件(5.3.3.1-1/ref の Appendix 3.2) 2
2.7.1.1.1.3 バリデーション結果（5.3.3.1-1/ref の Appendix 3.2） 2
2.7.1.1.2 生体試料中薬物濃度分析法（小児薬物動態試験） 3
2.7.1.1.2.1 概要 3
2.7.1.1.2.2 抽出方法，装置及び測定条件（5.3.1.4-1/ref，5.3.1.4-2/ref） 3
2.7.1.1.2.3 バリデーション結果（方法 A）（5.3.1.4-1/ref） 4
2.7.1.1.2.4 バリデーション結果（方法 B）（5.3.1.4-2/ref） 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.4 付録 6

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
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
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
QC	quality control	品質管理

2.7.1.1 背景及び概観

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。外国で実施された成人及び小児薬物動態評価（2.7.2.2 項に要約）に用いたフルボキサミン濃度測定法の詳細を以下に示す。

2.7.1.1.1 生体試料中薬物濃度分析法（成人薬物動態試験）

2.7.1.1.1.1 概要

成人薬物動態試験におけるフルボキサミンの血漿中濃度の分析には，Solvay Pharmaceuticals, Inc.において開発及びバリデーションを行ったガスクロマトグラフィー / 電子捕獲検出（以下「GC/ECD」）法を用いた。この方法では，1 mL のヒト血漿を用いて，3 種類の検量線で添加濃度範囲 0.500～20.0 ng/mL，1.00～100 ng/mL 及び 50.0～1000.0 ng/mL のフルボキサミンが定量可能であった。

2.7.1.1.1.2 抽出方法，装置及び測定条件(5.3.3.1-1/ref の Appendix 3.2)

ヒト血漿中フルボキサミン濃度を測定するため，試料 1.00 mL に内標準物質溶液（10 μg/mL フマル酸クロボキサミン）10 μL 及び飽和炭酸カリウム水溶液 100 μL を添加し混合した。ヘキサン 6 mL を加え，10 分間振盪後，遠心分離した。有機層全量を 5%リン酸水溶液 3 mL と混合し，2 分間振盪後，水層をバイアルに移し替え，キャップをつけて密封し，90°C で 1 時間加熱した。冷却後，イソオクタン 100 μL を加えて 10 分間振盪した。イソオクタン層を GC/ECD で分析した。

GC 装置のキャリアーガスとしてヘリウムを，メイクアップガスとして 5%メタン/95%アルゴンを用いた。Split vent 50 mL/min，Septum purge 2 mL/min，アルゴン/メタン 60 mL/min に設定した。カラムは DB-1 cross-linked methylsilicone bonded phase（30 m x 0.32 mm id, 0.25 μm film thickness）を用いた。カラムオーブン温度は，60°C で 1 分間保持し，30°C/min で 190°C まで昇温し，2.5 分間保持した。その後，30°C/min で 240°C まで昇温し，2.5 分間保持した。ECD 装置の温度は 250°C とした。

2.7.1.1.1.3 バリデーション結果（5.3.3.1-1/ref の Appendix 3.2）

特異性：抗凝固剤としてクエン酸ナトリウムを用いた 1 検体においてフルボキサミンの保持時間にわずかな妨害ピークが認められた（0.500 ng/mL 添加試料のピークの約 1/2 の大きさ）。他の 11 例の血漿試料には妨害ピークは認められなかった。内標準物質の保持時間にわずかな妨害ピークが認められたが，内標準物質のピーク面積の 1.5%以下であった。

直線性の範囲：濃度範囲 0.500～20.0 ng/mL，1.00～100 ng/mL 及び 50.0～1000 ng/mL の標準試料に対して重み付き直線回帰計算により検量線を作成した。いずれの検量線（n = 3）においても直線性が認められ，決定係数は 0.99 以上であった。

精度及び真度：濃度範囲 0.500～20.0 ng/mL において，3 日間の各測定日で 3 濃度の品質管理（以下「QC」）試料を 6 回ずつ測定した。精度及び真度は，1.5 ng/mL で 4.2%及び 111%，3.00 ng/mL で 4.9%及び 100%，15.0 ng/mL で 5.6%及び 104%であった。濃度範囲 1.00～100 ng/mL において，3 日間の各測定日で 5 濃度の QC 試料を 6 回ずつ測定した。精度及び真度は，1.5 ng/mL で 5.7%及び 108%，3.00 ng/mL で 5.1%及び 109%，15.0 ng/mL で 4.3%及び 105%，40.0 ng/mL で 5.5%及び 100%，80.0 ng/mL で 9.2%及び 106%であった。濃度範囲 50.0～1000 ng/mL において，3 日間の各測定日で 5 濃度の QC 試料を 6 回ずつ測定した。精度及び真度は，80.0 ng/mL で 6.4%及び 108%，400 ng/mL で 4.0%及び 98%，800 ng/mL で 5.1%及び 98%であった。

定量下限：濃度範囲 0.500～20.0 ng/mL において，定量下限（以下「LLOQ」）は検量線用標準溶液の最低濃度（0.500 ng/mL）とした。フルボキサミン濃度 0.500 ng/mL の試料に対して精度 4.0%及び真度 93%が得られた。濃度範囲 1.00～100 ng/mL において，LLOQ は検量線用標準溶液の最低濃度（1.00 ng/mL）とした。フルボキサミン濃度 1.00 ng/mL の試料に対して精度 9.6%及び真度 93%が得られた。濃度範囲 50.0～1000 ng/mL において，LLOQ は検量線用標準溶液の最低濃度（50.0 ng/mL）とした。フルボキサミン濃度 50.0 ng/mL の試料に対して精度 3.5%及び真度 97%が得られた。

回収率：前処理におけるフルボキサミン（0.500～1000 ng/mL）の平均回収率は 64%であり，内標準物質（100 ng/mL）の平均回収率は 62%であった。

2.7.1.1.2 生体試料中薬物濃度分析法（小児薬物動態試験）

2.7.1.1.2.1 概要

小児薬物動態試験におけるフルボキサミンの血漿中濃度の分析には，[redacted]において開発及びバリデートされた高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（以下「LC-MS/MS」）法を用いた。血漿中濃度測定の途中まで方法 A（5.3.1.4-1/ref の Appendix A）を用いたが，頑健性が保たれなくなったため，残りの血漿中濃度測定は方法 B（5.3.1.4-2/ref の Appendix A）を用いた。方法 B では血漿を有機溶媒で抽出する前に血漿の 2 倍量の 1%ジエチルアミン含有 1 mol/L 炭酸ナトリウムを添加する操作を追加した。これらの方法では，0.5 mL のヒト血漿を用いて，添加濃度範囲 0.500～1000 ng/mL のフルボキサミンが定量可能であった。

2.7.1.1.2.2 抽出方法，装置及び測定条件（5.3.1.4-1/ref，5.3.1.4-2/ref）

ヒト血漿中フルボキサミン濃度を測定するため，試料 0.500 mL にメタノール 50 µL 及び内標準物質溶液（200 ng/mL フマル酸クロボキサミン）50 µL を混合した。方法 B では 1%ジエチルアミン含有 1 mol/L 炭酸ナトリウムを 1.00 mL 添加し混合した。この試料にヘキサン：ジエチル

エーテル（80:20）3 mL を添加して混合し，遠心分離した後-70°C 又は-80°C に冷却した。上清（有機層）を採取して濃縮乾固させ，移動相（アセトニトリル：0.1%ギ酸［30:70］）に再溶解し LC-MS/MS システムで分析した。

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）装置は Waters 2690 Separations Module を使用した。分析カラムとして Waters Symmetry C-18（3.9 x 150 mm）を用い，移動相（アセトニトリル：0.1%ギ酸［30:70］）の流速を 0.5 mL/min とし，フルボキサミン等を溶離した。質量分析装置は PE Sciex API300 を用いイオン化モード Turbo Ion Spray で Multiple Reaction Monitoring にて測定した。

2.7.1.1.2.3 バリデーション結果（方法 A）（5.3.1.4-1/ref）

特異性：6 例のブランクヒト血漿から得られたクロマトグラムのフルボキサミン又は内標準物質の保持時間において，内因性物質又は試薬による顕著な妨害ピークは認められなかった。

直線性の範囲：濃度範囲 0.500 ng/mL から 1000 ng/mL の標準試料に対して重み付き直線回帰計算により検量線を作成した。いずれの検量線（n = 3）においても直線性が認められ，相関係数は 0.996847 以上であった。

日間の精度及び真度：日間の精度及び真度は 3 濃度の QC 試料（0.744，24.8 及び 843 ng/mL）を分析することにより算出した。3 日間にわたる 3 濃度の QC 試料の精度は 3.18%から 5.75%の範囲であり，真度は 96.6%から 107%の範囲であった。

日内の精度及び真度：3 日間の各測定日において 3 濃度の QC 試料を 5 回ずつ測定した。これら 3 日間における精度は 1.80%から 5.51%の範囲であり，真度は 96.4%から 110%の範囲であった。

定量下限：LLOQ は検量線用標準溶液の最低濃度（0.500 ng/mL）とした。フルボキサミン濃度 0.500 ng/mL の試料に対して精度 4.17%及び真度 106%が得られた。

回収率：前処理におけるフルボキサミン（0.744，24.8 及び 843 ng/mL）の平均回収率は 73.6%であり，内標準物質（20.0 ng/mL）の平均回収率は 32.3%であった。

短期保存安定性（室温）：3 濃度（0.744，24.8 及び 843 ng/mL）のヒト血漿試料を 5 検体ずつ，前処理に先立ち室温で約 4.25 時間静置した。4.25 時間静置したときのフルボキサミンの真度は 97.7%から 109%の範囲であり，フルボキサミンはヒト血漿中，室温で少なくとも 4.25 時間安定であった。

凍結融解安定性：3 濃度（0.744，24.8 及び 843 ng/mL）のヒト血漿試料を 5 検体ずつ，凍結（-70°C）及び融解（室温）のサイクルに供した。凍結融解を 3 回繰り返した後，試料を前処理した。凍結融解を 3 回繰り返した後のフルボキサミンの真度は 100%から 111%の範囲であり，フルボキサミンはヒト血漿中で前処理前に少なくとも 3 回の凍結融解を繰り返しても安定であった。

前処理後試料中安定性（室温）：3 濃度（0.744，24.8 及び 843 ng/mL）の QC 試料を 5 検体ずつ，2 組の検量線用試料とともに前処理した。前処理した試料はオートサンプラーのトレーで最初の LC-MS/MS への注入から約 48 時間室温で保管した。48 時間保管後のフルボキサミンの真

度は 92.1%から 110%であり，フルボキサミンはヒト血漿を前処理した試料中で少なくとも 48 時間安定であった。

前処理後試料中安定性（4°C）：3 濃度（0.744，24.8 及び 843 ng/mL）の QC 試料を 5 検体ずつ，2 組の検量線用試料とともに前処理した。前処理した試料は冷蔵庫で LC-MS/MS への注入前に約 4°C で約 47 時間保管した。47 時間保管後のフルボキサミンの真度は 97.5%から 112%であり，フルボキサミンはヒト血漿を前処理した試料中 4°C で少なくとも 47 時間安定であった。

2.7.1.1.2.4 バリデーション結果（方法 B）（5.3.1.4-2/ref）

特異性：6 例のブランクヒト血漿から得られたクロマトグラムのフルボキサミン又は内標準物質の保持時間において，内因性物質又は試薬による顕著な妨害ピークは認められなかった。

直線性の範囲：濃度範囲 0.500 ng/mL から 1000 ng/mL の標準試料に対して重み付き直線回帰計算により検量線を作成した。いずれの検量線（n = 5）においても直線性が認められ，相関係数は 0.996662 以上であった。

日間の精度及び真度：日間の精度及び真度は 3 濃度の QC 試料（0.750，25.0 及び 850 ng/mL）を分析することにより算出した。5 日間にわたる 3 濃度の QC 試料の精度は 4.10%から 9.34%の範囲であり，真度は 90.7%から 102%の範囲であった。

日内の精度及び真度：5 日間の各測定日において 3 濃度の QC 試料を 5 回ずつ測定した。これらの日における精度は 1.78%から 13.3%の範囲であり，真度は 89.2%から 115%の範囲であった。

定量下限：薬物濃度測定法の LLOQ は検量線用標準溶液の最低濃度（0.500 ng/mL）とした。フルボキサミン濃度 0.500 ng/mL の試料に対して精度 3.97%及び真度 107%が得られた。

希釈の妥当性：フルボキサミン濃度 850 ng/mL の QC 試料を調製した。これらの試料はブランクマトリックスで 10 倍希釈した。10 倍希釈した試料の濃度測定結果に倍率 10 を乗じたところ，精度は 4.48%，真度は 112%であり，希釈の妥当性が示された。

回収率：前処理におけるフルボキサミン（0.750，25.0 及び 850 ng/mL）の平均回収率は 75.6%であり，内標準物質（20.0 ng/mL）の平均回収率は 102%であった。

短期保存安定性（室温）：3 濃度（0.750，25.0 及び 850 ng/mL）のヒト血漿試料を 5 検体ずつ，前処理に先立ち室温で約 4 時間静置した。4 時間静置したときのフルボキサミンの真度は 86.0%から 100%の範囲であり，フルボキサミンはヒト血漿中，室温で少なくとも 4 時間安定であった。

凍結融解安定性：3 濃度（0.750，25.0 及び 850 ng/mL）のヒト血漿試料を 5 検体ずつ，凍結（-70°C）及び融解（室温）のサイクルに供した。凍結融解を 3 回繰り返した後，試料を前処理した。凍結融解を 3 回繰り返した後のフルボキサミンの真度は 91.9%から 108%の範囲であり，フルボキサミンはヒト血漿中で前処理前に少なくとも 3 回の凍結融解を繰り返しても安定であった。

前処理後試料中安定性（室温）：3 濃度（0.750，25.0 及び 850 ng/mL）の QC 試料を 5 検体ずつ，2 組の検量線用試料とともに前処理した。前処理した試料はオートサンプラーのトレーで最初の LC-MS/MS への注入から約 36 時間室温で保管した。36 時間保管後のフルボキサミンの真

度は 89.5%から 104%であり，フルボキサミンはヒト血漿を前処理した試料中で少なくとも 36 時間安定であった。

前処理後試料中安定性（4°C）：3 濃度（0.750，25.0 及び 850 ng/mL）の QC 試料を 5 検体ずつ，2 組の検量線用試料とともに前処理した。前処理した試料は冷蔵庫で LC-MS/MS への注入前に約 4°C で約 24 時間保管した。24 時間保管後のフルボキサミンの真度は 94.7%から 103%であり，フルボキサミンはヒト血漿を前処理した試料中 4°C で少なくとも 24 時間安定であった。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当せず。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず。

2.7.1.4 付録

該当せず。

2.7.2 臨床薬理試験

目次

2.7.2 臨床薬理試験 1
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.2.1 欧米人健康成人反復投与薬物動態試験（S114.11.01） 3
2.7.2.2.2 欧米人小児患者反復投与薬物動態試験（S114.11.02） 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.2.4 特別な試験 12
2.7.2.5 参考文献 13
2.7.2.6 付録 13

表一覧

表 2.7.2-1. 欧米人健康成人にフルボキサミンマレイン酸塩 150 mg 1 日 2 回反復投与後定常状態における薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差） 5
表 2.7.2-2. 欧米人児童及び青少年患者に対する投与スケジュール（S114.11.02 試験） 7
表 2.7.2-3. 被験者背景（S114.11.02 試験） 8
表 2.7.2-4. 欧米人児童及び青少年患者にフルボキサミンマレイン酸塩錠を反復経口投与後の薬物動態パラメータ 9
表 2.7.2-5. 欧米人児童患者にフルボキサミンマレイン酸塩錠を反復経口投与後の薬物動態パラメータの性差 10
表 2.7.2-6. 欧米人青少年患者にフルボキサミンマレイン酸塩錠を反復経口投与後の薬物動態パラメータの性差 11
表 2.7.2-7. 欧米人の青少年強迫性障害又は他の精神疾患患者及び健康成人にフルボキサミンマレイン酸塩錠を 150 mg 反復経口投与後の薬物動態パラメータ 12

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-12}	AUC from 0 to 12 hours	投与後 0 時間から 12 時間までの AUC
C_{av}	average plasma concentration	平均血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	oral clearance	経口クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CORR	correlation coefficient	相関係数
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
EM	extensive metabolizer	-
PM	poor metabolizer	-
Fluct	fluctuation	変動比
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_d/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

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（以下「フルボキサミン」）錠を反復経口投与した後の薬物動態を検討した。本項では，本試験を年齢差，用量相関性，性差の観点から論述する。青少年患者（S114.11.02 試験）と欧米人健康成人（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の比較についても記載する。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 欧米人健康成人反復投与薬物動態試験（S114.11.01）

目的：欧米人健康成人男女におけるフルボキサミン反復投与時の薬物動態を明らかにすること。

試験デザイン：スクリーニングで適格とされた被験者は，チトクロム P450（CYP）2D6 の代謝能を調べるためデキストロメトルファンを投与された。欧米人健康成人 21 名が組み入れられ，男性 8 名及び女性 8 名が試験を完了した。フルボキサミンマレイン酸塩錠の投与は 50 mg/日から始めて 250 mg/日まで 20 日かけて増量した（第 1 相）。フルボキサミンの用量を投与 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（第 2 相）。投与 23 及び 24 日目の午前及び午後の投与に先立ち，投与直前の血液試料を採取した。投与 25 日目の最終投与 72 時間後まで薬物動態用血液試料を採取した。

試験結果及び結論：16 名の被験者の平均年齢及び体重は 25.9 歳及び 68.4 kg であった。8 名の女性の平均年齢及び体重は 25.3 歳及び 62.5 kg であり，8 名の男性では 26.6 歳及び 74.4 kg であった。フルボキサミンの平均血漿中トラフ濃度は投与 25 日目までに定常状態に到達した。すべての被験者，男性及び女性の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差を表 2.7.2-1 に示す。試験を完了した 16 名の被験者のうち 1 名の被験者（被験者番号 67764，女性）が Poor Metabolizer（以下「PM」）であった。この被験者で得られたすべての薬物動態パラメータは，Extensive Metabolizer（以下「EM」）である他の女性被験者で得られた個体別の薬物動態パラメータ値の範囲に収まった。

被験者全体の最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）及びその到達時間（以下「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。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}」）は，3899.2 ± 2404.8 ng·h/mL であり，平均血漿中濃度（以下「C_{av}」）は 324.9 ± 200.4 ng/mL であった。消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）は 19.3 ± 8.3 h であり，経口クリアランス（以下「CL/F」）は 40.6 ± 27.2 L/h であった。見かけの分布容積（以下「V_d/F」）は 1085 ± 355 L であった。体重で標準化した CL/F，C_{av} 及び V_d/F は，各々0.59 ± 0.35 L/h/kg，5.0 ± 3.4 ng/mL/kg 及び 15.9 ± 4.7 L/kg であった。定常状態における投与間隔の最高血漿中濃度と最低血漿中濃度との間で認められた変動比（以下「Fluct」）は 1.34 であった。

女性被験者の C_{max} 及び AUC_{0-12} は各々434.1 ± 260.0 ng/mL 及び 4425.3 ± 2723.1 ng·h/mL であり，男性被験者では各々312.9 ± 189.3 ng/mL 及び 3373.1 ± 2084.2 ng·h/mL であり，女性の方が高い値であった。同様に C_{av} も男性 281.1 ± 173.7 ng/mL に比べて女性 368.8 ± 226.9 ng/mL の方が高かった。女性被験者における T_{max} は 4.6 ± 1.5 h であり，男性被験者で認められた 6.6 ± 4.3 h に比べると短かった。女性及び男性被験者の $t_{1/2}$ は各々20.0 ± 9.4 h 及び 18.6 ± 8.0 h であり，同程度であった。一方，女性被験者における CL/F は 32.0 ± 14.1 L/h であり，男性被験者で認められた 49.2 ± 34.9 L/h に比べると低かった。女性被験者における V_d/F は 959 ± 268 L であり，男性被験者で認められた 1211 ± 403 L に比べると低かった。Fluct の平均値は男女両群で同程度であった（女性で 1.32，男性で 1.36）。

女性被験者における体重で標準化した C_{av} は 6.1 ng/mL/kg であり，男性被験者で認められた 3.8 ng/mL/kg に比べると高かった。女性被験者における体重で標準化した CL/F 及び V_d/F は各々0.51 L/h/kg 及び 15.4 L/kg であり，男性被験者で認められた 0.66 L/h/kg 及び 16.4 L/kg に比べると一貫して低かった。

表 2.7.2-1.　欧米人健康成人にフルボキサミンマレイン酸塩 150 mg 1 日 2 回反復投与後定常状態における薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$[b] (h)	CORR[c]	CL/F (L/h)	CL/F/kg[d] (L/h/kg)	C_{av} (ng/mL)	C_{av}/kg[e] (ng/mL/kg)	V_d/F (L)	V_d/F/kg[f] (L/kg)	Fluct
被験者 67764（女性，PM）												
	404.0	4.0	4337.3	21.90	1.00	25.4	0.42	361.4	6.0	801	13.4	1.19
すべての被験者（N = 16）												
平均値	373.5	5.6 [6.0]	3899.2	23.85 [19.29]	1.00	40.6	0.59	324.9	5.0	1085	15.9	1.34
標準偏差	228.4	3.3	2404.8	12.70 [8.31]	0.00	27.2	0.35	200.4	3.4	355	4.7	0.38
最大値	858.0	16.0	8945.5	58.99	1.00	116.2	1.48	745.5	12.4	1958	24.9	2.66
最小値	102.0	3.0	946.3	11.68	0.98	12.3	0.20	78.9	1.0	678	9.7	1.03
女性被験者（N = 8）												
平均値	434.1	4.6 [5.0]	4425.3	25.84 [20.03]	1.00	32.0	0.51	368.8	6.1	959	15.4	1.32
標準偏差	260.0	1.5	2723.1	15.93 [9.35]	0.01	14.1	0.21	226.9	4.0	268	4.3	0.16
最大値	858.0	6.0	8945.5	58.99	1.00	50.2	0.80	745.5	12.4	1443	22.0	1.49
最小値	223.0	3.0	2188.8	12.03	0.98	12.3	0.20	182.4	2.4	678	10.3	1.11
男性被験者（N = 8）												
平均値	312.9	6.6 [6.0]	3373.1	21.86 [18.60]	1.00	49.2	0.66	281.1	3.8	1211	16.4	1.36
標準偏差	189.3	4.3	2084.2	9.09 [8.02]	0.00	34.9	0.46	173.7	2.5	403	5.4	0.54
最大値	622.0	16.0	6750.8	35.32	1.00	116.2	1.48	562.6	8.6	1958	24.9	2.66
最小値	102.0	3.0	946.3	11.68	0.99	16.3	0.23	78.9	1.0	700	9.7	1.03

[a] T_{max}（［中央値］）；[b] $t_{1/2}$, 最終投与後終末相消失半減期（［調和平均 ± 疑似標準偏差］）；[c] CORR, $t_{1/2}$ の相関係数；[d] CL/F/kg, 体重で標準化した CL/F；
[e] C_{av}/kg, 体重で標準化した C_{av}；[f] 体重で標準化した V_d/F

2.7.2.2.2　欧米人小児患者反復投与薬物動態試験（S114.11.02）

目的：児童（6～11 歳）及び青少年（12～17 歳）の欧米人男女強迫性障害又は他の精神疾患を有する患者におけるフルボキサミン反復投与時の薬物動態を明らかにすること。

試験デザイン：6～17 歳の欧米人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た。児童患者 16 名（男子 9 名，女子 7 名）及び青少年患者 18 名（男子 9 名，女子 9 名）に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，児童患者に 36 日，青少年患者に 43 日漸増反復経口投与した。投与スケジュールを表 2.7.2-2 に示す。漸増反復投与期間中の血漿中濃度が定常状態に到達したと考えられる時点で採血し，午前投与時から 12 時間後までの薬物動態について検討した。薬物動態検討時の投与量は，児童患者では 25，50 及び 100 mg（それぞれ来院 2，4 及び 6 に実施），青少年患者では 25，50，100 及び 150 mg（それぞれ来院 2，3，5 及び 7 に実施）とした。

試験結果及び結論：被験者の背景を表 2.7.2-3 に示す。児童患者の体重（平均値 ± 標準偏差）は，42.9 ± 21.4 kg であり，青少年患者の体重は 60.2 ± 12.8 kg であった。表 2.7.2-4 に示すように，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，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。これらの差は 50 mg の用量においては統計学的に有意であったが，児童患者と青少年患者の体重差では説明できなかった。児童及び青少年患者において，用量の増加に伴い CL/F は低下し，AUC_{0-12} 及び 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。

児童及び青少年患者の両方で性差を検討した。結果を表 2.7.2-5 及び表 2.7.2-6 に示す。男子児童患者と比較して女子児童患者の CL/F の平均値は一貫して低く，AUC_{0-12} 及び C_{max} は一貫して高かった（表 2.7.2-5）。体重で標準化していない調整平均値では，男子児童患者と比較して女子児童患者の CL/F は半分以下（38%～45%）であり，AUC_{0-12} 及び C_{max} は 2.2～2.7 倍であった。比の 90%信頼区間は広かったものの 100%を含まず，25 mg の用量ではいずれの薬物動態パラメータも p 値は 0.05 以下であった。薬物動態パラメータを体重で標準化した場合でも統計解析の結論に影響を及ぼさなかった。児童患者における男子と女子の薬物動態パラメータの違いについて，明確な理由は見出せなかった。青少年患者に関して（表 2.7.2-6），CL/F，AUC_{0-12} 及び C_{max} の調整平均値比（女子 / 男子）がいずれも約 100%（75%～133%）であり，顕著な性差は認められなかった。90%信頼区間はいずれも 100%を含んでいた。薬物動態パラメータを体重で標準化しても，これらの結論に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2-2.　　欧米人児童及び青少年患者に対する投与スケジュール（S114.11.02 試験）

	投与日	児童患者（6～11 歳）		青少年患者（12～17 歳）	
		午前	就寝前	午前	就寝前
来院 1	1 日目	N/A	25	N/A	25
	2～7 日目	25	25	25	25
来院 2	8 日目	25	50	25	50
	9～14 日目	25	50	50	50
来院 3	15 日目	25	50	50	75
	16～21 日目	50	50	75	75
来院 4	22 日目	50	75	75	100
	23～28 日目	75	75	100	100
来院 5	29 日目	75	100	100	125
	30～35 日目	100	100	125	125
来院 6	36 日目	100	N/A	125	150
	37～42 日目	N/A	N/A	150	150
来院 7	43 日目	N/A	N/A	150	N/A

N/A：未投与

表 2.7.2-3.　　被験者背景（S114.11.02 試験）

項目	合計（34 名）	児童患者（16 名）	青少年患者（18 名）
年齢（歳）：平均値（標準偏差）	11.9（2.9）	9.4（1.7）	14.1（1.7）
範囲	6.0～17.0	6.0～11.0	12.0～17.0
人種　数（%）			
白人	29（85%）	13（81%）	16（89%）
ヒスパニック	1（3%）	1（6%）	0
黒人	2（6%）	1（6%）	1（6%）
アジア人	2（6%）	1（6%）	1（6%）
性別　数（%）			
男	16（47%）	7（44%）	9（50%）
女	18（53%）	9（56%）	9（50%）
フェノタイプ*　数（%）			
Extensive Metabolizer	30（88%）	13（81%）	17（94%）
Poor Metabolizer	0	0	0
タナー段階**　数（%）			
Stage 1	12（35%）	11（69%）	1（6%）
Stage 2	7（21%）	4（25%）	3（17%）
Stage 3	4（12%）	0	4（22%）
Stage 4	6（18%）	0	6（33%）
Stage 5	3（9%）	0	3（17%）
体重（kg）：平均値（標準偏差）[a]	52.0（19.2）	42.9（21.4）	60.2（12.8）
範囲	22.8～101.8	22.8～101.8	43.6～96.5
体重（lbs.）：平均値（標準偏差）	114.6（42.3）	94.4（47.1）	132.5（28.1）
範囲	50.2～224.3	50.2～224.3	96.0～212.6
身長（cm）：平均値（標準偏差）[b]	152.7（16.5）	139.4（13.0）	164.6（8.1）
範囲	121.4～179.1	121.4～168.9	147.3～179.1
身長（in.）：平均値（標準偏差）	60.1（6.5）	54.9（5.1）	64.8（3.2）
範囲	47.8～70.5	47.8～66.5	58.0～70.5

*：被験者 4 名に関するフェノタイプのデータなし

**：被験者 2 名はタナー段階の評価を拒否

a：0.45359237 kg/lbs.

b：2.54 cm/in.

表 2.7.2-4. 欧米人児童及び青少年患者にフルボキサミンマレイン酸塩錠を反復経口投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ	用量 (mg)	群* (n)	平均値	標準偏差	調整平均値	対比較	比 (%)	比の 90%CI
CL/F (L/h)	25	C (16)	50.91	32.56	44.68			
		A (18)	122.53	104.82	77.60	25 C/A	57.58	32.2, 102.8
	50	C (15)	30.38	23.73	20.34			
		A (17)	104.50	134.27	55.58	50 C/A	36.61†	18.0, 74.5
	100	C (10)	21.20	14.56	19.36			
		A (17)	57.25	64.13	33.21	100 C/A	58.29	28.9, 117.6
	150	A (13)	59.32	83.53	44.27			
C_{max} (ng/mL)	25	C (16)	56.19	32.85	41.27			
		A (18)	24.87	13.66	26.37	25 C/A	156.52	93.5, 261.9
	50	C (15)	227.93	170.58	182.45			
		A (17)	70.39	47.22	67.50	50 C/A	270.29†	137.9, 529.9
	100	C (10)	501.40	318.56	371.47			
		A (17)	233.12	133.84	217.89	100 C/A	170.49	89.3, 325.6
	150	A (13)	361.20	215.91	248.86			
T_{max} (h)	25	C (16)	4.39	2.45	4.65			
		A (18)	4.65	1.94	3.96	25 C/A	117.54	71.1, 194.4
	50	C (15)	3.34	1.45	4.68			
		A (17)	4.57	1.54	3.94	50 C/A	118.77	78.8, 178.9
	100	C (10)	4.99	3.43	4.22			
		A (17)	4.48	1.52	4.41	100 C/A	95.65	55.3, 165.6
	150	A (13)	4.35	2.53	4.02			
AUC_{0-12} (ng/mL·h)	25	C (16)	549.3	366.6	410.1			
		A (18)	229.9	137.2	236.1	25 C/A	173.67	97.3, 310.2
	50	C (15)	2236.4	1677.0	1801.6			
		A (17)	699.4	479.2	659.4	50 C/A	273.20†	134.2, 556.3
	100	C (10)	5211.3	3417.6	3785.9			
		A (17)	2401.8	1436.9	2207.0	100 C/A	171.54	85.0, 346.1
	150	A (13)	3787.36	2429.15	2483.52			

各用量で調整平均値及び対比較を次のモデルを用いて計算した：ln（値）=性別•年齢•タナー段階•体重。調整平均値は共分散分析で求めた最小二乗平均の真数変換（底 e）である。* C=児童；A=青少年；CI=信頼区間；
† $p \leq 0.05$

表 2.7.2-5. 欧米人児童患者にフルボキサミンマレイン酸塩錠を反復経口投与後の薬物動態パラメータの性差

パラメータ	用量 (mg)	群* (n)	平均値	標準偏差	調整平均値	対比較	比 (%)	比の 90% CI
CL/F	25	F (7)	23.75	10.08	23.11			
(L/h)		M (9)	72.03	27.65	61.37	25 F/M	37.65†	23.4, 60.6
	50	F (7)	15.02	13.57	13.28			
		M (8)	43.82	22.94	32.82	50 F/ M	40.45	18.8, 86.9
	100	F (3)	9.03	3.19	9.95			
		M (7)	26.41	14.45	22.17	100 F/M	44.86	22.5, 89.6
C_{max}	25	F (7)	85.96	25.89	78.65			
(ng/mL)		M (9)	33.04	11.94	32.23	25 F/M	244.05†	163.8, 363.5
	50	F (7)	357.54	165.01	275.90			
		M (8)	114.53	57.94	123.09	50 F/M	224.15	110.0, 456.6
	100	F (3)	859.67	284.91	721.60			
		M (7)	347.86	182.99	325.69	100 F/M	221.56	118.3, 414.8
AUC_{0-12}	25	F (7)	875.97	305.86	793.07			
(ng/mL·h)		M (9)	295.13	125.41	298.60	25 F/M	265.60†	165.0, 427.6
	50	F (7)	3529.89	1551.38	2760.51			
		M (8)	1104.68	651.67	1116.84	50 F/M	247.17	115.0, 531.2
	100	F (3)	8876.33	3273.95	7369.15			
		M (7)	3640.60	2086.24	3306.20	100 F/M	222.89	111.7, 444.9

用量及び年齢群の中で次のモデルを用いて調整平均値及び対比較を計算した：ln（値）= 性別•タナー段階•体重。調整平均値は共分散分析で求めた最小二乗平均の真数変換（底 e）である。

* M = 男子； F = 女子； † $p \leq 0.05$

表 2.7.2-6. 欧米人青少年患者にフルボキサミンマレイン酸塩錠を反復経口投与後の薬物動態パラメータの性差

パラメータ	用量 (mg)	群* (n)	平均値	標準偏差	調整平均値	対比較	比 (%)	比の 90% CI
CL/F	25	F (9)	144.66	130.10	79.95			
(L/h)		M (9)	100.39	72.93	90.08	25 F/M	88.76	52.9, 148.8
	50	F (8)	132.11	186.43	58.71			
		M (9)	79.96	64.84	74.73	50 F/M	78.56	40.7, 151.8
	100	F (8)	67.66	81.44	30.18			
		M (9)	47.99	47.07	40.11	100 F/M	75.25	37.3, 152.0
	150	F (7)	81.38	110.98	43.73			
		M (6)	33.59	22.14	43.32	150 F/M	100.95	36.8, 277.3
C_{max}	25	F (9)	22.41	14.60	25.36			
(ng/mL)		M (9)	27.33	13.03	22.98	25 F/M	110.37	68.1, 178.8
	50	F (8)	64.31	43.74	64.16			
		M (9)	75.79	52.12	50.90	50 F/M	126.06	66.0, 240.9
	100	F (8)	216.09	150.30	231.56			
		M (9)	248.27	124.54	186.16	100 F/M	124.39	64.4, 240.3
	150	F (7)	296.37	213.59	251.32			
		M (6)	436.83	210.70	265.03	150 F/M	94.83	38.7, 232.1
AUC_{0-12}	25	F (9)	202.47	137.85	229.21			
(ng/mL•h)		M (9)	257.32	138.93	203.47	25 F/M	112.65	67.2, 188.9
	50	F (8)	644.69	456.54	624.30			
		M (9)	748.01	520.85	490.39	50 F/M	127.31	65.9, 246.0
	100	F (8)	2250.04	1610.94	2428.76			
		M (9)	2536.64	1347.27	1827.76	100 F/M	132.88	65.8, 268.4
	150	F (7)	3169.31	2474.76	2514.31			
		M (6)	4508.42	2377.77	2537.97	150 F/M	99.07	36.1, 272.1

用量及び年齢群の中で調整平均値及び対比較を次のモデルを用いて計算した：ln（値）= 性別•タナー段階•体重。調整平均値は共分散分析で求めた最小二乗平均の真数変換（底 e）である。

* M = 男子； F = 女子

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

S114.11.02 試験では，児童（6～11 歳）及び青少年（12～17 歳）の欧米人男女強迫性障害又は他の精神疾患を有する患者におけるフルボキサミン反復投与時の定常状態に到達したと考えられる時点での薬物動態を検討した。25 mg から 100 mg の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く，C_{max} 及び AUC_{0-12} の調整平均値は 1.6～2.7 倍であった。児童及び青少年患者において，用量の増加に伴い CL/F は低下し，AUC_{0-12} 及び 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。男子児童患者と比較して女子児童患者の AUC_{0-12} 及び C_{max} の平均値は一貫して高かった（比［女 / 男］各々，2.2～2.7 及び 2.2～2.4）。青少年患者では顕著な性差は認められなかった。

S114.11.02 試験で得られた欧米人青少年強迫性障害又は他の精神疾患を有する患者におけるフルボキサミンの薬物動態を S114.11.01 試験で得られた欧米人健康成人における薬物動態と比較した。表 2.7.2-7 に示すように青少年患者と健康成人の薬物動態パラメータの調整平均値比（青少年 / 成人）には，統計学的に有意な差は認められず，比の 90%信頼区間は 100%が含まれた。青少年患者の CL/F の調整平均値は健康成人よりも約 50%高かった。このような差は他の薬物動態パラメータでは認められなかった。健康成人女性の C_{max} 及び AUC_{0-12} の平均値は，健康成人男性よりも高く，各々1.4 倍及び 1.3 倍であった。

表 2.7.2-7. 欧米人の青少年強迫性障害又は他の精神疾患患者及び健康成人にフルボキサミンマレイン酸塩錠を 150 mg 反復経口投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ	年齢群（n）	平均値	標準偏差	調整平均値	対比較	比（%）	比の 90% CI
CL/F (L/h)	青少年（13）	59.32	83.53	44.27			
	成人（16）	40.61	27.20	29.54	青少年/成人	149.8	96.3，233.1
C_{max} (ng/mL)	青少年（13）	361.20	215.91	248.86			
	成人（16）	373.50	228.45	356.48	青少年/成人	69.8	46.3，105.3
AUC_{0-12} (ng/mL·h)	青少年（13）	3787.36	2429.15	2483.52			
	成人（16）	3899.23	2404.75	3721.70	青少年/成人	66.7	42.9，103.8

調整平均値及び対比較を次のモデルを用いて計算した：ln（値）＝ 性別·タナー段階·体重。
調整平均値は共分散分析で求めた最小二乗平均の真数変換（底 e）である。

2.7.2.4 特別な試験

該当せず。

2.7.2.5 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.

2.7.2.6 付録

該当せず。

2.7.3 臨床的有効性

目次

2.7.3 臨床的有効性 1
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験 7
2.7.3.1.1.1 試験のデザイン 15
2.7.3.1.1.1.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験第 1 部 15
2.7.3.1.1.1.2 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料） 16
2.7.3.1.1.1.3 海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料） 19
2.7.3.1.1.1.4 国内長期投与試験：M13-970 試験第 2 部 21
2.7.3.1.1.1.5 海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料） 22
2.7.3.1.1.2 対象集団 23
2.7.3.1.1.3 評価項目 25
2.7.3.1.1.3.1 JCY-BOCS，CY-BOCS 27
2.7.3.1.1.3.2 CGI，PGI 28
2.7.3.1.1.3.3 NIMH-OC 28
2.7.3.1.2 有効性データの解析 29
2.7.3.1.2.1 解析対象集団 29
2.7.3.1.2.2 解析方法 31
2.7.3.1.2.2.1 JCY-BOCS，CY-BOCS 31
2.7.3.1.2.2.2 CGI-I 31
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 32
2.7.3.2.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験第 1 部 32
2.7.3.2.2 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料） 32
2.7.3.2.3 海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料） 33
2.7.3.2.4 国内長期投与試験：M13-970 試験第 2 部 34
2.7.3.2.5 海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料） 34
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 35
2.7.3.3.1 試験対象集団 35
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 35
2.7.3.3.1.2 人口統計学的およびその他の基準値の特性 39
2.7.3.3.1.2.1 人口統計学的特性 39
2.7.3.3.1.2.2 その他の基準値の特性 46
2.7.3.3.1.2.3 人口統計学的およびその他の基準値の比較 52

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 52
2.7.3.3.2.1 有効性の主要評価項目：JCY-BOCS，CY-BOCS（10 項目）総スコアの変化量 52
2.7.3.3.2.1.1 プラセボ比較試験 52
2.7.3.3.2.1.2 長期投与試験 59
2.7.3.3.2.2 有効性の副次評価項目 62
2.7.3.3.2.2.1 JCY-BOCS（10 項目）総スコアにおける投与開始前後の差が 25%以上減少した被験者を「改善」とした時の改善率 62
2.7.3.3.2.2.2 JCY-BOCS（10 項目）総スコアにおける投与開始前後の差が 35%以上減少した被験者を「改善」とした時の改善率 63
2.7.3.3.2.2.3 JCY-BOCS（10 項目）サブスコア 63
2.7.3.3.2.2.4 CGI-I 64
2.7.3.3.2.3 製造販売後特定使用成績調査（小児）の結果 73
2.7.3.3.2.3.1 対象及び患者の内訳 73
2.7.3.3.2.3.2 有効性 73
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 74
2.7.3.3.3.1 年齢 75
2.7.3.3.3.2 性別 75
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 75
2.7.3.4.1 推奨用法・用量 75
2.7.3.4.2 推奨用法・用量の設定 76
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 77
2.7.3.6 参考文献 79
2.7.3.7 付録 79

表一覧

表 2.7.3-1. 臨床的有効性及び安全性試験の要約（評価資料）（1/2） 9
表 2.7.3-2. 臨床的有効性及び安全性試験の要約（参考資料）（1/4） 11
表 2.7.3-3. RH.114.02.01 試験の増量方法の概要 21
表 2.7.3-4. RH.114.02.01 (E) 試験継続期の増量方法の概要 23
表 2.7.3-5. 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） 24
表 2.7.3-6. 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） 25
表 2.7.3-7. 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 26
表 2.7.3-8. JCY-BOCS の評価項目及びスコア 27
表 2.7.3-9. M13-970 試験第 1 部の目標被験者数設定に用いた試験成績 30

表 2.7.3-10. フルボキサミンの有効性を評価した試験の被験者の内訳 37
表 2.7.3-11. 被験者の人口統計学的特性：M13-970 試験第 1 部（FAS1） 39
表 2.7.3-12. 被験者の人口統計学的特性：S114.3.118 試験（FA） 41
表 2.7.3-13. 被験者の人口統計学的特性：RH.114.02.01 試験（全被験者） 42
表 2.7.3-14. 被験者の人口統計学的特性：M13-970 試験第 2 部（最終解析）（FAS2） 43
表 2.7.3-15. 被験者の人口統計学的特性：RH.114.02.01 (E) 試験（安全性解析対象集団） 45
表 2.7.3-16. 被験者のその他の基準値の特性：M13-970 試験第 1 部（FAS1） 46
表 2.7.3-17. 被験者のその他の基準値の特性：S114.3.118 試験（FA） 48
表 2.7.3-18. 被験者のその他の基準値の特性：強迫性障害（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団） 49
表 2.7.3-19. 被験者のその他の基準値の特性：精神医学的症候群及び病歴（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団） 50
表 2.7.3-20. 被験者のその他の基準値の特性：M13-970 試験第 2 部（最終解析）（FAS2） 51
表 2.7.3-21. 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） 53
表 2.7.3-22. 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の平均値：M13-970 試験第 1 部（FAS1） 53
表 2.7.3-23. 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（ANCOVA）：S114.3.118 試験（FA） 54
表 2.7.3-24. 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（ANCOVA）：S114.3.118 試験（FA） 55
表 2.7.3-25. 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） 56
表 2.7.3-26. CY-BOCS（10 項目）の総スコア（Visit-wise）：RH.114.02.01 試験（ITT 有効性解析対象集団） 57
表 2.7.3-27. 試験間の成績の比較：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（プラセボ比較試験） 58
表 2.7.3-28. JCY-BOCS（10 項目）総スコアの第 2 部ベースライン及びベースラインから各評価時への変化量：M13-970 試験第 2 部（最終解析）（FAS2） 59
表 2.7.3-29. RH.114.02.01 試験最終評価時をベースラインとした CY-BOCS（10 項目）総スコア（LOCF）：RH.114.02.01 (E) 試験（継続期）（有効性解析対象集団） 60

表 2.7.3-30. RH.114.02.01 試験最終評価時をベースラインとした CY-BOCS（10 項目）総スコア（Visit-wise）：RH.114.02.01 (E) 試験（継続期）（有効性解析対象集団） 61
表 2.7.3-31. JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの投与開始前後での改善率（25%以上）：M13-970 試験第 1 部（FAS1） 62
表 2.7.3-32. JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの投与開始前後での改善率（35%以上）：M13-970 試験第 1 部（FAS1） 63
表 2.7.3-33. 各評価時の CGI-I：M13-970 試験第 1 部（FAS1） 65
表 2.7.3-34. 各評価時の CGI-I：S114.3.118 試験（FA） 67
表 2.7.3-35. 各評価時の CGI-I（LOCF）：RH.114.02.01 試験（ITT 有効性解析対象集団） 69
表 2.7.3-36. 各評価時の CGI-I（Visit-wise）：RH.114.02.01 試験（ITT 有効性解析対象集団） 69
表 2.7.3-37. 各評価時の CGI-I：M13-970 試験第 2 部（最終解析）（FAS2） 71
表 2.7.3-38. 年齢別及び性別の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：M13-970 試験第 1 部（FAS1） 75
表 2.7.3-39. 試験間の成績の比較：人口統計学的特性及びベースラインでの JCY-BOCS（10 項目）総スコア（プラセボ比較試験） 80
表 2.7.3-40. 試験間の成績の比較：人口統計学的特性及びベースラインでの JCY-BOCS（10 項目）総スコア（長期投与試験） 82
表 2.7.3-41. JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの第 2 部ベースライン及びベースラインから各評価時への変化量（第 1 部での投与群別）：M13-970 試験第 2 部（最終解析）（FAS2） 84
表 2.7.3-42. RH.114.02.01 試験最終評価時をベースラインとした CY-BOCS（10 項目）総スコア（LOCF）：RH.114.02.01 (E) 試験 人道支援期（有効性解析対象集団） 85
表 2.7.3-43. RH.114.02.01 試験最終評価時をベースラインとした CY-BOCS（10 項目）総スコア（Visit-wise）：RH.114.02.01 (E) 試験 人道支援期（有効性解析対象集団） 87
表 2.7.3-44. ベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）の変化量：M13-970 試験第 1 部（FAS1） 89
表 2.7.3-45. ベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）の変化量：S114.3.118 試験（FA） 91
表 2.7.3-46. 各評価時の CGI-I（第 1 部での投与群別）：M13-970 試験第 2 部（最終解析）（FAS2） 92

図一覧

図 2.7.3-1. M13-970 試験第 1 部及び第 2 部の試験デザイン 16

図 2.7.3-2. S1 14.3.118 試験の試験デザイン 18
図 2.7.3-3. S1 14.3.118 試験の減量期の用量 19
図 2.7.3-4. RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験のデザイン 20

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）
BMI	体容量指数（Body Mass Index）
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）
CI	信頼区間（Confidence Interval）
CSR	治験総括報告書（Clinical Study Report）
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）
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）
ITT	Intent-to-Treat
JCY-BOCS	小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版（Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Japanese）
JSIGH-D	Structured Interview Guide for the Hamilton Depression 評価尺度日本語版
LOCF	Last Observation Carried Forward
OCD	強迫性障害（Obsessive Compulsive Disorder）
PGI	患者の全般的印象度（Parent/Patient Global Impression）
PP	治験実施計画書適合集団（Per Protocol subject sample）
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）
NIMH-OC	National Institute of Mental Health-Obsessive Compulsive
SAP	統計解析計画書（Statistical Analysis Plan）
SD	標準偏差（Standard Deviation）

2.7.3.1 背景及び概観

フルボキサミンマレイン酸塩（以下，フルボキサミン）は選択的セロトニン再取り込み阻害剤であり，成人のうつ病，強迫性障害並びに社会不安障害に対する適応で日本及び海外で承認され，その有効性及び安全性は既に十分確立されている。一方，小児の強迫性障害に対する適応は，約 90 ヵ国で承認されているものの，国内では承認されていない。

国内では，2006 年 8 月から 2009 年 4 月にかけて小児強迫性障害に対するプラセボ対照二重盲検比較試験（S114.3.118 試験）を製造販売後臨床試験として実施したが，被験者の組み入れが非常に困難であったため，目標被験者に達する前に 2009 年 4 月に試験を中止した。その後，2011 年 5 月，医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での議論を受け，フルボキサミンの小児強迫性障害に対する開発要請が出された。本開発要請を受け，アッヴィ合同会社及び Meiji Seika ファルマ株式会社は，医薬品医療機器総合機構からの見解並びに S114.3.118 試験の結果を踏まえ M13-970 試験を実施し，本申請に至った。

2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験

フルボキサミンの有効性及び安全性の評価に用いた臨床試験の要約を表 2.7.3-1（評価資料）及び表 2.7.3-2（参考資料）に示す［表 2.7.3-2 には，安全性の評価のみに用いた S114.3.117 試験（小児うつ病/うつ状態患者を対象としたプラセボ比較試験）の要約を含む］。

フルボキサミンの有効性は，評価資料（M13-970 試験第 1 部，M13-970 試験第 2 部）及び参考資料 3 試験［S114.3.118 試験，RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験］から評価した。いずれの試験も医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従い実施した。

上述の臨床試験に加え，フルボキサミンの小児に対する特定使用成績調査（資料番号 5.3.6-1）の有効性の結果も評価した。

評価資料

国内の小児強迫性障害患者を対象とした M13-970 試験第 1 部及び M13-970 試験第 2 部を評価資料としてフルボキサミンの有効性を評価した。M13-970 試験第 1 部は，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，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から最終評価時への変化量を比較した。M13-970 試験第 2 部は，第 1 部を完了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。

M13-970 試験第 2 部については，第 2 部に組み入れられた全被験者が 28 週投与を完了した時点での成績を中間報告として申請時に提出した。本改訂では，第 2 部終了時点（投与期間：52 週間）の成績を最終報告として提出する。

参考資料

国内試験である S114.3.118 試験，海外試験である RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験を参考資料としてフルボキサミンの有効性を評価した。S114.3.118 試験及び RH.114.02.01 試験は，小児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。

小児に対する特定使用成績調査

小児に対する特定使用成績調査は，2001 年 4 月より中央登録方式で明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）が実施した。本調査で得られた強迫性障害に対するフルボキサミンの有効性の結果を 2.7.3.3.2.3 項に示す。

表 2.7.3-1.　　臨床的有効性及び安全性試験の要約（評価資料）（1/2）

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 投与期間 （資料番号）	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録被験者 [a]/ 目標登録数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録/完了被験者数	性別： 男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	対象	主要評 価項目
M13-970 試験 第 1 部/ 34 施設/ 国内/ 14 週間 (5.3.5.1-1)	2013 年 8 月 14 日/ 登録終了/ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日/ 38 名/ 36 名	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	強制増量期及び変動用量期：25 mg/日から開始し Week 5 まで，最大 150 mg/日まで増量する。 維持用量期：Week 6 の投与量を維持する。 減量期：最長 4 週間で 75 mg～25 mg に減量する。 投与経路：経口	フルボキサミンの有効性及び安全性を評価する。	フルボキサミン群： 19 名/19 名 プラセボ群： 19 名/15 名	フルボキサミン群 [b]： 9 名/10 名 14.0 歳（8 ～ 18 歳） プラセボ群 [b]： 11 名/7 名 13.0 歳（8 ～ 17 歳）	小児強迫性障害患者	JCY-BOCS

JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版

a.　ランダム化された被験者数

b.　最大の解析対象集団（FAS1）のデータ

表 2.7.3-1.　　臨床的有効性及び安全性試験の要約（評価資料）（2/2）

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 投与期間 （資料番号）	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録被験者/ 目標登録数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	登録/完了被験者数	性別： 男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	対象	有効性の 評価項目
M13-970 試験 第 2 部/ 34 施設[a]/ 国内/ 56 週間 (5.3.5.2-1)[b] (5.3.5.2-2)[b]	2013 年 8 月 14 日[a]/ 登録終了/ 2016 年 7 月 1 日/ 34 名/ （目標登録数なし）	第 III 相，非盲検，多施設共同 （対照薬なし）	強制増量期及び変動用量期：25 mg/日から開始し，Week 8 まで至適用量まで増量する。Week 8 以降は，25 mg/日から 150 mg/日の範囲で適宜増減する。 減量期：減量し 4 週以内に投与を終了する。 投与経路：経口	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する。	34 名/21 名	18 名/16 名 13.5 歳（8 ～ 18 歳）	第 1 部を完了した患者	JCY-BOCS, CGI

JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，CGI = 臨床全般印象度

a.　第 1 部の施設数，開始日を示す。

b.　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

表 2.7.3-2.　　臨床的有効性及び安全性試験の要約（参考資料）（1/4）

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 投与期間 （資料番号）	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録被験者 [a]/ 目標登録数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録/完了被験者数	性別： 男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	対象	主要評 価項目
S114.3.118 試験/ 35 施設/ 国内/ 12 週間 (5.3.5.1-2/ref)	2006 年 8 月 23 日/ 試験中止/ 2009 年 4 月 17 日/ 20 名/ 130 名/	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	増量期及び変動用量期：25 mg/日から開始し Week 5 まで最大 150 mg/日まで増量する。 維持用量期：Week 6 の投与量を維持する。 減量期：減量し 2 週以内に投与を終了する。 投与経路：経口	フルボキサミンの有効性及び安全性を評価する。	フルボキサミン群： 9 名/8 名 プラセボ群： 11 名/7 名	フルボキサミン群 [b]： 4 名/5 名 13.0 歳（10 ～ 16 歳） プラセボ群 [b]： 6 名/5 名 12.0 歳（8 ～ 18 歳）	小児強迫性障害患者	JCY-BOCS

JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版

a.　ランダム化された被験者数

b.　最大の解析対象集団（FA）のデータ

表 2.7.3-2.　　臨床的有効性及び安全性試験の要約（参考資料）（2/4）

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 投与期間 （資料番号）	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録被験者 a/ 目標登録数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録/完了被験者数	性別： 男性/女性 年齢の平均値 （範囲）	対象	主要評 価項目
RH.114.02.01 試験/ 20 施設/ 海外/ 10 週間 (5.3.5.1-3/ref)	1991 年 7 月 23 日/ 終了/ 1994 年 8 月 17 日/ 120 名/ 100 名	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	増量期：25 mg/日から開始し，Day 22 まで最大 200 mg/日まで増量する。 維持用量期：Day 22 の投与量を維持する。 投与経路：経口	フルボキサミンの有効性及び安全性を評価する。	フルボキサミン群： 57 名/38 名 プラセボ群： 63 名/36 名	フルボキサミン群： 29 名/28 名 13.42 歳 （ 8.5 ～ 17.9 歳） プラセボ群： 35 名/28 名 12.72 歳 （ 8.6 ～ 17.9 歳）	小児強迫性障害患者	CY-BOCS

CY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

a.　ランダム化された被験者数

表 2.7.3-2.　　臨床的有効性及び安全性試験の要約（参考資料）（3/4）

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 投与期間 （資料番号）	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録被験者/ 目標登録数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	登録/完了被験者数	性別： 男性/女性 年齢の平均値 （範囲）	対象	主要評価項目
RH.114.02.01 (E) 試験/ 16 施設/ 海外/ 2 年間 (5.3.5.2-3/ref)	1991 年 10 月 8 日/ 終了/ 1995 年 7 月 28 日/ 99 名/ なし	第 III 相，非盲検，多施設共同 （対照薬なし）	継続期：25 mg/日から開始し Day 22 まで最大 200 mg/日まで増量する。Day 22 以降は投与量を維持する。 人道支援期：投与量は治験責任医師の判断に基づく。最大 200 mg/日とする。 投与経路：経口	継続期：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する。 人道支援期：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。	継続期： 99 名/54 名 人道支援期： 22 名/9 名	継続期： 52 名/47 名 13.14 歳 （8.5 ～ 17.9 歳） 人道支援期： 10 名/12 名 13.39 歳 （9.2 ～ 17.5 歳）	継続期： RH.114.02.01 試験を完了又は中止した患者 人道支援期：継続期を完了した患者	CY-BOCS

CY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

表 2.7.3-2.　　臨床的有効性及び安全性試験の要約（参考資料）（4/4）

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 投与期間 （資料番号）	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録被験者[a]/ 目標登録数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	対象	主要評 価項目
S114.3.117 試験/ 42 施設/ 国内/ 10 週 (5.3.5.4-1/ref)	2006 年 6 月 21 日/ 試験中止/ 2009 年 8 月 10 日/ 90 名/ 130 名	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	増量期及び変動用量期：25 mg/日から開始し Week 5 まで最大 150 mg/日まで増量する。 維持用量期：Week 6 の投与量を維持する。 減量期：減量し 2 週以内に投与を終了する。 投与経路：経口	フルボキサミンの有効性及び安全性を検討する。	フルボキサミン群：45 名/41 名 プラセボ群：45 名/42 名	フルボキサミン群[b]：20 名/24 名 15.0 歳（8 ～ 18 歳） プラセボ群[b]：21 名/24 名 14.0 歳（9 ～ 17 歳）	小児うつ病/うつ状態患者	JSIGH-D

JSIGH-D = Structured Interview Guide for the Hamilton Depression 評価尺度日本語版

a.　ランダム化された被験者数

b.　最大の解析対象集団のデータ

2.7.3.1.1.1　試験のデザイン

2.7.3.1.1.1.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験第 1 部

M13-970 試験第 1 部の要約を表 2.7.3-1 に示す。本試験は，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 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る。JCY-BOCS（10 項目）総スコアを主要評価項目としてフルボキサミンの有効性を評価した。

M13-970 試験第 1 部は，スクリーニング期，強制増量期，変動用量期，維持用量期及び減量期の 5 期から構成された。このうち強制増量期，変動用量期及び維持用量期の 3 期間を治療期と呼ぶ。M13-970 試験第 1 部及び第 2 部の試験デザインを図 2.7.3-1 に示す。スクリーニング期で適格性が確認された被験者をフルボキサミン投与歴の有無及び年齢を動的因子とした動的割付によりフルボキサミン群及びプラセボ群にランダムに割り付け，治験薬（フルボキサミンマレイン酸塩錠 25 mg 及びプラセボ錠）を投与した。治験薬の投与期間は最長 14 週間であった。

本試験では，投与量が 25 mg/日の場合は，1 日 1 回就寝前に経口投与した。投与量が 50 mg/日以上の場合は，1 日 2 回朝食後及び就寝前に経口投与した。ただし，投与量が等量に分割できない場合（75 mg/日又は 125 mg/日）は，就寝前を増量して投与した。各期の用量は以下の通りである。

治療期：

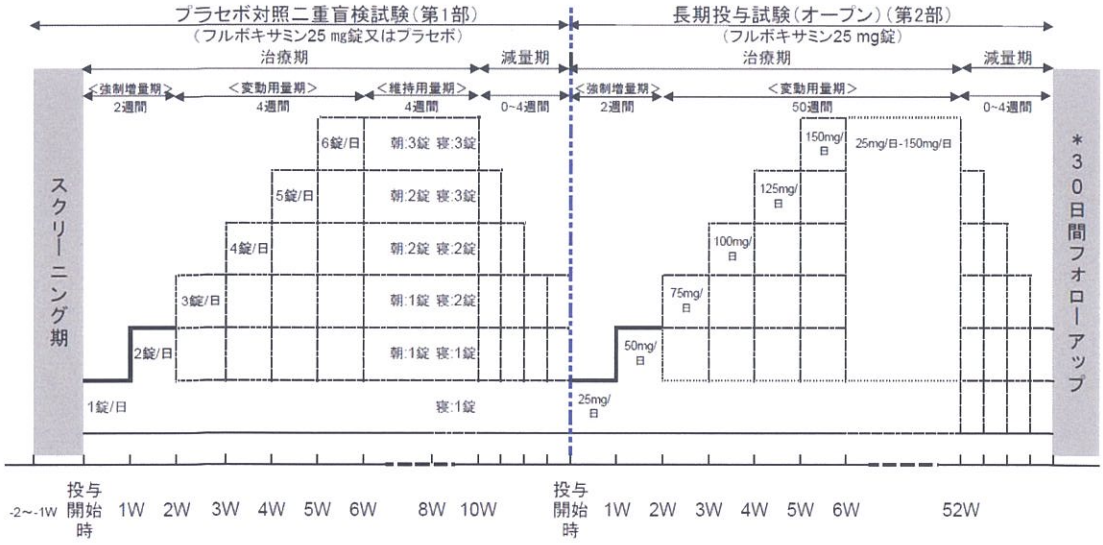
- 強制増量期
  - 投与開始時（第 1 部 Visit 2）は，1 日 1 回 25 mg（就寝前）を投与し，Week 1（第 1 部 Visit 3）は，1 日 50 mg（朝食後及び就寝前各 1 錠）を投与する。
- 変動用量期
  - Week 2（第 1 部 Visit 4）から Week 5（第 1 部 Visit 7）まで，各週の臨床全般印象度（CGI）評価で有効性が認められず，忍容性に問題のない場合は，原則 1 週間ごとに 25 mg/日を増量する。なお，やむを得ない事情で被験者が来院できない場合，最大 2 週間で 50 mg/日までの処方を可能とする（ただし Week 5 後の処方は，1 週間とする）。
  - 2 週間分の処方を行った場合，増量予定日に，親または保護者から被験者の安全性を確認する。
  - 有害事象発現などにより，投与量の減量が必要な場合は，25 mg/日の減量を 1 回のみ可能とする。なお，減量以降は治療期終了まで減量後の投与量を維持する。
- 維持用量期
  - Week 6（第 1 部 Visit 8）以降は，治療期終了まで Week 6（第 1 部 Visit 8）の投与量を維持する。1 日最高用量は 150 mg（朝食後及び就寝前各 3 錠）とする。

減量期：

・ 治療期終了又は中止にあたっては，最大 4 週間の減量期を設けるものとする。1 週間あたり最大 50 mg/日の減量とし，医師の判断のもと，4 週間以内に 75 mg～25 mg に減量したのち，第 2 部に移行する。中止する場合は，4 週間以内に 50 mg～25 mg に減量したのち，中止する。

試験期間中は向精神薬，セロトニン拮抗作用を有する薬剤，市販されているフルボキサミンと併用禁忌とされている薬剤，不眠やうつ状態の改善作用が知られているハーブサプリメント，他の治験薬を併用禁止とした。

図 2.7.3-1. 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

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

S114.3.118 試験の要約を表 2.7.3-2 に示す。本試験は，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る。JCY-BOCS（10 項目）総スコアを主要評価項目として，フルボキサミンの有効性を評価した。

本試験は，スクリーニング期，増量期，変動用量期，維持用量期及び減量期の 5 期から構成された。このうち増量期，変動用量期及び維持用量の 3 期間を治療期と呼ぶ。スクリーニング期で適格性が確認された被験者をフルボキサミン群及びプラセボ群にランダムに割り付け，治

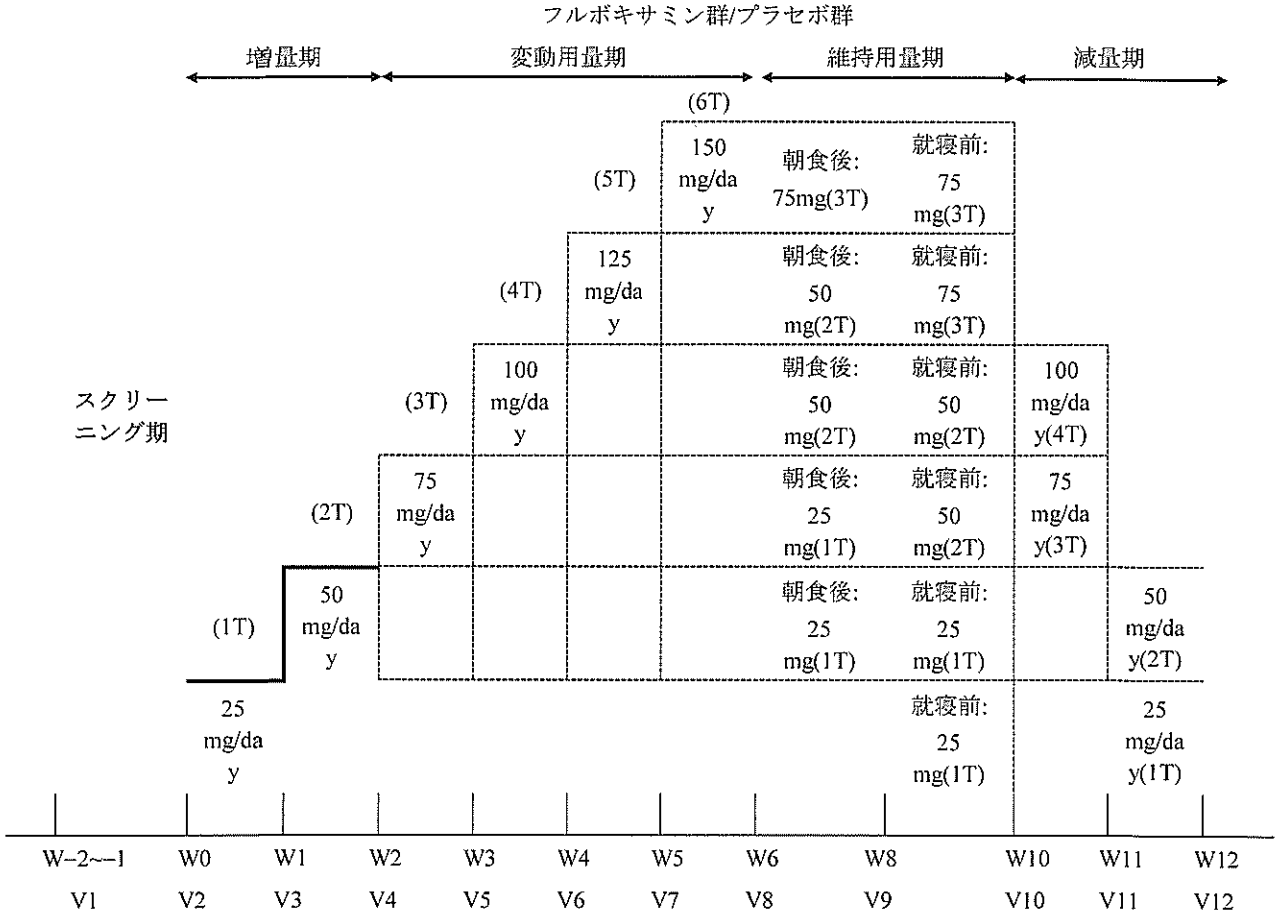
験薬（フルボキサミンマレイン酸塩錠 25 mg 及びプラセボ錠）を投与した（本試験の試験デザインを図 2.7.3-2 に示す）。治験薬の投与期間は最長 12 週間であった。

本試験では，投与量が 25 mg/日の場合は，1 日 1 回就寝前に経口投与した。投与量が 50 mg/日以上の場合は，1 日 2 回朝食後及び就寝前に経口投与した。ただし，投与量が等量に分割できない場合（75 mg/日又は 125 mg/日）は，就寝前を増量（25 mg）して投与した。各期の用法・用量は以下の通りである。

- 治療期（増量期，変動用量期及び維持用量期）
  - 投与開始時は，1 日 1 回 25 mg（就寝前）を投与する。
  - Week 1（Visit 3）から Week 5（Visit 7）までは，原則 1 週間ごとに 25 mg/日を増量する。Week 5（Visit 7）で最大 150 mg に達する。
  - Week 6（Visit 8）以降 Week 10（Visit 10）まで，Week 6（Visit 8）の投与量を維持する。1 日最高用量は 150 mg（朝食後及び就寝前各 3 錠）とする。
  - 有害事象発現などにより，投与量の減量が必要な場合は，25 mg/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。
  - 増量は，CGI 評価で有効性が認められず，忍容性に問題のない場合に実施する。
- 減量期
  - 治療期終了又は中止にあたっては，最大 2 週間の減量期を設けるものとする。Week 10（Visit 10）の投与量に応じて，図 2.7.3-3 に示す用量で減量する。

試験期間中は向精神薬，セロトニン拮抗作用を有する薬剤，市販されているフルボキサミンと併用禁忌とされている薬剤，他の治験薬を併用禁止とした。

図 2.7.3-2.　　S114.3.118 試験の試験デザイン

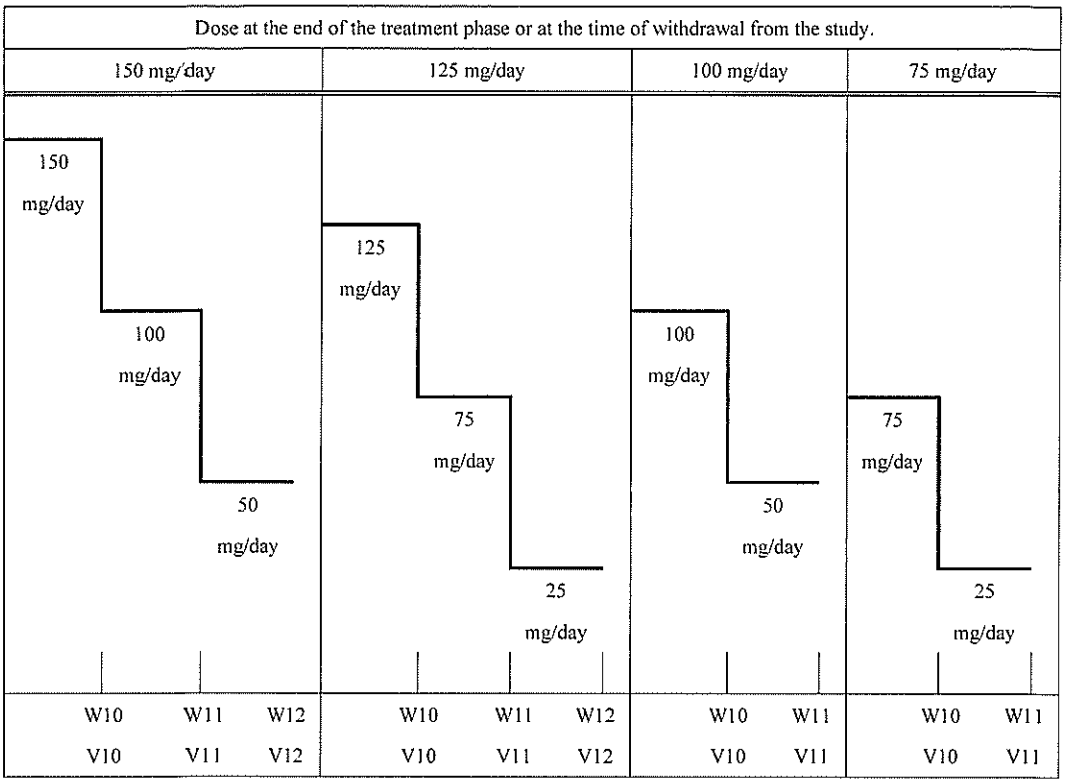


V＝ Visit, W＝ Week, T＝錠

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 I

図 2.7.3-3.　　S114.3.118 試験の減量期の用量



V = Visit,　W = Week
相互参照：S114.3.118 試験 CSR Figure 2

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

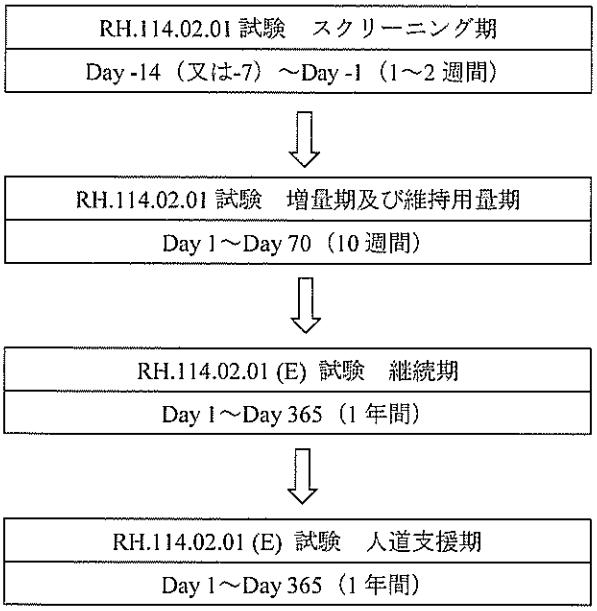
RH.114.02.01 試験の要約を表 2.7.3-2 に示す。本試験は，海外の小児強迫性障害患者を対象とし，プラセボを対照としてフルボキサミンの有効性及び安全性を評価した第 III 相，ランダム化，二重盲検，並行群間比較，多施設共同試験である。小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale（CY-BOCS）（10 項目）総スコアを主要評価項目として，フルボキサミンの有効性を評価した。また，本試験に参加した被験者は長期投与試験である RH.114.02.01 (E) 試験に移行することとした（RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験のデザインを図 2.7.3-4 に示す）。

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 期で構成された。スクリーニング期は最長 14 日間で，向精神薬の wash out のためプラセボを投与した。スクリーニング期で適格性が確認された被験者をフルボキサミン群及びプラセボ群に

ランダムに割り付け，治験薬（フルボキサミンマレイン酸塩カプセル 25 mg 及びプラセボ）を投与した。

本試験では，Day 1 から Day 7 は 1 日 1 回就寝前に経口投与し，それ以降の期間は 1 日 2 回朝及び就寝前に経口投与した。投与量が等量に分割できない場合は，就寝前を増量して投与した。増量期では 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。ただし，Day 4 以降は，50 mg/日を下回らないこととした。維持用量期では投与量を維持することとした。ただし，忍容できない有害事象が発現した場合は用量を調節した（本試験の増量方法を表 2.7.3-3 に示す）。

図 2.7.3-4.　　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

表 2.7.3-3.　　RH.114.02.01 試験の増量方法の概要

day	朝　投与量 mg（カプセル数）		就寝前　投与量 mg（カプセル数）	
	フルボキサミン	プラセボ	フルボキサミン	プラセボ
1,2,3	-	-	25 (1)	0 (1)
4,5,6,7	-	-	50 (2)	0 (2)
8,9,10	25 (1)	0 (1)	50 (2)	0 (2)
11,12,13,14	50 (2)	0 (2)	50 (2)	0 (2)
15,16,17	50 (2)	0 (2)	75 (3)	0 (3)
18,19,20,21	75 (3)	0 (3)	75 (3)	0 (3)
22 ～ 70	100 (4)	0 (4)	100 (4)	0 (4)

相互参照：RH.114.02.01 試験 CSR Table 5

試験期間中は，Solvay 社が許可した睡眠のために処方された薬剤（chloral hydrate，sedating antihistamine），胃腸障害の治療薬（laxatives，antacids）及び頭痛薬（acetaminophen）を除き，薬剤の併用を禁止した。

2.7.3.1.1.1.4 国内長期投与試験：M13-970 試験第 2 部

M13-970 試験第 2 部の要約を表 2.7.3-1 に示す。本試験は，M13-970 試験第 1 部を完了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る。JCY-BOCS（10 項目）総スコア及び CGI-I を用い，フルボキサミンの有効性を評価した。

本試験は強制増量期，変動用量期及び減量期の 3 期から構成された。このうち強制増量期及び変動用量期をあわせて治療期と呼ぶ。治験薬はフルボキサミンマレイン酸塩錠 25 mg を用いた（M13-970 試験第 1 部及び第 2 部の試験デザインを図 2.7.3-1 に示す）。本試験では，投与量が 25 mg /日の場合は 1 日 1 回就寝前に経口投与した。投与量が 50 mg /日以上の場合は，1 日 2 回朝食後及び就寝前に経口投与した。ただし，投与量が等量に分割できない場合（75 mg /日又は 125 mg /日）は，就寝前を増量（25 mg）して投与した。各期の用量は以下の通りである。

- 治療期（強制増量期及び変動用量期）
  - 投与開始時（第 2 部 Visit 1）は，1 日 1 回 25 mg（就寝前）を投与し，Week 1（第 2 部 Visit 2）は，1 日 50 mg（朝食後及び就寝前各 25 mg）を投与する。
  - 忍容性に問題がなければ，原則として，Week 8（第 2 部 Visit 8）までに至適用量まで増量する。1 回に増量・減量できる範囲は，25 mg/日とする。原則 1 週間ご

とに 25 mg/日を増量する。なお，やむを得ない事情で被験者が来院できない場合，最大 2 週間で 50 mg/日までの処方を可能とする。
- 2 週間分の処方を行った場合，増量予定日に，親または保護者から被験者の安全性を確認する。
- Week 8（第 2 部 Visit 8）以降は，被験者の症状に応じて有効性と忍容性から，25 mg/日から 150 mg/日の範囲で適宜増減する。なお，1 回に増量・減量できる範囲は，25 mg /日とする。

- 減量期
  - 治療期終了又は中止にあたっては，最大 4 週間の減量期を設けるものとする。1 週間あたり最大 50 mg/日の減量とし，医師の判断のもと，4 週間以内に投与を終了又は中止する。

試験期間中は向精神薬，セロトニン拮抗作用を有する薬剤，市販されているフルボキサミンと併用禁忌とされている薬剤，不眠やうつ状態の改善作用が知られているハーブサプリメント，他の治験薬を併用禁止とした。

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

RH.114.02.01 (E) 試験の要約を表 2.7.3-2 に示す。本試験は，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る。CY-BOCS（10 項目）総スコアを主要評価項目として，フルボキサミンの有効性を評価した。本試験は継続期及び人道支援期から構成され，このうち人道支援期は，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［RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験のデザインを図 2.7.3-4 に示す］。

治験薬はフルボキサミンマレイン酸塩カプセル 25 mg 又は錠 25 mg を用いた（19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬をカプセルから錠剤に切り替えた）。本試験では，Day 1 から Day 7 は 1 日 1 回就寝前に経口投与し，それ以降の期間は 1 日 2 回朝及び就寝前に経口投与した。投与量が等量に分割できない場合は，就寝前を増量して投与した。継続期では，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。ただし，Day 4 以降は，50 mg/日を下回らないこととした。Day 22 以降は投与量を維持することとした。継続期の治験薬投与期間は 1 年であった（継続期の増量方法の概要を表 2.7.3-4 に示す）。

人道支援期の投与量は，有効性及び忍容性に基づき治験責任医師が判断した。最大投与量は 200 mg/日とした。治験薬投与期間は 1 年であった。

試験期間中は，Solvay 社が許可した胃腸障害の治療薬（laxatives，antacids）及び頭痛薬（acetaminophen）を除き，薬剤の併用を禁止した。

表 2.7.3-4.　　RH.114.02.01 (E) 試験継続期の増量方法の概要

day	朝　投与量		就寝前　投与量	
	mg	カプセル又は錠数	mg	カプセル又は錠数
1,2,3	-	-	25	1
4,5,6,7	-	-	50	2
8,9,10	25	1	50	2
11,12,13,14	50	2	50	2
15,16,17	50	2	75	3
18,19,20,21	75	3	75	3
22 ～ 365	100	4	100	4

相互参照：RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 3

2.7.3.1.1.2　対象集団

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（WHO）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]。なお，最新の DSM は 2013 年 5 月に発行された DSM-5 であり，DSM-IV-TR から強迫性障害の診断基準に若干の変更があった。また，強迫性障害の分類にも変更が生じ，DSM-IV-TR では強迫性障害は不安障害（anxiety disorders）に分類されていたが，DSM-5 では新たに「強迫症及び関連症群/強迫性障害及び関連障害群」（Obsessive-compulsive and related disorders）が設定され，強迫性障害はここに分類された[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を表 2.7.3-5 及び表 2.7.3-6 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。

表 2.7.3-5. 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	S114.3.118 試験	RH.114.02.01 試験
国内プラセボ 比較試験	国内プラセボ 比較試験	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 尺度のスコアが 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 歳 ～ 18 歳[a]	● 年齢：8 歳 ～ 18 歳	● 年齢：8 歳 ～ 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 =精神疾患の診断と統計マニュアル，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 2.7.3-6.　　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

2.7.3.1.1.3　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 2.7.3-7 に示す。国内試験（M13-970 試験第 1 部及び第 2 部，S114.3.118 試験）では JCY-BOCS の変化量，海外試験［RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験］では CY-BOCS の変化量を評価した。また，全ての国内試験及び海外試験で臨床全般印象度-改善度（CGI-I）を評価した。海外試験では臨床全般印象度-重症度（CGI-S），患者の全般的印象度（PGI）及び NIMH-OC 尺度の評価も実施した。

プラセボ比較試験の主要評価項目は，M13-970 試験第 1 部では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，S114.3.118 試験では 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），RH.114.02.01 試験では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であった。

表 2.7.3-7.　　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

	M13-970 試験 第 1 部	S114.3.118 試験	RH.114.02.01 試験	M13-970 試験 第 2 部	RH.114.02.01 (E) 試験
	国内 プラセボ 比較試験	国内 プラセボ 比較試験	海外 プラセボ 比較試験	国内 長期投 与試験	海外 長期投 与試験
JCY-BOCS，CY-BOCS（10 項目）[a]					
総スコアの変化量	X[b]	X	X[b]	X	X[b]
総スコアの投与開始前後の差が 25%以上減少した被験者を「改善」とした時の改善率	X				
総スコアの投与開始前後の差が 35%以上減少した被験者を「改善」とした時の改善率	X				
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）		X[b]			
サブスコア	X	X			
CGI					
CGI-I	X	X	X	X	(X)[c]
CGI-S			X		X
PGI			X		(X)[c]
NIMH-OC 尺度			X		X

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

a. 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 を評価した。

b. 主要評価項目

c. 試験で評価したが，データを解析しなかった。

注：海外試験［RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験］では小児うつ病評価尺度（CDRS-R）を評価したが，ベースライン及び試験中のうつ病の併発の有無の評価に用い，有効性評価には用いなかった。

相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR 9.5.3 項，S114.3.118 試験 CSR 5.5.3 項，RH.114.02.01 試験 CSR 4.6 項，6.3.3 項，M13-970 試験第 2 部（最終解析）CSR 9.5.3 項，RH.114.02.01 (E) 試験 CSR 5.5 項，5.8 項，7.3 項

2.7.3.1.1.3.1 JCY-BOCS, CY-BOCS

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る[3]。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，各評価時期の強迫性障害の重症度を評価した。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 2.7.3-8 に示す。

表 2.7.3-8. JCY-BOCS の評価項目及びスコア

[redacted]

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

2.7.3.1.1.3.2 CGI, PGI

CGI

CGI は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 [4]，フルボキサミンの有効性の評価では，CGI 改善度（CGI-I）及び CGI 重症度（CGI-S）を評価した。国内試験では，CGI-I は治験責任（分担）医師が 7 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）。海外試験では，国内試験と同じ 7 段階に「0=未評価（Not assessed）」を加えた 8 段階のスコアで判定した。CGI-I スコアの評価基準は以下の通りである。

- CGI-I スコア：0=未評価（Not assessed），1=非常に良くなった（Very much improved），2=良くなった（Much improved），3=やや良くなった（Minimally improved），4=変化なし（No change），5=やや悪くなった（Minimally worse），6=悪くなった（Worse），7=非常に悪くなった（Very much worse）

CGI-S は治験責任医師が 8 段階のスコアで判定した［スコア 0 は未評価（Not assessed）で，他のスコアは低いほど良好な状態を示す］。CGI-S スコアの評価基準は以下の通りである。

- CGI-S スコア：0=Not assessed, 1=normal, not at all ill; 2=borderline ill; 3=mildly ill; 4=moderately ill; 5=markedly ill; 6=severely ill; 7=among the most extremely ill patients.

PGI

PGI は，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る。フルボキサミンの有効性を評価した試験のうち海外試験で PGI の改善度を評価した。被験者又は被験者の親［又は主要な介護者（primary caregiver）］が 8 段階でスコアを判定し治験責任医師に報告した［スコア 0 は未評価（Not assessed）で，他のスコアは低いほど改善を示し，スコアが高いほど悪化を示す］。以下に PGI の評価基準を示す。

- 0=Not assessed, 1=Very much improved, 2=Much improved, 3=Minimally improved, 4=No change, 5=Minimally worse, 6=Much Worse, 7=Very much worse

2.7.3.1.1.3.3 NIMH-OC

NIMH-OC 尺度は，強迫症状の評価を目的とした評価尺度である [3]。フルボキサミンの有効性を評価した試験のうち海外試験で NIMH-OC 尺度を評価した。治験責任医師は 15 段階でスコアを判定した（スコアが低いほど良好な状態を示す）。以下に NIMH-OC の評価基準を示す。

- 1～3：＜正常範囲程度，軽症＞患者は症状に抵抗するのにほとんど時間を費やさない。症状は日常生活にほとんど影響しない。

- 4～6：＜潜在的な強迫観念・強迫行為がある＞患者及び観察者が気づく程度の軽度の症状があり，それが患者の生活をわずかに障害している。患者はその症状に最小限の時間抵抗する。
- 7～9：＜臨床的に強迫観念・強迫行為がある＞患者の生活で明らかに障害を起こすほどの症状がある。患者は抵抗するのに意識的に多くの時間を費やす。患者は日常生活に援助（介護）を必要としている。
- 10～12：＜重篤な強迫観念・強迫行為がある＞患者を活動不能にするほどの症状があり，患者は症状に抵抗するために全部の時間を費やすかもしれない。患者は日常生活に多くの援助（介護）を必要としている。
- 13～15：＜きわめて重篤な強迫観念・強迫行為がある＞患者を完全に活動不能にする症状があり，食事や睡眠などで監視人が必要である。患者はわずかな判断や最小限の行為を行うにもスタッフの援助を必要とする。

2.7.3.1.2　有効性データの解析

M13-970 試験第 1 部及び第 2 部，S114.3.118 試験では統計解析計画書（SAP）を作成し，SAP で規定した解析手法を用いて有効性の解析を実施した。各試験の SAP は，各試験の CSR に添付した［M13-970 試験第 1 部 CSR Appendix 16.1 9 項，M13-970 試験第 2 部（最終解析）CSR Appendix 16.1 9 項，S114.3.118 試験 CSR Appendix 12.1.9 項］。RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験ではそれぞれの CSR の解析方法の項で説明した手法で有効性の解析を実施した［RH.114.02.01 試験 6 項及び RH.114.02.01 (E) 試験 5.7 項］。

2.7.3.1.2.1　解析対象集団

有効性の解析対象集団

M13-970 試験第 1 部では，最大の解析対象集団（FAS1）及び治験実施計画書適合集団（PPS1）を以下のように定義し，FAS1 を主な有効性解析対象集団とした。

- FAS1：1 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：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

M13-970 試験第 2 部では，最大の解析対象集団（FAS2）及び治験実施計画書適合集団（PPS2）を以下のように定義し，FAS2 を主な有効性解析対象集団とした。

- FAS2：1 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：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 試験では，最大の解析対象集団（FA）を以下のように定義し，FA を主な有効性解析対象集団とした。なお，FA に加え治験実施計画書適合集団（PP）を定義し，PP での解析も

計画していたが，盲検下データレビューの結果，試験中止のため有効性の解析は FA のみで実施することとした。

- FA： 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，治験薬投与開始後に 1 回以上の安全性評価を実施した被験者（安全性解析対象集団）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 回以上の有効性評価を実施した被験者の集団

RH.114.02.01 試験では，何らかの有効性評価が行われた被験者の集団を Intent-to-Treat（ITT）有効性解析対象集団とした。

RH.114.02.01 (E) 試験では，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。

<u>被験者数の設定根拠</u>

プラセボ比較試験では以下に根拠に基づき目標被験者数を設定した。

- M13-970 試験第 1 部
  - 被験者数は，強迫性障害患者における国内でのプラセボ対照試験である S114.3.118 試験及び成人の後期第 II 相臨床試験[5]に基づいて算出した。表 2.7.3-9 に示したように，それぞれの JCY-BOCS のベースラインからの変化量のプラセボ群との差及び標準偏差（SD）は小児試験で–9.4，6.77，成人試験で–4.7，6.59 であり，小児及び成人試験を併合した SD は 6.63 であった。上述の結果より，JCY-BOCS のベースラインからの変化量のプラセボ群との差の点推定値（–9.4，–4.7）の結果から–6.5 と仮定し，また併合した SD から 6.70 と仮定して，有意水準を 5%（両側），検出力を 80%と設定したとき，有効性評価対象被験者数は，1 群 18 名（合計 36 名）となる。

表 2.7.3-9.　　M13-970 試験第 1 部の目標被験者数設定に用いた試験成績

	群	被験者数	変化量±SD	差の変化量±SD	*P* 値
小児	フルボキサミン群	9	12.0±7.8	9.4±6.77	0.005
（S114.3.118 試験）	プラセボ群	11	2.6±5.8		
成人	フルボキサミン群	33	6.6±5.80	4.7±6.59	0.0238
（後期 P2 試験）	プラセボ群	33	1.9±7.30		

SD = 標準偏差
相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR <u>9.7.2 項</u>

- S114.3.118 試験

- フルボキサミン群及びプラセボ群における治療前後の JCY-CBOCS 総スコアが25%以上減少した症例を「改善例」とし，その改善率を推定した結果，それぞれ51.5%及び 26.5%であり，約 20%程度の差が推定された。本試験も同様な結果が得られると仮定した場合，α=0.05（両側），1 群 65 例（計 130 例）で検出力は86.8%となった。
- 本試験は中止されたため，ランダム化された被験者は 20 名であった。

- RH.114.02.01 試験
  - 被験者数を 100 名，CY-BOCS 総スコアの群間差を 3.5 と仮定した場合，CY-BOCS 総スコアの平均値の群間差の検出力は 88.98%である［有意水準 5%（両側）］。

2.7.3.1.2.2 解析方法

本項では，2.7.3.3.2 項で示す有効性データの解析方法を示す。

2.7.3.1.2.2.1 JCY-BOCS，CY-BOCS

M13-970 試験第 1 部では，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の平均値を主要評価項目として，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（ANCOVA）で，フルボキサミン群とプラセボ群を比較した。検定の有意水準は両側 5%とした。最終評価時は，last observation carried forward（以下 LOCF）を適応し，治療期に得られた最後の非欠測値とした。

S114.3.118 試験では，JCY-BOCS（10 項目）の総スコアのベースラインから各評価時及び最終評価時への変化量について，共分散分析（ANCOVA）を用いフルボキサミン群及びプラセボ群を比較した（有意水準は 5%）。最終評価時は，LOCF を適応し，治療期に得られた最後の非欠測値とした。

RH.114.02.01 試験では，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について，フルボキサミン群及びプラセボ群を比較した。検定には分散分析（ANOVA）を用いた。$P \leqq 0.05$ 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。また，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。

RH.114.02.01 (E) 試験では，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について対応のある t 検定を用いて検定を施した（有意水準は両側 5%）。また，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。

2.7.3.1.2.2.2 CGI-I

M13-970 試験第 1 部では各評価時の CGI-I の結果を以下の様に分類した。

- 「かなり良くなった」：非常に良くなった，良くなった
- 「あまり良くならなかった」：やや良くなった，変化なし，やや悪くなった，悪くなった，非常に悪くなった

上記の 2 分類の被験者数についてオッズ比を算出し，χ^2 検定を用いフルボキサミン群及びプラセボ群を比較した（有意水準は 5%）。

S114.3.118 試験でも各評価時の CGI-I の結果を上記と同様に分類し，χ^2 検定を用いフルボキサミン群及びプラセボ群を比較した（有意水準は 5%）。

RH.114.02.01 試験では，CGI-I について，フルボキサミン群及びプラセボ群を比較した。検定には分散分析（ANOVA）を用いた。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（有意水準は 5%）。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

フルボキサミンの有効性の評価を行った試験の結果を要約する。

2.7.3.2.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験第 1 部

日本人の小児強迫性障害患者 38 名をフルボキサミン群（19 名）及びプラセボ群（19 名）にランダムに割り付け，治験薬を投与した。治験薬の投与中止は，プラセボ群の 4 名（21.1%）に認められた。治験薬の投与を受けた全被験者 38 名のうち，有害事象により投与 2 日目に治験薬の投与を中止した 1 名を除く 37 名（フルボキサミン群 19 名，プラセボ群 18 名）を FAS1 とした。

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（$P = 0.044$）。

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。

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

130 名を目標としていたが，被験者の組み入れが困難であったことから試験を中止した。組み入れた被験者は 20 名であった。

日本人の小児強迫性障害患者をフルボキサミン群（9 名）及びプラセボ群（11 名）にランダムに割り付け，治験薬を投与した。治験薬の投与中止は，フルボキサミン群 1 名，プラセボ群の 4 名に認められた。治験薬の投与を受けた全員を FA とした。

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）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（$P = 0.022$）。

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（$P = 0.005$）。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 77.8%，プラセボ群が 18.2%であり，投与群間に統計学的に有意な差が認められた（$P = 0.022$）。

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

小児強迫性障害患者 120 名をフルボキサミン群（57 名）及びプラセボ群（63 名）にランダムに割り付け，治験薬を投与した。治験薬の投与中止は，フルボキサミン群の 19 名，プラセボ群の 27 名に認められた。1 回以上の治験薬の投与を受けた全員を ITT 有効性解析対象集団とした。

各評価時の CY-BOCS（10 項目）総スコアを主要評価項目とした。LOCF で補完した解析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，及び Week 10 に，投与群間で統計学的に有意な差が認められ（各評価時の P 値は 0.033 以下），Week 8 では差がある傾向が認められた（$P = 0.090$）。Visit-wise の解析では，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）。Week 6 以降は，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

副次評価項目である NIMH-OC 総スコアの平均値の LOCF での解析では，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）。Visit-wise の解析でも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，Week 1 から Week 6 に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 0.040 以下）。CGI-I スコアの平均値の LOCF での解析では，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）。Visit-wise での解析でも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，Week 1 から Week 6 に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 0.008 以下）。CGI-S スコアの平均値の LOCF での解析でも CGI-I と類似した結果が得られた。すなわち，ベースラインを除く各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 0.031 以下）。Visit-wise での解析でもベースラインを除く各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，Week 1 から Week 6 に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 0.021 以下）。PGI（親による評価）スコアの平均値の LOCF での解析では 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 0.014 以下）。Visit-wise での解析でも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，Week 1 から Week 8 に，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 0.011 以下）。PGI（被験者による評価）スコアの平均値の LOCF での解析では，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 0.025 以下）。Visit-wise での解析でも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，Week 1 から Week 6 に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 0.005 以下）。

2.7.3.2.4　国内長期投与試験：M13-970 試験第 2 部

M13-970 試験第 1 部を完了した小児強迫性障害患者 34 名（第 1 部でフルボキサミン群であった 19 名及びプラセボ群であった 15 名）にフルボキサミンを投与した。28 週中間解析時点で，治験薬の投与中止は 7 名（第 1 部でフルボキサミン群であった 5 名及びプラセボ群であった 2 名）に認められた。28 週中間解析の後，更に 6 名（第 1 部でフルボキサミン群であった 2 名及びプラセボ群であった 4 名）が治験薬の投与を中止し，第 2 部全体で治験薬の投与中止は 13 名（第 1 部でフルボキサミン群であった 7 名及びプラセボ群であった 6 名）に認められた。全被験者（34 名）を FAS2 とした。

JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの第 2 部のベースライン（第 2 部 Visit 1）の平均値は 17.3 であった。同スコアのベースラインから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。第 1 部でフルボキサミン群であった被験者の同スコアのベースラインの平均値は 14.8 で，同スコアのベースラインから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の同スコアのベースラインの平均値は 20.4 で，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。

CGI-I が「かなり良くなった」に分類された被験者の割合は，Week 1 は 15.6%であったが，Week 28 で 61.5%，Week 52 で 48.0%，最終評価時（LOCF）で 44.1%に増加した。

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

継続期では小児強迫性障害患者 99 名を登録し，治験薬の投与中止は 45 名に認められた。治験薬の投与を受けなかった 1 名を除いた 98 名を有効性の解析対象とした。人道支援期では 22 名を登録し，治験薬の投与中止は 13 名に認められた。20 名を有効性の解析対象とした。

主要評価項目である CY-BOCS（10 項目）総スコアの平均値（LOCF）は，継続期のベースラインが 19.4 であり，最終評価時には 13.9 に減少した（$P < 0.001$）。また，Week 2 以降の各評価時で，ベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた（各評価時の P 値は 0.003 以下）。人道支援期では，ベースラインが 19.8 であり，最終評価時には 9.8 に減少した。

副次評価項目であるNIMH-OC総スコアの平均値の継続期のLOCFでの解析では，ベースラインは7.8で，最終評価時には5.8に減少した。また，Week 2以降の各評価時でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた（各評価時の P 値は0.004以下）。Visit-wiseでの解析でもWeek 2以降の各評価時でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた（各評価時の P 値は0.001以下）。人道支援期のLOCFでの解析では，ベースラインは7.9で，最終評価時には4.1に減少した。また，Week 4以降の各評価時でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた（各評価時の P 値は0.000）。Visit-wiseでの解析でもWeek 4及びWeek 8以降の各評価時でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた（各評価時の P 値は0.045以下）。

継続期のCGI-Sスコアの平均値のLOCFでの解析では，ベースラインが4.1で，最終評価時に3.2に減少した。また，Week 2以降の各評価時でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた（各評価時の P 値は0.011以下）。Visit-wiseでの解析でもWeek 2以降の各評価時でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた（各評価時の P 値は0.007以下）。人道支援期のLOCFでの解析では，ベースラインが4.1で，最終評価時に2.5に減少した。また，Week 4以降の各評価時でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた（各評価時の P 値は0.000）。Visit-wiseでの解析でもWeek 4及びWeek 8以降の各評価時でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた（各評価時の P 値は0.040以下）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

フルボキサミンの有効性を評価した試験の被験者の内訳を表2.7.3-10に示す。

M13-970試験第1部では，適格性が確認された小児強迫性障害患者38名をフルボキサミン群（19名）及びプラセボ群（19名）にランダムに割り付け治験薬を投与した。治験薬の投与中止は，フルボキサミン群では認められず，プラセボ群の4名に認められた。37名（フルボキサミン群19名，プラセボ群18名）をFAS1とした。プラセボ群の1名は，有害事象により投与2日目に治験薬の投与を中止したためFAS1から除外した。PPS1にはFAS1の全被験者を採用した。

S114.3.118試験では，適格性が確認された小児強迫性障害患者20名をフルボキサミン群（9名）及びプラセボ群（11名）にランダムに割り付け治験薬を投与した。治験薬の投与中止は，フルボキサミン群の1名，プラセボ群の4名に認められた。1回以上の治験薬の投与を受けた20名（フルボキサミン群9名，プラセボ群11名）全員をFAとした。FAのうち17名（フルボキサミン群8名，プラセボ群9名）をPPとした。

RH.114.02.01試験では，適格性が確認された小児強迫性障害患者120名をフルボキサミン群（57名）及びプラセボ群（63名）にランダムに割り付け治験薬を投与した。治験薬の投与中止は，フルボキサミン群の19名，プラセボ群の27名に認められた。1回以上の治験薬の投与を受

けた全被験者［フルボキサミン群（57 名）及びプラセボ群（63 名）］を ITT 有効性解析対象集団とした。

M13-970 試験第 2 部では，34 名（第 1 部でフルボキサミン群であった 19 名及びプラセボ群であった 15 名）にフルボキサミンを投与した。28 週中間解析時点で，治験薬の投与中止は 7 名（第 1 部でフルボキサミン群であった 5 名及びプラセボ群であった 2 名）に認められた。28 週中間解析の後，更に 6 名（第 1 部でフルボキサミン群であった 2 名及びプラセボ群であった 4 名）が治験薬の投与を中止し，第 2 部全体で治験薬の投与中止は 13 名（第 1 部でフルボキサミン群であった 7 名及びプラセボ群であった 6 名）に認められた。全被験者（34 名）を FAS2 とした。

RH.114.02.01 (E) 試験の継続期では 99 名を登録した。このうち，RH.114.02.01 試験を完了した被験者が 70 名，中止した被験者が 29 名であった。また，RH.114.02.01 試験でフルボキサミン群であった被験者は 44 名，プラセボ群であった被験者は 55 名であった［RH.114.02.01 (E) 試験 CSR 6.1 項］。継続期での治験薬の投与中止は 45 名に認められた。継続期で治験薬の投与を受けなかった 1 名を除いた 98 名を有効性の解析対象とした。人道支援期では 22 名を登録した。治験薬の投与中止は 13 名に認められた。人道支援期では 20 名を有効性の解析対象とした。

表 2.7.3-10.　　フルボキサミンの有効性を評価した試験の被験者の内訳

	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	
	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	第 1 部でフルボキサミン群	第 1 部でプラセボ群	継続期	人道支援期
	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
登録	19	19	9	11	57	63	19	15	99	22
治験完了	19	15	8	7	38	36	12	9	54	9
中止	0	4	1	4	19	27	7[a]	6[a]	45	13
中止理由：										
有害事象		1		2	3	1	2[b]		9	1
同意撤回		2[c]	1				3[d]	4[d]		
追跡不能							1			
効果不十分		2[c]		1	9	22			12	1
治験実施計画書からの逸脱				1						
その他					7	4	2[b]	2[e]	24	11
解析対象集団：										
最大の解析対象集団	19	18	9	11			19	15		
治験計画書に適合した集団	19	18	8	9			19	15		

	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	
ITT 有効性解析対象集団			57	63			
有効性解析対象集団[f]						98	20

ITT=Intent-to-Treat

a. 28 週中間解析時点で，第 1 部でフルボキサミン群が 5 名，第 1 部でプラセボ群が 2 名

b. 有害事象とその他の各 1 名は同一被験者

c. 同意撤回及び効果不十分の各 1 名は同一被験者

d. 28 週中間解析時点で，第 1 部でフルボキサミン群が 1 名，第 1 部でプラセボ群が 2 名

e. 28 週中間解析時点で 0 名

f. 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。

相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR 10.1 項，TABLE 14.1__1_S，Appendix 16.2__1，M13-970 試験第 2 部（28 週中間解析）CSR Table 14.1__1_S，Appendix 16.2__1，M13-970 試験第 2 部（最終解析）CSR Table 14.1__1_S，Appendix 16.2__1，S114.3.118 試験 CSR 6.1 項，7.1 項，RH.114.02.01 試験 CSR Table 13，Table 15，RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 7，Table 8，Table 11

2.7.3.3.1.2　人口統計学的およびその他の基準値の特性

2.7.3.3.1.2.1　人口統計学的特性

国内プラセボ比較試験：M13-970 試験第 1 部

M13-970 試験第 1 部の人口統計学的特性を表 2.7.3-11 に示す。男女の内訳は，フルボキサミン群で男性 9 名（47.4%）及び女性 10 名（52.6%），プラセボ群で男性 11 名（61.1%）及び女性 7 名（38.9%）であった。平均年齢は，フルボキサミン群及びプラセボ群でそれぞれ 13.7 歳及び 13.3 歳であり，平均体重は，フルボキサミン群及びプラセボ群でそれぞれ 48.73 kg 及び 43.98 kg であった。性別，年齢，身長及び体重（いずれもカテゴリー）の各区分での百分率を求め，有意水準両側 5%で Fisher の直接確率検定を実施し，偏りの検討及び結果へ与える影響の検討を行った結果，投与群間で統計学的に有意な偏りはみられなかった。

表 2.7.3-11.　被験者の人口統計学的特性：M13-970 試験第 1 部（FAS1）

	フルボキサミン群 N = 19	プラセボ群 N = 18	*P* 値
性別 n (%)			
男	9 (47.4)	11 (61.1)	0.515 [a]
女	10 (52.6)	7 (38.9)	
年齢分布 n (%)			
6～11 歳	4 (21.1)	4 (22.2)	1.000 [a]
12～18 歳	15 (78.9)	14 (77.8)	
年齢 (歳)			
平均値	13.7	13.3	
SD	2.83	2.72	
中央値	14.0	13.0	
最小値/最大値	8/18	8/17	
身長分布 n (%) [b]			
155.30 cm 未満	9 (47.4)	9 (50.0)	1.000 [a]
155.30 cm 以上	10 (52.6)	9 (50.0)	
身長 (cm)			
平均値	154.71	152.03	
SD	11.391	12.483	
中央値	155.30	155.10	
最小値/最大値	129.5/173.0	129.6/175.8	
体重分布 n (%) [b]			
45.50 kg 未満	7 (36.8)	11 (61.1)	0.194 [a]

	フルボキサミン群 N = 19	プラセボ群 N = 18	*P* 値
45.50 kg 以上	12 (63.2)	7 (38.9)	
体重 (kg)			
平均	48.73	43.98	
SD	8.918	11.012	
中央値	47.90	43.35	
最小値/最大値	36.2/64.5	26.2/65.2	

FAS1 = 第 1 部の最大の解析対象集団，SD = 標準偏差

a. Fisher の直接確率検定

b. 身長分布及び体重分布は中央値で区分した。

相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR Table 14.1__4.1_1_F，Table 14.1__4.2_1_F

国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料）

S114.3.118 試験の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.3-12 に示す。男女の内訳は，フルボキサミン群で男性 4 名（44.4%）及び女性 5 名（55.6%），プラセボ群で男性 6 名（54.5%）及び女性 5 名（45.5%）であった。平均年齢は，フルボキサミン群及びプラセボ群でそれぞれ 12.8 歳及び 12.7 歳であり，平均体重は，フルボキサミン群及びプラセボ群でそれぞれ 39.96 kg 及び 40.87 kg であった。年齢分布で投与群間に偏りが認められ，フルボキサミン群の多くの被験者（77.8%）は 12～18 歳であったが，プラセボ群では年齢分布に大きな差異はなかった（45.5%及び 54.5%）。他の項目では投与群間に偏りはなかった。

表 2.7.3-12.　　被験者の人口統計学的特性：S114.3.118 試験（FA）

		フルボキサミン群 N = 9	プラセボ群 N = 11
年齢 (歳)	n	9	11
	平均値 (SD)	12.8 (2.2)	12.7 (3.3)
	中央値	13.0	12.0
	最小値/最大値	10/16	8/18
年齢分布 n (%)			
8 歳 ～ 11 歳		2 (22.2)	5 (45.5)
12 歳 ～ 18 歳		7 (77.8)	6 (54.5)
性別 n (%)			
男性		4 (44.4)	6 (54.5)
女性		5 (55.6)	5 (45.5)
人種 n (%)			
アジア人		9 (100.0)	11 (100.0)
身長 (m)	n	9	11
	平均値 (SD)	1.492 (0.092)	1.503 (0.166)
	中央値	1.504	1.554
	最小値/最大値	1.32/1.62	1.20/1.72
体重 (kg)	n	9	11
	平均値 (SD)	39.96 (10.64)	40.87 (12.89)
	中央値	35.60	43.00
	最小値/最大値	26.0/58.0	23.5/59.6
BMI (kg/m^2)	n	9	11
	平均値 (SD)	17.64 (2.81)	17.61 (2.62)
	中央値	16.70	16.30
	最小値/最大値	14.3/22.5	14.9/22.3

FA = 最大の解析対象集団，SD = 標準偏差，BMI = 体容量指数
相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 4，Table 5

海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料）

RH.114.02.01 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3-13 に示す。男女の内訳は，フルボキサミン群で男性 29 名及び女性 28 名，プラセボ群で男性 35 名及び女性 28 名であった。平均年齢は，フルボキサミン群及びプラセボ群でそれぞれ 13.42 歳及び 12.72 歳であり，平均体重は，フルボキサミン群及びプラセボ群でそれぞれ 52.56 kg 及び 47.59 kg であった。性別，人種及び年齢分布

では χ^2 検定又は Fisher の直接確率検定，年齢，体重及び身長では分散分析（ANOVA）でフルボキサミン群及びプラセボ群を比較した結果，統計学的に有意な偏りはみられなかった。

表 2.7.3-13.　　被験者の人口統計学的特性：RH.114.02.01 試験（全被験者）

		フルボキサミン群 N = 57	プラセボ群 N = 63	*P* 値 [a]
性別 (n)				
男		29	35	0.608
女		28	28	
人種 (n)				
白人		55	60	1.000
白人以外		2	3	
年齢 (歳)				
最小値		8.50	8.60	
最大値		17.90	17.90	
平均値		13.42	12.72	0.145
年齢分布 (n)				
8 ～ 12 歳		26	33	0.459
13 ～ 17 歳		31	30	
体重				
最小値				
	(kg)	25.04	23.59	
	(ポンド)	(55.20)	(52.00)	
最大値				
	(kg)	106.14	92.99	
	(ポンド)	(234.00)	(205.00)	
平均値				0.113
	(kg)	52.56	47.59	
	(ポンド)	(115.87)	(104.91)	

		フルボキサミン群 N = 57	プラセボ群 N = 63	*P* 値 [a]
身長				
最小値				
	(cm)	128.27	129.54	
	(インチ)	(50.50)	(51.00)	
最大値				
	(cm)	182.88	176.53	
	(インチ)	(72.00)	(69.50)	
平均値				0.158
	(cm)	156.67	153.01	
	(インチ)	(61.68)	(60.24)	

a. 分類変数（性別，人種及び年齢分布）は，Pearson の χ^2 検定又は Fisher の直接確率法，連続変数（年齢，体重及び身長）は，投与群を固定効果とした一元配置分散分析（ANOVA）により算出した。

体重の kg 単位の数値は CSR 記載の数値（ポンド）に 0.45359237 を乗じて算出した。

身長の cm 単位の数値は CSR 記載の数値（インチ）に 2.54 を乗じて算出した。

相互参照：RH.114.02.01 試験 CSR Table 16

国内長期投与試験：M13-970 試験第 2 部

M13-970 試験第 2 部の人口統計学的特性を表 2.7.3-14 に示す。男女の内訳は，男性 18 名（52.9%）及び女性 16 名（47.1%）であった。平均年齢は 13.5 歳であり，平均体重は 47.11 kg であった。

表 2.7.3-14. 被験者の人口統計学的特性：M13-970 試験第 2 部（最終解析）（FAS2）

	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
性別 n (%)			
男	9 (47.4)	9 (60.0)	18 (52.9)
女	10 (52.6)	6 (40.0)	16 (47.1)
年齢分布 n (%)			
6～11 歳	4 (21.1)	3 (20.0)	7 (20.6)
12～18 歳	15 (78.9)	12 (80.0)	27 (79.4)

	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
年齢 (歳)			
平均値	13.7	13.1	13.5
SD	2.83	2.80	2.79
中央値	14.0	13.0	13.5
最小値/最大値	8/18	8/17	8/18
身長分布 n (%) [a]			
155.35 cm 未満	10 (52.6)	7 (46.7)	17 (50.0)
155.35 cm 以上	9 (47.4)	8 (53.3)	17 (50.0)
身長 (cm)			
平均値	154.71	152.01	153.52
SD	11.391	13.522	12.255
中央値	155.30	155.40	155.35
最小値/最大値	129.5/173.0	129.6/175.8	129.5/175.8
体重分布 n (%) [a]			
46.85 kg 未満	8 (42.1)	9 (60.0)	17 (50.0)
46.85 kg 以上	11 (57.9)	6 (40.0)	17 (50.0)
体重 (kg)			
平均値	48.73	45.07	47.11
SD	8.918	11.629	10.205
中央値	47.90	44.80	46.85
最小値/最大値	36.2/64.5	26.2/65.2	26.2/65.2

FAS2 = 第2部の最大の解析対象集団, SD = 標準偏差
a. 身長分布及び体重分布は中央値で区分した。
相互参照： M13-970 試験第2部（最終解析）CSR Table 14.1__4.1_2_F, Table 14.1__4.2_2_F

海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料）

RH.114.02.01 (E) 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3-15 に示す。継続期の男女の内訳は，男性 52 名及び女性 47 名であった。平均年齢は 13.14 歳で，2/3 の被験者（66 名）が 12～17 歳であった。平均体重は 50.54 kg であった。

表 2.7.3-15. 被験者の人口統計学的特性：RH.114.02.01 (E) 試験（安全性解析対象集団）

		継続期 N = 99	人道支援期 N = 22
性別 (n)			
男		52	10
女		47	12
人種 (n)			
白人		96	22
白人以外		3	0
年齢 (歳)			
最小値		8.50	9.20
最大値		17.90	17.50
平均値		13.14	13.39
年齢分布 (n)			
8 ～ 11 歳		33	5
12 ～ 17 歳		66	17
体重			
最小値			
	(kg)	25.40	26.31
	(ポンド)	(56.00)	(58.00)
最大値			
	(kg)	86.95	77.56
	(ポンド)	(191.70)	(171.00)
平均値			
	(kg)	50.54	48.58
	(ポンド)	(111.42)	(107.11)
身長			
最小値			
	(cm)	128.27	129.54
	(インチ)	(50.50)	(51.00)
最大値			
	(cm)	182.88	176.53
	(インチ)	(72.00)	(69.50)
平均値			
	(cm)	154.64	154.94
	(インチ)	(60.88)	(61.00)

体重の kg 単位の数値は CSR 記載の数値（ポンド）に 0.45359237 を乗じて算出した。

身長の cm 単位の数値は CSR 記載の数値（インチ）に 2.54 を乗じて算出した。
相互参照： RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 12, Table 13

2.7.3.3.1.2.2 その他の基準値の特性

国内プラセボ比較試験：M13-970 試験第 1 部

M13-970 試験第 1 部の被験者のその他の基準値の特性を表 2.7.3-16 に示す。M13-970 試験第 1 部の FAS1 の被験者では，強迫性障害の発病年齢は，フルボキサミン群及びプラセボ群でそれぞれ 12.0 歳及び 10.6 歳であった。背景因子の各区分での百分率を求め，有意水準両側 5%で χ^2 検定又は Fisher の直接確率検定を実施し，偏りの検討及び結果へ与える影響の検討を行った結果，投与群間で統計学的に有意な偏りはみられなかった。

表 2.7.3-16. 被験者のその他の基準値の特性：M13-970 試験第 1 部（FAS1）

	フルボキサミン群 N = 19	プラセボ群 N = 18	*P* 値
OCD 発病年齢 n (%)			
12.0 歳未満	7 (36.8)	10 (55.6)	0.330 [a]
12.0 歳以上	12 (63.2)	8 (44.4)	
OCD 発病年齢（歳）			
平均値	12.0	10.6	
SD	3.93	3.45	
中央値	13.0	11.0	
最小値/最大値	4/16	5/17	
OCD の受診歴 [b] n (%)			
あり	5 (26.3)	4 (22.2)	1.000 [a]
なし	14 (73.7)	14 (77.8)	
精神療法 n (%)			
あり	6 (31.6)	3 (16.7)	0.447 [a]
なし	13 (68.4)	15 (83.3)	
合併症 n (%)			
あり	14 (73.7)	17 (94.4)	0.180 [a]
なし	5 (26.3)	1 (5.6)	
OCD の重症度（試験前） n (%)			
軽症	0	0	0.522 [c]
中等症	6 (31.6)	4 (22.2)	
重症	13 (68.4)	14 (77.8)	

	フルボキサミン群 N = 19	プラセボ群 N = 18	*P* 値
JCY-BOCS（10 項目）総スコア			
平均値	25.4	27.1	
SD	5.92	5.48	
中央値	25.0	26.5	
最小値/最大値	16/36	18/39	
JCY-BOCS（10 項目）総スコアの分布 n (%)			
16 ～ 23	9 (47.4)	5 (27.8)	0.424 [c]
24 ～ 31	6 (31.6)	9 (50.0)	
32 ～ 40	4 (21.1)	4 (22.2)	
フルボキサミンの投与歴　n (%)			
あり	0	1 (5.6)	0.486 [a]
なし	19 (100.0)	17 (94.4)	

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，
OCD = 強迫性障害
OCD 発病年齢は中央値で区分した。
a. Fisher の直接確率検定
b. OCD による精神科・心療内科受診歴
c. χ^2 検定
相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR Table 14.1　4.1_1_F，Table 14.1　4.2_1_F

国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料）

S114.3.118 試験の被験者のその他の基準値の特性を表 2.7.3-17 に示す。S114.3.118 試験の被験者では，強迫性障害の発病からの平均期間（日）は，フルボキサミン群及びプラセボ群でそれぞれ 1206 日及び 981 日であった。JCY-BOCS（10 項目）の平均総スコアは，フルボキサミン群及びプラセボ群でそれぞれ 25.4 及び 25.2 であった。

表 2.7.3-17.　被験者のその他の基準値の特性：S114.3.118 試験（FA）

		フルボキサミン群 N = 9	プラセボ群 N = 11
OCD 発病からの期間（日）	n	9	11
	平均値 (SD)	1206 (1109.8)	981 (800.2)
	中央値	509.0	941.0
	最小値/最大値	209/3301	187/2205
入院/外来状況			
外来	n (%)	9 (100.0)	11 (100.0)
OCD による精神科の受診歴			
あり	n (%)	5 (55.6)	3 (27.3)
なし	n (%)	4 (44.4)	8 (72.7)
ベースラインの OCD の重症度			
軽症	n (%)	0	1 (9.1)
中等症	n (%)	8 (88.9)	7 (63.6)
重症	n (%)	1 (11.1)	3 (27.3)
JSIGH-D 17 項目の総スコア	n	9	11
	平均値 (SD)	7.0 (3.5)	5.8 (4.4)
	中央値	8.0	7.0
	最小値/最大値	2/14	0/13
JCY-BOCS 10 項目の総スコア	n	9	11
	平均値 (SD)	25.4 (3.9)	25.2 (4.5)
	中央値	25.0	25.0
	最小値/最大値	20/32	17/35

FA = 最大の解析対象集団，SD = 標準偏差，OCD = 強迫性障害，JSIGH-D = Structured Interview Guide for the Hamilton Depression 評価尺度日本語版，JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版

注：ベースラインは，Visit 2 の初回投与前に評価した最後の非欠測値とした。

相互参照：S114.3.118 試験 CSR Table 7

海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料）

RH.114.02.01 試験のその他の基準値の特性を表 2.7.3-18 及び表 2.7.3-19 に示す。RH.114.02.01 試験の被験者の強迫性障害の罹病期間はフルボキサミン群及びプラセボ群で，それぞれ 3.75 年及び 3.36 年であった。多くの被験者で現在のエピソードが強迫性障害の最初のエピソードであった。また，多くの被験者でスクリーニング時には治療を受けていなかった。強迫性障害の特性についてフルボキサミン群及びプラセボ群の等質性を検討した結果，投与群間で統計学的に有意な偏りはみられなかった。

表 2.7.3-18. 被験者のその他の基準値の特性：強迫性障害（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団）

	フルボキサミン群 N = 57	プラセボ群 N = 63	*P* 値 [a]
OCD 初回診断からの期間 (年)			
最小値	0.08	0.08	
最大値	7.00	8.00	
平均値	1.52	1.96	0.232
現在のエピソードの期間 (年)			
最小値	0.50	0.50	
最大値	10.75	8.92	
平均値	3.75	3.36	0.393
過去のエピソード回数 (n)			
0	49	55	0.350
1	4	6	
2	3	0	
3	0	1	
>3	1	1	
過去のエピソード (n)			
エピソードなし	49	53	1.000
強迫行為のみ	0	1	
強迫観念のみ	1	1	
強迫行為及び強迫観念	7	8	
現在の治療状況 (n)			
無治療	38	46	0.448
外来	19	17	
過去の治療状況 (n)			
エピソードなし	49	55	0.922
無治療	4	5	
外来	4	3	

ITT = Intent-to-Treat, OCD = 強迫性障害

a. Pearson の χ^2 検定又は Fisher の直接確率法（期待度数が 5 未満のセルが 25%以上の場合）

相互参照：RH.114.02.01 試験 CSR Table 17

表 2.7.3-19. 被験者のその他の基準値の特性：精神医学的症候群及び病歴（RH.114.02.01 試験, ITT 安全性解析対象集団）

		フルボキサミン群 N = 57		プラセボ群 N = 63		P 値[a]
		n	%	n	%	
現在の症候群						
他の Axis I の疾患	あり	4	7.02	5	7.94	1.000
	なし	53	92.98	58	92.06	
Axis II の疾患	あり	2	3.51	2	3.17	1.000
	なし	55	96.49	61	96.83	
前治療						
精神療法	あり	15	26.32	25	39.68	0.121
	なし	42	73.68	38	60.32	
向精神薬	あり	2	3.51	2	3.17	1.000
	なし	55	96.49	61	96.83	
OCD の治療薬	あり	19	33.33	19	30.16	0.709
	なし	38	66.67	44	69.84	

ITT = Intent-to-Treat, OCD = 強迫性障害

a. 治療及び現在発症中の症候群/前治療との相関性について，Pearson の χ^2 検定又は Fisher の直接確率法により算出した。

相互参照：RH.114.02.01 試験 CSR Table 18

国内長期投与試験：M13-970 試験第 2 部

M13-970 試験第 2 部の被験者のその他の基準値の特性を表 2.7.3-20 に示す。強迫性障害の発病年齢の平均値は 11.2 歳であり，JCY-BOCS（10 項目）総スコアの平均値は 26.3 であった。

表 2.7.3-20.　被験者のその他の基準値の特性：M13-970 試験第 2 部（最終解析）（FAS2）

	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
OCD 発病年齢 n (%)			
12.0 歳未満	7 (36.8)	9 (60.0)	16 (47.1)
12.0 歳以上	12 (63.2)	6 (40.0)	18 (52.9)
OCD 発病年齢（歳）			
平均値	12.0	10.2	11.2
SD	3.93	3.61	3.84
中央値	13.0	11.0	12.0
最小値/最大値	4/16	5/17	4/17
OCD の受診歴[a] n (%)			
あり	5 (26.3)	3 (20.0)	8 (23.5)
なし	14 (73.7)	12 (80.0)	26 (76.5)
精神療法 n (%)			
あり	6 (31.6)	2 (13.3)	8 (23.5)
なし	13 (68.4)	13 (86.7)	26 (76.5)
合併症 n (%)			
あり	14 (73.7)	15 (100.0)	29 (85.3)
なし	5 (26.3)	0	5 (14.7)
OCD の重症度（試験前） n (%)			
軽症	0	0	0
中等症	6 (31.6)	3 (20.0)	9 (26.5)
重症	13 (68.4)	12 (80.0)	25 (73.5)
JCY-BOCS（10 項目）総スコア			
平均値	25.4	27.3	26.3
SD	5.92	5.23	5.63
中央値	25.0	27.0	26.0
最小値/最大値	16/36	18/39	16/39
JCY-BOCS（10 項目）総スコアの分布 n (%)			
16 ～ 23	9 (47.4)	3 (20.0)	12 (35.3)
24 ～ 31	6 (31.6)	9 (60.0)	15 (44.1)
32 ～ 40	4 (21.1)	3 (20.0)	7 (20.6)
フルボキサミンの投与歴 n (%)			
あり	0	1 (6.7)	1 (2.9)
なし	19 (100.0)	14 (93.3)	33 (97.1)

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，
OCD = 強迫性障害，SD = 標準偏差
OCD 発病年齢は中央値で区分した。
a. OCD による精神科・心療内科受診歴
相互参照： M13-970 試験第 2 部（最終解析）CSR Table 14.1__4.1_2_F，Table 14.1__4.2_2_F

2.7.3.3.1.2.3 人口統計学的およびその他の基準値の比較

各プラセボ比較試験の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性から，M13-970 試験の第 1 部及び他の試験で比較可能な項目を抽出し，付録の表 2.7.3-39 に示す。年齢分布で試験間に差異がみられた。すなわち，M13-970 試験第 1 部では両投与群で比較的年齢の高い被験者の割合が高かった（12～18 歳の割合はフルボキサミン群 78.9%，プラセボ群 77.8%）。これに対し，S114.3.118 試験では投与群間で年齢分布に偏りがあり（2.7.3.3.1.2.1 項参照），RH.114.02.01 試験では両投与群で年齢分布に大きな偏りはなかった（13～17 歳の割合はフルボキサミン群 54.4%，プラセボ群 47.6%）。他の項目では，試験間に大きな差異は認められなかった。

長期投与試験の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性から，M13-970 試験第 2 部及び RH.114.02.01 (E) 試験で比較可能な項目を抽出し，付録の表 2.7.3-40 に示す。いずれの項目でも試験間に大きな差異は認められなかった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 有効性の主要評価項目：JCY-BOCS，CY-BOCS（10 項目）総スコアの変化量

2.7.3.3.2.1.1 プラセボ比較試験

国内プラセボ比較試験：M13-970 試験第 1 部

ベースライン［Visit 2（初回投与）］から最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの変化量を表 2.7.3-21 に示す。JCY-BOCS（10 項目）の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（群間差 = −4.3，95%信頼区間：−8.5 ～ −0.1，$P = 0.044$）。

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を表 2.7.3-22 に示す。フルボキサミン群では，総スコアの変化量の平均値は，Week 2 に−3.9 となり，Week 10 にかけて減少量が増加した。プラセボ群では，総スコアの変化量の平均値は，Week 2 に−1.6 となり，Week 8 にかけて減少量が増加した。総スコアの変化量の平均値における群間差（フルボキサミン - プラセボ）は，Week 2 に−2.3 となり，最終評価時では−3.9 であった。

表 2.7.3-21. 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）

	フルボキサミン群 N = 19		プラセボ群 N = 18
JCY-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
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		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，LOCF = Last Observation Carried Forward

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。

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。

相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR Table 14.2 4.1 F

表 2.7.3-22. 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の平均値：M13-970 試験第 1 部（FAS1）

	変化量の平均値 (n)		群間差 (フルボキサミン − プラセボ)	
	フルボキサミン群 N = 19	プラセボ群 N = 18		95%信頼区間
Week 2	−3.9 (19)	−1.6 (17)	−2.3	−4.3 ～ −0.3
Week 4	−5.1 (19)	−3.2 (17)	−1.9	−5.1 ～ 1.3
Week 6	−8.8 (18)	−5.6 (17)	−3.1	−7.2 ～ 0.9
Week 8	−8.6 (19)	−7.9 (16)	−0.7	−5.4 ～ 4.0
Week 10	−10.8 (18)	−7.2 (16)	−3.6	−8.2 ～ 1.0
最終評価時	−10.5 (19)	−6.6 (18)	−3.9	−8.2 ～ 0.4

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，LOCF = Last Observation Carried Forward

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。

相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR Table 12

国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料）

本試験の主要評価項目は 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）だが，M13-970 試験第 1 部と比較するため JCY-BOCS（10 項目）総スコアの変化量の結果を示す。

ベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）総スコアの変化量を表 2.7.3-23 に示し，ベースラインから各評価時への同変化量を表 2.7.3-24 に示す。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 であった。変化量の最小二乗平均について，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（群間差 =−9.07，95%信頼区間：−15.02 ～ −3.12，$P = 0.005$）。

表 2.7.3-23. 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（ANCOVA）：S114.3.118 試験（FA）

	フルボキサミン群 N = 9	プラセボ群 N = 11
n	9	11
ベースラインの平均値	25.44	25.18
変化量の最小二乗平均	−11.84	−2.77
群間差 (フルボキサミン − プラセボ)	−9.07	
95%信頼区間	(−15.02 ～ −3.12)	
P 値	0.005	
P 値(ANCOVA)		
投与群	0.005	
ベースライン	0.987	
年齢	0.067	
性別	0.240	

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

ベースラインは Visit 2 の初回投与前に評価した最後の非欠測値とした。

最終評価時は，治療期に評価した最後の非欠測値とした。

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。

相互参照：S114.3.118 試験 CSR Table 12

表 2.7.3-24.　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（ANCOVA）：S114.3.118 試験（FA）

	変化量の最小二乗平均 (n)		群間差		
	フルボキサミン群 N = 9	プラセボ群 N = 11	(フルボキサミン − プラセボ)	95%信頼区間	*P* 値
Week 1	−2.69 (9)	−1.25 (11)	−1.44	−5.66 ～ 2.78	0.479
Week 2	−4.72 (9)	−2.44 (10)	−2.28	−5.68 ～ 1.12	0.172
Week 3	−8.78 (8)	−1.12 (9)	−7.66	−12.37 ～ −2.95	0.004
Week 4	−9.13 (8)	−2.18 (7)	−6.95	−12.25 ～ −1.65	0.015
Week 5	−11.64 (8)	−2.31 (7)	−9.32	−15.71 ～ −2.94	0.009
Week 6	−13.93 (8)	−3.26 (7)	−10.67	−17.77 ～ −3.57	0.007
Week 8	−14.91 (8)	−2.64 (7)	−12.27	−20.03 ～ −4.51	0.006
Week 10	−14.32 (8)	−3.50 (7)	−10.82	−17.66 ～ −3.99	0.005
最終評価時	−11.84 (9)	−2.77 (11)	−9.07	−15.02 ～ −3.12	0.005

JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，FA = 最大の解析対象集団
ベースラインは Visit 2 の初回投与前に評価した最後の非欠測値とした。
最終評価時は治療期に評価した最後の非欠測値とした。
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。
相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 21

海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料）

各評価時の CY-BOCS（10 項目）総スコアを表 2.7.3-25（LOCF）及び表 2.7.3-26（Visit-wise）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，及び Week 10 に，投与群間で統計学的に有意な差が認められ（各評価時の *P* 値は 0.033 以下），Week 8 で統計学的に差がある傾向が認められた（*P* = 0.090）。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）。Week 6 以降は投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（RH.114.02.01 試験 CSR 9.1 項）。

JCY-BOCS，CY-BOCS の結果の比較

ベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）総スコアの変化量について，M13-970 試験第 1 部，S114.3.118 試験及び RH.114.02.01 試験を比較した（表 2.7.3-27 参照）。いずれの試験でも，プラセボ群及びフルボキサミン群の間に統計学的な有意差が認められた。

表 2.7.3-25.　　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）

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

CY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale，LOCF = Last Observation Carried Forward，ITT = Intent-to-Treat，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

表 2.7.3-26.　　CY-BOCS（10 項目）の総スコア（Visit-wise）：RH.114.02.01 試験（ITT 有効性解析対象集団）

	フルボキサミン群					プラセボ群					*P* 値		
	被験者数	平均値	SD	平均変化量	変化量の SD	被験者数	平均値	SD	平均変化量	変化量の SD	投与群	施設	施設毎の投与群
ベースライン	57	24.16	4.37	-	-	63	24.22	4.83	-	-	0.933	0.016	0.946
Week 1	56	21.63	6.24	−2.61	4.65	62	23.31	5.10	−0.90	3.06	0.008	0.010	0.919
Week 2	56	20.38	6.58	−3.70	5.46	58	22.95	5.72	−1.19	4.11	0.013	0.000	0.756
Week 3	53	18.87	7.39	−5.30	6.56	56	21.93	6.52	−2.30	5.65	0.014	0.013	0.414
Week 4	48	19.75	7.44	−4.52	6.58	55	21.36	6.85	−2.64	5.71	0.039	0.000	0.430
Week 6	48	19.08	7.54	−5.04	6.97	52	20.96	7.63	−2.94	6.52	0.031	0.000	0.330
Week 8	40	18.40	6.88	−6.00	5.95	45	18.98	7.45	−4.98	6.93	0.539	0.094	0.561
Week 10	39	16.49	8.88	−7.59	8.54	37	17.38	7.78	−6.27	7.23	0.689	0.020	0.701

CY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale，ITT = Intent-to-Treat，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 23

表 2.7.3-27.　試験間の成績の比較：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（プラセボ比較試験）

	M13-970 試験第 1 部（FAS1）		S114.3.118 試験（FA）		RH.114.02.01 試験（ITT 有効性解析対象集団）	
	国内プラセボ比較試験		国内プラセボ比較試験		海外プラセボ比較試験	
	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
	N = 19	N = 18	N = 9	N = 11	N = 57	N = 63
ベースラインの平均値	26.6	27.3	25.44	25.18	24.16	24.22
変化量の平均値					−5.95	−3.29
変化量の最小二乗平均	−10.7	−6.4	−11.84	−2.77	NA	NA
群間差[a]	−4.3		−9.07		NA	
標準誤差	2.07		NA		NA	
95%信頼区間	−8.5 ～ −0.1		−15.02 ～ −3.12		NA	
P 値	0.044[b]		0.005[c]		0.033[d]	

FAS1 = M13-970 試験第 1 部の最大の解析対象集団，FA = S114.3.118 試験の最大の解析対象集団，ITT = Intent-to-Treat，NA = 該当データなし，JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，LOCF = Last Observation Carried Forward

M13-970 試験第 1 部及び S114.3.118 試験では，最終評価時は治療期に評価した最後の非欠測値とした。RH.114.02.01 試験では，LOCF での Week 10 の解析結果を最終評価時として示した。

RH.114.02.01 試験では CY-BOCS で評価した。

a. 群間差：フルボキサミン − プラセボ

b. *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。

c. *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。

d. *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：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

2.7.3.3.2.1.2 長期投与試験

国内長期投与試験：M13-970 試験第 2 部

M13-970 試験第 2 部の JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの第 2 部のベースライン（第 2 部 Visit 1）及びベースラインから各評価時への変化量を表 2.7.3-28 に示す。同スコアのベースラインの平均値は 17.3 であった。同スコアのベースラインから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。

M13-970 試験第 2 部の JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの第 2 部のベースライン及びベースラインから各評価時への変化量を，第 1 部での投与群別に付録の表 2.7.3-41 に示す。第 1 部でフルボキサミン群であった被験者の同スコアのベースラインの平均値は 14.8 であり，同スコアのベースラインから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の同スコアのベースラインの平均値は 20.4 であり，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，同スコアの減少が認められた。

表 2.7.3-28. JCY-BOCS（10 項目）総スコアの第 2 部ベースライン及びベースラインから各評価時への変化量：M13-970 試験第 2 部（最終解析）（FAS2）

	被験者数	平均値	95% CI	SD	中央値	最小値/最大値
ベースライン	33	17.3	14.3～20.4	8.57	15.0	2/31
変化量						
Week 2	33	−0.6	−2.5～1.2	5.21	0.0	−13/19
Week 8	33	−2.6	−4.6～−0.6	5.63	−1.0	−18/11
Week 16	28	−4.2	−6.9～−1.5	6.94	−3.0	−19/13
Week 28	26	−3.2	−5.5～−0.9	5.66	−2.0	−18/7
Week 40	21	−3.3	−6.7～0.1	7.44	−2.0	−22/10
Week 52	25	−4.6	−7.5～−1.8	7.00	−2.0	−22/6
最終評価時	33	−4.6	−7.3～−1.9	7.68	−2.0	−22/9

JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，FAS2 = 第 2 部の最大の解析対象集団，
CI = 信頼区間，SD = 標準偏差，LOCF = Last Observation Carried Forward
ベースラインは第 2 部 Visit 1（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。
相互参照：M13-970 試験第 2 部（最終解析）CSR Table 14.2　4.3_2_2_F

海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料）

RH.114.02.01 (E) 試験では各評価時の CY-BOCS（10 項目）総スコアを主要評価項目とした。継続期の各評価時の CY-BOCS（10 項目）総スコアを表 2.7.3-29（LOCF）及び表 2.7.3-30（Visit-

wise）に示し，人道支援期の同スコアを付録の表 2.7.3-42（LOCF）及び表 2.7.3-43（Visit-wise）に示す。

継続期の LOCF での解析では，ベースラインの CY-BOCS（10 項目）総スコアの平均値は 19.4 で，最終評価時には 13.9 に減少した。減少量は 5.5 であった（$P < 0.001$）。また，Week 20 以降の各評価時で CY-BOCS（10 項目）総スコアの平均値はベースラインから 5 以上減少した。Week 2 以降の各評価時で，CY-BOCS（10 項目）総スコアのベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた（各評価時の P 値は 0.003 以下）。継続期の Visit-wise での解析では，最終評価時の CY-BOCS（10 項目）総スコアの平均値は 12.4 で，ベースラインから 7.8 減少した。また，Week 16 以降の各評価時で，CY-BOCS（10 項目）総スコアの平均値のベースラインからの減少量は 5 以上であった。

人道支援期の LOCF での解析では，ベースラインの CY-BOCS（10 項目）総スコアの平均値は 19.8 で最終評価時には 9.8 に減少し，10 以上の減少量を示した。Visit-wise での解析では，最終評価時の CY-BOCS（10 項目）総スコアの平均値のベースラインからの減少量は 6.4 であった。

表 2.7.3-29. RH.114.02.01 試験最終評価時をベースラインとした CY-BOCS（10 項目）総スコア（LOCF）：RH.114.02.01 (E) 試験（継続期）（有効性解析対象集団）

	被験者数	平均値	SD	平均変化量	変化量の SD	P 値
ベースライン	98	19.378	8.651	-	-	-
Week 1	98	18.816	8.295	−0.561	4.396	0.209
Week 2	98	18.000	7.983	−1.378	4.494	0.003
Week 3	98	17.449	8.244	−1.929	4.568	0.000
Week 4	98	17.235	8.598	−2.143	5.498	0.000
Week 6	98	16.602	8.364	−2.776	5.842	0.000
Week 8	98	15.765	8.412	−3.612	6.252	0.000
Week 12	98	14.878	8.555	−4.500	6.769	0.000
Week 16	98	14.469	9.023	−4.908	8.021	0.000
Week 20	98	14.112	8.709	−5.265	7.588	0.000
Week 24	98	13.724	9.106	−5.653	8.195	0.000
Week 28	98	13.806	9.182	−5.571	8.552	0.000
Week 32	98	13.469	9.230	−5.908	8.522	0.000
Week 36	98	13.449	9.156	−5.929	8.450	0.000
Week 40	98	13.510	9.329	−5.867	8.325	0.000
Week 44	98	13.143	9.191	−6.235	8.470	0.000
Week 48	98	13.602	8.969	−5.776	8.508	0.000
Week 52 以降	98	13.867	8.776	−5.510	7.976	0.000

CY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale，SD = 標準偏差，LOCF = Last Observation Carried Forward

P 値：対応のある t 検定
相互参照：RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 15

表 2.7.3-30. RH.114.02.01 試験最終評価時をベースラインとした CY-BOCS（10 項目）総スコア（Visit-wise）：RH.114.02.01 (E) 試験（継続期）（有効性解析対象集団）

	被験者数	平均値	SD	平均変化量	変化量の SD	*P* 値
ベースライン	98	19.378	8.651	-	-	-
Week 1	98	18.816	8.295	−0.561	4.396	0.209
Week 2	96	17.948	8.058	−1.427	4.528	0.003
Week 3	94	17.245	8.334	−2.043	4.548	0.000
Week 4	89	16.528	8.642	−2.202	5.509	0.000
Week 6	92	16.217	8.382	−3.207	5.662	0.000
Week 8	82	15.427	8.572	−4.134	6.214	0.000
Week 12	84	14.000	8.567	−4.750	6.615	0.000
Week 16	67	13.179	8.869	−6.388	8.404	0.000
Week 20	68	11.706	8.315	−6.618	7.523	0.000
Week 24	62	11.677	8.425	−6.726	8.316	0.000
Week 28	56	11.304	8.231	−7.125	7.791	0.000
Week 32	58	11.052	8.144	−6.879	7.874	0.000
Week 36	52	10.481	8.347	−7.038	7.644	0.000
Week 40	53	11.302	8.615	−7.566	8.037	0.000
Week 44	45	9.289	7.424	−8.222	8.238	0.000
Week 48	48	10.917	8.634	−6.708	8.053	0.000
Week 52 以降	33	12.394	7.382	−7.788	6.994	0.000

CY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale，SD = 標準偏差
P 値：対応のある t 検定
相互参照：RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 16

JCY-BOCS，CY-BOCS の結果の比較

M13-970 試験第 2 部の第 2 部ベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）総スコアの平均変化量±標準偏差は−4.6±7.68 であり，RH.114.02.01 (E) 試験継続期の Week 52 以降（LOCF）では−5.510±7.976 であった。いずれの試験でもベースラインに比べ最終評価時に JCY-BOCS / CY-BOCS（10 項目）総スコアの減少が認められた。

2.7.3.3.2.2 有効性の副次評価項目

本項では，評価資料である M13-970 試験第 1 部の副次評価項目及び M13-970 試験第 2 部の CGI-I の結果を示す。あわせて，M13-970 試験第 1 部と比較が可能な以下の結果も示す。

- S114.3.118 試験の JCY-BOCS（10 項目）のサブスコア及び CGI-I
- RH.114.02.01 試験の CGI-I

2.7.3.3.2.2.1 JCY-BOCS（10 項目）総スコアにおける投与開始前後の差が 25%以上減少した被験者を「改善」とした時の改善率

M13-970 試験第 1 部で，JCY-BOCS（10 項目）の総スコアが投与開始前後で 25%以上減少した症例を「改善」としたときの改善率を表 2.7.3-31 に示す。フルボキサミン群では，改善率（25%以上）は，Week 2 の 26.3%から Week 10 にかけて上昇した。プラセボ群では，改善率（25%以上）は，Week 2 の 5.9%から Week 10 にかけて上昇した。改善率の群間差は，Week 2 が 20.4%，最終評価時が 29.2%であった。

最終評価時の改善率は，フルボキサミン群で 73.7%，プラセボ群で 44.4%であり，フルボキサミンによる治療効果が認められた。

表 2.7.3-31. JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの投与開始前後での改善率（25%以上）：M13-970 試験第 1 部（FAS1）

	フルボキサミン群 N = 19 n (%)	プラセボ群 N = 18 n (%)	群間差 (フルボキサミン − プラセボ)	95%信頼区間	*P* 値 [a]
Week 2	5 (26.3)	1 (5.9) [c]	20.4	(−2.3 ～ 43.2)	0.182
Week 4	6 (31.6)	4 (23.5) [c]	8.0	(−21.0 ～ 37.1)	0.717
Week 6	11 (61.1) [b]	6 (35.3) [c]	25.8	(−6.2 ～ 57.8)	0.181
Week 8	13 (68.4)	7 (43.8) [d]	24.7	(−7.4 ～ 56.7)	0.182
Week 10	14 (77.8) [b]	8 (50.0) [d]	27.8	(−3.4 ～ 58.9)	0.151
最終評価時	14 (73.7)	8 (44.4)	29.2	(−1.1 ～ 59.6)	0.099

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，LOCF = Last Observation Carried Forward

a. Fisher の直接確率検定

b. N = 18

c. N = 17

d. N = 16

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。

相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR Table 13

2.7.3.3.2.2.2 JCY-BOCS（10 項目）総スコアにおける投与開始前後の差が 35%以上減少した被験者を「改善」とした時の改善率

M13-970 試験第 1 部で，JCY-BOCS（10 項目）の総スコアが投与開始前後で 35%以上減少した症例を「改善」としたときの改善率（35%以上）を表 2.7.3-32 に示す。改善率（35%以上）は，フルボキサミン群では Week 2 の 15.8%から Week 10 にかけて上昇し，プラセボ群では Week 2 の 5.9%から Week 10 にかけて上昇した。改善率（35%以上）の群間差は，Week 2 の 9.9%から最終評価時にかけて大きくなった。最終評価時の改善率（35%以上）は，フルボキサミン群で 68.4%，プラセボ群で 33.3%であり，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（$P = 0.050$）。

表 2.7.3-32. JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの投与開始前後での改善率（35%以上）：M13-970 試験第 1 部（FAS1）

	フルボキサミン群 N = 19 n (%)	プラセボ群 N = 18 n (%)	群間差 (フルボキサミン − プラセボ)	95%信頼区間	*P* 値 [a]
Week 2	3 (15.8)	1 (5.9) [c]	9.9	(−9.9 ～ 29.8)	0.605
Week 4	5 (26.3)	3 (17.6) [c]	8.7	(−18.2 ～ 35.5)	0.695
Week 6	9 (50.0) [b]	6 (35.3) [c]	14.7	(−17.7 ～ 47.1)	0.500
Week 8	10 (52.6)	6 (37.5) [d]	15.1	(−17.5 ～ 47.8)	0.500
Week 10	13 (72.2) [b]	6 (37.5) [d]	34.7	(3.2 ～ 66.2)	0.082
最終評価時	13 (68.4)	6 (33.3)	35.1	(4.9 ～ 65.3)	0.050

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

a. Fisher の直接確率検定

b. N = 18

c. N = 17

d. N = 16

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。

相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR Table 14

2.7.3.3.2.2.3 JCY-BOCS（10 項目）サブスコア

M13-970 試験第 1 部のベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）の変化量を付録の表 2.7.3-44 に示す。両投与群で全てのサブスコアの平均値が減少し，その変化量はプラセボ群に比べフルボキサミン群で大きかった。

S114.3.118 試験のベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）の変化量を付録の表 2.7.3-45 に示す。両投与群で殆どのサブスコアの平均値が減少し，その変化量はプラセボ群に比べフルボキサミン群で大きかった。M13-970 試験第 1 部の成績を支持する結果であった。

2.7.3.3.2.2.4 CGI-I

国内プラセボ比較試験：M13-970 試験第 1 部

各評価時の CGI-I（2 分類）を表 2.7.3-33 に示す。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。

表 2.7.3-33. 各評価時の CGI-I：M13-970 試験第 1 部（FAS1）

	判定結果の分類	フルボキサミン群 N = 19 n (%)	プラセボ群 N = 18 n (%)	オッズ比	95%信頼区間	*P* 値 [a]
Week 1	かなり良くなった	0	0	–	–	–
	あまり良くならなかった	19 (100.0)	18 (100.0)			
Week 2	かなり良くなった	1 (5.3)	0	–	–	0.337
	あまり良くならなかった	18 (94.7)	17 (100.0) [c]			
Week 3	かなり良くなった	1 (5.3)	2 (11.1)	0.444	0.037 ～ 5.377	0.515
	あまり良くならなかった	18 (94.7)	16 (88.9)			
Week 4	かなり良くなった	2 (10.5)	1 (5.9) [c]	1.882	0.155 ～ 22.832	0.615
	あまり良くならなかった	17 (89.5)	16 (94.1) [c]			
Week 5	かなり良くなった	5 (26.3)	1 (5.9) [c]	5.714	0.594 ～ 54.962	0.101
	あまり良くならなかった	14 (73.7)	16 (94.1) [c]			
Week 6	かなり良くなった	7 (38.9) [b]	5 (29.4) [c]	1.527	0.373 ～ 6.252	0.555
	あまり良くならなかった	11 (61.1) [b]	12 (70.6) [c]			
Week 8	かなり良くなった	8 (42.1)	7 (43.8) [d]	0.935	0.244 ～ 3.584	0.922
	あまり良くならなかった	11 (57.9)	9 (56.3) [d]			
Week 10	かなり良くなった	9 (50.0) [b]	7 (43.8) [d]	1.286	0.332 ～ 4.972	0.716
	あまり良くならなかった	9 (50.0) [b]	9 (56.3) [d]			
最終評価時	かなり良くなった	10 (52.6)	7 (38.9)	1.746	0.472 ～ 6.454	0.402
	あまり良くならなかった	9 (47.4)	11 (61.1)			

CGI-I = 臨床全般印象度-改善度，FAS1 = 第 1 部の最大の解析対象集団，LOCF = Last Observation Carried Forward

a. χ^2検定
b. N = 18
c. N = 17
d. N = 16

「かなり良くなった」の分類は，CGI-I 判定結果の「非常に良くなった」及び「良くなった」を含み，「あまり良くならなかった」の分類は，CGI-I 判定結果の「やや良くなった」，「変化なし」，「やや悪くなった」，「悪くなった」，「非常に悪くなった」を含む。

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。

相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR Table 14.2_4.9_1_F

国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料）

各評価時の CGI-I（2 分類）を表 2.7.3-34 に示す。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 77.8%，プラセボ群が 18.2%であり，投与群間に統計学的に有意な差が認められた（$P = 0.022$）。

表 2.7.3-34.　　各評価時の CGI-I：S114.3.118 試験（FA）

	判定結果の分類[a]	フルボキサミン群 N = 9 n (%)	プラセボ群 N = 11 n (%)	点推定値[b]	95%信頼区間[b]	*P* 値[c]
Week 1	かなり良くなった	1 (11.1%)	1 (9.1%)	2.00	0.05 ～ 78.25	0.739
	あまり良くならなかった	8 (88.9%)	10 (90.9%)			
Week 2	かなり良くなった	3 (33.3%)	1 (10.0%)	-	-	0.156
	あまり良くならなかった	6 (66.7%)	9 (90.0 %)			
	データなし	0	1			
Week 3	かなり良くなった	4 (50.0 %)	1 (11.1 %)	-	-	0.086
	あまり良くならなかった	4 (50.0 %)	8 (88.9 %)			
	データなし	1	2			
Week 4	かなり良くなった	4 (50.0 %)	1 (14.3 %)	-	-	0.102
	あまり良くならなかった	4 (50.0 %)	6 (85.7 %)			
	データなし	1	4			
Week 5	かなり良くなった	6 (75.0 %)	2 (28.6 %)	5.40	0.54 ～ 54.37	0.139
	あまり良くならなかった	2 (25.0 %)	5 (71.4 %)			
	データなし	1	4			
Week 6	かなり良くなった	7 (87.5 %)	2 (28.6 %)	11.80	0.80 ～ 173.35	0.063
	あまり良くならなかった	1 (12.5 %)	5 (71.4 %)			
	データなし	1	4			
Week 8	かなり良くなった	7 (87.5 %)	2 (28.6 %)	11.80	0.80 ～ 173.35	0.063
	あまり良くならなかった	1 (12.5 %)	5 (71.4 %)			
	データなし	1	4			
Week 10	かなり良くなった	7 (87.5 %)	2 (28.6 %)	11.80	0.80 ～ 173.35	0.063

	判定結果の分類[a]	フルボキサミン群 N = 9 n (%)	プラセボ群 N = 11 n (%)	点推定値[b]	95%信頼区間[b]	*P* 値[c]
最終評価時[d]	あまり良くならなかった	1 (12.5 %)	5 (71.4 %)			
	データなし	1	4			
	かなり良くなった	7 (77.8 %)	2 (18.2 %)	21.80	1.22 ～ 389.39	0.022
	あまり良くならなかった	2 (22.2 %)	9 (81.8 %)			

CGI-I = 臨床全般印象度-改善度

a. 「かなり良くなった」の分類は，CGI-I 判定結果の「非常に良くなった」及び「良くなった」を含み，「あまり良くならなかった」の分類は，CGI-I 判定結果の「やや良くなった」，「変化なし」，「やや悪くなった」，「悪くなった」，「非常に悪くなった」を含む。

b. 投与群間のオッズ比に関する Cochran Mantel-Haenszel の推定値及び 95%信頼区間

c. *P* 値は，CGI-I 判定結果の「かなり良くなった」及び「あまり良くならなかった」の 2 分類について，年齢及び性別で層別して Cochran Mantel-Haenszel χ^2 検定を用いて算出した。

d. 最終評価時は，治療期に評価した最後の非欠測値とした。

相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 23

海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料）

RH.114.02.01 試験の各評価時の CGI-I スコアを表 2.7.3-35（LOCF）及び表 2.7.3-36（Visit-wise）に示す。LOCF での解析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 10 の全ての評価時でフルボキサミン群の CGI-I スコアの平均値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）。Visit-wise での解析でも全ての評価時でフルボキサミン群の CGI-I スコアの平均値がプラセボ群より小さく，Week 1 から Week 6 に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 0.008 以下）。

表 2.7.3-35. 各評価時の CGI-I（LOCF）：RH.114.02.01 試験（ITT 有効性解析対象集団）

	フルボキサミン群			プラセボ群			*P* 値		
	被験者数	スコア平均値	SD	被験者数	スコア平均値	SD	投与群	施設	施設毎の投与群
Week 1	56	3.55	0.71	62	4.03	0.63	0.000	0.005	0.151
Week 2	57	3.33	0.87	63	3.86	0.91	0.002	0.002	0.590
Week 3	57	3.05	0.99	63	3.79	0.94	0.000	0.000	0.196
Week 4	57	3.12	1.13	63	3.71	1.10	0.001	0.002	0.250
Week 6	57	3.11	1.25	63	3.71	1.16	0.001	0.001	0.076
Week 8	57	3.07	1.21	63	3.65	1.28	0.009	0.019	0.576
Week 10	57	3.11	1.33	63	3.75	1.29	0.006	0.010	0.534

CGI-I = 臨床全般印象度-改善度，LOCF = Last Observation Carried Forward，ITT = Intent-to-Treat，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 26

表 2.7.3-36. 各評価時の CGI-I（Visit-wise）：RH.114.02.01 試験（ITT 有効性解析対象集団）

	フルボキサミン群			プラセボ群			*P* 値		
	被験者数	スコア平均値	SD	被験者数	スコア平均値	SD	投与群	施設	施設毎の投与群
Week 1	56	3.55	0.71	62	4.03	0.63	0.000	0.005	0.151
Week 2	56	3.32	0.88	58	3.83	0.92	0.008	0.003	0.709
Week 3	53	3.00	1.00	56	3.71	0.91	0.000	0.000	0.164
Week 4	48	3.17	1.15	55	3.58	1.05	0.006	0.004	0.131
Week 6	48	3.13	1.28	52	3.54	1.15	0.007	0.000	0.143
Week 8	40	2.90	1.10	45	3.29	1.14	0.109	0.008	0.831
Week 10	39	2.77	1.27	37	3.22	1.18	0.177	0.015	0.524

CGI-I = 臨床全般印象度-改善度，ITT = Intent-to-Treat，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 27

プラセボ比較試験の CGI-I の結果の比較

M13-970 試験第 1 部及び S114.3.118 試験では，CGI-I のスコアを「かなり良くなった」及び「あまり良くならなかった」に分類し評価した。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，M13-970 試験第 1 部（フルボキサミン群：52.6%，プラセボ群：38.9%），S114.3.118 試験（フルボキサミン群：77.8%，プラセボ群：18.2%）のいずれでも，フ

ルボキサミン群がプラセボ群に比べ大きかった。また，S114.3.118 試験では，投与群間に統計学的に有意な差が認められた（$P = 0.022$）。

RH.114.02.01 試験の LOCF の解析では，Week 1 から Week 10 の全ての評価時でフルボキサミン群の CGI-I スコアの平均値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）。

国内長期投与試験：M13-970 試験第 2 部

M13-970 試験第 2 部の各評価時の CGI-I（2 分類）を表 2.7.3-37 に示す。また，第 1 部での投与群別の結果を付録の表 2.7.3-46 に示す。CGI-I が「かなり良くなった」に分類された被験者の割合は，Week 1 が 15.6%であったが，Week 28 で 61.5%，Week 52 で 48.0%，最終評価時（LOCF）で 44.1%に増加した。

第 1 部でフルボキサミン群であった被験者で，CGI-I が「かなり良くなった」に分類された被験者の割合は，Week 1 が 22.2%であったが，Week 28 で 64.3%，Week 52 で 57.1%，最終評価時（LOCF）で 42.1%に増加した。第 1 部でプラセボ群であった被験者でも，Week 1 が 7.1%であったが，Week 28 で 58.3%，Week 52 で 36.4%，最終評価時（LOCF）で 46.7%に増加した。

表 2.7.3-37. 各評価時の CGI-I：M13-970 試験第 2 部（最終解析）（FAS2）

	判定結果の分類	n	(%)
Week 1	かなり良くなった	5	(15.6)
	あまり良くならなかった	27	(84.4)
Week 2	かなり良くなった	4	(12.1)
	あまり良くならなかった	29	(87.9)
Week 3	かなり良くなった	7	(23.3)
	あまり良くならなかった	23	(76.7)
Week 4	かなり良くなった	8	(24.2)
	あまり良くならなかった	25	(75.8)
Week 5	かなり良くなった	10	(35.7)
	あまり良くならなかった	18	(64.3)
Week 6	かなり良くなった	11	(33.3)
	あまり良くならなかった	22	(66.7)
Week 8	かなり良くなった	15	(45.5)
	あまり良くならなかった	18	(54.5)
Week 12	かなり良くなった	13	(40.6)
	あまり良くならなかった	19	(59.4)
Week 16	かなり良くなった	14	(50.0)
	あまり良くならなかった	14	(50.0)
Week 20	かなり良くなった	16	(57.1)
	あまり良くならなかった	12	(42.9)
Week 24	かなり良くなった	13	(48.1)
	あまり良くならなかった	14	(51.9)
Week 28	かなり良くなった	16	(61.5)
	あまり良くならなかった	10	(38.5)
Week 32	かなり良くなった	12	(50.0)
	あまり良くならなかった	12	(50.0)
Week 36	かなり良くなった	10	(40.0)
	あまり良くならなかった	15	(60.0)
Week 40	かなり良くなった	10	(47.6)
	あまり良くならなかった	11	(52.4)
Week 44	かなり良くなった	12	(48.0)
	あまり良くならなかった	13	(52.0)
Week 48	かなり良くなった	10	(40.0)
	あまり良くならなかった	15	(60.0)

	判定結果の分類	n	(%)
Week 52	かなり良くなった	12	(48.0)
	あまり良くならなかった	13	(52.0)
最終評価時	かなり良くなった	15	(44.1)
	あまり良くならなかった	19	(55.9)

CGI-I = 臨床全般印象度-改善度，FAS2 = 第 2 部の最大の解析対象集団，LOCF = Last Observation Carried Forward
「かなり良くなった」の分類は，CGI-I 判定結果の「非常に良くなった」及び「良くなった」を含み，「あまり良くならなかった」の分類は，CGI-I 判定結果の「やや良くなった」，「変化なし」，「やや悪くなった」，「悪くなった」，「非常に悪くなった」を含む。
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。
相互参照：M13-970 試験第 2 部（最終解析）CSR Table 14.2　4.9_2_F

2.7.3.3.2.3　製造販売後特定使用成績調査（小児）の結果

フルボキサミンは日常診療下で小児に投与される機会が多いことが知られている薬剤だが，その有効性及び安全性を全国規模で調査したデータはなかった。そこで，小児のうつ病・うつ状態及び強迫性障害患者を対象に，2001 年 4 月 1 日から 2002 年 3 月 31 日を調査実施期間とし，全国 40 施設で特定使用成績調査を行った。本調査は中央登録方式で実施した。また，客観的な立場で統一した評価を行うため，研究会による症例判定委員会を設置し症例を評価した。

以下に本調査の結果を要約する。

2.7.3.3.2.3.1 対象及び患者の内訳

調査対象は，うつ病・うつ状態及び強迫性障害（広汎性発達障害に伴う強迫症状を含む）の小児患者（7～16 歳）とした。

本調査の登録「可」の患者は 40 施設より 183 名であり，40 施設より 184 名の調査票を回収した。なお，回収した 184 名には，登録対象外で回収した 1 名を含んでいる。調査票回収 184 名のうち安全性解析対象除外症例 13 例を除いた 171 例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例 171 例から有効性解析対象除外症例 36 例を除いた 135 例を有効性解析対象症例とした。

有効性解析対象例の性別は男性 50 名（37.0%），女性 85 名（63.0%）であり，年齢は平均 13.0 歳で，最高 16 歳，最低 7 歳であった。有効性解析対象患者のフルボキサミンの使用理由は，「うつ病・うつ状態」が 88 名，「強迫性障害」が 47 名であった（資料番号 5.3.6-1 2.1.1 項，2.1.2 項，表 2.1.2）。

2.7.3.3.2.3.2 有効性

有効性解析対象患者のうち「強迫性障害」患者 47 名での有効性成績を示す。主要評価項目として全般改善度，副次評価項目として小児抑うつ尺度（Children's Depression Inventory）スコア及び JCY-BOCS スコアを評価した。

<u>全般改善度</u>

全般改善度の評価方法は，「著明改善，中等度改善，軽度改善，不変，悪化」の 5 段階及び「判定不能」を主治医の主観的判断で判定した。

有効率を「著明改善+中等度改善」/「使用理由毎の有効性解析対象症例」×100、改善率を「著明改善+中等度改善+軽度改善」/「使用理由毎の有効性解析対象症例」×100 として算出した。

「強迫性障害」47 名の有効率は 53.2%（25 / 47 名），改善率は 83.0%（39 / 47 名）であった。（資料番号 5.3.6-1　2.3.1 項）。

小児抑うつ尺度

投与開始前及び評価判定時に小児抑うつ尺度 27 項目を全て評価している強迫性障害患者 30 名において，小児抑うつ尺度 27 項目の各項目及び 27 項目の合計について，投与開始前，評価判定時，点数変化の要約統計量，並びに点数変化に対しては対応のある 1 標本 t 検定，1 標本 Wilcoxon 検定を実施した。投与開始前の 27 項目の平均スコアは 16.77 点、評価判定時の平均スコアは 13.30 点、点数変化の平均スコアは−3.47 点であり，投与開始前に比べ評価判定時で減少していた。27 項目の合計及び小児抑うつ尺度 27 項目の各項目の点数変化の検定では，有意水準 5%（両側）としたとき，27 項目の合計及び小児抑うつ尺度項目 8，17，19 及び 22 の項目で有意差が認められた。フルボキサミン投与により小児抑うつ尺度スコアが改善された結果であった（資料番号 5.3.6-1　2.3.3.1.1 項）。

JCY-BOCS

投与開始前及び評価判定時に JCY-BOCS 19 項目のうち 1～10 項目を全て評価している強迫性障害患者 43 名において，強迫観念（1～5 項目）の合計，強迫行為（6～10 項目），1～10 項目の合計及び JCY-BOCS 1～10 項目の各項目について，投与開始前，評価判定時，点数変化の要約統計量，並びに点数変化に対しては対応のある 1 標本 t 検定，1 標本 Wilcoxon 検定を実施した。

投与開始前の 1～10 項目の平均スコアは 20.28 点，評価判定時の平均スコアは 12.53 点，点数変化の平均スコアは−7.74 点であり，投与開始前に比べ評価判定時で著明に減少していた。

強迫観念（1～5 項目）の合計，強迫行為（6～10 項目）の合計，1～10 項目の合計及び JCY-BOCS 1～10 項目の各項目の点数変化の検定では，有意水準 5%（両側）としたとき，全ての項目で有意差が認められた。フルボキサミン投与により JCY-BOCS スコアが改善された結果であった。

また，JCY-BOCS 19 項目のうち，11～17 及び 19 項目については，JCY-BOCS 19 項目のうち 1～10 項目を全て測定している強迫性障害患者 43 名のうち，項目ごとに投与開始前及び評価判定時に評価している患者を対象とし，18 項目については，JCY-BOCS 19 項目のうち 1～10 項目を全て測定している強迫性障害患者 43 名のうち，評価判定時に評価されている患者を対象とし，同様に実施した。JCY-BOCS 項目 16 及び 19 の 2 項目を除き有意差が認められた（資料番号 5.3.6-1　2.3.3.2.1 項）。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

フルボキサミンの有効性について，年齢別及び性別の部分集団を比較した。M13-970 試験第 1 部の主要評価項目の部分集団解析結果を表 2.7.3-38 に示す。

表 2.7.3-38. 年齢別及び性別の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：M13-970 試験第 1 部（FAS1）

	変化量の最小二乗平均 (n)				
	フルボキサミン群 N = 19	プラセボ群 N = 18	群間差 (フルボキサミン − プラセボ)	95%信頼区間	*P* 値 [a]
年齢 (歳)					
6 ～ 11	−12.5 (4)	−10.3 (4)	−2.3	(−17.3 ～ 12.8)	0.728
12 ～ 18	−10.0 (15)	−5.6 (14)	−4.4	(−8.9 ～ 0.0)	0.050
性別					
男	−11.9 (9)	−7.0 (11)	−4.9	(−11.5 ～ 1.7)	0.137
女	−9.3 (10)	−6.0 (7)	−3.3	(−9.6 ～ 3.0)	0.284

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，
LOCF = Last Observation Carried Forward
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* 値は分散分析（ANOVA）を用いて算出した。
相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR Table 14.2 4.10 F

2.7.3.3.3.1 年齢

M13-970 試験第 1 部の主要評価項目について，年齢別（6～11 歳，12～18 歳）の部分集団解析を実施した。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の最小二乗平均の群間差は，6～11 歳で−2.3，12～18 歳で−4.4 であった。いずれの部分集団でも，プラセボ群に比べフルボキサミン群で同スコアの減少の幅が大きかった。

2.7.3.3.3.2 性別

M13-970 試験第 1 部の主要評価項目について，性別の部分集団解析を実施した。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の最小二乗平均の群間差は，男性で−4.9，女性で−3.3 であった。いずれの部分集団でも，プラセボ群に比べフルボキサミン群で同スコアの減少の幅が大きかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

本申請では，以下を強迫性障害の推奨用法・用量とした。

「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．」

2.7.3.4.2　推奨用法・用量の設定

RH.114.02.01 試験，S114.3.118 試験及び小児を対象とした製造販売後使用成績調査（資料番号 5.3.6-1）の結果に基づき M13-970 試験第 1 部及び第 2 部の用法・用量を設定した。そして，M13-970 試験第 1 部及び第 2 部の結果から，本申請の小児の推奨用法・用量を妥当と判断した。

M13-970 試験第 1 部及び第 2 部の用法・用量の設定

M13-970 試験第 1 部及び第 2 部の初期投与量及び最高用量の設定根拠を示す。

- 小児のうつ病・うつ状態及び強迫性障害患者（7～16 歳）を対象に，2001 年 4 月 1 日から実施した製造販売後使用成績調査（資料番号 5.3.6-1）で，安全性解析対象症例（171 名）の初回の 1 日投与量は 25 mg 以下が 107 名（62.6%），25 mg 超 50 mg 以下が 54 名（31.6%），50 mg 超 75 mg 以下が 9 名（5.3%），75 mg 超が 1 名（0.6%）であった（資料番号 5.3.6-1 表 2.1.2）。本調査の副作用発現率は 13.45%で，重篤な副作用は認められなかった。本調査でフルボキサミンの安全性に問題点は認められなかったことから（2.7.4.6.1 項），初期投与量として 1 日 25 mg を妥当と判断した。
- 海外プラセボ比較試験である RH.114.02.01 試験では，フルボキサミンの最高投与量を 1 日 200 mg とした（2.7.3.1.1.1.3 項）。フルボキサミンの維持用量の平均値は，1 日 154.13 mg から 173.07 mg であった（表 2.7.4-11）。有害事象の発現率はフルボキサミン群が 84.21%，プラセボ群が 76.19%であり，高度の有害事象の発現率はフルボキサミン群が 7.02%，プラセボ群が 1.59%であった。重篤な有害事象は発現せず，中止に至った有害事象の発現率はフルボキサミン群が 5.26%，プラセボ群が 1.59%であった（2.7.4.2.1 項）。フルボキサミンの安全性に大きな問題は認められなかったことより，国内の小児の推奨最高用量は国内での成人の推奨用量 1 日 150 mg を超えないと推定した。
- 国内プラセボ比較試験である S114.3.118 試験では，1 日 25 mg から投与を開始し，最大 1 日投与量は 150 mg とした（2.7.3.1.1.1.2 項）。漸増期間後のフルボキサミンの維持用量は 1 日 50～150 mg であった（表 2.7.4-10）。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）の中央値は，フルボキサミン群（22.5 日）がプラセボ群（44.5 日）より小さく，群間に統計学的に有意な差が認められた（$P = 0.022$）（2.7.3.2.2 項）。有害事象の発現率はフルボキサミン群が 88.9%，プラセボ群が 81.8%で，いずれの群でも鼻咽頭炎の発現率が高かった（フルボキサミン群：55.6%，プラセボ群：18.2%）。両群で発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度であり，フルボキサミン群で重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は発現せず（2.7.4.2.1 項），安全性に大きな問題は認められなかった。これらの結果から初期用量は 1 日 25 mg，最高用量は 1 日 150 mg が妥当であることが推察された。

以上から，M13-970 試験第 1 部及び第 2 部の投与方法及び用量については，S114.3.118 試験を踏襲した。投与開始時は，1 日 1 回 25 mg を就寝前に投与し，投与 1 週後に 1 日 50 mg（朝食後及び就寝前各 25 mg）とし，その後，投与 2 週後から投与 6 週後まで，原則 1 週間ごとに 25 mg/日を増量し，最大 150 mg（朝食後及び就寝前各 75 mg）まで増量できることとした。（2.7.3.1.1.1.1 項，2.7.3.1.1.1.4 項）。

M13-970 試験第 1 部及び第 2 部の結果

- M13-970 試験第 1 部のフルボキサミン群の平均 1 日投与量は，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（2.7.4.1.2.1 項）。主要評価項目である 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（群間差＝−4.3，95%信頼区間：−8.5 ～ −0.1，P＝0.044）（2.7.3.3.2.1.1 項）。本試験の有害事象の発現率はフルボキサミン群が 68.4%，プラセボ群が 78.9%であり，最も発現率が高い有害事象はフルボキサミン群で悪心及び鼻咽頭炎（各 15.8%），プラセボ群で鼻咽頭炎（31.6%）であった。両群で発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度で，重篤な有害事象は発現せず，フルボキサミン群で中止に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1 項）。フルボキサミンの安全性に大きな問題は認められなかった。
- M13-970 試験第 2 部（最終解析）の Week 52 のフルボキサミン平均 1 日投与量は 67.0 mg/日であった（2.7.4.1.2.5 項）。ベースラインから JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの変化量の平均値は 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（2.7.3.3.2.1.2 項）。有害事象の発現率は 88.2%で，最も発現率が高い有害事象は鼻咽頭炎（32.4%）であった。有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は「過換気」が 1 件発現したが，2 日で消失しフルボキサミンの投与は継続された。治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象の発現率は 5.9%であった（2.7.4.2.1 項）。フルボキサミンの安全性に大きな問題は認められなかった。

以上の M13-970 試験第 1 部及び第 2 部の結果から，小児を対象としたフルボキサミンの推奨用法・用量を設定した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

フルボキサミンの長期投与時の有効性を M13-970 試験第 2 部及び RH.114.02.01 (E) 試験で評価した。

M13-970 試験第 2 部の JCY-BOCS（10 項目）の総スコアのベースラインの平均値は 17.3 であった。同スコアのベースラインから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。また，第 1 部でフルボキサミン群で

あった被験者の同スコアのベースラインの平均値は 14.8 であり，同スコアのベースラインから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の同スコアのベースラインの平均値は 20.4 であり，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，同スコアの減少が認められた（2.7.3.3.2.1.2 項）。

RH.114.02.01 (E) 試験では，継続期の LOCF での解析では Week 20 以降の各評価時で CY-BOCS（10 項目）総スコアの平均値はベースラインから 5 以上減少した。Visit-wise での解析でも，Week 16 以降の各評価時で，CY-BOCS（10 項目）総スコアの平均値のベースラインからの減少量は 5 以上であった。人道支援期の LOCF 及び Visit-wise のいずれの解析でも，最終評価時の CY-BOCS（10 項目）総スコアの平均値は，ベースラインから減少した（2.7.3.3.2.1.2 項）。

以上より，フルボキサミンを長期投与した場合でも，強迫性障害に対する効果は維持することが示された。

2.7.3.6 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. 髙橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸, 神庭重信, 尾崎紀夫, 三村將 他. 強迫症/強迫性障害. In: DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引. 東京; 医学書院; 2014. p. 125-6.
3. 齊籐万比古, 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.
4. 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.
5. 中嶋照夫, 工藤義雄, 山下格 他. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 Fluvoxamine maleate (SME3110) の強迫性障害に対する後期臨床第 II 相試験-プラセボ対照二重盲検試験による用量ならびに有効性の検証-. 臨床医薬. 1998;14: 589-616.

2.7.3.7 付録

表 2.7.3-39.　試験間の成績の比較：人口統計学的特性及びベースラインでの JCY-BOCS（10 項目）総スコア（プラセボ比較試験）

		M13-970 試験第 1 部（FAS1） 国内プラセボ比較試験		S114.3.118 試験（FA） 国内プラセボ比較試験		RH.114.02.01 試験（全被験者） 海外プラセボ比較試験	
		フルボキサミン群 N = 19	プラセボ群 N = 18	フルボキサミン群 N = 9	プラセボ群 N = 11	フルボキサミン群 N = 57	プラセボ群 N = 63
性別 n(%)	男性	9 (47.4)	11 (61.1)	4 (44.4)	6 (54.5)	29 (50.9)	35 (55.6)
	女性	10 (52.6)	7 (38.9)	5 (55.6)	5 (45.5)	28 (49.1)	28 (44.4)
年齢	平均値	13.7	13.3	12.8	12.7	13.42	12.72
	SD	2.83	2.72	2.2	3.3	NA	NA
	中央値	14.0	13.0	13.0	12.0	NA	NA
	最小値/最大値	8/18	8/17	10/16	8/18	8.50/17.90	8.60/17.90
年齢分布 n(%)	6～11 歳	4 (21.1)	4 (22.2)				
	8～11 歳			2 (22.2)	5 (45.5)		
	8～12 歳					26 (45.6)	33 (52.4)
	12～18 歳	15 (78.9)	14 (77.8)	7 (77.8)	6 (54.5)		
	13～17 歳					31(54.4)	30 (47.6)
体重 (kg)	平均値	48.73	43.98	39.96	40.87	52.56	47.59
	SD	8.918	11.012	10.64	12.89	NA	NA
	中央値	47.90	43.35	35.60	43.00	NA	NA

		M13-970 試験第 1 部（FAS1） 国内プラセボ比較試験		S114.3.118 試験（FA） 国内プラセボ比較試験		RH.114.02.01 試験（全被験者） 海外プラセボ比較試験	
		フルボキサミン群 N = 19	プラセボ群 N = 18	フルボキサミン群 N = 9	プラセボ群 N = 11	フルボキサミン群 N = 57	プラセボ群 N = 63
	最小値/最大値	36.2/64.5	26.2/65.2	26.0/58.0	23.5/59.6	25.04/106.14	23.59/92.99
身長（cm）	平均値	154.71	152.03	149.2	150.3	156.67	153.01
	SD	11.391	12.483	9.2	16.6	NA	NA
	中央値	155.30	155.10	150.4	155.4	NA	NA
	最小値/最大値	129.5/173.0	129.6/175.8	132/162	120/172	128.27/182.88	129.54/176.53
JCY-BOCS（10 項目）総スコア[a]	平均値	25.4	27.1	25.4	25.2	24.16	24.22
	SD	5.92	5.48	3.9	4.5	4.37	4.83
	中央値	25.0	26.5	25.0	25.0	NA	NA
	最小値/最大値	16/36	18/39	20/32	17/35	NA	NA

FAS1 = M13-970 試験第 1 部の最大の解析対象集団，FA = S114.3.118 試験の最大の解析対象集団，SD = 標準偏差，NA = 該当データなし，JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版

a. RH.114.02.01 試験では CY-BOCS を用いた。

相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR Table 14.1__4.1_1_F，Table 14.1__4.2_1_F，S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 4，Table 5，Table 8，RH.114.02.01 試験 CSR Table 22，Appendix 2.7

表 2.7.3-40.　　試験間の成績の比較：人口統計学的特性及びベースラインでの JCY-BOCS（10 項目）総スコア（長期投与試験）

		M13-970 試験第 2 部（FAS2） 国内長期投与試験	RH.114.02.01 (E) 試験（安全性解析対象集団） 海外長期投与試験	
		合計 N = 34	継続期 N = 99	人道支援期 N = 22
性別 n(%)	男性	18 (52.9)	52 (52.5)	10 (45.5)
	女性	16 (47.1)	47 (47.5)	12 (54.5)
年齢	平均値	13.5	13.14	13.39
	SD	2.79	NA	NA
	中央値	13.5	NA	NA
	最小値/最大値	8/18	8.50/17.90	9.20/17.50
年齢分布 n(%)	6～11 歳	7 (20.6)		
	8～11 歳		33 (33.3)	5 (22.7)
	12～17 歳		66 (66.7)	17 (77.3)
	12～18 歳	27 (79.4)		
体重 (kg)	平均値	47.11	50.54	48.58
	SD	10.205	NA	NA
	中央値	46.85	NA	NA
	最小値/最大値	26.2/65.2	25.40/86.95	26.31/77.56

		M13-970 試験第 2 部（FAS2） 国内長期投与試験	RH.114.02.01 (E) 試験（安全性解析対象集団） 海外長期投与試験	
		合計 N = 34	継続期 N = 99	人道支援期 N = 22
身長（cm）	平均値	153.52	154.64	154.94
	SD	12.255	NA	NA
	中央値	155.35	NA	NA
	最小値/最大値	129.5/175.8	128.27/182.88	129.54/176.53
JCY-BOCS（10 項目）総スコア [a]	平均値	26.3	19.378	19.750
	SD	5.63	8.651	6.820
	中央値	26.0	NA	NA
	最小値/最大値	16/39	NA	NA

FAS2 = M13-970 試験第 2 部の最大の解析対象集団，SD = 標準偏差，NA = 該当データなし，JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版

a. RH.114.02.01 (E) 試験では CY-BOCS を用いた。

相互参照：M13-970 試験第 2 部（最終解析）CSR Table 14.1__4.1_2_F，Table 14.1__4.2_2_F，RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 12，Table 13，Table 15，Table 49

表 2.7.3-41.　JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの第 2 部ベースライン及びベースラインから各評価時への変化量（第 1 部での投与群別）：M13-970 試験第 2 部（最終解析）（FAS2）

	第 1 部でフルボキサミン群						第 1 部でプラセボ群					
	被験者数	平均値	95% CI	SD	中央値	最小値/最大値	被験者数	平均値	95% CI	SD	中央値	最小値/最大値
ベースライン	18	14.8	11.5～18.1	6.62	13.5	2/27	15	20.4	15.0～25.8	9.81	19.0	4/31
変化量												
Week 2	18	−0.2	−2.2～1.7	3.93	0.0	−10/10	15	−1.1	−4.8～2.5	6.55	−2.0	−13/19
Week 8	18	−1.2	−2.6～0.3	2.87	0.0	−8/2	15	−4.3	−8.4～−0.1	7.54	−3.0	−18/11
Week 16	14	−1.3	−3.0～0.4	2.95	−0.5	−7/3	14	−7.1	−12.1～−2.2	8.53	−7.0	−19/13
Week 28	14	−0.7	−2.9～1.5	3.87	0.0	−8/7	12	−6.2	−10.1～−2.3	6.13	−4.0	−18/4
Week 40	13	−1.9	−4.3～0.5	3.97	−2.0	−8/6	8	−5.6	−14.8～3.6	11.02	−4.0	−22/10
Week 52	14	−3.1	−5.7～−0.5	4.48	−2.0	−14/2	11	−6.6	−12.8～−0.5	9.15	−4.0	−22/6
最終評価時	18	−1.7	−4.4～1.1	5.48	−1.5	−14/9	15	−8.1	−12.9～−3.4	8.61	−8.0	−22/6

JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，FAS2 = 第 2 部の最大の解析対象集団，CI = 信頼区間，SD = 標準偏差，LOCF = Last Observation Carried Forward

ベースラインは第 2 部 Visit 1（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。

相互参照：M13-970 試験第 2 部（最終解析）CSR Table 14.2　4.3 2 2 F

表 2.7.3-42.　RH.114.02.01 試験最終評価時をベースラインとした CY-BOCS（10 項目）総スコア（LOCF）：RH.114.02.01 (E) 試験 人道支援期（有効性解析対象集団）

	被験者数	平均値	SD	平均変化量	変化量の SD	*P* 値
ベースライン	20	19.750	6.820	-	-	-
Week 1	20	19.750	6.820	0	0	-
Week 2	20	19.750	6.820	0	0	-
Week 3	20	19.300	7.161	−0.450	2.012	0.330
Week 4	20	12.100	9.250	−7.650	7.464	0.000
Week 6	20	9.250	7.880	−10.500	7.543	0.000
Week 8	20	9.250	7.820	−10.500	7.891	0.000
Week 12	20	8.800	8.351	−10.950	8.581	0.000
Week 16	20	9.300	8.436	−10.450	8.666	0.000
Week 20	20	10.650	8.035	−9.100	9.787	0.001
Week 24	20	10.400	8.388	−9.350	9.697	0.000
Week 28	20	9.850	7.734	−9.900	9.020	0.000
Week 32	20	9.350	7.686	−10.400	8.281	0.000
Week 36	20	9.800	7.223	−9.950	8.544	0.000
Week 40	20	10.150	7.300	−9.600	8.482	0.000
Week 44	20	10.450	7.338	−9.300	8.773	0.000
Week 48	20	9.550	6.970	−10.200	8.043	0.000
Week 52	20	9.750	7.196	−10.000	8.208	0.000

CY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, LOCF = Last Observation Carried Forward, SD = 標準偏差
P 値：対応のある t 検定
相互参照：RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 49

表 2.7.3-43.　RH.114.02.01 試験最終評価時をベースラインとした CY-BOCS（10 項目）総スコア（Visit-wise）：RH.114.02.01 (E) 試験 人道支援期（有効性解析対象集団）

	被験者数	平均値	SD	平均変化量	変化量の SD	*P* 値
ベースライン	20	19.750	6.820	-	-	-
Week 1	0	-	-	-	-	-
Week 2	0	-	-	-	-	-
Week 3	1	10.000	-	−9.000	-	-
Week 4	14	9.643	8.500	−10.286	7.162	0.000
Week 6	5	8.000	7.583	−11.400	10.090	0.065
Week 8	11	8.727	7.824	−9.727	6.544	0.001
Week 12	16	8.438	8.016	−11.000	8.847	0.000
Week 16	15	8.200	8.579	−12.267	8.565	0.000
Week 20	17	12.294	7.540	−6.647	8.336	0.005
Week 24	19	10.737	8.478	−8.684	9.481	0.001
Week 28	13	11.000	7.382	−8.231	8.964	0.006
Week 32	13	9.231	6.521	−9.231	7.607	0.001
Week 36	12	11.167	5.982	−7.250	7.818	0.008
Week 40	9	10.889	6.604	−8.111	7.721	0.014
Week 44	10	12.100	6.367	−7.100	8.130	0.022
Week 48	10	12.000	4.761	−5.500	4.403	0.003
Week 52	8	9.500	6.392	−6.375	4.340	0.004

CY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale，SD = 標準偏差
P 値：対応のある t 検定
相互参照：RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 50

表 2.7.3-44.　　ベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）の変化量：M13-970 試験第 1 部（FAS1）

		サブスコア項目										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	総スコア
フルボキ	n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
サミン群	平均値	−0.9	−0.8	−1.3	−1.3	−1.3	−0.8	−0.8	−1.0	−1.2	−1.1	−10.5
N=19	95% CI	−1.4～−0.5	−1.2～−0.4	−1.7～−1.0	−1.6～−1.0	−1.6～−0.9	−1.1～−0.5	−1.2～−0.4	−1.5～−0.5	−1.6～−0.7	−1.6～−0.7	−13.1～−8.0
	SD	0.85	0.79	0.75	0.58	0.73	0.63	0.83	1.00	0.96	0.94	5.25
	中央値	−1.0	−1.0	−1.0	−1.0	−1.0	−1.0	−1.0	−1.0	−1.0	−1.0	−10.0
	最小値/最大値	−2/0	−2/1	−2/0	−2/0	−3/0	−2/0	−2/1	−3/1	−4/0	−3/0	−18/−2
プラセ	n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
ボ群	平均値	−0.8	−0.4	−0.7	−0.8	−0.6	−0.6	−0.3	−0.9	−0.7	−0.8	−6.6
N=18	95% CI	−1.3～−0.3	−0.9～0.1	−1.1～−0.2	−1.4～−0.3	−1.1～−0.2	−1.0～−0.1	−0.8～0.1	−1.5～−0.4	−1.3～−0.2	−1.3～−0.3	−10.3～−2.9
	SD	1.00	1.04	0.91	1.10	0.92	0.86	0.84	1.11	1.13	1.00	7.52
	中央値	0.0	0.0	−1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	−0.5	0.0	−0.5	−5.0
	最小値/最大値	−3/0	−3/2	−3/1	−3/0	−3/0	−3/0	−2/2	−3/0	−4/0	−3/0	−26/2
群間差	平均値	−0.2	−0.4	−0.6	−0.5	−0.7	−0.2	−0.5	−0.1	−0.4	−0.3	−3.9
	95% CI	−0.8～0.4	−1.0～0.2	−1.2～−0.1	−1.1～0.1	−1.2～−0.1	−0.7～0.3	−1.1～0.1	−0.8～0.6	−1.1～0.3	−1.0～0.3	−8.2～0.4

JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，FAS1 = 第 1 部の最大の解析対象集団，CI = 信頼区間，SD = 標準偏差，LOCF = Last Observation Carried Forward

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。

群間差：フルボキサミン群 - プラセボ群

相互参照：M13-970 試験第 1 部 CSR Table 14.2__4.3_1_F

表 2.7.3-45.　　ベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）の変化量：S114.3.118 試験（FA）

		サブスコア項目										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	総スコア
フルボキ	n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
サミン群	平均値	−0.9	−0.8	−1.9	−1.2	−1.4	−0.8	−0.9	−1.6	−1.1	−1.4	−12.0
N=9	SD	1.2	1.1	0.9	1.0	1.0	0.8	0.8	1.2	0.8	1.0	7.8
	中央値	0.0	−1.0	−2.0	−1.0	−2.0	−1.0	−1.0	−2.0	−1.0	−2.0	−13.0
	最小値/最大値	−3/0	−3/1	−4/−1	−3/0	−3/0	−2/0	−2/0	−4/0	−2/0	−3/0	−27/−1
プラセ	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
ボ群	平均値	−0.2	0.0	−0.5	−0.2	−0.5	−0.2	−0.1	−0.3	−0.5	−0.2	−2.6
N=11	SD	0.6	1.2	0.9	0.6	0.7	0.6	1.2	1.2	0.7	0.9	5.8
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	−1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	−2.0
	最小値/最大値	−1/1	−2/2	−2/1	−1/1	−1/1	−1/1	−2/2	−3/1	−2/0	−2/1	−12/7

JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，FA = 最大の解析対象集団，SD = 標準偏差
ベースラインは，Visit 2 の初回投与前に評価した最後の非欠測値とした。
最終評価時は，治療期に評価した最後の非欠測値とした。
相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 19

表 2.7.3-46.　　各評価時の CGI-I（第 1 部での投与群別）：M13-970 試験第 2 部（最終解析）（FAS2）

		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	
	判定結果の分類	n	(%)	n	(%)
Week 1	かなり良くなった	4	(22.2)	1	(7.1)
	あまり良くならなかった	14	(77.8)	13	(92.9)
Week 2	かなり良くなった	1	(5.6)	3	(20.0)
	あまり良くならなかった	17	(94.4)	12	(80.0)
Week 3	かなり良くなった	2	(12.5)	5	(35.7)
	あまり良くならなかった	14	(87.5)	9	(64.3)
Week 4	かなり良くなった	3	(16.7)	5	(33.3)
	あまり良くならなかった	15	(83.3)	10	(66.7)
Week 5	かなり良くなった	4	(23.5)	6	(54.5)
	あまり良くならなかった	13	(76.5)	5	(45.5)
Week 6	かなり良くなった	4	(22.2)	7	(46.7)
	あまり良くならなかった	14	(77.8)	8	(53.3)
Week 8	かなり良くなった	6	(33.3)	9	(60.0)
	あまり良くならなかった	12	(66.7)	6	(40.0)
Week 12	かなり良くなった	5	(29.4)	8	(53.3)
	あまり良くならなかった	12	(70.6)	7	(46.7)

		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	
	判定結果の分類	n	(%)	n	(%)
Week 16	かなり良くなった	5	(35.7)	9	(64.3)
	あまり良くならなかった	9	(64.3)	5	(35.7)
Week 20	かなり良くなった	7	(50.0)	9	(64.3)
	あまり良くならなかった	7	(50.0)	5	(35.7)
Week 24	かなり良くなった	6	(42.9)	7	(53.8)
	あまり良くならなかった	8	(57.1)	6	(46.2)
Week 28	かなり良くなった	9	(64.3)	7	(58.3)
	あまり良くならなかった	5	(35.7)	5	(41.7)
Week 32	かなり良くなった	8	(57.1)	4	(40.0)
	あまり良くならなかった	6	(42.9)	6	(60.0)
Week 36	かなり良くなった	7	(50.0)	3	(27.3)
	あまり良くならなかった	7	(50.0)	8	(72.7)
Week 40	かなり良くなった	8	(61.5)	2	(25.0)
	あまり良くならなかった	5	(38.5)	6	(75.0)
Week 44	かなり良くなった	7	(50.0)	5	(45.5)
	あまり良くならなかった	7	(50.0)	6	(54.5)
Week 48	かなり良くなった	7	(50.0)	3	(27.3)
	あまり良くならなかった	7	(50.0)	8	(72.7)

		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	
	判定結果の分類	n	(%)	n	(%)
Week 52	かなり良くなった	8	(57.1)	4	(36.4)
	あまり良くならなかった	6	(42.9)	7	(63.6)
最終評価時	かなり良くなった	8	(42.1)	7	(46.7)
	あまり良くならなかった	11	(57.9)	8	(53.3)

CGI-I = 臨床全般印象度-改善度，FAS2 = 第2部の最大の解析対象集団，LOCF = Last Observation Carried Forward

「かなり良くなった」の分類は，CGI-I 判定結果の「非常に良くなった」及び「良くなった」を含み，「あまり良くならなかった」の分類は，CGI-I 判定結果の「やや良くなった」，「変化なし」，「やや悪くなった」，「悪くなった」，「非常に悪くなった」を含む。

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。

相互参照：M13-970 試験第2部（最終解析）CSR Table 14.2__4.9_2_F

2.7.4 臨床的安全性

目次

2.7.4 臨床的安全性 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 11
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験 11
2.7.4.1.1.1.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験 17
2.7.4.1.1.1.2 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料） 17
2.7.4.1.1.1.3 海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料） 17
2.7.4.1.1.1.4 国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（参考資料） 17
2.7.4.1.1.1.5 海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料） 19
2.7.4.1.1.2 有害事象の評価方法 19
2.7.4.1.1.2.1 解析対象 19
2.7.4.1.1.2.2 有害事象 20
2.7.4.1.1.2.3 臨床検査 24
2.7.4.1.1.2.4 バイタルサイン（血圧及び脈拍）及び体重 24
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 24
2.7.4.1.2.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験 24
2.7.4.1.2.2 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料） 26
2.7.4.1.2.3 海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料） 29
2.7.4.1.2.4 国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料） 30
2.7.4.1.2.5 国内長期投与試験：M13-970 試験 33
2.7.4.1.2.6 海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料） 36
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 36
2.7.4.1.3.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験 36
2.7.4.1.3.2 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料） 39
2.7.4.1.3.3 海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料） 42
2.7.4.1.3.4 国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料） 45
2.7.4.1.3.5 国内長期投与試験：M13-970 試験 48
2.7.4.1.3.6 海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料） 50
2.7.4.2 有害事象 55
2.7.4.2.1 有害事象の解析 55
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 60
2.7.4.2.1.1.1 全有害事象及び因果関係が否定できない有害事象 60

2.7.4.2.1.1.1.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験 60
2.7.4.2.1.1.1.2 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料） 62
2.7.4.2.1.1.1.3 海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料） 65
2.7.4.2.1.1.1.4 国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料） 70
2.7.4.2.1.1.1.5 国内長期投与試験：M13-970 試験 75
2.7.4.2.1.1.1.6 海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料） 82
2.7.4.2.1.1.2 有害事象の重症度 93
2.7.4.2.1.1.2.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験 93
2.7.4.2.1.1.2.2 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料） 96
2.7.4.2.1.1.2.3 海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料） 96
2.7.4.2.1.1.2.4 国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料） 96
2.7.4.2.1.1.2.5 国内長期投与試験：M13-970 試験 97
2.7.4.2.1.1.2.6 海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料） 105
2.7.4.2.1.1.3 有害事象の発現時期 105
2.7.4.2.1.1.3.1 国内プラセボ比較 / 長期投与試験：M13-970 試験（第 1 部及び第 2 部） 105
2.7.4.2.1.1.3.2 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料） 113
2.7.4.2.1.2 死亡 117
2.7.4.2.1.2.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験 117
2.7.4.2.1.2.2 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料） 117
2.7.4.2.1.2.3 海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料） 117
2.7.4.2.1.2.4 国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料） 117
2.7.4.2.1.2.5 国内長期投与試験：M13-970 試験 117
2.7.4.2.1.2.6 海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料） 117
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 117
2.7.4.2.1.3.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験 117
2.7.4.2.1.3.2 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料） 117
2.7.4.2.1.3.3 海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料） 119
2.7.4.2.1.3.4 国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料） 119
2.7.4.2.1.3.5 国内長期投与試験：M13-970 試験 121
2.7.4.2.1.3.6 海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料） 123
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 126
2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象 126
2.7.4.2.1.4.1.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験 126
2.7.4.2.1.4.1.2 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料） 126

2.7.4.2.1.4.1.3 海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料） 126
2.7.4.2.1.4.1.4 国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料） 128
2.7.4.2.1.4.1.5 国内長期投与試験：M13-970 試験 128
2.7.4.2.1.4.1.6 海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料） 131
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 131
2.7.4.2.1.5.1 自殺関連事象 131
2.7.4.2.1.5.1.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験 131
2.7.4.2.1.5.1.2 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料） 131
2.7.4.2.1.5.1.3 海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料） 131
2.7.4.2.1.5.1.4 国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料） 132
2.7.4.2.1.5.1.5 国内長期投与試験：M13-970 試験 132
2.7.4.2.1.5.1.6 海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料） 133
2.7.4.2.1.5.2 離脱症候群 133
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 134
2.7.4.3 臨床検査値の評価 134
2.7.4.3.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験 134
2.7.4.3.2 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料） 141
2.7.4.3.3 海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料） 144
2.7.4.3.4 国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料） 146
2.7.4.3.5 国内長期投与試験：M13-970 試験 148
2.7.4.3.6 海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料） 165
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 167
2.7.4.4.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験 167
2.7.4.4.2 国内プラセボ比較試験：S114.3.118 試験（参考資料） 167
2.7.4.4.3 海外プラセボ比較試験：RH.114.02.01 試験（参考資料） 168
2.7.4.4.4 国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料） 169
2.7.4.4.5 国内長期投与試験：M13-970 試験 171
2.7.4.4.6 海外長期投与試験：RH.114.02.01 (E) 試験（参考資料） 171
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 176
2.7.4.5.1 内因性要因 176
2.7.4.5.1.1 年齢 176
2.7.4.5.2 外因性要因 176
2.7.4.5.3 薬物相互作用 176
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 176
2.7.4.5.5 過量投与 176

2.7.4.5.6 薬物乱用 177
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 177
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 177
2.7.4.6 市販後データ 178
2.7.4.6.1 小児に対する特定使用成績調査 178
2.7.4.7 付録 180
2.7.4.7.1 M13-970 試験 追加解析結果 189

表一覧

表 2.7.4-1. 臨床的安全性試験の要約（評価資料） 12
表 2.7.4-2. 臨床的安全性試験の要約（参考資料） 14
表 2.7.4-3. 有害事象の重症度の定義（M13-970 試験） 21
表 2.7.4-4. 有害事象の重症度の定義（S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験） 22
表 2.7.4-5. 有害事象の重症度の定義（RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験） 22
表 2.7.4-6. 有害事象と治験薬との因果関係の定義（M13-970 試験） 22
表 2.7.4-7. 有害事象と治験薬との因果関係の定義（S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験） 23
表 2.7.4-8. 週ごとの 1 日総投与量（M13-970 試験，第 1 部，SAS1） 25
表 2.7.4-9. フルボキサミン群及びプラセボ群の投与日数（S114.3.118 試験，安全性解析対象集団） 27
表 2.7.4-10. フルボキサミン群の用量調節及び最終用量（S114.3.118 試験，安全性解析対象集団） 28
表 2.7.4-11. 週ごとの 1 日平均用量（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団） 29
表 2.7.4-12. フルボキサミン群及びプラセボ群の投与日数（S114.3.117 試験，ランダム化された被験者） 31
表 2.7.4-13. フルボキサミン群の用量調節及び最終用量（S114.3.117 試験，ランダム化された被験者） 32
表 2.7.4-14. 週ごとの 1 日総投与量（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2） 34
表 2.7.4-15. フルボキサミンの総投与期間（RH.114.02.01 (E) 試験） 36
表 2.7.4-16. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（M13-970 試験，第 1 部，FAS1） 38
表 2.7.4-17. 人口統計学的特性（S114.3.118 試験，FA） 39

表 2.7.4-18. ベースラインの疾患特性（S114.3.118 試験，FA） 41
表 2.7.4-19. 人口統計学的特性（RH.114.02.01 試験，全被験者） 43
表 2.7.4-20. ベースラインの疾患特性（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団） 44
表 2.7.4-21. 精神医学的症候群及び病歴（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団） 45
表 2.7.4-22. 人口統計学的特性（S114.3.117 試験，FA） 46
表 2.7.4-23. ベースラインの疾患特性（S114.3.117 試験，FA） 47
表 2.7.4-24. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，FAS2） 49
表 2.7.4-25. 人口統計学的特性（RH.114.02.01 (E) 試験，継続期，安全性解析対象集団） 51
表 2.7.4-26. 人口統計学的特性（RH.114.02.01 (E) 試験，人道支援期，安全性解析対象集団） 54
表 2.7.4-27. 有害事象の概要（M13-970 試験，第 1 部，SAS1） 56
表 2.7.4-28. 有害事象の概要（S114.3.118 試験，安全性解析対象集団） 57
表 2.7.4-29. 有害事象の概要（S114.3.117 試験，安全性解析対象集団） 58
表 2.7.4-30. 有害事象の概要（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS2） 59
表 2.7.4-31. 有害事象の概要（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2） 59
表 2.7.4-32. いずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象（M13-970 試験，第 1 部，SAS1） 61
表 2.7.4-33. 治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（M13-970 試験，第 1 部，SAS1） 62
表 2.7.4-34. いずれかの群で 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） 63
表 2.7.4-35. 治験薬と関連のある有害事象（S114.3.118 試験，安全性解析対象集団） 64
表 2.7.4-36. 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） 66
表 2.7.4-37. 治験薬との因果関係別の有害事象（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団，各群合計で 2%以上のみ） 69
表 2.7.4-38. いずれかの群で 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） 72
表 2.7.4-39. 治験薬と関連のある有害事象（S114.3.117 試験，安全性解析対象集団） 74
表 2.7.4-40. 合計で 2 名以上に発現した有害事象（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS2） 76

表 2.7.4-41. 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） 77
表 2.7.4-42. 治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS2） 79
表 2.7.4-43. 治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2） 81
表 2.7.4-44. 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） 83
表 2.7.4-45. 治験薬との因果関係別の有害事象（RH.114.02.01 (E) 試験，安全性解析対象集団，合計で 2%以上のみ） 87
表 2.7.4-46. 重症度別の有害事象（M13-970 試験，第 1 部，SAS1） 94
表 2.7.4-47. 重症度別の有害事象（M13-970 試験，第 1 部及び第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS1） 98
表 2.7.4-48. 重症度別の有害事象（M13-970 試験，第 1 部及び第 2 部［最終解析］，SAS1） 102
表 2.7.4-49. 高度の有害事象（RH.114.02.01 (E) 試験，安全性解析対象集団） 105
表 2.7.4-50. 発現時期別の有害事象（M13-970 試験，合計で 2 名以上のみ，第 1 部及び第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS1） 107
表 2.7.4-51. 発現時期別の有害事象（M13-970 試験，合計で 2 名以上のみ，第 1 部及び第 2 部［最終解析］，SAS1） 110
表 2.7.4-52. フルボキサミン群の発現時期別の有害事象（S114.3.118 試験，安全性解析対象集団） 114
表 2.7.4-53. 重篤な有害事象（S114.3.118 試験） 118
表 2.7.4-54. 重篤な有害事象（S114.3.117 試験） 120
表 2.7.4-55. 重篤な有害事象（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2） 122
表 2.7.4-56. 重篤な有害事象（RH.114.02.01 (E) 試験，基本語別，継続期，安全性解析対象集団） 124
表 2.7.4-57. 重篤な有害事象（RH.114.02.01 (E) 試験，継続期，安全性解析対象集団） 125
表 2.7.4-58. 投与中止に至った有害事象（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団） 127
表 2.7.4-59. 投与中止に至った有害事象（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2） 130
表 2.7.4-60. 特に注目すべき有害事象（S114.3.117 試験，安全性解析対象集団） 132
表 2.7.4-61. 血液学的検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，第 1 部，SAS1） 135

表 2.7.4-62. 血液学的検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 1 部，SAS1） 136
表 2.7.4-63. 血液生化学的検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験、第 1 部，SAS1） 137
表 2.7.4-64. 血液生化学的検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 1 部，SAS1） 139
表 2.7.4-65. 尿検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，第 1 部，SAS1） 141
表 2.7.4-66. 尿検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 1 部，SAS1） 141
表 2.7.4-67. 事前に規定した臨床検査異常値の発現率（S114.3.118 試験，安全性解析対象集団） 143
表 2.7.4-68. 事前に規定した臨床検査異常値が認められた被験者一覧（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団） 145
表 2.7.4-69. 事前に規定した臨床検査異常値の発現率（S114.3.117 試験，安全性解析対象集団） 147
表 2.7.4-70. 血液学的検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS2） 149
表 2.7.4-71. 血液学的検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS2） 150
表 2.7.4-72. 血液学的検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2） 152
表 2.7.4-73. 血液学的検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2） 153
表 2.7.4-74. 血液生化学的検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS2） 155
表 2.7.4-75. 血液生化学的検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS2） 157
表 2.7.4-76. 血液生化学的検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2） 159
表 2.7.4-77. 血液生化学的検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2） 161
表 2.7.4-78. 尿検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS2） 163
表 2.7.4-79. 尿検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS2） 163

表 2.7.4-80. 尿検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2） 164
表 2.7.4-81. 尿検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2） 164
表 2.7.4-82. 事前に規定した臨床検査異常値の発現率（RH.114.02.01 (E) 試験，継続期及び人道支援期，安全性解析対象集団） 166
表 2.7.4-83. 事前に規定したバイタルサイン異常値の発現率（S114.3.118 試験，安全性解析対象集団） 168
表 2.7.4-84. 事前に規定したバイタルサイン異常値の発現率（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団） 169
表 2.7.4-85. 事前に規定したバイタルサイン異常値の発現率（S114.3.117 試験，安全性解析対象集団） 170
表 2.7.4-86. 事前に規定したバイタルサイン異常値の発現率（RH.114.02.01 (E) 試験，継続期及び人道支援期，安全性解析対象集団） 172
表 2.7.4-87. 投与順別及び年齢別の身長及び体重の平均変化量（RH.114.02.01 (E) 試験，継続期及び人道支援期，安全性解析対象集団） 174
表 2.7.4-88. 有害事象名の読み替え一覧 180
表 2.7.4-89. 臨床検査値の事前に規定した異常値の基準（M13-970 試験） 182
表 2.7.4-90. バイタルサインの事前に規定した異常値の基準（M13-970 試験） 182
表 2.7.4-91. 臨床検査値の事前に規定した異常値の基準（S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験） 183
表 2.7.4-92. バイタルサインの事前に規定した異常値の基準（S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験） 184
表 2.7.4-93. 臨床検査値の事前に規定した異常値の基準（RH.114.02.01 試験） 185
表 2.7.4-94. バイタルサインの事前に規定した異常値の基準（RH.114.02.01 試験） 186
表 2.7.4-95. 臨床検査値の事前に規定した異常値の基準（RH.114.02.01 (E) 試験） 187
表 2.7.4-96. バイタルサインの事前に規定した異常値の基準（RH.114.02.01 (E) 試験） 188

図一覧

図 2.7.4-1. S114.3.117 試験の試験デザイン 18
図 2.7.4-2. S114.3.117 試験の試験デザイン（減量期） 19

略語及び用語の定義一覧

Al-P	アルカリホスファターゼ（Alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase）
ANOVA	分散分析（Analysis of variance）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase）
BMI	体容量指数（Body mass index）
BUN	血中尿素窒素（Blood urea nitrogen）
CGI	臨床全般印象度（Clinical global impression）
CI	信頼区間（Confidence interval）
COSTART	Coding symbol for thesaurus of adverse reaction terms
CPK	クレアチンホスホキナーゼ（Creatine phosphokinase）
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）
FA	最大の解析対象集団（Full analysis subject sample）
FAS1	最大の解析対象集団 1（Full analysis set 1）
FAS2	最大の解析対象集団 2（Full analysis set 2）
F-F	フルボキサミン－フルボキサミン（Fluvoxamine - Fluvoxamine）
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-glutamine transpeptidase）
HCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン（Human chorionic gonadotropin）
HPF	強拡大視野（High power field）
ICH	日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議（International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use）
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）
JSIGH-D	Structured Interview Guide for the Hamilton Depression 評価尺度日本語版（Japanese version of the Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale）
LDH	乳酸脱水素酵素（Lactate dehydrogenase）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical dictionary for regulatory activities）
P-F	プラセボ－フルボキサミン（Placebo - Fluvoxamine）
PSUR	定期安全性最新報告（Periodic safety update report）
SAS1	安全性解析対象集団 1（Safety analysis set 1）
SAS2	安全性解析対象集団 2（Safety analysis set 2）
SD	標準偏差（Standard deviation）

TNTC	測定不能多数（Too numerous to count）
URL	基準範囲上限（Upper reference limit）

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験

国内で小児強迫性障害患者を対象として実施した M13-970 試験を安全性の評価資料とした。また，国内で小児強迫性障害患者を対象として実施した S114.3.118 試験，海外で小児強迫性障害患者を対象として実施した RH.114.02.01 試験，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，及びフルボキサミンを 1～3 年間長期投与した RH.114.02.01 (E) 試験を参考資料とした。

臨床的安全性試験の要約を表 2.7.4-1（評価資料）及び表 2.7.4-2（参考資料）に示す。また，S114.3.117 試験の詳細を 2.7.4.1.1.1.4 項に示す。M13-970 試験，S114.3.118 試験，RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験の詳細は，2.7.3 項を参照する。

表 2.7.4-1.　　臨床的安全性試験の要約（評価資料）

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 投与期間 (資料番号)	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録被験者[a]/ 目標登録数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録/ 完了被験者数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	対象	主要評価項目
M13-970 試験 第 1 部/ 34 施設/ 国内/ 14 週間 (5.3.5.1-1)	2013 年 8 月 14 日/ 登録終了/ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日/ 38 名/36 名	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	強制増量期及び変動用量期：25 mg/日から開始し投与 5 週時まで，最大 150 mg/日まで増量する。 維持用量期：投与 6 週時の投与量を維持する。 減量期：最長 4 週間で 75 mg～25 mg に減量する。 投与経路：経口	フルボキサミンの有効性及び安全性を評価する。	フルボキサミン群： 19 名/19 名 プラセボ群： 19 名/15 名	フルボキサミン群[b]： 9 名/10 名 14.0 歳 (8 ～ 18 歳) プラセボ群[b]： 11 名/7 名 13.0 歳 (8 ～ 17 歳)	小児強迫性障害患者	JCY-BOCS

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 投与期間 (資料番号)	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録被験者 [a]/ 目標登録数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録/ 完了被験者数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	対象	主要評価項目
M13-970 試験 第 2 部/ 34 施設 [c]/ 国内/ 56 週間 (5.3.5.2-1) [d] (5.3.5.2-2) [d]	2013 年 8 月 14 日 [c]/ 登録終了/ 2016 年 7 月 1 日/ 34 名/(目標登録数 なし)	第 III 相, 非盲検，多 施設共同 (対照薬な し)	強制増量期及び変動用量期：25 mg/日から開始し，投与 8 週時まで至適用量まで増量する。投与 8 週時以降は，25 mg/日から 150 mg/日の範囲で適宜増減する。 減量期：減量し 4 週以内に投与を終了する。 投与経路：経口	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する。	34 名/21 名	18 名/16 名 13.5 歳 (8 ～ 18 歳)	第 1 部を完了した患者	JCY-BOCS， CGI

CGI = 臨床全般印象度，JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版

a. ランダム化された被験者数

b. 最大の解析対象集団（FAS1）のデータ

c. 第 1 部の施設数，開始日を示す。

d. 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

表 2.7.4-2.　　臨床的安全性試験の要約（参考資料）

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 投与期間 (資料番号)	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録被験者[a]/ 目標登録数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録/ 完了被験者数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	対象	主要評価項目
S114.3.118 試験/ 35 施設/ 国内/ 12 週間 (5.3.5.1-2/ref)	2006 年 8 月 23 日/ 試験中止/ 2009 年 4 月 17 日/ 20 名/130 名/	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	増量期及び変動用量期：25 mg/日から開始し投与 5 週時まで最大 150 mg/日まで増量する。 維持用量期：投与 6 週時の投与量を維持する。 減量期：減量し 2 週以内に投与を終了する。 投与経路：経口	フルボキサミンの有効性及び安全性を評価する。	フルボキサミン群： 9 名/8 名 プラセボ群： 11 名/7 名	フルボキサミン群[b]： 4 名/5 名 13.0 歳 (10 ～ 16 歳) プラセボ群[b]： 6 名/5 名 12.0 歳 (8 ～ 18 歳)	小児強迫性障害患者	JCY-BOCS

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 投与期間 (資料番号)	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録被験者[a]/ 目標登録数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録/ 完了被験者数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	対象	主要評価項目
RH.114.02.01 試験/ 20 施設/ 海外/ 10 週間 (5.3.5.1-3/ref)	1991 年 7 月 23 日/ 終了/ 1994 年 8 月 17 日/ 120 名/100 名	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	増量期：25 mg/日から開始し，Day 22 まで最大 200 mg/日まで増量する。 維持用量期：Day 22 の投与量を維持する。 投与経路：経口	フルボキサミンの有効性及び安全性を評価する。	フルボキサミン群： 57 名/38 名 プラセボ群： 63 名/36 名	フルボキサミン群： 29 名/28 名 13.42 歳[c] (8.5 ～ 17.9 歳) プラセボ群： 35 名/28 名 12.72 歳 (8.6 ～ 17.9 歳)	小児強迫性障害患者	CY-BOCS
S114.3.117 試験/ 42 施設/ 国内/ 10 週間 (5.3.5.4-1/ref)	2006 年 6 月 21 日/ 試験中止/ 2009 年 8 月 10 日/ 90 名/130 名	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	増量期及び変動用量期：25 mg/日から開始し投与 5 週時まで最大 150 mg/日まで増量する。 維持用量期：投与 6 週時の投与量を維持する。 減量期：減量し 2 週以内に投与を終了する。 投与経路：経口	フルボキサミンの有効性及び安全性を検討する。	フルボキサミン群： 45 名/41 名 プラセボ群： 45 名/42 名	フルボキサミン群[b]： 20 名/24 名 15.0 歳 (8 ～ 18 歳) プラセボ群[b]： 21 名/24 名 14.0 歳 (9 ～ 17 歳)	小児うつ病 / うつ状態患者	JSIGH-D

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 投与期間 (資料番号)	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録被験者[a]/ 目標登録数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録/ 完了被験者数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	対象	主要評価項目
RH.114.02.01 (E) 試験/ 16 施設/ 海外/ 2 年間 (5.3.5.2-3/ref)	1991 年 10 月 8 日/ 終了/ 1995 年 7 月 28 日/ 99 名/なし	第 III 相， 非盲検，多施設共同 (対照薬なし)	継続期：25 mg/日から開始し Day 22 まで最大 200 mg/日まで増量する。 Day 22 以降は投与量を維持する。 人道支援期：投与量は治験責任医師の判断に基づく。最大 200 mg/日とする。 投与経路：経口	継続期：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する。 人道支援期：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。	継続期： 99 名/54 名 人道支援期： 22 名/9 名	継続期： 52 名/47 名 13.14 歳[c] (8.5 ～ 17.9 歳) 人道支援期： 10 名/12 名 13.39 歳 (9.2 ～ 17.5 歳)	継続期： RH.114.02.01 試験を完了又は中止した患者 人道支援期： 継続期を完了した患者	CY-BOCS

CY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale，JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，JSIGH-D = Structured Interview Guide for the Hamilton Depression 評価尺度日本語版

a. ランダム化された被験者数

b. 最大の解析対象集団（FA）のデータ

c. RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験は平均値を示す。

2.7.4.1.1.1.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験

2.7.3 項を参照する。

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

2.7.3 項を参照する。

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

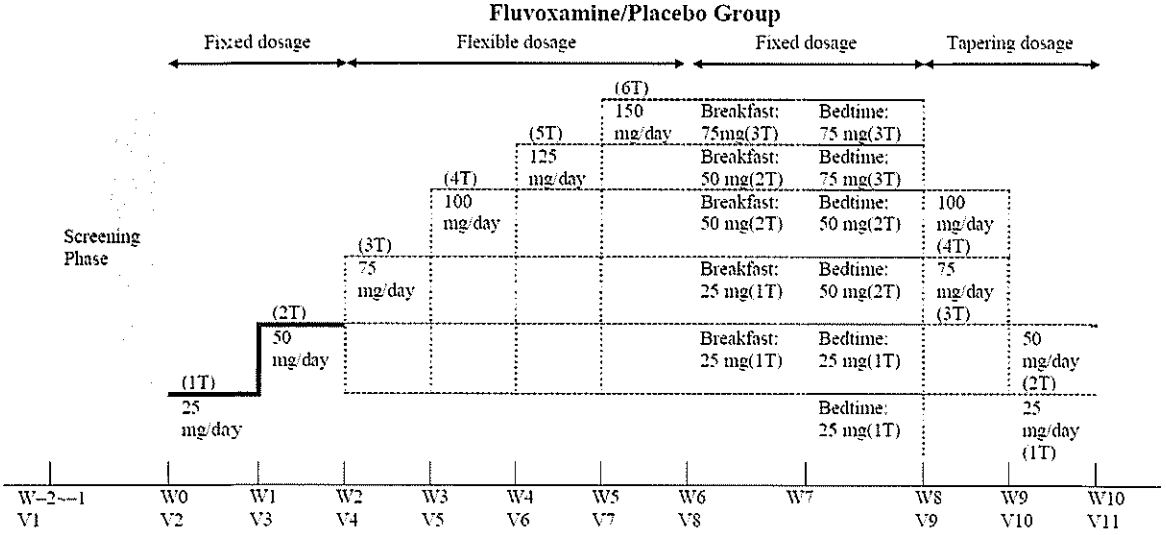
2.7.3 項を参照する。

2.7.4.1.1.1.4 国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（参考資料）

S114.3.117 試験は，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）を対象とした市販後の検証的，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。合計 130 名をフルボキサミン群（65 名）又はプラセボ群（65 名）に 1：1 の割合で無作為に割付けることとした。被験者は，治療期に移行する 1～2 週間前にスクリーニング期を終了することとした。治療期（Visit 2～Visit 9）でフルボキサミン又はプラセボ（錠剤）を 8 週間投与後，2 週間の減量期に移行した。また，Visit 8 から Visit 9 までは治験薬をあらかじめ決定した用量で 2 週間投与した。

S114.3.117 試験の試験デザインを図 2.7.4-1 に示す。

図 2.7.4-1.　　S114.3.117 試験の試験デザイン



T = 錠，V = Visit，W = 週

投与 1 週時に治験薬の投与を開始し，就寝前に 25 mg を 1 日 1 回経口投与した。Visit 3 以降は，Visit 7 に最高用量の 150 mg/日に達するまで，毎週 25 mg/日（1 錠）ずつ増量した。50 mg/日に増量後は，朝食後と就寝前に 1 日 2 回，治験薬を投与した。用量が 75 mg/日及び 125 mg/日の場合は，就寝前に 1 錠（25 mg）多く投与することとした。

2 週間の維持用量の投与期間中は，Visit 8 に投与した用量を継続した。本試験期間中に投与可能な最高用量は 150 mg/日（朝食後及び就寝前に各 75 mg）とした。

忍容できない有害事象により減量が必要になった場合は，25 mg/日の減量を 1 回のみできることとした。減量後は，治療期終了時まで減量後の用量を維持することとした。

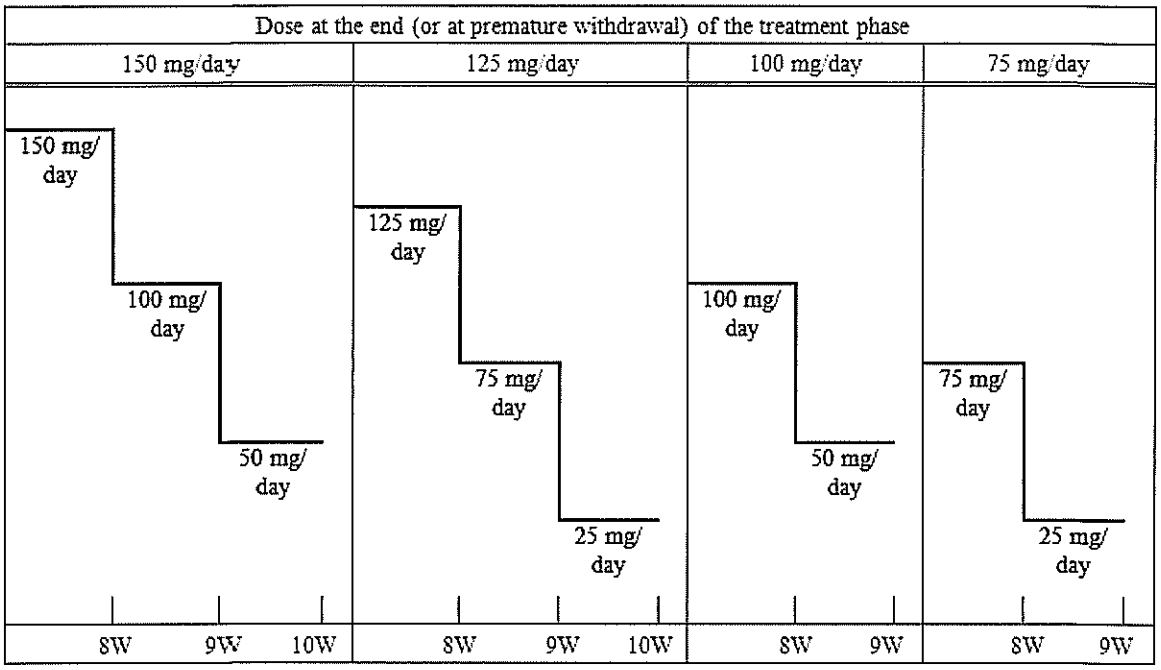
治療期が終了した場合又は被験者が本試験を中止した場合は，治験薬の 1 日量を最長 2 週間かけて減量することとした。減量期の用量は，図 2.7.4-2 のとおり，維持用量期に各被験者に投与した用量に基づいて決定した。

維持用量期終了時の用量が 50 mg/日であった場合は，減量期を設けずに 1 日量を 0 mg とした。

本試験実施中に中間解析を 1 回実施し，主要な有効性及び安全性データを検討した。安全性データは，すべての有害事象について解析することとした。データベースに入力した評価可能なデータが各群で 35 名に達し，非盲検解析を実施した時点で，独立データモニタリング委員会が中間解析をレビューした。その結果，独立データモニタリング委員会は本試験が有効性の目的を達成したと結論付けたため，本試験は早期に中止することとなった。

追跡調査期は，投与終了後 28 日間と定義した。

図 2.7.4-2.　　S114.3.117 試験の試験デザイン（減量期）



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

2.7.3 項を参照する。

2.7.4.1.1.2　有害事象の評価方法

2.7.4.1.1.2.1 解析対象

M13-970 試験（第 1 部）

M13-970 試験の第 1 部では，治験薬を 1 回以上投与され，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を Full Analysis Set 1（以下「FAS1」）と定義し，この解析対象集団を人口統計学的特性及びその他の特性の解析に用いた。

また，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，この解析対象集団を安全性の解析対象集団とした。特に記載のない限り，第 1 部のすべての安全性の解析は SAS1 を対象に実施した。

S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験

S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験では，以下の解析対象集団を定義した。

- 以下に該当する被験者をランダム化された被験者と定義した。
  - 同意を取得した被験者
  - 本試験に参加可能と判断され，Visit 2 でランダム化された被験者
- 以下に該当する被験者を安全性解析対象集団と定義した。
  - ランダム化された被験者に含まれる被験者
  - 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
- 以下に該当する被験者を Full Analysis Subject Sample（最大の解析対象集団，以下「FA」）と定義した。
  - 安全性解析対象集団に含まれる被験者
  - ベースラインの有効性評価を受けた被験者
  - ベースライン後の有効性評価を 1 回以上受けた被験者

RH.114.02.01 試験

RH.114.02.01 試験では，ランダム化された被験者を全被験者集団と定義した。また，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 Intent-to-Treat（以下「ITT」）安全性解析対象集団と定義した。

M13-970 試験（第 2 部）

M13-970 試験の第 2 部では，治験薬を 1 回以上投与され，かつ第 2 部 Visit 1 と第 2 部 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を Full Analysis Set 2（以下「FAS2」）と定義し，この解析対象集団を人口統計学的特性及びその他の特性の解析に用いた。

また，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，この解析対象集団を安全性の解析対象集団とした。特に記載のない限り，第 2 部のすべての安全性の解析は SAS2 を対象に実施した。

RH.114.02.01 (E) 試験

RH.114.02.01 (E) 試験では，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。

2.7.4.1.1.2.2 有害事象

M13-970 試験は，第 1 部では治験薬投与開始日から第 1 部の期間中及び治験薬投与終了後 30 日までに発現又は悪化したあらゆる事象を評価期間中の有害事象（以下，特に明記する必要が

ない限り「有害事象」と記載）と定義した。また，第 2 部では，第 2 部期間中及び治験薬投与終了後 30 日までに発現又は悪化したあらゆる事象を有害事象と定義した。

S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験では，二重盲検下での治験薬投与開始日から最終投与後 28 日までに発現したあらゆる事象を有害事象と定義した。

RH.114.02.01 試験では，二重盲検下での治験薬投与開始日以降に発現したあらゆる事象，及びスクリーニング期とベースラインの間に発現し，二重盲検期に重症度が悪化したあらゆる事象を有害事象と定義した。

RH.114.02.01 (E) 試験では，二重盲検期にプラセボ群であった被験者では継続期の治験薬投与開始日，フルボキサミン群であった被験者では二重盲検期（RH.114.02.01 試験）の治験薬投与開始日をベースラインとした。また，ベースライン前又はベースライン以降に発現し，フルボキサミン投与中に重症度が悪化したあらゆる事象，及びベースライン後に発現したあらゆる事象を有害事象と定義した。

M13-970 試験，S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験では，日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議（ICH）E2A ガイドライン（薬審第 227 号）の基準（死亡，生命を脅かすもの，入院又は入院期間の延長，先天性の異常，永続的又は顕著な障害 / 機能不全，重篤な転帰を防ぐために内科的又は外科的処置を必要とする医学的に重要な事象）に該当した事象を重篤な有害事象とした。RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験では，試験実施時点での米国食品医薬品局の重篤の基準（致命的又は生命を脅かすもの，永続的に機能不能に陥るもの，入院又は入院期間の延長が必要なもの，癌，先天的異常又は過剰投与）に該当した事象を重篤な有害事象とした。

<u>有害事象の重症度</u>

M13-970 試験では，表 2.7.4-3 の定義に従って有害事象の重症度を評価した。

表 2.7.4-3.　　有害事象の重症度の定義（M13-970 試験）

重症度	定義
軽度	一時的でたやすく忍容できるもの
中等度	被験者に不安や苦痛を与え，日常生活に支障をきたすもの
高度	日常生活に重大な支障を来たし，機能障害，あるいは生命を脅かす可能性のあるもの

S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験では，表 2.7.4-4 の定義に従って有害事象の重症度を評価した。

表 2.7.4-4.　有害事象の重症度の定義（S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験）

重症度	定義
軽度	通常は一時的で日常生活に支障をきたさないもの
中等度	被験者に軽度の不自由や不安を与え，日常生活に支障をきたす可能性のあるもの
高度	日常生活に支障を来たすもの

RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験では，表 2.7.4-5 に示した有害事象の処置により重症度を判定した。

表 2.7.4-5.　有害事象の重症度の定義（RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験）

	有害事象の処置	
重症度	RH.114.02.01 試験	RH.114.02.01 (E) 試験
軽度	なし	なし
中等度	治験薬の減量，増量又は休薬	治験薬の投与量の変更
高度	データなし又は投与中止	投与中止

<u>治験薬との因果関係</u>

M13-970 試験では，表 2.7.4-6 に定義したいずれかで有害事象の治験薬との因果関係を評価した。

表 2.7.4-6.　有害事象と治験薬との因果関係の定義（M13-970 試験）

治験薬との因果関係	定義
関連あり	治験薬と有害事象の因果関係が示唆される証拠が存在する有害事象
関連なし	治験薬と有害事象の因果関係が示唆される証拠が存在しない有害事象

S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験では，表 2.7.4-7 に定義したいずれかで有害事象の治験薬との因果関係を評価した。また，治験薬との因果関係「多分関連なし」，「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断された有害事象及び因果関係が不明のものを治験薬との関連があるものとして取り扱った。

表 2.7.4-7.　有害事象と治験薬との因果関係の定義（S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験）

治験薬との因果関係	定義
多分関連あり	治験薬投与との時間的関係が強いもの，治験薬投与と有害事象との関連性が高いと治験責任医師が判断するもの，あるいは他の要因（合併症，原疾患の悪化又は再発，併用薬による反応等）が存在しないもの
関連あるかもしれない	治験薬投与との関連性は不明だが，考え得る他の要因との関連性が合理的に裏付けられないもの
多分関連なし	治験薬投与とのわずかな関連性があるのみで，他の要因（合併症，原疾患の悪化又は再発，併用薬による反応等）との関連性が考えられるもの
関連なし	治験薬との合理的な関連性がないもの

RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験では，治験薬との因果関係の確率別に，「関連なし」，「多分関連なし（< 10%）」，「関連あるかもしれない（10%～50%）」，「多分関連あり（51%～90%）」，「関連あり（> 90%）」及び「不明」のいずれかで有害事象の因果関係を評価した。また，RH.114.02.01 試験では，「関連なし」及び「多分関連なし」を治験薬との関連がないもの，これら以外のものを関連があるものとして取り扱った。RH.114.02.01 (E) 試験では，「関連なし」及び「多分関連なし」を治験薬との関連がないもの，「関連あるかもしれない」，「多分関連あり」及び「関連あり」を関連があるもの，「不明」は不明として取り扱った。

<u>統計解析</u>

安全性データは，評価資料及び参考資料とした試験ごとに個別に解析した。各試験で実施した統計解析の内容は，各試験の治験総括報告書（以下「CSR」）に添付した統計解析計画書又はそれに準じる文書に記載した。

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の Version 16.0（M13-970 試験），9.0（S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験）及び Coding symbol for thesaurus of adverse reaction terms（以下「COSTART」，RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験）を用いてコード化した。有害事象名は，コード化したバージョンの MedDRA 日本語版を使用して翻訳した。なお，COSTART の有害事象名を翻訳する際は，MedDRA/J Version 16.0 を用い，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。

また，特に注目すべき有害事象として，M13-970 試験では自殺関連事象及び離脱症候群，S114.3.118 試験，RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験では自殺関連事象，S114.3.117 試験では自殺傾向分類を評価した。

- 自殺関連事象：M13-970 試験では，コロンビア自殺評価スケール（以下「C-SSRS」）により評価した。S114.3.117 試験では，自殺傾向分類として MedDRA の基本語（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）により特定した事象を評価した。S114.3.118 試験，RH.114.02.01 試験及び RH.114.02.01 (E) 試験では，CSR 作成時に自殺関連事象の評

価を計画していなかったため，強迫性障害患者での自殺関連事象の評価対象として適切と考えた MedDRA の基本語（自殺念慮，自殺企図及び故意の自傷行為）により特定した事象を評価した。

- 離脱症候群（M13-970 試験）：治験責任（分担）医師が離脱症候群と判断した事象を集計した。また，減量期に発現した全有害事象を症例検討会で再評価した。

2.7.4.1.1.2.3 臨床検査

臨床検査では，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査を実施し，ベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験のみ）及び事前に規定した異常値の基準等に基づき評価した。事前に規定した異常値の基準は，表 2.7.4-89（M13-970 試験），表 2.7.4-91（S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験），表 2.7.4-93（RH.114.02.01 試験）及び表 2.7.4-95（RH.114.02.01 (E) 試験）に示す。また，M13-970 試験では，ベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数も評価した。

2.7.4.1.1.2.4 バイタルサイン（血圧及び脈拍）及び体重

M13-970 試験では，血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧），脈拍数，体温及び体重は平均変化量を評価し，血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）及び体重は，事前に規定した異常値の基準（表 2.7.4-90）に基づき評価した。

S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験では，身長，体重，体容量指数（以下「BMI」），血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧），脈拍数は平均変化量を評価し，血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧），脈拍数，体重及び体温は，事前に規定した異常値の基準（表 2.7.4-92）に基づき評価した。

RH.114.02.01 試験では，血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧），脈拍数，体温及び体重について，事前に規定した異常値の基準（表 2.7.4-94）に基づき評価した。

RH.114.02.01 (E) 試験では，身長及び体重は平均変化量を評価し，血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧），脈拍数及び体温は，事前に規定した異常値の基準（表 2.7.4-96）に基づき評価した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験

M13-970 試験の週ごとの 1 日総投与量（SAS1）を表 2.7.4-8 に示す。

M13-970 試験の第 1 部の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，投与 5 週時～8 週時が 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，投与 5 週時～8 週時が 120.6 mg/日であった。

表 2.7.4-8.　　週ごとの 1 日総投与量（M13-970 試験，第 1 部，SAS1）

		治療期							減量期		
投与群		初回投与	1 週	2 週	3 週	4 週	5，6，8 週	10 週	1 週	2 週	3 週
フルボキサミン群	n	19	19	19	19	19	19	17 [a]	10	6	5
N = 19	平均値 (mg)	25.0	50.0	64.5	80.3	89.5	97.4	76.5	62.5	70.8	65.0
	SD (mg)	0.00	0.00	12.68	21.37	28.03	40.74	29.94	27.00	24.58	13.69
	最小値 (mg)	25	50	50	50	50	25	25	25	25	50
	中央値 (mg)	25.0	50.0	75.0	75.0	100.0	100.0	75.0	62.5	75.0	75.0
	最大値 (mg)	25	50	75	100	125	150	125	100	100	75
プラセボ群	n	19	18	18	18	17	17	18 [a]	10	6	2
N = 19	平均値 (mg)	25.0	50.0	69.4	87.5	108.8	120.6	81.8	57.5	62.5	62.5
	SD (mg)	0.00	0.00	10.69	19.65	27.87	38.77	28.22	26.48	13.69	17.68
	最小値 (mg)	25	50	50	50	50	50	25	25	50	50
	中央値 (mg)	25.0	50.0	75.0	100.0	125.0	150.0	87.5	50.0	62.5	62.5
	最大値 (mg)	25	50	75	100	125	150	125	100	75	75

SD = 標準偏差

a.　治療期 10 週時以前の中止例も含む。また，減量期を経なかった被験者は含まれない。

注：用量は錠剤数に基づく。

相互参照：M13-970 試験 CSR（第 1 部）Table 14.1__8.1.1_1_S

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

S114.3.118 試験のフルボキサミン群及びプラセボ群の投与日数（安全性解析対象集団）を表 2.7.4-9 に示す。

表 2.7.4-9. フルボキサミン群及びプラセボ群の投与日数（S114.3.118 試験，安全性解析対象集団）

	用量					
[日]	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg	125 mg	150 mg
フルボキサミン群						
全期間						
n	9	9	7	4	4	4
平均値 (SD)	9.4 (4.2)	23.7 (23.4)	20.1 (22.2)	13.0 (2.0)	7.3 (0.5)	35.0 (0.0)
中央値 (最小値 / 最大値)	7.0 (5/16)	14.0 (6/66)	7.0 (7/56)	14.0 (10/14)	7.0 (7/8)	35.0 (35/35)
治療期						
n	9	9	7	4	4	4
平均値 (SD)	6.9 (0.8)	20.3 (25.2)	20.1 (22.2)	6.5 (1.0)	7.3 (0.5)	35.0 (0.0)
中央値 (最小値 / 最大値)	7.0 (5/8)	7.0 (6/66)	7.0 (7/56)	7.0 (5/7)	7.0 (7/8)	35.0 (35/35)
減量期						
n	3	4		4		
平均値 (SD)	7.7 (1.2)	7.5 (1.0)		6.5 (1.0)		
中央値 (最小値 / 最大値)	7.0 (7/9)	7.0 (7/9)		7.0 (5/7)		
プラセボ群						
全期間						
n	11	11	10	9	5	3
平均値 (SD)	8.9 (2.9)	14.0 (7.2)	8.3 (3.4)	15.8 (11.6)	19.4 (17.6)	32.7 (1.5)
中央値 (最小値 / 最大値)	8.0 (7/16)	14.0 (7/27)	7.0 (5/15)	13.0 (7/36)	7.0 (6/42)	33.0 (31/34)
治療期						
n	11	11	10	9	5	3
平均値 (SD)	7.5 (0.9)	9.9 (5.0)	6.9 (0.9)	13.6 (12.5)	19.4 (17.6)	32.7 (1.5)
中央値 (最小値 / 最大値)	7.0 (6/9)	7.0 (6/20)	7.0 (5/8)	7.0 (6/36)	7.0 (6/42)	33.0 (31/34)
減量期						
n	2	6	2	3		
平均値 (SD)	8.0 (1.4)	7.5 (0.8)	7.0 (0.0)	6.7 (0.6)		
中央値 (最小値 / 最大値)	8.0 (7/9)	7.0 (7/9)	7.0 (7/7)	7.0 (6/7)		

SD = 標準偏差
注：用量は錠剤数に基づく。
相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 15

S114.3.118 試験のフルボキサミン群での Visit 4 以降の用量調節及び症例報告書に記載された治療期の最終用量（安全性解析対象集団）を表 2.7.4-10 に示す。

表 2.7.4-10.　フルボキサミン群の用量調節及び最終用量（S114.3.118 試験，安全性解析対象集団）

	用量					
	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg	125 mg	150 mg
Compliance Visit	n (%)					
治療期						
Visit 4～Visit 5		3 (100.0)	6 (100.0)			
増量		0 (0.0)	5 (83.3)			
維持		3 (100.0)	0 (0.0)			
減量		0 (0.0)	0 (0.0)			
不明		0 (0.0)	1 (16.7)			
Visit 5～Visit 6		2 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)		
増量		0 (0.0)	1 (50.0)	4 (100.0)		
維持		2 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)		
減量		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Visit 6～Visit 7		2 (100.0)	2 (100.0)		4 (100.0)	
増量		0 (0.0)	0 (0.0)		4 (100.0)	
維持		2 (100.0)	2 (100.0)		0 (0.0)	
減量		0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	
Visit 7～Visit 8		2 (100.0)	2 (100.0)			4 (100.0)
増量		0 (0.0)	0 (0.0)			4 (100.0)
維持		2 (100.0)	2 (100.0)			0 (0.0)
減量		0 (0.0)	0 (0.0)			0 (0.0)
Visit 8～Visit 9		2 (100.0)	2 (100.0)			4 (100.0)
増量		0 (0.0)	0 (0.0)			0 (0.0)
維持		2 (100.0)	2 (100.0)			4 (100.0)
減量		0 (0.0)	0 (0.0)			0 (0.0)
Visit 9～Visit 10		2 (100.0)	2 (100.0)			4 (100.0)
増量		0 (0.0)	0 (0.0)			0 (0.0)
維持		2 (100.0)	2 (100.0)			4 (100.0)
減量		0 (0.0)	0 (0.0)			0 (0.0)
最終用量	0 (0.0)	2 (22.2)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (44.4)

注：Compliance Visit は，前回の Visit 区間と比べた用量調節状況を示した。
注：用量は錠剤数に基づく。
注：最終用量とは，治療期の維持用量での投与終了時に投与した用量を示す。
相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 16

S114.3.118 試験では，治験薬の減量が必要であった被験者はおらず，治療期間中に用量が150 mg/日を超えた被験者もいなかった。治験実施計画書に規定のとおり，全被験者で Visit 8 に投与された用量が Visit 10（治療期の維持用量期）まで維持された。

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

RH.114.02.01 試験の 10 週間で投与した週ごとの 1 日平均用量の要約（ITT 安全性解析対象集団）を表 2.7.4-11 に示す。

RH.114.02.01 試験では，変動用量スケジュールに従って治験薬を投与した。治験実施計画書で規定した投与可能な最低用量は，Day 3 以降の 2 カプセル/日，最高用量は Day 21 以降の 8 カプセル/日であった。

表 2.7.4-11. 週ごとの 1 日平均用量（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団）

		週						
投与群		1	2	3	4	6	8	10
フルボキサミン群	n	57	56	54	50	50	43	40
	平均値 (mg)	52.19	109.33	154.13	173.07	168.62	164.59	155.58
	SD (mg)	7.21	20.27	39.24	45.25	45.10	47.80	46.17
	最小値 (mg)	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
	最大値 (mg)	125.00	150.00	200.00	200.00	200.00	200.00	200.00
	平均値 (カプセル)	2.09	4.37	6.17	6.92	6.74	6.58	6.22
	SD (カプセル)	0.29	0.81	1.57	1.81	1.80	1.91	1.85
	最小値 (カプセル)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	最大値 (カプセル)	5.00	6.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
プラセボ群	n	63	58	58	57	56	45	37
	平均値 (カプセル)	2.15	4.60	6.70	7.46	7.40	7.23	7.00
	SD (カプセル)	0.42	0.67	0.68	0.80	0.99	1.20	1.10
	最小値 (カプセル)	1.00	2.00	2.00	3.00	2.00	2.00	2.00
	最大値 (カプセル)	6.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00

SD = 標準偏差
注：用量はカプセル数に基づく。
相互参照：RH.114.02.01 試験 CSR Appendix 2.10

全般的に，プラセボ群の週ごとの 1 日平均用量（カプセル）は，フルボキサミン群と比べて高かった。1 日平均用量は，両群で投与 4 週時にピークに達した。フルボキサミン群の投与 4 週時の 1 日平均用量は 173.07 mg であった。

2.7.4.1.2.4　国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料）

S114.3.117 試験のフルボキサミン群及びプラセボ群の投与日数（ランダム化された被験者）を表 2.7.4-12 に示す。

表 2.7.4-12. フルボキサミン群及びプラセボ群の投与日数（S114.3.117 試験，ランダム化された被験者）

	用量					
[日]	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg	125 mg	150 mg
フルボキサミン群						
全期間						
n	45	43	32	23	18	9
平均値 (SD)	9.2 (3.5)	23.7 (16.8)	14.1 (9.8)	14.7 (7.7)	14.1 (8.2)	21.2 (1.3)
中央値 (最小値 / 最大値)	7.0 (5/16)	14.0 (7/51)	12.5 (5/42)	14.0 (7/34)	8.5 (7/28)	21.0 (19/24)
治療期						
n	45	43	32	23	18	9
平均値 (SD)	7.0 (1.1)	21.5 (18.3)	12.4 (10.2)	12.0 (8.8)	14.1 (8.2)	21.2 (1.3)
中央値 (最小値 / 最大値)	7.0 (5/11)	14.0 (6/51)	7.0 (5/42)	7.0 (6/34)	8.5 (7/28)	21.0 (19/24)
減量期						
n	15	14	8	9		
平均値 (SD)	6.7 (0.6)	6.7 (1.1)	6.9 (0.4)	6.9 (0.3)		
中央値 (最小値 / 最大値)	7.0 (5/7)	7.0 (3/7)	7.0 (6/7)	7.0 (6/7)		
プラセボ群						
全期間						
n	45	45	39	32	25	12
平均値 (SD)	9.9 (3.6)	17.0 (13.5)	14.6 (9.6)	14.7 (7.7)	13.9 (8.5)	21.1 (0.5)
中央値 (最小値 / 最大値)	7.0 (6/16)	13.0 (6/52)	13.0 (4/42)	14.0 (4/35)	7.0 (5/28)	21.0 (20/22)
治療期						
n	45	45	39	32	25	12
平均値 (SD)	7.0 (1.0)	14.2 (14.5)	12.6 (10.1)	12.0 (8.8)	13.9 (8.5)	21.1 (0.5)
中央値 (最小値 / 最大値)	7.0 (5/9)	7.0 (5/52)	7.0 (4/42)	7.0 (4/35)	7.0 (5/28)	21.0 (20/22)
減量期						
n	19	18	12	12		
平均値 (SD)	6.9 (0.7)	7.2 (0.9)	6.8 (0.9)	7.1 (0.7)		
中央値 (最小値 / 最大値)	7.0 (6/8)	7.0 (5/9)	7.0 (5/8)	7.0 (6/9)		

SD = 標準偏差
注：用量は錠剤数に基づく。
相互参照：S114.3.117 試験 CSR Section 10 Table 21

S114.3.117 試験のフルボキサミン群での Visit 4（変動用量期の開始時期）以降の用量調節及び症例報告書に記載された治療期の最終用量（ランダム化された被験者）を表 2.7.4-13 に示す。

治験実施計画書に規定のとおり，全被験者で Visit 8 に投与された用量が 2 週間の維持用量期間中も維持され，150 mg/日の最高用量を超えることはなかった。

表 2.7.4-13. フルボキサミン群の用量調節及び最終用量（S114.3.117 試験，ランダム化された被験者）

	用量									
	25 mg		50 mg		75 mg		100 mg		125 mg		150 mg	
Compliance Visit	n (%)											
治療期												
Visit 4～Visit 5			20	(100.0)	23	(100.0)						
増量			0	(0.0)	22	(95.7)						
維持			20	(100.0)	0	(0.0)						
減量			0	(0.0)	0	(0.0)						
不明			0	(0.0)	1	(4.3)						
Visit 5～Visit 6			15	(100.0)	11	(100.0)	16	(100.0)				
増量			0	(0.0)	7	(63.6)	16	(100.0)				
維持			13	(86.7)	4	(36.4)	0	(0.0)				
減量			2	(13.3)	0	(0.0)	0	(0.0)				
Visit 6～Visit 7			15	(100.0)	6	(100.0)	9	(100.0)	12	(100.0)		
増量			0	(0.0)	0	(0.0)	6	(66.7)	12	(100.0)		
維持			15	(100.0)	4	(66.7)	3	(33.3)	0	(0.0)		
減量			0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)		
不明			0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)		
Visit 7～Visit 8			13	(100.0)	6	(100.0)	5	(100.0)	8	(100.0)	9	(100.0)
増量			0	(0.0)	2	(33.3)	1	(20.0)	6	(75.0)	9	(100.0)
維持			13	(100.0)	4	(66.7)	3	(60.0)	2	(25.0)	0	(0.0)
減量			0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Visit 8～Visit 9			13	(100.0)	6	(100.0)	5	(100.0)	8	(100.0)	9	(100.0)
増量			0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
維持			13	(100.0)	6	(100.0)	5	(100.0)	8	(100.0)	9	(100.0)
減量			0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
最終用量	2	(4.4)	13	(28.9)	8	(17.8)	5	(11.1)	8	(17.8)	9	(20.0)

注：Compliance Visit は，前回の Visit 区間と比べた用量調節状況を示した。
注：用量は錠剤数に基づく。
注：最終用量とは，治療期の維持用量での投与終了時に投与した用量を示す。
相互参照：S114.3.117 試験 CSR Section 10 Table 22

2.7.4.1.2.5　国内長期投与試験：M13-970 試験

M13-970 試験の第 2 部の週ごとの 1 日総投与量（SAS2）を表 2.7.4-14 に示す。

M13-970 試験の第 2 部投与 28 週時の平均投与量は，SAS2 の全被験者で 97.1 mg/日であり，第 1 部でフルボキサミン群であった被験者が 103.6 mg/日，プラセボ群であった被験者が 89.6 mg/日であった。M13-970 試験の第 2 部投与 52 週時の平均投与量は，SAS2 の全被験者で 67.0 mg/日であり，第 1 部でフルボキサミン群であった被験者が 73.1 mg/日，プラセボ群であった被験者が 60.4 mg/日であった。

表 2.7.4-14.　　週ごとの 1 日総投与量（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2）

		治療期									
		初回投与	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	8 週	12 週	16 週
第 1 部で フルボキサミン群 N = 19	n	19	18	18	17	18	18	18	18	17	14
	平均値 (mg)	25.0	50.0	62.5	73.5	83.3	91.7	93.1	93.1	94.1	98.2
	SD (mg)	0.00	0.00	15.46	27.20	34.30	46.18	46.02	41.84	43.78	43.26
	最小値 (mg)	25	50	25	25	25	25	25	25	25	50
	中央値 (mg)	25.0	50.0	75.0	75.0	87.5	87.5	87.5	87.5	100.0	100.0
	最大値 (mg)	25	50	75	100	125	150	150	150	150	150
第 1 部で プラセボ群 N = 15	n	15	15	15	15	15	12	15	15	15	14
	平均値 (mg)	25.0	50.0	66.7	83.3	95.0	104.2	105.0	106.7	102.3	103.6
	SD (mg)	0.00	0.00	12.20	24.40	34.33	45.02	43.51	41.75	42.79	42.58
	最小値 (mg)	25	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	中央値 (mg)	25.0	50.0	75.0	100.0	100.0	100.0	125.0	119.0	100.0	100.0
	最大値 (mg)	25	50	75	100	125	150	150	150	150	150

		治療期								
		20週	24週	28週	32週	36週	40週	44週	48週	52週
第1部で フルボキサミン群 N＝19	n	14	14	14	14	14	14	14	14	13
	平均値 (mg)	100.0	101.8	103.6	103.6	103.6	103.6	103.6	103.6	73.1
	SD (mg)	44.94	45.43	46.88	46.88	46.88	46.88	46.88	46.88	34.55
	最小値 (mg)	50	50	50	50	50	50	50	50	25
	中央値 (mg)	100.0	112.5	112.5	112.5	112.5	112.5	112.5	112.5	75.0
	最大値 (mg)	150	150	150	150	150	150	150	150	125
第1部で プラセボ群 N＝15	n	14	13	12	11	11	11	11	11	12
	平均値 (mg)	101.8	95.2	89.6	95.5	90.9	93.2	93.2	95.5	60.4
	SD (mg)	43.26	40.72	39.11	38.44	34.05	33.71	37.23	43.04	37.63
	最小値 (mg)	50	50	50	50	50	50	50	50	25
	中央値 (mg)	100.0	100.0	75.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	50.0
	最大値 (mg)	150	150	150	150	150	150	150	150	125

SD＝ 標準偏差

注：用量は錠剤数に基づく。

相互参照：M13-970 試験 CSR（第2部最終解析）Table 14.1__8.1.1_2_S

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

RH.114.02.01 (E) 試験では，安全性解析対象集団に含めた 99 名のうち，54 名（55%）がフルボキサミンを 48 週間以上投与された。人道支援期では，22 名中 12 名（55%）が更に 48 週間以上投与された。

RH.114.02.01 (E) 試験の二重盲検期を含む全試験期間でのフルボキサミンの総投与期間を表 2.7.4-15 に示す。

合計 42 名の被験者（継続期に移行した被験者の 42%）がフルボキサミンを 365 日以上投与された。このうち，13 名は児童（8～11 歳），29 名は青少年（12～17 歳）であった。フルボキサミンの投与期間は，1～2 年間が 32 名，2～3 年間が 9 名，3 年間以上が 1 名であった。

表 2.7.4-15. フルボキサミンの総投与期間（RH.114.02.01 (E) 試験）

		児童 8～11 歳 N = 33	青少年 12～17 歳 N = 66
期間	投与順	n	
< 365 日	P-F	18	24
N = 57	F-F	2	13
365～729 日	P-F	1	10
N = 32	F-F	8	13
730～1094 日	P-F	1	0
N = 9	F-F	2	6
≥ 1095 日	P-F	1	0
N = 1			

P-F = プラセボ－フルボキサミン，F-F = フルボキサミン－フルボキサミン
相互参照：RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 35

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験

M13-970 試験の第 1 部の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（FAS1）を表 2.7.4-16 に示す。

本試験には，日本人の小児強迫性障害患者のみが登録された。男女の内訳は，フルボキサミン群が男性 9 名（47.4%）及び女性 10 名（52.6%），プラセボ群が男性 11 名（61.1%）及び女性 7 名（38.9%）であった。年齢別では，フルボキサミン群で 6～11 歳が 4 名（21.1%），12～18 歳が 15 名（78.9%），プラセボ群で 6～11 歳が 4 名（22.2%），12～18 歳が 14 名（77.8%）であった。平均年齢は，フルボキサミン群及びプラセボ群でそれぞれ 13.7 歳及び 13.3 歳であった。

また，平均体重は，フルボキサミン群及びプラセボ群でそれぞれ 48.73 kg 及び 43.98 kg であった。

強迫性障害の平均発病年齢は，フルボキサミン群及びプラセボ群でそれぞれ 12.0 歳及び 10.6 歳であった。また，小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版（以下「JCY-BOCS」，10 項目）の平均総スコアは，フルボキサミン群及びプラセボ群でそれぞれ 25.4 及び 27.1 であった。

人口統計的項目及び背景因子の各区分での百分率を求め，有意水準両側 5%で χ^2 検定又は Fisher の直接確率法を実施し，偏りの検討及び結果へ与える影響の検討を行った。フルボキサミン群及びプラセボ群の等質性を検討した結果，投与群間で統計学的に有意な偏りはみられなかった。

表 2.7.4-16.　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（M13-970 試験，第 1 部，FAS1）

	フルボキサミン群 N = 19	プラセボ群 N = 18	
	n (%)		*P* 値
性別			
男性	9 (47.4)	11 (61.1)	0.515 [a]
女性	10 (52.6)	7 (38.9)	
年齢 (歳)			
6～11	4 (21.1)	4 (22.2)	1.000 [a]
12～18	15 (78.9)	14 (77.8)	
身長 (cm)			
< 155.30	9 (47.4)	9 (50.0)	1.000 [a]
≥ 155.30	10 (52.6)	9 (50.0)	
体重 (kg)			
< 45.50	7 (36.8)	11 (61.1)	0.194 [a]
≥ 45.50	12 (63.2)	7 (38.9)	
強迫性障害の発病年齢 (歳)			
< 12.0	7 (36.8)	10 (55.6)	0.330 [a]
≥ 12.0	12 (63.2)	8 (44.4)	
強迫性障害の受診歴 [b]			
あり	5 (26.3)	4 (22.2)	1.000 [a]
なし	14 (73.7)	14 (77.8)	
精神療法			
あり	6 (31.6)	3 (16.7)	0.447 [a]
なし	13 (68.4)	15 (83.3)	
合併症			
あり	14 (73.7)	17 (94.4)	0.180 [a]
なし	5 (26.3)	1 (5.6)	
強迫性障害の重症度 (試験前)			
軽度	0	0	0.522 [c]
中等度	6 (31.6)	4 (22.2)	
重度	13 (68.4)	14 (77.8)	
JCY-BOCS (10 項目)			
16～23	9 (47.4)	5 (27.8)	0.424 [c]
24～31	6 (31.6)	9 (50.0)	
32～40	4 (21.1)	4 (22.2)	

	フルボキサミン群 N = 19	プラセボ群 N = 18	
	n (%)		*P* 値
フルボキサミンの投与歴			
あり	0	1 (5.6)	0.486 [a]
なし	19 (100.0)	17 (94.4)	

JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版

a. Fisher の直接確率法。

b. 強迫性障害による精神科・心療内科受診歴。

c. χ^2 検定。

相互参照：M13-970 試験 CSR（第 1 部）Table 14.1__4.1_1_F

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

S114.3.118 試験の人口統計学的特性（FA）を表 2.7.4-17 に示す。

FA では，平均年齢はフルボキサミン群が 12.8 歳，プラセボ群が 12.7 歳であり，治験実施計画書で規定した選択基準に合致していた。年齢区分の分布は，フルボキサミン群とプラセボ群で異なっており，フルボキサミン群では多くの被験者（77.8%）が 12～18 歳であったのに対し，プラセボ群では 2 つの年齢区分でほぼ同様であった（45.5%及び 54.5%）。性別の分布は，両群で同様であった。

表 2.7.4-17. 人口統計学的特性（S114.3.118 試験，FA）

		フルボキサミン群 N = 9	プラセボ群 N = 11
年齢 (歳)	n	9	11
	平均値 (SD)	12.8 (2.2)	12.7 (3.3)
	中央値	13.0	12.0
	最小値 / 最大値	10/16	8/18
年齢			
児童 (8～11 歳)	n (%)	2 (22.2)	5 (45.5)
青少年 (12～18 歳)	n (%)	7 (77.8)	6 (54.5)
性別			
男性	n (%)	4 (44.4)	6 (54.5)
女性	n (%)	5 (55.6)	5 (45.5)

SD = 標準偏差

相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 4

S114.3.118 試験のベースラインの疾患特性（FA）を表 2.7.4-18 に示す。

FA では，全被験者が外来患者であった。強迫性障害発病後の平均期間（日）は，フルボキサミン群が 1206 日（中央値：509.0 日），プラセボ群が 981 日（中央値：941.0 日）であった。ベースラインの強迫性障害の重症度は，フルボキサミン群（8 名，88.9%）及びプラセボ群（7 名，63.6%）とも，多くの被験者が中等度であった。

Structured Interview Guide for the Hamilton Depression 評価尺度日本語版（以下「JSIGH-D」）の 17 項目の平均総スコアは，フルボキサミン群が 7.0，プラセボ群が 5.8 であった。JCY-BOCS の 10 項目のベースラインの平均総スコアはフルボキサミン群とプラセボ群で同様であった（25.4 及び 25.2）。JSIGH-D の 17 項目と JCY-BOCS の 10 項目のベースラインの総スコアは，治験実施計画書で規定した選択基準に合致していた。

表 2.7.4-18.　　ベースラインの疾患特性（S114.3.118 試験，FA）

		フルボキサミン群 N = 9	プラセボ群 N = 11
身長 (m)	n	9	11
	平均値 (SD)	1.492 (0.092)	1.503 (0.166)
	中央値	1.504	1.554
	最小値 / 最大値	1.32/1.62	1.20/1.72
体重 (kg)	n	9	11
	平均値 (SD)	39.96 (10.64)	40.87 (12.89)
	中央値	35.60	43.00
	最小値 / 最大値	26.0/58.0	23.5/59.6
BMI (kg/m^2)	n	9	11
	平均値 (SD)	17.64 (2.81)	17.61 (2.62)
	中央値	16.70	16.30
	最小値 / 最大値	14.3/22.5	14.9/22.3
収縮期血圧 (mmHg)	n	9	11
	平均値 (SD)	100.2 (11.2)	105.2 (8.1)
	中央値	100.0	106.0
	最小値 / 最大値	83/118	94/118
拡張期血圧 (mmHg)	n	9	11
	平均値 (SD)	56.6 (9.6)	56.1 (7.3)
	中央値	56.0	58.0
	最小値 / 最大値	41/70	44/66
脈拍数 (bpm)	n	9	11
	平均値 (SD)	75.3 (5.7)	79.4 (14.3)
	中央値	77.0	76.0
	最小値 / 最大値	66/82	53/100
強迫性障害			
強迫性障害の発病からの期間 (日)	n	9	11
	平均値 (SD)	1206 (1109.8)	981 (800.2)
	中央値	509.0	941.0
	最小値 / 最大値	209/3301	187/2205

		フルボキサミン群 N = 9	プラセボ群 N = 11
入院 / 外来状況			
外来	n (%)	9 (100.0)	11 (100.0)
精神科の受診歴			
あり	n (%)	5 (55.6)	3 (27.3)
なし	n (%)	4 (44.4)	8 (72.7)
ベースラインの強迫性障害の重症度			
軽度	n (%)	0 (0.0)	1 (9.1)
中等度	n (%)	8 (88.9)	7 (63.6)
重度	n (%)	1 (11.1)	3 (27.3)
JSIGH-D 17 項目の総スコア	n	9	11
	平均値 (SD)	7.0 (3.5)	5.8 (4.4)
	中央値	8.0	7.0
	最小値 / 最大値	2/14	0/13
JCY-BOCS 10 項目の総スコア	n	9	11
	平均値 (SD)	25.4 (3.9)	25.2 (4.5)
	中央値	25.0	25.0
	最小値 / 最大値	20/32	17/35

BMI = 体容量指数，JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，JSIGH-D = Structured Interview Guide for the Hamilton Depression 評価尺度日本語版，SD = 標準偏差
注：ベースラインは，Visit 2 の治験薬初回投与前に評価した最後の非欠測値と定義した。
相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 5，Table 6，Table 7，Table 8

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

RH.114.02.01 試験の人口統計学的特性（全被験者）を表 2.7.4-19 に示す。

RH.114.02.01 試験の全被験者では，男女の割合はほぼ同様であった（男性：53.3%，女性：46.7%）。大部分の被験者（95.8%）は白人であり，平均年齢は 12.72～13.42 歳であった。被験者番号 66193 は，治験実施計画書で規定した体重（24.95 kg 以上）に合致しなかったが，治験依頼者はこの被験者の組入れを事前承認した。表 2.7.4-19 に示した人口統計学的特性では，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.4-19.　人口統計学的特性（RH.114.02.01 試験，全被験者）

			フルボキサミン群 N = 57	プラセボ群 N = 63	*P* 値 [a]
性別，n	男性		29	35	
	女性		28	28	0.608
人種，n	白人		55	60	
	非白人		2	3	1.000
年齢 (歳)	最小値		8.50	8.60	
	最大値		17.90	17.90	
	平均値		13.42	12.72	0.145
年齢，n	8～12 歳		26	33	
	13～17 歳		31	30	0.459
体重	最小値	(kg)	25.04	23.59	
		(ポンド)	55.20	52.00	
	最大値	(kg)	106.14	92.99	
		(ポンド)	234.00	205.00	
	平均値	(kg)	52.56	47.59	
		(ポンド)	115.87	104.91	0.113
身長	最小値	(cm)	128.27	129.54	
		(インチ)	50.50	51.00	
	最大値	(cm)	182.88	176.53	
		(インチ)	72.00	69.50	
	平均値	(cm)	156.67	153.01	
		(インチ)	61.68	60.24	0.158

a.　分類変数（性別，人種及び年齢分布）は，Pearson の χ^2 検定又は Fisher の直接確率法，連続変数（年齢，体重及び身長）は，治療を固定効果とした一元配置分散分析（ANOVA）により算出した。

注：体重の kg 単位の数値は CSR 記載の数値（ポンド）に 0.45359237 を乗じて算出した。

注：身長の cm 単位の数値は CSR 記載の数値（インチ）に 2.54 を乗じて算出した。

相互参照：RH.114.02.01 試験 CSR Appendix 2.7

RH.114.02.01 試験のベースラインの疾患特性（ITT 安全性解析対象集団）を表 2.7.4-20 に示す。

現在発症中の強迫性障害の平均罹患期間は，フルボキサミン群が 3.75 年，プラセボ群が 3.36 年であった。多くの被験者（86.7%）は，現在発症中のエピソードが初めての発症であった。また，多くの被験者（70.0%）がスクリーニング時に治療を受けていなかった。強迫性障害の特性では，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.4-20. ベースラインの疾患特性（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団）

		フルボキサミン群 N = 57	プラセボ群 N = 63	*P* 値[a]
初回診断からの期間 (年)	最小値	0.08	0.08	
	最大値	7.00	8.00	
	平均値	1.52	1.96	0.232
現在のエピソードの期間 (年)	最小値	0.50	0.50	
	最大値	10.75	8.92	
	平均値	3.75	3.36	0.393
過去のエピソード回数，n	なし	49	55	
	1 回	4	6	
	2 回	3	0	
	3 回	0	1	
	4 回以上	1	1	0.350
過去のエピソード，n	過去のエピソードなし	49	53	
	強迫行為のみ	0	1	
	強迫観念のみ	1	1	
	強迫行為及び強迫観念	7	8	1.000
現在の治療状況，n	治療なし	38	46	
	外来	19	17	0.448
過去の治療状況，n	過去のエピソードなし	49	55	
	治療なし	4	5	
	外来	4	3	0.922

a. Pearson の χ^2 検定又は Fisher の直接確率法（期待度数が 5 未満のセルが 25%以上の場合）。
相互参照：RH.114.02.01 試験 CSR Appendix 2.8

RH.114.02.01 試験の精神医学的症候群及び病歴（ITT 安全性解析対象集団）を表 2.7.4-21 に示す。

多くの被験者で認められた精神医学的症候群は強迫性障害のみであり，フルボキサミン群 51 名（89.5%）及びプラセボ群 56 名（88.9%）では，その他の Axis I 又は Axis II の疾患は認められなかった。また，精神療法，向精神薬又は強迫性障害の治療薬等の種類を問わず，多くの被験者は前治療歴がなかった。現在発症中の症候群又は前治療について，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.4-21.　精神医学的症候群及び病歴（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団）

			フルボキサミン群 N = 57	プラセボ群 N = 63	
			n (%)		*P* 値 [a]
現在の症候群	その他の Axis I の疾患	あり	4 (7.02)	5 (7.94)	1.000
		なし	53 (92.98)	58 (92.06)	
	Axis II の疾患	あり	2 (3.51)	2 (3.17)	1.000
		なし	55 (96.49)	61 (96.83)	
前治療	精神療法	あり	15 (26.32)	25 (39.68)	0.121
		なし	42 (73.68)	38 (60.32)	
	向精神薬	あり	2 (3.51)	2 (3.17)	1.000
		なし	55 (96.49)	61 (96.83)	
	強迫性障害の治療薬	あり	19 (33.33)	19 (30.16)	0.709
		なし	38 (66.67)	44 (69.84)	

a.　治療及び現在発症中の症候群 / 前治療との相関性について，Pearson の χ^2 検定又は Fisher の直接確率法により算出した。

相互参照：RH.114.02.01 試験 CSR Appendix 2.9

2.7.4.1.3.4　国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料）

S114.3.117 試験の人口統計学的特性（FA）を表 2.7.4-22 に示す。

S114.3.117 試験では，大部分（フルボキサミン群 40 名［90.9%］，プラセボ群 42 名［93.3%］）が 12～18 歳の青少年であった。また 53%超の被験者が女性であった。全般的に，人口統計学的特性は両群で同様であり，選択及び除外基準を満たしていた。

表 2.7.4-22.　　人口統計学的特性（S114.3.117 試験，FA）

		フルボキサミン群 N = 44	プラセボ群 N = 45
年齢 (歳)	n	44	45
	平均値 (SD)	14.4 (2.2)	14.0 (1.6)
	最小値	8	9
	中央値	15.0	14.0
	最大値	18	17
年齢			
児童 (8～11 歳)	n (%)	4 (9.1)	3 (6.7)
青少年 (12～18 歳)	n (%)	40 (90.9)	42 (93.3)
性別			
男性	n (%)	20 (45.5)	21 (46.7)
女性	n (%)	24 (54.5)	24 (53.3)

SD = 標準偏差
相互参照：S114.3.117 試験 CSR Section 10 Table 4

S114.3.117 試験のベースラインの疾患特性（FA）を表 2.7.4-23 に示す。

両群の全被験者が組み入れ時の診断要件に 1 つ以上合致していた。多くの被験者がベースラインで精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版テキスト改訂版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision）の大うつ病性障害（単一エピソード）と診断されており，フルボキサミン群が 33 名（75.0%），プラセボ群が 31 名（68.9%）であった。また，このうち半数以上は中等度であった（フルボキサミン群：26 名［59.1%］，プラセボ群：26 名［57.8%］）。

JSIGH-D の 17 項目の平均総スコアは，フルボキサミン群が 21.5（中央値：21.0），プラセボ群が 22.1（中央値：21.0）であった。最小スコアは両群とも 18 であったため，本試験に参加した全被験者が選択基準で規定した総スコア（最小スコア：18）の要件に合致していた（S114.3.117 試験 CSR Section 10 Table 10）。

表 2.7.4-23. ベースラインの疾患特性（S114.3.117 試験，FA）

		フルボキサミン群 N = 44	プラセボ群 N = 45
身長 (m)	n	44	45
	平均値 (SD)	1.575 (0.116)	1.591 (0.086)
	最小値	1.13	1.37
	中央値	1.592	1.585
	最大値	1.77	1.79
体重 (kg)	n	44	45
	平均値 (SD)	50.35 (10.86)	53.99 (13.83)
	最小値	20.6	34.5
	中央値	50.60	50.00
	最大値	74.0	100.8
BMI (kg/m^2)	n	44	45
	平均値 (SD)	20.15 (3.35)	21.22 (4.37)
	最小値	15.4	14.2
	中央値	19.40	19.90
	最大値	29.9	34.2
収縮期血圧 (mmHg)	n	44	45
	平均値 (SD)	105.0 (10.9)	111.3 (13.3)
	最小値	84	88
	中央値	106.0	110.0
	最大値	127	138
拡張期血圧 (mmHg)	n	44	45
	平均値 (SD)	60.6 (7.4)	61.2 (8.0)
	最小値	39	39
	中央値	60.0	62.0
	最大値	78	78
脈拍数 (bpm)	n	44	45
	平均値 (SD)	79.2 (14.3)	80.7 (10.3)
	最小値	47	60
	中央値	79.0	80.0
	最大値	111	112
入院 / 外来状況			
入院	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
外来	n (%)	44 (100.0)	45 (100.0)

BMI = 体容量指数，SD = 標準偏差

注：ベースラインは，治験薬初回投与前に評価した最後の非欠測値と定義した。
相互参照：S114.3.117 試験 CSR Section 10 Table 6，Table 8

2.7.4.1.3.5　国内長期投与試験：M13-970 試験

M13-970 試験の第 2 部の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（FAS2）を表 2.7.4-24 に示す。

本試験には，日本人の小児強迫性障害患者のみが登録された。男女の内訳は，第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンを投与（以下「F-F」）した被験者 19 名では男性 9 名（47.4%）及び女性 10 名（52.6%），第 1 部でプラセボ，第 2 部でフルボキサミンを投与（以下「P-F」）した被験者 15 名では男性 9 名（60.0%）及び女性 6 名（40.0%）であった。年齢別では，F-F の被験者で 6～11 歳が 4 名（21.1%），12～18 歳が 15 名（78.9%），P-F の被験者で 6～11 歳が 3 名（20.0%），12～18 歳が 12 名（80.0%）であった。平均年齢は，F-F の被験者が 13.7 歳，P-F の被験者が 13.1 歳であった。また，平均体重は，F-F の被験者が 48.73 kg，P-F の被験者が 45.07 kg であった。

強迫性障害の平均発病年齢は，F-F の被験者が 12.0 歳，P-F の被験者が 10.2 歳であった。また，JCY-BOCS（10 項目）の平均総スコアは，F-F の被験者が 25.4，P-F の被験者が 27.3 であった。

表 2.7.4-24. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，FAS2）

	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 (%)	
性別			
男性	9 (47.4)	9 (60.0)	18 (52.9)
女性	10 (52.6)	6 (40.0)	16 (47.1)
年齢 (歳)			
6～11	4 (21.1)	3 (20.0)	7 (20.6)
12～18	15 (78.9)	12 (80.0)	27 (79.4)
身長 (cm)			
< 155.35	10 (52.6)	7 (46.7)	17 (50.0)
≥ 155.35	9 (47.4)	8 (53.3)	17 (50.0)
体重 (kg)			
< 46.85	8 (42.1)	9 (60.0)	17 (50.0)
≥ 46.85	11 (57.9)	6 (40.0)	17 (50.0)
強迫性障害の発病年齢 (歳)			
< 12.0	7 (36.8)	9 (60.0)	16 (47.1)
≥ 12.0	12 (63.2)	6 (40.0)	18 (52.9)
強迫性障害の受診歴 [a]			
あり	5 (26.3)	3 (20.0)	8 (23.5)
なし	14 (73.7)	12 (80.0)	26 (76.5)
精神療法			
あり	6 (31.6)	2 (13.3)	8 (23.5)
なし	13 (68.4)	13 (86.7)	26 (76.5)
合併症			
あり	14 (73.7)	15 (100.0)	29 (85.3)
なし	5 (26.3)	0	5 (14.7)
強迫性障害の重症度 (試験前)			
軽度	0	0	0
中等度	6 (31.6)	3 (20.0)	9 (26.5)
重度	13 (68.4)	12 (80.0)	25 (73.5)
JCY-BOCS (10 項目)			
16～23	9 (47.4)	3 (20.0)	12 (35.3)
24～31	6 (31.6)	9 (60.0)	15 (44.1)

	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 (%)	
32～40	4 (21.1)	3 (20.0)	7 (20.6)
フルボキサミンの投与歴			
あり	0	1 (6.7)	1 (2.9)
なし	19 (100.0)	14 (93.3)	33 (97.1)

JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版
a. 強迫性障害による精神科・心療内科受診歴。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第2部最終解析）Table 14.1__4.1_2_F

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

継続期

RH.114.02.01 (E) 試験の継続期での人口統計学的特性（安全性解析対象集団）を表 2.7.4-25 に示す。

被験者集団の男性（52/99 名，52.5%）と女性（47/99 名，47.5%）の割合は，ほぼ同様であった。児童被験者（8～11 歳）では，女性がやや多かったが（18/33 名，54.5%），青少年被験者（12～17 歳）では男性の方がやや多かった（37/66 名，56.1%）。

継続期に参加した被験者のうち，2/3（66/99 名）は青少年であり，男性では 71.2%（37/52 名），女性では 61.7%（29/47 名）であった。ほぼすべての被験者は白人であり，非白人被験者 3 名のうち，2 名は黒人，1 名は人種不明であった。児童被験者では，平均年齢が 10.29 歳，平均体重が 37.27 kg，平均身長が 141.91 cm，青少年被験者では平均年齢 14.56 歳，平均体重 57.28 kg，平均身長 161.67 cm であった。

表 2.7.4-25.　人口統計学的特性（RH.114.02.01 (E) 試験，継続期，安全性解析対象集団）

				フルボキサミン N = 99
年齢，n	8～11 歳	--		33
	12～17 歳	--		66
	合計	--		99
人種，n	8～11 歳	白人		33
	12～17 歳	白人		63
		非白人		3
	合計	白人		96
		非白人		3
年齢 (歳)	8～11 歳	最小値		8.50
		最大値		11.90
		平均値		10.29
	12～17 歳	最小値		12.00
		最大値		17.90
		平均値		14.56
	合計	最小値		8.50
		最大値		17.90
		平均値		13.14
性別，n	8～11 歳	男性		15
		女性		18
	12～17 歳	男性		37
		女性		29
	合計	男性		52
		女性		47
体重	8～11 歳	最小値	(kg)	25.40
			(ポンド)	56.00
		最大値	(kg)	86.95
			(ポンド)	191.70
		平均値	(kg)	37.27
			(ポンド)	82.16

				フルボキサミン N = 99
	12～17 歳	最小値	(kg)	31.07
			(ポンド)	68.50
		最大値	(kg)	86.82
			(ポンド)	191.40
		平均値	(kg)	57.28
			(ポンド)	126.27
	合計	最小値	(kg)	25.40
			(ポンド)	56.00
		最大値	(kg)	86.95
			(ポンド)	191.70
		平均値	(kg)	50.54
			(ポンド)	111.42
身長	8～11 歳	最小値	(cm)	128.27
			(インチ)	50.50
		最大値	(cm)	157.48
			(インチ)	62.00
		平均値	(cm)	141.91
			(インチ)	55.87
	12～17 歳	最小値	(cm)	143.51
			(インチ)	56.50
		最大値	(cm)	182.88
			(インチ)	72.00
		平均値	(cm)	161.67
			(インチ)	63.65
	合計	最小値	(cm)	128.27
			(インチ)	50.50
		最大値	(cm)	182.88
			(インチ)	72.00
		平均値	(cm)	154.64
			(インチ)	60.88

注：体重の kg 単位の数値は CSR 記載の数値（ポンド）に 0.45359237 を乗じて算出した。
注：身長の cm 単位の数値は CSR 記載の数値（インチ）に 2.54 を乗じて算出した。
相互参照：RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 12

人道支援期

RH.114.02.01 (E) 試験の人道支援期での人口統計学的特性（安全性解析対象集団）を表 2.7.4-26 に示す。

人道支援期に移行した被験者は，男性 10 名及び女性 12 名であった。被験者の多くは青少年（17 名）であり，児童は 5 名であった。青少年被験者（12～17 歳）の男女の割合は，ほぼ同様であったが（男性 9 名，女性 8 名），児童被験者（8～11 歳）では，女性が 4 名，男性が 1 名であった。また，全被験者が白人であった。人道支援期に移行した被験者は，継続期の被験者と比べて体重が低く，児童被験者では平均 32.16 kg（5.11 kg 低い），青少年被験者では平均 53.42 kg（3.86 kg 低い）であった。

表 2.7.4-26.　人口統計学的特性（RH.114.02.01 (E) 試験，人道支援期，安全性解析対象集団）

				フルボキサミン N = 22
年齢，n	8～11 歳	--		5
	12～17歳	--		17
	合計	--		22
人種，n	8～11 歳	白人		5
	12～17歳	白人		17
	合計	白人		22
年齢 (歳)	8～11 歳	最小値		9.20
		最大値		11.90
		平均値		10.66
	12～17歳	最小値		12.00
		最大値		17.50
		平均値		14.19
	合計	最小値		9.20
		最大値		17.50
		平均値		13.39
性別，n	8～11 歳	男性		1
		女性		4
	12～17歳	男性		9
		女性		8
	合計	男性		10
		女性		12
体重	8～11 歳	最小値	(kg)	26.31
			(ポンド)	58.00
		最大値	(kg)	39.92
			(ポンド)	88.00
		平均値	(kg)	32.16
			(ポンド)	70.90
	12～17歳	最小値	(kg)	37.19
			(ポンド)	82.00
		最大値	(kg)	77.56
			(ポンド)	171.00
		平均値	(kg)	53.42
			(ポンド)	117.76

				フルボキサミン N = 22
	合計	最小値	(kg)	26.31
			(ポンド)	58.00
		最大値	(kg)	77.56
			(ポンド)	171.00
		平均値	(kg)	48.58
			(ポンド)	107.11
身長	8～11 歳	最小値	(cm)	129.54
			(インチ)	51.00
		最大値	(cm)	157.48
			(インチ)	62.00
		平均値	(cm)	143.76
			(インチ)	56.60
	12～17 歳	最小値	(cm)	143.51
			(インチ)	56.50
		最大値	(cm)	176.53
			(インチ)	69.50
		平均値	(cm)	158.45
			(インチ)	62.38
	合計	最小値	(cm)	129.54
			(インチ)	51.00
		最大値	(cm)	176.53
			(インチ)	69.50
		平均値	(cm)	154.94
			(インチ)	61.00

注：体重の kg 単位の数値は CSR 記載の数値（ポンド）に 0.45359237 を乗じて算出した。
注：身長の cm 単位の数値は CSR 記載の数値（インチ）に 2.54 を乗じて算出した。
相互参照：RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 13

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

国内プラセボ比較試験（M13-970 試験）

M13-970 試験の第 1 部の有害事象の概要を表 2.7.4-27 に示す。

フルボキサミン群では，被験者 19 名のうち，有害事象が 13 名（68.4%），治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が 6 名（31.6%）に発現した。高度の有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象は発現しなかった。

プラセボ群では，被験者 19 名のうち，有害事象が 15 名（78.9%），治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が 5 名（26.3%）に発現した。また，投与中止に至った有害事象が 1 名（5.3%）に発現した。高度の有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4-27.　　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 (%)		*P* 値[a]
有害事象	13 (68.4)	15 (78.9)	0.714
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)	1.000
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)	1.000
死亡に至った有害事象	0	0	-

a.　Fisher の直接確率法（α = 0.05）。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 1 部）Table 14.3　1.1　1_S

国内プラセボ比較試験（S114.3.118 試験）

S114.3.118 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-28 に示す。

S114.3.118 試験では，多くの被験者が有害事象を発現し，フルボキサミン群で 8 名（88.9%），プラセボ群で 9 名（81.8%）に発現した。

S114.3.118 試験のフルボキサミン群では，重篤な有害事象，本試験又は投与中止に至った有害事象は発現しなかった。プラセボ群では，重篤な有害事象が 1 名（9.1%），本試験又は投与中止に至った有害事象が 2 名（18.2%）に発現した。治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の判断による）は，フルボキサミン群で 5 名（55.6%），プラセボ群で 4 名（36.4%）に発現した。高度の有害事象は発現しなかった。S114.3.118 試験では，試験期間中に死亡は認められなかった。

表 2.7.4-28.　　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 (%)		*P* 値[a]
有害事象	8 (88.9)	9 (81.8)	1.000
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)	1.000
重篤な有害事象 (評価期間外も含む)	0 (0.0)	1 (9.1)	1.000
本試験又は投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	2 (18.2)	0.479
高度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	-
治験薬と関連のある有害事象	5 (55.6)	4 (36.4)	0.653
有害事象 (評価期間外も含む)	8 (88.9)	9 (81.8)	1.000
有害事象を発現しなかった被験者	1 (11.1)	2 (18.2)	1.000

a.　Fisher の直接確率法（$\alpha = 0.05$）。
相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 25

海外プラセボ比較試験（RH.114.02.01 試験）

RH.114.02.01 試験の有害事象の発現率は，フルボキサミン群が 84.21%（48/57 名），プラセボ群が 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）であり，重篤な有害事象は発現しなかった。

国内プラセボ比較試験（S114.3.117 試験）

S114.3.117 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-29 に示す。

S114.3.117 試験で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%）の方が多かったが，統計学的有意差は認められなかった（$P = 0.197$）。重篤な有害事象がフルボキサミン群 1 名（2.2%）及びプラセボ群 1 名（2.2%）に発現した。また，フルボキサミン群の 1 名（2.2%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。高度の有害事象がプラセボ群 1 名（2.2%）に発現した。また，治験薬と関連のある有害事象がフルボキサミン群 26 名（57.8%）及びプラセボ群 19 名（42.2%）に発現した。S114.3.117 試験では，試験期間中に死亡は認められなかった。

表 2.7.4-29.　　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 (%)		*P* 値[a]
有害事象	42 (93.3)	37 (82.2)	0.197
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)	1.000
重篤な有害事象 (評価期間外も含む)	1 (2.2)	1 (2.2)	1.000
本試験又は投与中止に至った有害事象	1 (2.2)	0 (0.0)	1.000
高度の有害事象	0 (0.0)	1 (2.2)	1.000
治験薬と関連のある有害事象	26 (57.8)	19 (42.2)	0.206
有害事象 (評価期間外も含む)	42 (93.3)	38 (84.4)	0.315
有害事象を発現しなかった被験者	3 (6.7)	8 (17.8)	0.197

a.　Fisher の直接確率法（$\alpha = 0.05$）。
相互参照：S114.3.117 試験 CSR Section 10 Table 40

国内長期投与試験（M13-970 試験）

28 週間中間解析

M13-970 試験の第 2 部投与 28 週時までに発現した有害事象の概要を表 2.7.4-30 に示す。

F-F の被験者（19 名）では，有害事象が 14 名（73.7%），治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が 7 名（36.8%），投与中止に至った有害事象が 2 名（10.5%）に発現した。高度の有害事象，重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は発現しなかった。

P-F の被験者（15 名）では，有害事象が 14 名（93.3%），治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が 5 名（33.3%），重篤な有害事象が 1 名（6.7%）に発現した。高度の有害事象，投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4-30.　有害事象の概要（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS2）

	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 (%)	
有害事象	14 (73.7)	14 (93.3)	28 (82.4)
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)	7 (36.8)	5 (33.3)	12 (35.3)
高度の有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (6.7)	1 (2.9)
投与中止に至った有害事象	2 (10.5)	0	2 (5.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0

相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部 28 週間中間解析）Table 14.3　1.1_2_S

最終解析

M13-970 試験の第 2 部で発現した有害事象の概要を表 2.7.4-31 に示す。

F-F の被験者（19 名）では，有害事象が 15 名（78.9%），治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が 7 名（36.8%），投与中止に至った有害事象が 2 名（10.5%）に発現した。高度の有害事象，重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は発現しなかった。

P-F の被験者（15 名）では，有害事象が 15 名（100.0%），治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が 7 名（46.7%），重篤な有害事象が 1 名（6.7%）に発現した。高度の有害事象，投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4-31.　有害事象の概要（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2）

	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 (%)	
有害事象	15 (78.9)	15 (100.0)	30 (88.2)
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)	7 (36.8)	7 (46.7)	14 (41.2)
高度の有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (6.7)	1 (2.9)
投与中止に至った有害事象	2 (10.5)	0	2 (5.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0

相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部最終解析）Table 14.3　1.1_2_S

海外長期投与試験（RH.114.02.01 (E) 試験）

RH.114.02.01 (E) 試験でフルボキサミンを投与された全被験者での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が 90.91%（50/55 名），最初にフルボキサミンを投与された被験者が 97.73%（43/44 名）であった。重篤な有害事象が継続期間中で 4 名（4.04%）に発現し，内訳は青少年被験者が 2 名，児童被験者が 2 名であった。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。

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　全有害事象及び因果関係が否定できない有害事象

2.7.4.2.1.1.1.1　国内プラセボ比較試験：M13-970 試験

全有害事象

M13-970 試験の第 1 部のいずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象を表 2.7.4-32 に示す。

フルボキサミン群で発現率が高かった有害事象（10%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。その他の有害事象は各 1 名に発現した。

プラセボ群で発現率が高かった有害事象（10%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。その他の有害事象は各 1 名に発現した。

表 2.7.4-32.　　いずれかの群で 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	*P* 値[a]
全有害事象	13 (68.4)	15 (78.9)	0.714
胃腸障害	6 (31.6)	5 (26.3)	1.000
悪心	3 (15.8)	2 (10.5)	1.000
感染症および寄生虫症	3 (15.8)	7 (36.8)	0.269
鼻咽頭炎	3 (15.8)	6 (31.6)	0.447
傷害，中毒および処置合併症	2 (10.5)	3 (15.8)	1.000
節足動物刺傷	2 (10.5)	0	0.486
擦過傷	0	2 (10.5)	0.486
臨床検査	2 (10.5)	1 (5.3)	1.000
血中トリグリセリド増加	2 (10.5)	0	0.486
代謝および栄養障害	2 (10.5)	0	0.486
食欲減退	2 (10.5)	0	0.486
神経系障害	4 (21.1)	2 (10.5)	0.660
頭痛	2 (10.5)	1 (5.3)	1.000
傾眠	2 (10.5)	1 (5.3)	1.000
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (10.5)	6 (31.6)	0.232
鼻出血	0	2 (10.5)	0.486
上気道の炎症	1 (5.3)	3 (15.8)	0.604

a.　Fisher の直接確率法（$\alpha = 0.05$）。
注：MedDRA version 16.0 を使用した。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 1 部）Table 14.3　1.2.1_1_S

因果関係が否定できない有害事象

M13-970 試験の第 1 部で発現した治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象を表 2.7.4-33 に示す。

フルボキサミン群では，治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が 19 名中 6 名（31.6%）に発現した。発現率が高かった治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（10%以上）は，悪心（3 名［15.8%］），食欲減退，傾眠（各 2 名［10.5%］）であった。これら以外の治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象は各 1 名に発現した。

プラセボ群では，治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が 19 名中 5 名（26.3%）に発現した。治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象は，いずれも各 1 名に発現した。

表 2.7.4-33.　治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（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	*P* 値 [a]
治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象	6 (31.6)	5 (26.3)	1.000
胃腸障害	4 (21.1)	1 (5.3)	0.340
便秘	1 (5.3)	0	1.000
下痢	1 (5.3)	0	1.000
悪心	3 (15.8)	1 (5.3)	0.604
臨床検査	1 (5.3)	1 (5.3)	1.000
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.3)	1.000
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.3)	1.000
血中トリグリセリド増加	1 (5.3)	0	1.000
代謝および栄養障害	2 (10.5)	0	0.486
食欲減退	2 (10.5)	0	0.486
神経系障害	3 (15.8)	2 (10.5)	1.000
浮動性めまい	1 (5.3)	0	1.000
頭痛	1 (5.3)	1 (5.3)	1.000
傾眠	2 (10.5)	1 (5.3)	1.000
精神障害	1 (5.3)	0	1.000
軽躁	1 (5.3)	0	1.000
腎および尿路障害	1 (5.3)	0	1.000
排尿困難	1 (5.3)	0	1.000
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)	1 (5.3)	1.000
発疹	1 (5.3)	0	1.000
蕁麻疹	0	1 (5.3)	1.000

a.　Fisher の直接確率法（α = 0.05）。
注：MedDRA version 16.0 を使用した。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 1 部）Table 14.3_1.2.3_1_S

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

全有害事象

S114.3.118 試験のいずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象を表 2.7.4-34 に示す。

S114.3.118 試験では，フルボキサミン群（8 名，88.9%）及びプラセボ群（9 名，81.8%）の両群で，多くの被験者が有害事象を発現した。有害事象は，本試験期間中に投与した全用量で認められた。発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり，フルボキサミン群が 5 名（55.6%），

プラセボ群が 2 名（18.2%）であった。しかし，治験責任医師により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。

器官別大分類では，感染症および寄生虫症の有害事象は，多くが 50 mg 及び 150 mg の用量レベルで認められ（フルボキサミン群：2 名［22.2%］，プラセボ群：1 名［9.1%］），胃腸障害の有害事象は，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：3 名［33.3%］，プラセボ群：1 名［9.1%］）。

本試験期間中に発現した有害事象は，プラセボ群の 1 名（9.1%）で認められた最低血圧低下（本試験終了時の転帰が不明）を除き，すべて回復した。

表 2.7.4-34.　いずれかの群で 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 version 9.0 を使用した。
相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 27

因果関係が否定できない有害事象

S114.3.118 試験で発現した治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.4-35 に示す。

S114.3.118 試験では，治験薬との因果関係「多分関連なし」，「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断された有害事象及び因果関係が不明のものを治験薬との関連があるものとして取り扱った。

S114.3.118 試験では，治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象が，フルボキサミン群で 5 名（55.6%）及びプラセボ群で 4 名（36.4%）に発現した。このうち，発現率

が高かった有害事象は腹痛であり，フルボキサミン群で 1 名（11.1%），プラセボ群で 2 名（18.2%）に認められた。また，傾眠及び頭痛がフルボキサミン群で 1 名（11.1%），プラセボ群で 1 名（9.1%）に認められた。

表 2.7.4-35. 治験薬と関連のある有害事象（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 (%)	
治験薬と関連のある有害事象	5 (55.6)	4 (36.4)
心臓障害	1 (11.1)	0
心室肥大	1 (11.1)	0
胃腸障害	3 (33.3)	2 (18.2)
胃炎	1 (11.1)	0
腹痛	1 (11.1)	2 (18.2)
腹部不快感	0	1 (9.1)
悪心	1 (11.1)	0
全身障害および投与局所様態	1 (11.1)	0
異常感	1 (11.1)	0
臨床検査	1 (11.1)	1 (9.1)
心電図 ST 部分上昇	1 (11.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (11.1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (11.1)	0
尿中蛋白陽性	1 (11.1)	0
最低血圧低下	0	1 (9.1)
代謝および栄養障害	1 (11.1)	0
食欲減退	1 (11.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (9.1)
筋痛	0	1 (9.1)
神経系障害	1 (11.1)	2 (18.2)
傾眠	1 (11.1)	1 (9.1)
頭痛	1 (11.1)	1 (9.1)
精神障害	1 (11.1)	0
不眠症	1 (11.1)	0
怒り	1 (11.1)	0

注：MedDRA version 9.0 を使用した。

注：治験薬と関連のある有害事象：治験薬との因果関係「多分関連なし」，「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断された有害事象及び治験薬との因果関係が不明の有害事象。
相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 24, Table 29

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

全有害事象

RH.114.02.01 試験のいずれかの群で 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.4-36 に示す。

RH.114.02.01 試験で発現した多くの有害事象は，器官別で全身障害，神経系障害，胃腸障害及び呼吸器障害に分類されるものであった。全身障害の発現率は，フルボキサミン群が 70.18%，プラセボ群が 66.67%であった。全身障害の有害事象のうち，発現率が 10%を超えていたのは 4 事象であり，内訳は頭痛，感染，腹痛及び無力症であった。また，神経系障害の発現率は，フルボキサミン群が 54.39%，プラセボ群が 33.33%であり，このうちフルボキサミン群で発現率が高かった有害事象は，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，フルボキサミン群が 42.11%，プラセボ群が 38.10%であり，このうちフルボキサミン群で発現率が高かった有害事象は，悪心，下痢及び消化不良であった。呼吸器障害の発現率は，フルボキサミン群が 31.58%，プラセボ群が 30.16%であり，このうちフルボキサミン群で発現率が高かった有害事象は，咽頭炎及び鼻炎であった。

表 2.7.4-36. 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 (合計)	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：コード化には COSTART，日本語翻訳には MedDRA ver.16.0 を使用した。
相互参照：RH.114.02.01 試験 CSR Appendix 2.26

因果関係が否定できない有害事象

RH.114.02.01 試験の各群合計で 2%以上に発現した有害事象を治験薬との因果関係別に表 2.7.4-37 に示す。RH.114.02.01 試験では，治験薬との因果関係が「関連なし」及び「多分関連なし」であった有害事象を「関連なし」として集計し，「関連あるかもしれない」，「多分関連あり」，「関連あり」及び「不明」であった有害事象を「関連あり」として集計した。

治験薬との因果関係「関連あり」として集計された有害事象の発現率は，フルボキサミン群が 57.89%，プラセボ群が 25.40%であった。フルボキサミンとの因果関係「関連あり」として集計された有害事象のうち，発現率が高かった有害事象（プラセボ群との発現率の差が 5%以上）

は，全身障害では無力症，胃腸障害では消化不良，嘔吐，悪心及び食欲減退，神経系障害では不眠症，激越，運動過多及び傾眠であった。

表 2.7.4-37. 治験薬との因果関係別の有害事象（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団，各群合計で 2%以上のみ）

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	
	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり
	n (%)			
全有害事象	15 (26.32)	33 (57.89)	32 (50.79)	16 (25.40)
全身障害	27 (47.37)	13 (22.81)	33 (52.38)	9 (14.29)
無力症	2 (3.51)	13 (22.81)	4 (6.35)	6 (9.52)
発熱	2 (3.51)	1 (1.75)	4 (6.35)	1 (1.59)
インフルエンザ	2 (3.51)	0	2 (3.17)	0
頭痛	19 (33.33)	8 (14.04)	19 (30.16)	11 (17.46)
感染	17 (29.82)	0	18 (28.57)	0
疼痛	3 (5.26)	0	5 (7.94)	0
腹痛	7 (12.28)	5 (8.77)	11 (17.46)	4 (6.35)
胃腸障害	8 (14.04)	16 (28.07)	17 (26.98)	7 (11.11)
食欲減退	1 (1.75)	3 (5.26)	1 (1.59)	0
食欲亢進	0	0	2 (3.17)	0
下痢	5 (8.77)	4 (7.02)	5 (7.94)	2 (3.17)
消化不良	2 (3.51)	6 (10.53)	4 (6.35)	0
鼓腸	2 (3.51)	1 (1.75)	0	0
悪心	2 (3.51)	8 (14.04)	8 (12.70)	5 (7.94)
嘔吐	1 (1.75)	4 (7.02)	5 (7.94)	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.75)	1 (1.75)	1 (1.59)	0
斑状出血	1 (1.75)	1 (1.75)	0	0
代謝および栄養障害	0	2 (3.51)	0	1 (1.59)
体重減少	0	2 (3.51)	0	0
筋骨格系障害	2 (3.51)	0	4 (6.35)	0
筋肉痛	1 (1.75)	0	2 (3.17)	0
神経系障害	8 (14.04)	23 (40.35)	11 (17.46)	10 (15.87)
激越	0	7 (12.28)	0	2 (3.17)
うつ病	2 (3.51)	1 (1.75)	0	0
浮動性めまい	3 (5.26)	2 (3.51)	4 (6.35)	1 (1.59)
異常な夢	0	2 (3.51)	2 (3.17)	2 (3.17)
口内乾燥	0	2 (3.51)	0	0
感情不安定	1 (1.75)	1 (1.75)	1 (1.59)	0
運動過多	0	7 (12.28)	0	2 (3.17)

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	
	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり
	n (%)			
不眠症	4 (7.02)	13 (22.81)	2 (3.17)	4 (6.35)
躁病	0	2 (3.51)	0	0
神経過敏	1 (1.75)	2 (3.51)	1 (1.59)	4 (6.35)
錯感覚	0	0	2 (3.17)	0
傾眠	1 (1.75)	5 (8.77)	0	1 (1.59)
思考異常	0	2 (3.51)	0	0
呼吸器障害	17 (29.82)	1 (1.75)	19 (30.16)	0
気管支炎	0	0	3 (4.76)	0
咳嗽	5 (8.77)	0	4 (6.35)	0
鼻出血	2 (3.51)	0	1 (1.59)	0
肺障害	0	0	2 (3.17)	0
咽頭炎	6 (10.53)	1 (1.75)	12 (19.05)	0
鼻炎	6 (10.53)	0	8 (12.70)	0
副鼻腔炎	2 (3.51)	0	2 (3.17)	0
皮膚障害	4 (7.02)	2 (3.51)	4 (6.35)	0
発疹	4 (7.02)	0	2 (3.17)	0
特殊感覚器系障害	1 (1.75)	1 (1.75)	4 (6.35)	1 (1.59)
耳痛	0	0	2 (3.17)	0
泌尿生殖器障害 (男女共通)	1 (1.75)	1 (1.75)	0	0
泌尿生殖器障害 (女性) [a]	2 (7.14)	0	2 (7.14)	0
月経困難症	2 (7.14)	0	1 (3.57)	0
泌尿生殖器障害 (合計)	3 (5.26)	1 (1.75)	2 (3.17)	0

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：コード化には COSTART，日本語翻訳には MedDRA ver.16.0 を使用した。
相互参照：RH.114.02.01 試験 CSR Appendix 2.30

2.7.4.2.1.1.1.4 国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料）

全有害事象

S114.3.117 試験のいずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象を表 2.7.4-38 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。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 12 名（26.7%），プラセボ群で 10 名（22.2%）に発現した。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は投与群間で大きな差は認められなかった。

器官別大分類の胃腸障害の有害事象の多くは，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の有害事象は，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，神経系障害の有害事象は，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%］）。

表 2.7.4-38.　いずれかの群で 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：MedDRA version 9.0 を使用した。
相互参照：S114.3.117 試験 CSR Section 10 Table 42

因果関係が否定できない有害事象

S114.3.117 試験で発現した治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.4-39 に示す。S114.3.117 試験では，治験薬との因果関係「多分関連なし」，「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断された有害事象及び因果関係が不明のものを治験薬との関連があるものとして取り扱った。

S114.3.117 試験では，治験責任医師により治験薬との関連があると判断された有害事象が，プラセボ群（19 名，42.2%）と比べてフルボキサミン群（26 名，57.8%）で多く認められた。治験薬との関連があると判断された有害事象のうち，フルボキサミン群で発現率が高かったものは，悪心（フルボキサミン群：7 名［15.6%］，プラセボ群：7 名［15.6%］），口渇（フルボキサミン群：5 名［11.1%］，プラセボ群：1 名［2.2%］），傾眠（フルボキサミン群：5 名［11.1%］，プラセボ群：4 名［8.9%］）及び頭痛（フルボキサミン群：4 名［8.9%］，プラセボ群：1 名［2.2%］）であった。口渇及び頭痛の発現率は，プラセボ群と比べてフルボキサミン群の方が高かったが，悪心及び傾眠の発現率は，投与群間で大きな差は認められなかった。

表 2.7.4-39. 治験薬と関連のある有害事象（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 n (%)	プラセボ群 N = 45
治験薬と関連のある有害事象	26 (57.8)	19 (42.2)
心臓障害	1 (2.2)	0
動悸	1 (2.2)	0
胃腸障害	12 (26.7)	10 (22.2)
下痢	2 (4.4)	1 (2.2)
腹部膨満	0	1 (2.2)
腹痛	2 (4.4)	2 (4.4)
便秘	1 (2.2)	2 (4.4)
腹部不快感	1 (2.2)	0
胃不快感	0	1 (2.2)
悪心	7 (15.6)	7 (15.6)
嘔吐	2 (4.4)	1 (2.2)
舌炎	1 (2.2)	0
全身障害および投与局所様態	6 (13.3)	1 (2.2)
口渇	5 (11.1)	1 (2.2)
薬物相互作用	1 (2.2)	0
肝胆道系障害	0	1 (2.2)
肝障害	0	1 (2.2)
臨床検査	2 (4.4)	3 (6.7)
血中尿酸増加	0	1 (2.2)
体重減少	2 (4.4)	0
尿中蛋白陽性	0	2 (4.4)
代謝および栄養障害	3 (6.7)	0
食欲不振	2 (4.4)	0
食欲減退	1 (2.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.2)	0
関節痛	1 (2.2)	0
神経系障害	13 (28.9)	6 (13.3)
傾眠	5 (11.1)	4 (8.9)
精神運動亢進	1 (2.2)	0
頭痛	4 (8.9)	1 (2.2)
浮動性めまい	2 (4.4)	2 (4.4)

器官別大分類 基本語	フルボキサミン群 N = 45 n (%)	プラセボ群 N = 45
体位性めまい	1 (2.2)	0
頭部不快感	1 (2.2)	0
味覚異常	1 (2.2)	0
精神障害	3 (6.7)	2 (4.4)
異常行動	1 (2.2)	0
不安	0	1 (2.2)
不眠症	1 (2.2)	0
軽躁	0	1 (2.2)
自殺念慮	1 (2.2)	0
腎および尿路障害	1 (2.2)	1 (2.2)
頻尿	1 (2.2)	1 (2.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.2)	0
息詰まり感	1 (2.2)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (6.7)	2 (4.4)
脱毛症	0	2 (4.4)
発疹	1 (2.2)	0
蕁麻疹	2 (4.4)	0

注：MedDRA version 9.0 を使用した。
注：治験薬と関連のある有害事象：治験薬との因果関係「多分関連なし」，「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断された有害事象及び治験薬との因果関係が不明の有害事象。
相互参照：S114.3.117 試験 CSR Section 10 Table 39，Table 44

2.7.4.2.1.1.1.5 国内長期投与試験：M13-970 試験

全有害事象

28 週間中間解析

M13-970 試験の第 2 部投与 28 週時までに合計で 2 名以上に発現した有害事象を表 2.7.4-40 に示す。

発現率が 15%以上であった有害事象は，F-F の被験者では便秘及び傾眠（各 3 名［15.8%］），P-F の被験者では鼻咽頭炎（7 名［46.7%］）であった。

表 2.7.4-40.　合計で 2 名以上に発現した有害事象（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，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	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 version 16.0 を使用した。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部 28 週間中間解析）Table 14.3　1.2.1_2_S

最終解析

M13-970 試験の第 2 部で，合計で 2 名以上に発現した有害事象を表 2.7.4-41 に示す。

発現率が 15%以上であった有害事象は，F-F 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%］），P-F の被験者では鼻咽頭炎（8 名［53.3%］）であった。

表 2.7.4-41.　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 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

因果関係が否定できない有害事象

28 週間中間解析

M13-970 試験の第 2 部投与 28 週時までに発現した治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象を表 2.7.4-42 に示す。

F-F の被験者では，治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が 19 名中 7 名（36.8%）に発現した。発現率が高かった治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（10%以上）は，便秘，食欲減退，悪心及び傾眠であった（各 2 名［10.5%］）。これら以外の治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象は各 1 名に発現した。

P-F の被験者では，治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が 15 名中 5 名（33.3%）に発現した。発現率が高かった治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（10%以上）は，易刺激性であった（2 名［13.3%］）。これら以外の治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象は各 1 名に発現した。

表 2.7.4-42. 治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，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 (%)	
治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象	7 (36.8)	5 (33.3)	12 (35.3)
胃腸障害	5 (26.3)	3 (20.0)	8 (23.5)
腹痛	1 (5.3)	0	1 (2.9)
便秘	2 (10.5)	1 (6.7)	3 (8.8)
下痢	0	1 (6.7)	1 (2.9)
悪心	2 (10.5)	1 (6.7)	3 (8.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (13.3)	2 (5.9)
易刺激性	0	2 (13.3)	2 (5.9)
臨床検査	1 (5.3)	0	1 (2.9)
血中トリグリセリド増加	1 (5.3)	0	1 (2.9)
ウエスト周囲径増加	1 (5.3)	0	1 (2.9)
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	3 (15.8)	0	3 (8.8)
浮動性めまい	1 (5.3)	0	1 (2.9)
頭痛	1 (5.3)	0	1 (2.9)
傾眠	2 (10.5)	0	2 (5.9)
精神障害	1 (5.3)	0	1 (2.9)
離脱症候群	1 (5.3)	0	1 (2.9)
腎および尿路障害	0	1 (6.7)	1 (2.9)
尿失禁	0	1 (6.7)	1 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (6.7)	1 (2.9)
異汗性湿疹	0	1 (6.7)	1 (2.9)

注：MedDRA version 16.0 を使用した。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部 28 週間中間解析）Table 14.3　1.2.3_2_S

最終解析

M13-970 試験の第 2 部で発現した治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象を表 2.7.4-43 に示す。

F-F の被験者では，治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が 19 名中 7 名（36.8%）に発現した。発現率が高かった治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（10%以上）は，便秘，食欲減退，悪心及び傾眠であった（各 2 名［10.5%］）。これら以外の治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象は各 1 名に発現した。

P-F の被験者では，治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が 15 名中 7 名（46.7%）に発現した。発現率が高かった治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（10%以上）は，易刺激性及び傾眠であった（各 2 名［13.3%］）。これら以外の治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象は各 1 名に発現した。

表 2.7.4-43. 治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（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 (%)		
治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象	7 (36.8)	7 (46.7)	14 (41.2)
胃腸障害	5 (26.3)	3 (20.0)	8 (23.5)
腹痛	1 (5.3)	0	1 (2.9)
便秘	2 (10.5)	1 (6.7)	3 (8.8)
下痢	0	1 (6.7)	1 (2.9)
悪心	2 (10.5)	1 (6.7)	3 (8.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (20.0)	3 (8.8)
薬剤離脱症候群	0	1 (6.7)	1 (2.9)
易刺激性	0	2 (13.3)	2 (5.9)
臨床検査	1 (5.3)	0	1 (2.9)
血中トリグリセリド増加	1 (5.3)	0	1 (2.9)
ウエスト周囲径増加	1 (5.3)	0	1 (2.9)
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	3 (15.8)	2 (13.3)	5 (14.7)
浮動性めまい	1 (5.3)	0	1 (2.9)
頭痛	1 (5.3)	0	1 (2.9)
傾眠	2 (10.5)	2 (13.3)	4 (11.8)
精神障害	1 (5.3)	0	1 (2.9)
離脱症候群	1 (5.3)	0	1 (2.9)
腎および尿路障害	0	1 (6.7)	1 (2.9)
尿失禁	0	1 (6.7)	1 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (6.7)	1 (2.9)
異汗性湿疹	0	1 (6.7)	1 (2.9)

注：MedDRA 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　1.2.3_2_S

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

全有害事象

RH.114.02.01 (E) 試験で 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 2.7.4-44 に示す。

RH.114.02.01 (E) 試験の全被験者での器官別の発現率は，全身障害及び神経系障害が約 80%，胃腸障害及び呼吸器障害が約 50%であった。

全身障害で多く発現した有害事象（全被験者）は，感染（53.54%），頭痛（52.53%），無力症（39.39%），腹痛（28.28%）及びインフルエンザ（20.20%）であった。青少年被験者と比べて児童被験者で発現率が 5%以上高かった有害事象は，感染（児童：63.64%，青少年：48.48%），頭痛（児童：63.64%，青少年：46.97%），発熱（児童：30.30%，青少年：6.06%）及び過敏症（児童：12.12%，青少年：6.06%）であった。また，児童被験者と比べて青少年被験者で発現率が 5%以上高かった有害事象は，無力症（児童：24.24%，青少年：46.97%）及びインフルエンザ（児童：15.15%，青少年：22.73%）であった。

神経系障害で多く発現した有害事象（全被験者）は，不眠症（40.40%），浮動性めまい（21.21%），運動過多（20.20%）及び傾眠（19.19%）であった。青少年被験者と比べて児童被験者で発現率が 5%以上高かった有害事象は，不眠症（児童：45.45%，青少年：37.88%），運動過多（児童：30.30%，青少年：15.15%），神経過敏（児童：15.15%，青少年：9.09%），感情不安定（児童：12.12%，青少年：4.55%）及び筋攣縮（児童：6.06%，青少年：0%）であった。また，児童被験者と比べて青少年被験者で発現率が 5%以上高かった有害事象は，傾眠（児童：9.09%，青少年：24.24%），うつ病（児童：6.06%，青少年：15.15%），不安（児童：0%，青少年：7.58%）及び口内乾燥（児童：0%，青少年：6.06%）であった。

胃腸障害で多く発現した有害事象（全被験者）は，悪心（26.26%）及び嘔吐（18.18%）であった。青少年被験者と比べて児童被験者で発現率が 5%以上高かった有害事象は，嘔吐（児童：24.24%，青少年：15.15%），消化不良（児童：24.24%，青少年：9.09%）及び食欲減退（児童：21.21%，青少年：7.58%）であった。また，児童被験者と比べて青少年被験者で発現率が 5%以上高かった有害事象はなかった。

呼吸器障害で多く発現した有害事象（全被験者）は，咽頭炎（30.30%），鼻炎（23.23%）及び咳嗽（18.18%）であった。青少年被験者と比べて児童被験者で発現率が 5%以上高かった有害事象は，咽頭炎（児童：39.39%，青少年：25.76%），鼻炎（児童：30.30%，青少年：19.70%），咳嗽（児童：27.27%，青少年：13.64%）及び呼吸困難（児童：12.12%，青少年：3.03%）であった。児童被験者と比べて青少年被験者で発現率が 5%以上高かった有害事象はなかった。

他の器官別大分類でも，年齢により発現率の差が認められた。特殊感覚器系障害は，児童被験者が 27.27%，青少年被験者が 6.06%であり，児童被験者の方が高かった。また，予測されたとおり，青少年被験者では性別特有の泌尿生殖器障害の発現率が高く，月経困難症は青少年被験者が 15.15%，児童被験者が 3.03%であった。

表 2.7.4-44.　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 ver.16.0 を使用した。
相互参照：RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 71

因果関係が否定できない有害事象

RH.114.02.01 (E) 試験で合計の 2%以上に発現した有害事象を治験薬との因果関係別に表 2.7.4-45 に示す。RH.114.02.01 (E) 試験では，治験責任医師により，治験薬との因果関係「関連なし」及び「多分関連なし」と判断された有害事象を「関連なし」として集計し，「関連あるかもしれない」，「多分関連あり」及び「関連あり」を「関連あり」として集計した。

RH.114.02.01 (E) 試験の治験薬との因果関係別の集計での有害事象の発現率は，カテゴリー間でほぼ同様であり，「関連なし」が 81.8%（81/99 名），「関連あり」が 82.8%（82/99 名）であ

った。器官別大分類で「関連なし」の有害事象と比べて「関連あり」の有害事象で発現率が10%以上高かったものは神経系障害のみであり（関連なし：34.3%，関連あり：66.7%），児童及び青少年被験者でも同様の結果であった。神経系障害で 10%以上に発現した基本語のうち，年齢別で因果関係の傾向が異なっていた基本語は，浮動性めまい（児童では「関連なし」が多く［関連なし：15.2%，関連あり：9.1%］，青少年では「関連あり」が多い［関連なし：6.1%，関連あり：13.6%］）及びうつ病（青少年では「関連なし」が多く［関連なし：9.1%，関連あり：6.1%］，児童では同様［関連なし及び関連あり：いずれも 3.0%］）であった。

治験薬との因果関係「関連あり」として集計された有害事象で児童及び青少年被験者ともに発現率が高かったものは，無力症（児童：21.2%，青少年：42.4%），不眠症（児童：39.4%，青少年：31.8%），頭痛（児童：30.3%，青少年：28.8%），悪心（児童：21.2%，青少年：19.7%），腹痛（児童：15.2%，青少年：21.2%）及び運動過多（児童：30.3%，青少年：13.6%）であった。神経系障害の発現傾向では年齢別で差が認められ，児童被験者では不眠症及び運動過多などの活動的な事象が多く，青少年被験者では無力症及び傾眠などの鎮静的な事象が多い傾向が認められた。

表 2.7.4-45.　　治験薬との因果関係別の有害事象（RH.114.02.01 (E) 試験，安全性解析対象集団，合計で 2%以上のみ）

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			
	合計	関連なし	関連あり	不明	合計	関連なし	関連あり	合計	関連なし	関連あり	不明
	n (%)										
全有害事象	93 (93.9)	81 (81.8)	82 (82.8)	2 (2.0)	32 (97.0)	27 (81.8)	27 (81.8)	61 (92.4)	54 (81.8)	55 (83.3)	2 (3.0)
全身障害	80 (80.8)	71 (71.7)	57 (57.6)	0	26 (78.8)	25 (75.8)	16 (48.5)	54 (81.8)	46 (69.7)	41 (62.1)	0
感染	53 (53.5)	53 (53.5)	1 (1.0)	0	21 (63.6)	21 (63.6)	1 (3.0)	32 (48.5)	32 (48.5)	0	0
頭痛	52 (52.5)	34 (34.3)	29 (29.3)	0	21 (63.6)	17 (51.5)	10 (30.3)	31 (47.0)	17 (25.8)	19 (28.8)	0
無力症	39 (39.4)	9 (9.1)	35 (35.4)	0	8 (24.2)	4 (12.1)	7 (21.2)	31 (47.0)	5 (7.6)	28 (42.4)	0
腹痛	28 (28.3)	13 (13.1)	19 (19.2)	0	9 (27.3)	6 (18.2)	5 (15.2)	19 (28.8)	7 (10.6)	14 (21.2)	0
インフルエンザ	20 (20.2)	19 (19.2)	1 (1.0)	0	5 (15.2)	5 (15.2)	0	15 (22.7)	14 (21.2)	1 (1.5)	0
発熱	14 (14.1)	14 (14.1)	0	0	10 (30.3)	10 (30.3)	0	4 (6.1)	4 (6.1)	0	0
損傷	12 (12.1)	12 (12.1)	0	0	4 (12.1)	4 (12.1)	0	8 (12.1)	8 (12.1)	0	0
疼痛	11 (11.1)	11 (11.1)	0	0	3 (9.1)	3 (9.1)	0	8 (12.1)	8 (12.1)	0	0
過敏症	8 (8.1)	8 (8.1)	0	0	4 (12.1)	4 (12.1)	0	4 (6.1)	4 (6.1)	0	0
背部痛	4 (4.0)	4 (4.0)	0	0	2 (6.1)	2 (6.1)	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0
故意の自傷行為	3 (3.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	3 (4.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	0
胸痛	3 (3.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0
項部硬直	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0

器官別大分類	合計 N = 99				児童 8～11 歳 N = 33			青少年 12～17 歳 N = 66			
基本語	合計	関連なし	関連あり	不明	合計	関連なし	関連あり	合計	関連なし	関連あり	不明
	n (%)										
自殺企図	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0
神経系障害	79 (79.8)	34 (34.3)	66 (66.7)	0	27 (81.8)	12 (36.4)	23 (69.7)	52 (78.8)	22 (33.3)	43 (65.2)	0
不眠症	40 (40.4)	10 (10.1)	34 (34.3)	0	15 (45.5)	4 (12.1)	13 (39.4)	25 (37.9)	6 (9.1)	21 (31.8)	0
浮動性めまい	21 (21.2)	9 (9.1)	12 (12.1)	0	8 (24.2)	5 (15.2)	3 (9.1)	13 (19.7)	4 (6.1)	9 (13.6)	0
運動過多	20 (20.2)	2 (2.0)	19 (19.2)	0	10 (30.3)	0	10 (30.3)	10 (15.2)	2 (3.0)	9 (13.6)	0
傾眠	19 (19.2)	3 (3.0)	16 (16.2)	0	3 (9.1)	0	3 (9.1)	16 (24.2)	3 (4.5)	13 (19.7)	0
うつ病	12 (12.1)	7 (7.1)	5 (5.1)	0	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.0)	10 (15.2)	6 (9.1)	4 (6.1)	0
神経過敏	11 (11.1)	4 (4.0)	8 (8.1)	0	5 (15.2)	2 (6.1)	4 (12.1)	6 (9.1)	2 (3.0)	4 (6.1)	0
激越	9 (9.1)	0	9 (9.1)	0	4 (12.1)	0	4 (12.1)	5 (7.6)	0	5 (7.6)	0
感情不安定	7 (7.1)	3 (3.0)	4 (4.0)	0	4 (12.1)	2 (6.1)	2 (6.1)	3 (4.5)	1 (1.5)	2 (3.0)	0
敵意	7 (7.1)	3 (3.0)	4 (4.0)	0	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.0)	5 (7.6)	2 (3.0)	3 (4.5)	0
思考異常	6 (6.1)	2 (2.0)	6 (6.1)	0	1 (3.0)	0	1 (3.0)	5 (7.6)	2 (3.0)	5 (7.6)	0
不安	5 (5.1)	0	5 (5.1)	0	0	0	0	5 (7.6)	0	5 (7.6)	0
口内乾燥	4 (4.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	0	0	0	0	4 (6.1)	1 (1.5)	3 (4.5)	0
躁病	4 (4.0)	0	4 (4.0)	0	2 (6.1)	0	2 (6.1)	2 (3.0)	0	2 (3.0)	0
健忘	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	1 (3.0)	0	1 (3.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0
ジスキネジー	3 (3.0)	3 (3.0)	0	0	2 (6.1)	2 (6.1)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0

器官別大分類	合計 N = 99				児童 8～11歳 N = 33			青少年 12～17歳 N = 66			
	合計	関連なし	関連あり	不明	合計	関連なし	関連あり	合計	関連なし	関連あり	不明
基本語	n (%)										
振戦	3 (3.0)	0	3 (3.0)	0	2 (6.1)	0	2 (6.1)	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
異常な夢	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	2 (3.0)	0	2 (3.0)	0
神経症	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	2 (3.0)	0	2 (3.0)	0
筋攣縮	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0
胃腸障害	54 (54.5)	38 (38.4)	38 (38.4)	0	20 (60.6)	13 (39.4)	15 (45.5)	34 (51.5)	25 (37.9)	23 (34.8)	0
悪心	26 (26.3)	7 (7.1)	20 (20.2)	0	9 (27.3)	2 (6.1)	7 (21.2)	17 (25.8)	5 (7.6)	13 (19.7)	0
嘔吐	18 (18.2)	16 (16.2)	5 (5.1)	0	8 (24.2)	7 (21.2)	2 (6.1)	10 (15.2)	9 (13.6)	3 (4.5)	0
消化不良	14 (14.1)	7 (7.1)	8 (8.1)	0	8 (24.2)	3 (9.1)	5 (15.2)	6 (9.1)	4 (6.1)	3 (4.5)	0
食欲減退	12 (12.1)	3 (3.0)	9 (9.1)	0	7 (21.2)	1 (3.0)	6 (18.2)	5 (7.6)	2 (3.0)	3 (4.5)	0
下痢	12 (12.1)	7 (7.1)	7 (7.1)	0	3 (9.1)	2 (6.1)	1 (3.0)	9 (13.6)	5 (7.6)	6 (9.1)	0
歯の障害	6 (6.1)	6 (6.1)	0	0	3 (9.1)	3 (9.1)	0	3 (4.5)	3 (4.5)	0	0
食欲亢進	4 (4.0)	4 (4.0)	0	0	2 (6.1)	2 (6.1)	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0
鼓腸	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	1 (3.0)	0	1 (3.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0
口内炎	3 (3.0)	3 (3.0)	0	0	2 (6.1)	2 (6.1)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
便秘	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
歯肉炎	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0

器官別大分類	合計 N = 99				児童 8～11歳 N = 33			青少年 12～17歳 N = 66			
基本語	合計	関連なし	関連あり	不明	合計	関連なし	関連あり	合計	関連なし	関連あり	不明
	n (%)										
呼吸器障害	51 (51.5)	50 (50.5)	3 (3.0)	1 (1.0)	19 (57.6)	19 (57.6)	1 (3.0)	32 (48.5)	31 (47.0)	2 (3.0)	1 (1.5)
咽頭炎	30 (30.3)	28 (28.3)	2 (2.0)	0	13 (39.4)	13 (39.4)	0	17 (25.8)	15 (22.7)	2 (3.0)	0
鼻炎	23 (23.2)	23 (23.2)	0	0	10 (30.3)	10 (30.3)	0	13 (19.7)	13 (19.7)	0	0
咳嗽	18 (18.2)	17 (17.2)	1 (1.0)	1 (1.0)	9 (27.3)	9 (27.3)	0	9 (13.6)	8 (12.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
気管支炎	6 (6.1)	6 (6.1)	0	0	3 (9.1)	3 (9.1)	0	3 (4.5)	3 (4.5)	0	0
呼吸困難	6 (6.1)	6 (6.1)	0	0	4 (12.1)	4 (12.1)	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0
肺障害	5 (5.1)	5 (5.1)	0	0	2 (6.1)	2 (6.1)	0	3 (4.5)	3 (4.5)	0	0
喘息	4 (4.0)	4 (4.0)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	3 (4.5)	3 (4.5)	0	0
鼻出血	4 (4.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	0	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	3 (4.5)	3 (4.5)	0	0
副鼻腔炎	3 (3.0)	3 (3.0)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0
皮膚障害	22 (22.2)	22 (22.2)	0	0	8 (24.2)	8 (24.2)	0	14 (21.2)	14 (21.2)	0	0
発疹	9 (9.1)	9 (9.1)	0	0	3 (9.1)	3 (9.1)	0	6 (9.1)	6 (9.1)	0	0
皮膚障害	3 (3.0)	3 (3.0)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0
ざ瘡	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0
皮膚の新生物	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
蕁麻疹	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0

器官別大分類	合計 N = 99				児童 8～11歳 N = 33			青少年 12～17歳 N = 66			
	合計	関連なし	関連あり	不明	合計	関連なし	関連あり	合計	関連なし	関連あり	不明
基本語	n (%)										
特殊感覚器系障害	13 (13.1)	10 (10.1)	3 (3.0)	0	9 (27.3)	7 (21.2)	2 (6.1)	4 (6.1)	3 (4.5)	1 (1.5)	0
散瞳	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	3 (9.1)	1 (3.0)	2 (6.1)	0	0	0	0
耳痛	3 (3.0)	3 (3.0)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0
結膜炎	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	2 (6.1)	2 (6.1)	0	0	0	0	0
中耳炎	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
筋骨格系障害	12 (12.1)	12 (12.1)	0	0	4 (12.1)	4 (12.1)	0	8 (12.1)	8 (12.1)	0	0
筋肉痛	9 (9.1)	9 (9.1)	0	0	3 (9.1)	3 (9.1)	0	6 (9.1)	6 (9.1)	0	0
関節痛	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
泌尿生殖器障害 (女性)[a]	11 (11.1)	11 (11.1)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	10 (15.2)	10 (15.2)	0	0
月経困難症	11 (11.1)	11 (11.1)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	10 (15.2)	10 (15.2)	0	0
代謝および栄養障害	9 (9.1)	2 (2.0)	7 (7.1)	0	2 (6.1)	0	2 (6.1)	7 (10.6)	2 (3.0)	5 (7.6)	0
体重増加	4 (4.0)	0	4 (4.0)	0	1 (3.0)	0	1 (3.0)	3 (4.5)	0	3 (4.5)	0
体重減少	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	3 (4.5)	1 (1.5)	2 (3.0)	0
血液およびリンパ系障害	8 (8.1)	5 (5.1)	2 (2.0)	1 (1.0)	4 (12.1)	3 (9.1)	1 (3.0)	4 (6.1)	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)
斑状出血	4 (4.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (9.1)	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
心血管系障害	6 (6.1)	6 (6.1)	0	0	3 (9.1)	3 (9.1)	0	3 (4.5)	3 (4.5)	0	0
片頭痛	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0

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			
	合計	関連なし	関連あり	不明	合計	関連なし	関連あり	合計	関連なし	関連あり	不明
	n (%)										
泌尿生殖器障害	6 (6.1)	4 (4.0)	3 (3.0)	0	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	5 (7.6)	3 (4.5)	2 (3.0)	0
尿路感染	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0
頻尿	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	2 (3.0)	0	2 (3.0)	0
泌尿生殖器障害 (男性)[a]	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0

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 ver.16.0を使用した。

相互参照：RH.114.02.01 (E) 試験CSR Table 74

2.7.4.2.1.1.2 有害事象の重症度

2.7.4.2.1.1.2.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験

M13-970 試験の第 1 部で発現した有害事象を重症度別に表 2.7.4-46 に示す。

M13-970 試験の第 1 部で発現した有害事象の重症度別の発現率は，フルボキサミン群では軽度が 68.4%（13/19 名）で中等度は認められず，プラセボ群では軽度が 63.2%（12/19 名），中等度が 15.8%（3/19 名）であった。プラセボ群で発現した中等度の有害事象の内訳は，腹痛，便秘，急性扁桃炎及び気管支炎（各 1 名）であり，いずれも治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

表 2.7.4-46.　　重症度別の有害事象（M13-970 試験，第 1 部，SAS1）

器官別大分類	フルボキサミン群 N = 19			プラセボ群 N = 19			合計 N = 38		
	高度	中等度	軽度	高度	中等度	軽度	高度	中等度	軽度
基本語	n (%)								
全有害事象	0	0	13 (68.4)	0	3 (15.8)	12 (63.2)	0	3 (7.9)	25 (65.8)
胃腸障害	0	0	6 (31.6)	0	2 (10.5)	4 (21.1)	0	2 (5.3)	10 (26.3)
腹痛	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
便秘	0	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
齲歯	0	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0	2 (5.3)
悪心	0	0	3 (15.8)	0	0	2 (10.5)	0	0	5 (13.2)
感染症および寄生虫症	0	0	3 (15.8)	0	1 (5.3)	6 (31.6)	0	1 (2.6)	9 (23.7)
急性扁桃炎	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
気管支炎	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
鼻咽頭炎	0	0	3 (15.8)	0	0	6 (31.6)	0	0	9 (23.7)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	2 (10.5)	0	0	3 (15.8)	0	0	5 (13.2)
節足動物刺傷	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)
擦過傷	0	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0	2 (5.3)

器官別大分類 基本語	フルボキサミン群 N = 19			プラセボ群 N = 19			合計 N = 38		
	高度	中等度	軽度	高度	中等度	軽度	高度	中等度	軽度
	n (%)								
臨床検査	0	0	2 (10.5)	0	0	1 (5.3)	0	0	3 (7.9)
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)
代謝および栄養障害	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)
食欲減退	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)
神経系障害	0	0	4 (21.1)	0	0	2 (10.5)	0	0	6 (15.8)
頭痛	0	0	2 (10.5)	0	0	1 (5.3)	0	0	3 (7.9)
傾眠	0	0	2 (10.5)	0	0	1 (5.3)	0	0	3 (7.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	2 (10.5)	0	0	6 (31.6)	0	0	8 (21.1)
鼻出血	0	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0	2 (5.3)
上気道の炎症	0	0	1 (5.3)	0	0	3 (15.8)	0	0	4 (10.5)

注：MedDRA version 16.0 を使用した。
注：軽度はいずれかの群で 2 名以上，中等度及び高度は発現した全事象を示した。
相互参照：2.7.4.7.1 項 Table I__1

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

S114.3.118 試験では，多くの有害事象が治験責任医師により軽度と判断された。中等度と判断された有害事象を器官別大分類及び基本語別に以下に示す。高度と判断された有害事象は発現しなかった。

- 胃腸障害：
  - 腹痛：被験者番号 4601-01201（プラセボ群）
  - 腹部不快感：被験者番号 4601-01201（プラセボ群）
- 感染症および寄生虫症：
  - 胃腸炎：被験者番号 5201-01402（プラセボ群）
  - インフルエンザ：被験者番号 4303-02503（プラセボ群）
- 傷害，中毒および処置合併症：
  - 口腔内損傷：被験者番号 5201-01403（フルボキサミン群）
  - 手骨折：被験者番号 3704-03501（プラセボ群）
- 精神障害：
  - 強迫性障害：被験者番号 4601-01201（プラセボ群）
  - 不眠症：被験者番号 1007-02602（フルボキサミン群）
  - 怒り：被験者番号 1007-02602（フルボキサミン群）
- 呼吸器，胸郭および縦隔障害：
  - 気胸：被験者番号 3704-03501（プラセボ群）

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

RH.114.02.01 試験では，高度の有害事象がフルボキサミン群で 4 名（7.02%），プラセボ群で 1 名（1.59%）に発現した。フルボキサミン群の 4 名で発現した高度の有害事象は，神経系障害（2 名 7 件：激越，不安，不眠症，躁病，神経過敏，パーソナリティ障害及び思考異常），全身障害（1 名 1 件：頭痛），皮膚障害（1 名 1 件：湿疹）及び胃腸障害（1 名 2 件：悪心及び嘔吐）に分類されるものであった。プラセボ群の 1 名で発現した高度の有害事象は，全身障害（頭痛），胃腸障害（下痢）及び代謝および栄養障害（体重増加）に分類されるものであった。多くの有害事象は，軽度（49.12%～52.38%）又は中等度（22.22%～28.07%）であった。

2.7.4.2.1.1.2.4　国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料）

S114.3.117 試験では，高度の有害事象がプラセボ群で 1 名に発現した。被験者番号 5201-01403 で重篤な有害事象が 2 件（靭帯損傷及び半月板障害）発現し，いずれも治験責任医師により高度と判断された。両群で発現した有害事象の多くは，治験責任医師により軽度と判断された。

2.7.4.2.1.1.2.5　国内長期投与試験：M13-970 試験

28 週間中間解析

M13-970 試験の第 1 部及び第 2 部投与 28 週時までのフルボキサミン投与期間中に発現した有害事象を重症度別に表 2.7.4-47 に示す。

M13-970 試験の第 1 部及び第 2 部投与 28 週時までのフルボキサミン投与期間中に発現した有害事象の重症度別の発現率は，軽度が 71.1%（27/38 名），中等度が 10.5%（4/38 名）であり，高度の有害事象は発現しなかった。中等度の有害事象の内訳は，自傷行動，離脱症候群，不眠症，解離性障害，過換気及び胃腸炎（各 1 名）であり，離脱症候群を除き，いずれも治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

表 2.7.4-47.　　重症度別の有害事象（M13-970 試験，第 1 部及び第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS1）

器官別大分類	第 1 部でフルボキサミン群 N = 19			第 1 部でプラセボ群 N = 19			合計 N = 38		
	高度	中等度	軽度	高度	中等度	軽度	高度	中等度	軽度
基本語	n (%)								
全有害事象	0	2 (10.5)	15 (78.9)	0	2 (10.5)	12 (63.2)	0	4 (10.5)	27 (71.1)
胃腸障害	0	0	9 (47.4)	0	0	9 (47.4)	0	0	18 (47.4)
腹痛	0	0	1 (5.3)	0	0	2 (10.5)	0	0	3 (7.9)
便秘	0	0	3 (15.8)	0	0	2 (10.5)	0	0	5 (13.2)
齲歯	0	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0	2 (5.3)
下痢	0	0	2 (10.5)	0	0	2 (10.5)	0	0	4 (10.5)
悪心	0	0	4 (21.1)	0	0	1 (5.3)	0	0	5 (13.2)
口内炎	0	0	2 (10.5)	0	0	1 (5.3)	0	0	3 (7.9)
嘔吐	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0	0	2 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (5.3)	0	0	2 (10.5)	0	0	3 (7.9)
易刺激性	0	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0	2 (5.3)
感染症および寄生虫症	0	0	5 (26.3)	0	1 (5.3)	7 (36.8)	0	1 (2.6)	12 (31.6)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
鼻咽頭炎	0	0	5 (26.3)	0	0	7 (36.8)	0	0	12 (31.6)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	3 (15.8)	0	0	3 (15.8)	0	0	6 (15.8)
節足動物刺傷	0	0	2 (10.5)	0	0	2 (10.5)	0	0	4 (10.5)

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 = 19			合計 N = 38		
	高度	中等度	軽度	高度	中等度	軽度	高度	中等度	軽度
	n (%)								
臨床検査	0	0	3 (15.8)	0	0	0	0	0	3 (7.9)
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)
代謝および栄養障害	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)
食欲減退	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)
神経系障害	0	0	5 (26.3)	0	0	1 (5.3)	0	0	6 (15.8)
頭痛	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)
傾眠	0	0	3 (15.8)	0	0	0	0	0	3 (7.9)
精神障害	0	2 (10.5)	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	3 (7.9)	1 (2.6)
解離性障害	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
不眠症	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
自傷行動	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
離脱症候群	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
生殖系および乳房障害	0	0	3 (15.8)	0	0	0	0	0	3 (7.9)
月経困難症	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	6 (31.6)	0	1 (5.3)	2 (10.5)	0	1 (2.6)	8 (21.1)
鼻出血	0	0	1 (5.3)	0	0	2 (10.5)	0	0	3 (7.9)
過換気	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
口腔咽頭痛	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)

器官別大分類	第1部でフルボキサミン群 N = 19			第1部でプラセボ群 N = 19			合計 N = 38		
	高度	中等度	軽度	高度	中等度	軽度	高度	中等度	軽度
基本語	n (%)								
上気道の炎症	0	0	3 (15.8)	0	0	1 (5.3)	0	0	4 (10.5)

注：MedDRA version 16.0 を使用した。

注：軽度は合計で2名以上，中等度及び高度は発現した全事象を示した。

注：第1部でプラセボ群であった被験者は，第2部に発現した有害事象を集計した。第1部でフルボキサミン群であった被験者は，第1部及び第2部で発現した有害事象を集計した。

相互参照：M13-970 試験 CSR（第2部 28 週間中間解析）Table 14.3　1.3.1_S

最終解析

M13-970 試験の第 1 部及び第 2 部のフルボキサミン投与期間中に発現した有害事象を重症度別に表 2.7.4-48 に示す。

M13-970 試験の第 1 部及び第 2 部のフルボキサミン投与期間中に発現した有害事象の重症度別の発現率は，軽度が 73.7%（28/38 名），中等度が 10.5%（4/38 名）であり，高度の有害事象は発現しなかった。中等度の有害事象の内訳は，自傷行動，離脱症候群，不眠症，解離性障害，過換気及び胃腸炎（各 1 名）であり，離脱症候群を除き，いずれも治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

表 2.7.4-48.　　重症度別の有害事象（M13-970 試験，第 1 部及び第 2 部［最終解析］，SAS1）

器官別大分類	第 1 部でフルボキサミン群 N = 19			第 1 部でプラセボ群 N = 19			合計 N = 38		
	高度	中等度	軽度	高度	中等度	軽度	高度	中等度	軽度
基本語	n (%)								
全有害事象	0	2 (10.5)	15 (78.9)	0	2 (10.5)	13 (68.4)	0	4 (10.5)	28 (73.7)
胃腸障害	0	0	11 (57.9)	0	0	10 (52.6)	0	0	21 (55.3)
腹痛	0	0	1 (5.3)	0	0	2 (10.5)	0	0	3 (7.9)
便秘	0	0	3 (15.8)	0	0	2 (10.5)	0	0	5 (13.2)
齲歯	0	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0	2 (5.3)
下痢	0	0	2 (10.5)	0	0	2 (10.5)	0	0	4 (10.5)
悪心	0	0	5 (26.3)	0	0	1 (5.3)	0	0	6 (15.8)
口内炎	0	0	2 (10.5)	0	0	1 (5.3)	0	0	3 (7.9)
嘔吐	0	0	1 (5.3)	0	0	2 (10.5)	0	0	3 (7.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (5.3)	0	0	5 (26.3)	0	0	6 (15.8)
胸痛	0	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0	2 (5.3)
易刺激性	0	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0	2 (5.3)
感染症および寄生虫症	0	0	5 (26.3)	0	1 (5.3)	8 (42.1)	0	1 (2.6)	13 (34.2)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
鼻咽頭炎	0	0	5 (26.3)	0	0	8 (42.1)	0	0	13 (34.2)

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 = 19			合計 N = 38		
	高度	中等度	軽度	高度	中等度	軽度	高度	中等度	軽度
	n (%)								
傷害、中毒および処置合併症	0	0	3 (15.8)	0	0	3 (15.8)	0	0	6 (15.8)
節足動物刺傷	0	0	2 (10.5)	0	0	2 (10.5)	0	0	4 (10.5)
臨床検査	0	0	3 (15.8)	0	0	0	0	0	3 (7.9)
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)
代謝および栄養障害	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)
食欲減退	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)
神経系障害	0	0	6 (31.6)	0	0	3 (15.8)	0	0	9 (23.7)
頭痛	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)
傾眠	0	0	3 (15.8)	0	0	2 (10.5)	0	0	5 (13.2)
精神障害	0	2 (10.5)	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	3 (7.9)	1 (2.6)
解離性障害	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
不眠症	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
自傷行動	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
離脱症候群	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
生殖系および乳房障害	0	0	3 (15.8)	0	0	0	0	0	3 (7.9)
月経困難症	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)

器官別大分類	第1部でフルボキサミン群 N = 19			第1部でプラセボ群 N = 19			合計 N = 38		
基本語	高度	中等度	軽度	高度	中等度	軽度	高度	中等度	軽度
	n (%)								
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	6 (31.6)	0	1 (5.3)	3 (15.8)	0	1 (2.6)	9 (23.7)
鼻出血	0	0	1 (5.3)	0	0	2 (10.5)	0	0	3 (7.9)
過換気	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
口腔咽頭痛	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)
上気道の炎症	0	0	4 (21.1)	0	0	2 (10.5)	0	0	6 (15.8)

注：MedDRA version 16.0 を使用した。

注：軽度は合計で2名以上，中等度及び高度は発現した全事象を示した。

注：第1部でプラセボ群であった被験者は，第2部に発現した有害事象を集計した。第1部でフルボキサミン群であった被験者は，第1部及び第2部で発現した有害事象を集計した。

相互参照：M13-970 試験 CSR（第2部最終解析）Table 14.3__1.3.1_S

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

RH.114.02.01 (E) 試験の高度の有害事象を表 2.7.4-49 に示す。

有害事象の多く（89.9%）は軽度であり，中等度の有害事象は 54.5%の被験者に発現した。10%以上に発現した高度の有害事象は，主に神経系障害に分類されるものであった。高度の有害事象は，児童及び青少年被験者の各 5 名に発現した。

表 2.7.4-49. 高度の有害事象（RH.114.02.01 (E) 試験，安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢 (歳)	高度の有害事象 (基本語)
65130	8～11	不眠症
		感情不安定
65230	8～11	無力症
		浮動性めまい
		運動過多
65231	8～11	運動過多
65253	8～11	敵意
65848	8～11	運動過多
65148	12～17	躁病
65249	12～17	不安
65815	12～17	自殺企図
		うつ病
65818	12～17	激越
65824	12～17	不眠症

注：コード化には COSTART，日本語翻訳には MedDRA ver.16.0 を使用した。
注：表 2.7.4-5 の定義により，高度に分類された有害事象を示した。
相互参照：RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 37

2.7.4.2.1.1.3 有害事象の発現時期

発現時期別の有害事象の集計は，M13-970 試験及び S114.3.118 試験で実施した。

2.7.4.2.1.1.3.1 国内プラセボ比較 / 長期投与試験：M13-970 試験（第 1 部及び第 2 部）

28 週間中間解析

M13-970 試験の第 1 部及び第 2 部投与 28 週時までの発現時期別の有害事象（SAS1）を表 2.7.4-50 に示す。

第 1 部及び第 2 部投与 28 週時までに有害事象を発現した被験者は 31 名（91.2%）であった。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。

表 2.7.4-50.　　発現時期別の有害事象（M13-970 試験，合計で 2 名以上のみ，第 1 部及び第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS1）

器官別大分類 基本語	合計 N = 34	< 1 週 N = 34	1～< 2 週 N = 34	2～< 4 週 N = 34	4～< 8 週 N = 34	8～< 16 週 N = 34	16～< 28 週 N = 32	28～< 40 週 N = 28	40～< 52 週 N = 8
	n (%)								
全有害事象	31 (91.2)	4 (11.8)	3 (8.8)	6 (17.6)	8 (23.5)	4 (11.8)	5 (15.6)	1 (3.6)	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象 (死亡を除く)	1 (2.9)	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0
中止に至った有害事象	2 (5.9)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (3.1)	0	0
胃腸障害	18 (52.9)	1 (2.9)	2 (5.9)	1 (2.9)	6 (17.6)	5 (14.7)	3 (9.4)	0	0
腹痛	3 (8.8)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (3.1)	0	0
便秘	5 (14.7)	0	0	0	2 (5.9)	2 (5.9)	1 (3.1)	0	0
齲歯	2 (5.9)	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0
下痢	4 (11.8)	0	1 (2.9)	0	0	3 (8.8)	0	0	0
悪心	5 (14.7)	0	1 (2.9)	0	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (3.1)	0	0
口内炎	3 (8.8)	0	0	1 (2.9)	0	2 (5.9)	0	0	0
嘔吐	2 (5.9)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (3.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (8.8)	0	0	0	0	1 (2.9)	2 (6.3)	0	0
易刺激性	2 (5.9)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (3.1)	0	0
感染症および寄生虫症	13 (38.2)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.9)	3 (8.8)	1 (2.9)	4 (12.5)	1 (3.6)	0
鼻咽頭炎	12 (35.3)	1 (2.9)	0	2 (5.9)	3 (8.8)	1 (2.9)	4 (12.5)	1 (3.6)	0

器官別大分類 基本語	合計 N = 34	< 1 週 N = 34	1～< 2 週 N = 34	2～< 4 週 N = 34	4～< 8 週 N = 34	8～< 16 週 N = 34	16～< 28 週 N = 32	28～< 40 週 N = 28	40～< 52 週 N = 8
	n (%)								
傷害，中毒および処置合併症	6 (17.6)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (9.4)	0	0
節足動物刺傷	4 (11.8)	0	0	0	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (3.1)	0	0
臨床検査	3 (8.8)	0	0	0	0	2 (5.9)	0	1 (3.6)	0
血中トリグリセリド増加	2 (5.9)	0	0	0	0	2 (5.9)	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (5.9)	0	2 (5.9)	0	0	0	0	0	0
食欲減退	2 (5.9)	0	2 (5.9)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	6 (17.6)	0	2 (5.9)	0	0	3 (8.8)	1 (3.1)	0	0
頭痛	2 (5.9)	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	0	0	0
傾眠	3 (8.8)	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	1 (3.1)	0	0
生殖系および乳房障害	3 (8.8)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (3.1)	1 (3.6)	0
月経困難症	2 (5.9)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (3.1)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	9 (26.5)	0	0	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	4 (12.5)	1 (3.6)	0
鼻出血	3 (8.8)	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.1)	1 (3.6)	0
口腔咽頭痛	2 (5.9)	0	0	0	0	0	2 (6.3)	0	0
上気道の炎症	4 (11.8)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	2 (6.3)	0	0

注：MedDRA version 16.0 を使用した。

注：第 1 部でプラセボ群であった被験者は，第 2 部に発現した有害事象を集計した。第 1 部でフルボキサミン群であった被験者は，第 1 部及び第 2 部（投与 28 週時まで）に発現した有害事象を集計した。

相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部 28 週間中間解析）Table 14.3　1.8.1_S

最終解析

M13-970 試験の第 1 部及び第 2 部の発現時期別の有害事象（SAS1）を表 2.7.4-51 に示す。

第 1 部及び第 2 部で有害事象を発現した被験者は 32 名（94.1%）であった。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。

表 2.7.4-51.　　発現時期別の有害事象（M13-970 試験，合計で 2 名以上のみ，第 1 部及び第 2 部［最終解析］，SAS1）

器官別大分類 基本語	合計 N = 34	< 1 週 N = 34	1～< 2 週 N = 34	2～< 4 週 N = 34	4～< 8 週 N = 34	8～< 16 週 N = 34	16～< 28 週 N = 32	28～< 40 週 N = 28	40～< 52 週 N = 25	52 週～ N = 23
	n (%)									
全有害事象	32 (94.1)	4 (11.8)	3 (8.8)	6 (17.6)	8 (23.5)	4 (11.8)	5 (15.6)	2 (7.1)	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を除く）	1 (2.9)	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0	0
中止に至った有害事象	2 (5.9)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (3.1)	0	0	0
胃腸障害	21 (61.8)	1 (2.9)	2 (5.9)	1 (2.9)	6 (17.6)	5 (14.7)	3 (9.4)	1 (3.6)	1 (4.0)	1 (4.3)
腹痛	3 (8.8)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (3.1)	0	0	0
便秘	5 (14.7)	0	0	0	2 (5.9)	2 (5.9)	1 (3.1)	0	0	0
齲歯	2 (5.9)	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0	0
下痢	4 (11.8)	0	1 (2.9)	0	0	3 (8.8)	0	0	0	0
悪心	6 (17.6)	0	1 (2.9)	0	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (3.1)	0	1 (4.0)	0
口内炎	3 (8.8)	0	0	1 (2.9)	0	2 (5.9)	0	0	0	0
嘔吐	3 (8.8)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (3.1)	1 (3.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (17.6)	0	0	0	0	1 (2.9)	2 (6.3)	1 (3.6)	0	2 (8.7)
胸痛	2 (5.9)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (4.3)
易刺激性	2 (5.9)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (3.1)	0	0	0

器官別大分類 基本語	合計 N = 34	< 1 週 N = 34	1～< 2 週 N = 34	2～< 4 週 N = 34	4～< 8 週 N = 34	8～< 16 週 N = 34	16～< 28 週 N = 32	28～< 40 週 N = 28	40～< 52 週 N = 25	52 週～ N = 23
	n (%)									
感染症および寄生虫症	14 (41.2)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.9)	3 (8.8)	1 (2.9)	4 (12.5)	1 (3.6)	1 (4.0)	0
鼻咽頭炎	13 (38.2)	1 (2.9)	0	2 (5.9)	3 (8.8)	1 (2.9)	4 (12.5)	1 (3.6)	1 (4.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (17.6)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (9.4)	0	0	0
節足動物刺傷	4 (11.8)	0	0	0	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (3.1)	0	0	0
臨床検査	3 (8.8)	0	0	0	0	2 (5.9)	0	1 (3.6)	0	0
血中トリグリセリド増加	2 (5.9)	0	0	0	0	2 (5.9)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (5.9)	0	2 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	2 (5.9)	0	2 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	9 (26.5)	0	2 (5.9)	0	0	3 (8.8)	1 (3.1)	2 (7.1)	0	1 (4.3)
頭痛	2 (5.9)	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0
傾眠	5 (14.7)	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	1 (3.1)	2 (7.1)	0	0
生殖系および乳房障害	3 (8.8)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (3.1)	1 (3.6)	0	0
月経困難症	2 (5.9)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (3.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (29.4)	0	0	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	4 (12.5)	1 (3.6)	1 (4.0)	0
鼻出血	3 (8.8)	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.1)	1 (3.6)	0	0
口腔咽頭痛	2 (5.9)	0	0	0	0	0	2 (6.3)	0	0	0
上気道の炎症	6 (17.6)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	2 (6.3)	0	2 (8.0)	0

注：MedDRA version 16.0 を使用した。

注：第1部でプラセボ群であった被験者は，第2部に発現した有害事象を集計した。第1部でフルボキサミン群であった被験者は，第1部及び第2部に発現した有害事象を集計した。

相互参照：M13-970 試験 CSR（第2部最終解析）Table 14.3__1.8.1_S

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

S114.3.118 試験のフルボキサミン群の発現時期別の有害事象を表 2.7.4-52 に示す。

S114.3.118 試験のフルボキサミン群では，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。

表 2.7.4-52.　　フルボキサミン群の発現時期別の有害事象（S114.3.118 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 (N = 9)	0～1 週	1～2 週	2～3 週	3～4 週	4～5 週	5～6 週	6～8 週	8～10 週	10～11 週	11～12 週	終了後 28 日間
	n (%)										
胃腸障害	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (11.1)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (11.1)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)
異常感	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬剤離脱症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
心室肥大	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
神経系障害	0	2 (22.2)	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語 (N = 9)	0～1 週	1～2 週	2～3 週	3～4 週	4～5 週	5～6 週	6～8 週	8～10 週	10～11 週	11～12 週	終了後 28 日間
	n (%)										
代謝および栄養障害	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	0
遺尿	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
心電図 ST 部分上昇	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0
精神障害	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
不眠症	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
怒り	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	0～1 週	1～2 週	2～3 週	3～4 週	4～5 週	5～6 週	6～8 週	8～10 週	10～11 週	11～12 週	終了後 28 日間
(N = 9)	n (%)										
抑うつ症状	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0
口腔内損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0

注：MedDRA version 9.0 を使用した。

相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 40

2.7.4.2.1.2　死亡

2.7.4.2.1.2.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験

M13-970 試験の第 1 部では，死亡は認められなかった。

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

S114.3.118 試験では，死亡は認められなかった。

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

RH.114.02.01 試験では，死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.4 国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料）

S114.3.117 試験では，死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.5 国内長期投与試験：M13-970 試験

M13-970 試験の第 2 部では，死亡は認められなかった。

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

RH.114.02.01 (E) 試験の継続期及び人道支援期では，死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験

M13-970 試験の第 1 部では，重篤な有害事象は発現しなかった。

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

S114.3.118 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-53 に示す。

S114.3.118 試験では，重篤な有害事象（気胸）がプラセボ群の 1 名（9.1%）に発現した。

被験者番号 3704-03501 は，入院を要する気胸を発現した。本事象は，治験責任医師により重症度は中等度，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。治験薬の投与は中止され，被験者は本試験を中止したが，その後，本事象は回復した。

表 2.7.4-53.　　重篤な有害事象（S114.3.118 試験）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名(基本語)	発現日[a]	持続期間(日)	重症度	治験薬との因果関係	処置
プラセボ群	3704-03501	男性	1[redacted]	気胸	18	5	中等度	関連なし	治験薬の中止，薬物療法

a.　二重盲検期の治験薬初回投与日からの日数。

相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 77

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

RH.114.02.01 試験では，試験期間中に重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.3.4 国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料）

S114.3.117 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-54 に示す。

S114.3.117 試験では，重篤な有害事象が 2 名に発現し，内訳はフルボキサミン群が 1 名，プラセボ群が 1 名であった。

- 被験者番号 3301-00602（フルボキサミン群）は，治験薬投与後の追跡調査期間中に中等度のうつ病を発現し，入院を要したため，重篤と判断された。本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断され，後遺症もなく回復した。
- 被験者番号 5201-01403（プラセボ群）は，投与期間中に高度の靭帯損傷及び高度の半月板障害を発現した。これらの事象は入院を要したため，重篤と判断された。これらの事象は，いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断され，後遺症もなく回復した。

表 2.7.4-54.　　重篤な有害事象（S114.3.117 試験）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名(基本語)	発現日[a]	持続期間(日)	重症度	治験薬との因果関係	処置
フルボキサミン群	3301-00602	男性	1[redacted]	うつ病	96	102	中等度	関連なし	薬物療法
プラセボ群	5201-01403	女性	1[redacted]	靭帯損傷	37	169	高度	関連なし	外科的手術/薬物療法 (手術後の感染予防)
				半月板障害	37	169	高度	関連なし	外科的手術/薬物療法 (手術後の感染予防)

a.　二重盲検期の治験薬初回投与日からの日数。

相互参照：S114.3.117 試験 CSR Section 10 Table 81, Table 91

2.7.4.2.1.3.5 国内長期投与試験：M13-970 試験

M13-970 試験の第 2 部で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-55 に示す。

M13-970 試験の第 2 部では，重篤な有害事象が P-F の被験者 15 名中 1 名（6.7%）に発現した。被験者番号 000303 は，Day 155 に重篤な過換気を発現した。本事象は Day 156 に回復し，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

表 2.7.4-55.　　重篤な有害事象（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2）

投与	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名(基本語)	発現日 [a]	持続期間(日)	重症度	治験薬との因果関係 [b]	処置
第 1 部でプラセボ群	000303	男性	1[redacted]	過換気	155	2	中等度	関連なし	なし

a.　フルボキサミン初回投与日からの日数。

b.　治験責任医師の因果関係判定。

相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部最終解析）Table 14.3__2.3

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

RH.114.02.01 (E) 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-56（基本語別）及び表 2.7.4-57（被験者一覧）に示す。

RH.114.02.01 (E) 試験では，重篤な有害事象が継続期で 4 名（児童［8～11 歳］及び青少年［12～17 歳］で各 2 名）に発現した。人道支援期では，重篤な有害事象は発現しなかった。重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 65811（1[redacted] 歳，男性）は，転倒し，腕を骨折したため，左手首の非観血的整復のために入院した（基本語：損傷）。本事象は，治験責任医師により重症度は高度（試験基準は軽度），フルボキサミンとの因果関係「関連なし」と判断された。本被験者は，二重盲検期間中にプラセボを投与され，その後，フルボキサミンを約 4 ヵ月間投与された。本事象の発現時点での投与量は，150 mg/日であった。
- 被験者番号 65816（1[redacted] 歳，女性）は，側弯症を矯正するための待機的手術を受けた（基本語：背部痛）。本事象は，治験責任医師により重症度は高度（試験基準は中等度），フルボキサミンとの因果関係「関連なし」と判断された。本被験者は，二重盲検期間中にプラセボを投与され，その後，フルボキサミンを約 9 ヵ月間投与された。本事象の発現時点での投与量は，75 mg 及び 100 mg/日の交互投与であった。
- 被験者番号 65853（1[redacted] 歳，男性）は，警官に逮捕される際に屋根から落ち，肘を骨折及び肋骨にひびが入った（及び健忘も認められた）ため，救急外来で治療を受けた（基本語：いずれも損傷）。本事象は，治験責任医師により重症度は中等度及び軽度（試験基準はいずれも軽度），フルボキサミンとの因果関係「関連なし」と判断された。本被験者は，二重盲検期間中にプラセボを投与され，その後，フルボキサミンを約 1 ヵ月間投与された。本事象の発現時点での投与量は，200 mg/日であった。
- 被験者番号 66052（1[redacted] 歳，女性）は，自殺念慮（及び不安）のため入院した（基本語：うつ病）。本事象は，治験責任医師により重症度は中等度（試験基準は軽度），フルボキサミンとの因果関係「関連なし」と判断された（ただし，RH.114.02.01 (E) 試験 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）。本被験者は，二重盲検期間中にフルボキサミンを 10 週間投与され，その後も継続期にフルボキサミンを約 6 週間投与された。本事象の発現時点での投与量は，200 mg/日であった。

表 2.7.4-56. 重篤な有害事象（RH.114.02.01 (E) 試験，基本語別，継続期，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 (%)		
重篤な有害事象	4 (4.04)	2 (6.06)	2 (3.03)
全身障害	3 (3.03)	2 (6.06)	1 (1.52)
損傷	2 (2.02)	1 (3.03)	1 (1.52)
背部痛	1 (1.01)	1 (3.03)	0
神経系障害	1 (1.01)	0	1 (1.52)
うつ病	1 (1.01)	0	1 (1.52)

注：コード化には COSTART，日本語翻訳には MedDRA ver.16.0 を使用した。
相互参照：RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 38

表 2.7.4-57. 重篤な有害事象（RH.114.02.01 (E) 試験，継続期，安全性解析対象集団）

被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名(基本語)	発現日[a]	持続期間(日)	重症度		治験薬との因果関係[b]	治験薬の処置[b]
						症例報告書[b]	試験基準[c]		
65811	男性	1[redacted]	損傷	118	1	高度	軽度	関連なし	なし
65816	女性	1[redacted]	背部痛	262	1	高度	中等度	関連なし	投与中断
65853	男性	1[redacted]	損傷	34	不明	中等度	軽度	関連なし	なし
			損傷	34	9	軽度	軽度	関連なし	なし
66052	女性	1[redacted]	うつ病	43	3	中等度	軽度	関連なし[d]	なし

a. 継続期の試験開始日からの日数。
b. 症例報告書に記載の情報（Appendix 12.2.7）に基づく。
c. 表 2.7.4-5 の基準に基づく。
d. RH.114.02.01 (E) 試験 CSR の 10.3.2.2 項（重篤な有害事象の叙述）では，「関連あるかもしれない」と報告されている。
相互参照：RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Appendix 12.2.4，Appendix 12.2.7

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1　国内プラセボ比較試験：M13-970 試験

M13-970 試験の第 1 部では，投与中止に至った有害事象がプラセボ群で 1 名に発現した。

被験者番号 00230l（1[redacted]歳，女性）は，蕁麻疹により Day 2 に治験薬の投与を中止し，本事象は Day 8 に回復した。本事象は治験責任医師により，重症度は軽度，治験薬との因果関係「関連あり」，非重篤と判断された。

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

S114.3.118 試験では，本試験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%）に発現した。

被験者番号 4601-01201（プラセボ群）は，中等度の強迫性障害及び軽度の自殺念慮を発現し，治験薬の投与及び本試験を中止したが，いずれの事象も回復した。これらの事象に対し，併用薬（フルボキサミン）が投与された。いずれの事象も，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

被験者番号 3704-03501（プラセボ群）は，重篤な有害事象である気胸を発現し，治験薬の投与及び本試験を中止した。本被験者の詳細は，2.7.4.2.1.3.2 項に示す。

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

RH.114.02.01 試験で発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-58 に示す。

RH.114.02.01 試験では，投与中止に至った有害事象がフルボキサミン群で 3 名，プラセボ群で 1 名に発現した。また，有害事象と関連のある「その他」の理由により，フルボキサミン群の別の 2 名が本試験を中止した。

表 2.7.4-58. 投与中止に至った有害事象（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団）

器官別大分類	フルボキサミン群 N = 57	プラセボ群 N = 63
基本語	n (%)	
投与中止に至った有害事象	3 (5.26)	1 (1.59)
全身障害	1 (1.75)	1 (1.59)
頭痛	1 (1.75)	1 (1.59)
胃腸障害	0	1 (1.59)
下痢	0	1 (1.59)
代謝および栄養障害	0	1 (1.59)
体重増加	0	1 (1.59)
神経系障害	2 (3.51)	0
激越	1 (1.75)	0
不安	1 (1.75)	0
不眠症	1 (1.75)	0
躁病	1 (1.75)	0
神経過敏	1 (1.75)	0
パーソナリティ障害	1 (1.75)	0
思考異常	1 (1.75)	0
皮膚障害	1 (1.75)	0
湿疹	1 (1.75)	0

注：コード化には COSTART，日本語翻訳には MedDRA ver.16.0 を使用した。
相互参照：RH.114.02.01 試験 CSR Appendix 2.28

投与中止に至った被験者 4 名について，要約を以下に記載する。なお，本項の有害事象の重症度は，症例報告書のデータ（RH.114.02.01 試験 CSR Appendix 6）に基づき記載した。

- 被験者番号 65308（プラセボ群）は，体重増加，下痢及び頭痛を発現した。重症度は，体重増加は軽度，その他の 2 件は中等度で，治験薬との因果関係は，いずれも「関連あるかもしれない」と判断された。これらの事象は，治験薬の投与中止後，早期に回復した。
- 被験者番号 65820（フルボキサミン群）は，躁病，神経過敏及び不眠症を発現した。これらの事象は，すべて重症度は中等度で，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。これらの事象により治験薬の投与が中止され，その後，有害事象は回復した。
- 被験者番号 65828（フルボキサミン群）は，湿疹（悪化）を発現した。本事象は，重症度は高度で，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。本事象により治験薬の投与が中止され，有害事象は中止から約 2 週間で回復した。

- 被験者番号 65845（フルボキサミン群）は，激越，不安，パーソナリティ障害（衝動性の増加），思考異常（注意持続時間の減少）及び頭痛を発現した。重症度は，頭痛が軽度，それ以外の事象はすべて中等度と判断された。また，治験薬との因果関係は，頭痛が「多分関連なし」，パーソナリティ障害及び思考異常が「関連あるかもしれない」，不安が「多分関連あり」，激越が「関連あり」であった。本被験者は，Day 9 に激越及び不安，Day 21 にパーソナリティ障害及び思考異常を発現し，頭痛はフルボキサミンの投与中止後に発現した。これらの事象は，治験薬の投与中止後，1 週間以内に回復した。

フルボキサミン群の別の 2 名が「その他」の理由により本試験を中止した。しかし，本試験の中止理由は，有害事象と関連があると考えられた。

- 被験者番号 65131（フルボキサミン群）は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」，35～43 U/L）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」，45～62 U/L）の軽度で持続的な上昇が認められた。本被験者は，再検査結果を評価するまで治験薬を投与しないよう指示された。しかし，本被験者はこの指示を無視し，1 カプセルを服用した。この翌日の再検査結果が判明した後，本被験者は肝酵素上昇のため本試験を中止した。追加の追跡検査は実施されなかった。
- 被験者番号 65257（フルボキサミン群）は，気分が悪くなり，自己判断で Day 9 に治験薬の投与を中止した。本被験者は，Day 9 に嘔吐，下痢及び発熱が発現した。これらの事象は，治験薬の投与中止後に回復した。フルボキサミンの投与中止 8 日後に別の 2 件の有害事象（悪心及び嘔吐）が発現したが，発現から 4 日後までに回復した。これらの事象により，本被験者は服薬不履行となり，本試験を中止した。

2.7.4.2.1.4.1.4　国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料）

S114.3.117 試験では，投与中止に至った有害事象がフルボキサミン群で 1 名に発現した。

被験者番号 2311-08-06 は，中等度の異常行動及び精神運動亢進を発現した。これらの事象は，非重篤であり，治験責任医師により治験薬との因果関係「多分関連なし」と判断された。これらの事象は，後遺症もなく回復した。

2.7.4.2.1.4.1.5　国内長期投与試験：M13-970 試験

M13-970 試験の第 2 部で発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-59 に示す。

M13-970 試験の第 2 部では，投与中止に至った有害事象が F-F の被験者 19 名中 2 名（10.5%）に発現した。

被験者番号 000305 は，Day 135 に自傷行動が認められ，本事象は Day 140 に回復した。本有害事象発現後の最初の来院時（第 2 部の Visit 8）では，C-SSRS の最も深刻な自殺念慮が 2（積極的な自殺念慮－具体性なし）であり，自殺は意図しない自傷行動と判断された。本事象は，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」で非重篤と判断された。

被験者番号 001601 は，Day 71 に血中トリグリセリド増加を発現した。本事象は Day 218 に回復し，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」で非重篤と判断された。また，本被験者は Day 134 にウエスト周囲径増加を発現した。本事象は試験終了時点で継続中であり，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」で非重篤と判断された。

表 2.7.4-59.　投与中止に至った有害事象（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2）

投与	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象名(基本語)	発現日[a]	持続期間(日)	重症度/重篤性	治験薬との因果関係[b]	処置
第 1 部でフルボキサミン群	000305	女性	1[redacted]	自傷行動	135	6	中等度/非重篤	関連なし	治験薬の投与中止，減量
第 1 部でフルボキサミン群	001601	男性	[redacted]	血中トリグリセリド増加	71	148	軽度/非重篤	関連あり	治験薬の投与中止
				ウエスト周囲径増加	134	継続中	軽度/非重篤	関連あり	治験薬の投与中止

a.　フルボキサミン初回投与日からの日数。

b.　治験責任医師の因果関係判定。

相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部最終解析）Table 14.3__2.4

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

RH.114.02.01 (E) 試験では，投与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。本試験では，有害事象により治験薬の投与を中止した場合，重症度を高度として集計した。中止に至った有害事象の内訳は，高度の有害事象（表 2.7.4-49）を参照する。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 自殺関連事象

2.7.4.2.1.5.1.1　国内プラセボ比較試験：M13-970 試験

M13-970 試験の第 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は，第 1 部（Visit 2 以降）に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，第 1 部（Visit 2 以降）に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。

被験者番号 000305（1[redacted] 歳，女性，フルボキサミン群）は，Day 39 にヘッドフォンのケーブルを首に巻き付け，自傷行動を行った。本事象は，1 日で回復した。重症度は軽度であり，処置は行われなかった。治験責任医師は，治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

被験者番号 000305 を除き，フルボキサミン群及びプラセボ群で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。

この他に，C-SSRS の自殺念慮及び自殺行動の質問項目に「はい」と回答しなかったが，プラセボ群の 1 名で有害事象として自傷行動が報告された。

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

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。

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

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。なお，本項の有害事象の重症度は，症例報告書のデータ［RH.114.02.01 試験 CSR Appendix 6］に基づき記載した。

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，1 日で回復した。

2.7.4.2.1.5.1.4　国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料）

S114.3.117 試験では，自殺傾向分類を評価した。S114.3.117 試験で自殺傾向分類を発現した被験者数を表 2.7.4-60 に示す。

自殺傾向分類を発現した被験者の割合は，プラセボ群（20.0%）と比べてフルボキサミン群（6.7%）の方が小さかった。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。

被験者番号 2311-08-07 では，Day 85 に注意欠陥多動性障害が認められた。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，試験終了時点で継続中であった。

被験者番号 2311-08-06 では，Day 58 に精神運動亢進及び異常行動が認められた。これらの事象は，いずれも非重篤で重症度は中等度であり，治験薬との因果関係「多分関連なし」と判断された。これらの事象は，Day 72 に回復した。

被験者番号 2101-00306 では，Day 70 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「多分関連なし」と判断された。本事象は，Day 76 に回復した。

表 2.7.4-60.　特に注目すべき有害事象（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 (%)		*P* 値[a]
自殺傾向分類	3 (6.7)	9 (20.0)	0.118

a.　Fisher の直接確率法。

注：自殺傾向分類：MedDRA の基本語（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）により特定した。

相互参照：S114.3.117 試験 CSR Section 10 Table 99

2.7.4.2.1.5.1.5　国内長期投与試験：M13-970 試験

M13-970 試験の第 2 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。

第 2 部で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。本被験者は，Day 135 に発現した自傷行動により，本試験を中止した。これらの事象は，それぞれ Day 126，Day 140 及び Day 160 に回復した。

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。

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

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。なお，本項の有害事象の重症度は，症例報告書のデータ［RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Appendix 12.2.7］に基づき記載した。

被験者番号 65815（青少年）では，自殺企図が認められた。本事象は，非重篤で重症度は高度であり，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。本事象により，治験薬の投与が中止された。本事象は，1 日で回復した。

被験者番号 66192（青少年）では，自殺企図が認められた。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「関連なし」と判断された。本事象は，1 日で回復した。

被験者番号 65256（青少年）では，故意の自傷行為が 2 件認められた。これらの事象は，いずれも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。

被験者番号 65265（青少年）では，故意の自傷行為が認められた。本事象は，非重篤で重症度は高度であり，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

被験者番号 66069（青少年）では，故意の自傷行為が認められた。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「関連あるかもしれない」と判断された。本事象は，発現から 21 日後に回復した。

2.7.4.2.1.5.2　離脱症候群

離脱症候群は，M13-970 試験のみで評価した。

M13-970 試験の第 1 部では，減量期に離脱症候群を発現した被験者はいなかった。

M13-970 試験の第 2 部では，投与 28 週時までに F-F 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 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，P-F 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。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

M13-970 試験で発現した重篤な有害事象の個々の事象の詳細は，2.7.6.9 項に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験

M13-970 試験の第 1 部の血液学的検査でのベースラインからの平均変化量を表 2.7.4-61 に示す。

M13-970 試験の第 1 部の血液学的検査では，ベースラインからの平均変化量で臨床的に意義のある変動は認められなかった。

表 2.7.4-61. 血液学的検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，第 1 部，SAS1）

項目	投与群	N	平均値 ± SD		95% CI
			投与 10 週時	ベースラインからの変化量	
ヘモグロビン (g/dL)	フルボキサミン群	18	13.63 ± 1.138	0.01 ± 0.652	(-0.32, 0.33)
	プラセボ群	16	13.90 ± 1.289	0.00 ± 0.738	(-0.39, 0.39)
ヘマトクリット (%)	フルボキサミン群	18	40.29 ± 3.240	-0.10 ± 1.742	(-0.97, 0.77)
	プラセボ群	16	40.95 ± 3.705	-0.23 ± 2.092	(-1.34, 0.89)
赤血球数 (× 10^4/μL)	フルボキサミン群	18	464.6 ± 37.63	-0.5 ± 19.77	(-10.3, 9.3)
	プラセボ群	16	471.9 ± 38.12	-0.6 ± 29.02	(-16.1, 14.8)
白血球数 (/μL)	フルボキサミン群	18	6688.9 ± 1579.61	494.4 ± 1459.44	(-231.3, 1220.2)
	プラセボ群	16	7500.0 ± 2168.26	-43.8 ± 2245.28	(-1240.2, 1152.7)
好中球 (/μL)	フルボキサミン群	18	3772.97 ± 1481.308	292.22 ± 1160.001	(-284.63, 869.08)
	プラセボ群	16	4226.03 ± 1527.534	47.41 ± 2188.533	(-1118.78, 1213.59)
好中球 (分葉核球) (%)	フルボキサミン群	18	53.22 ± 9.125	0.17 ± 8.230	(-3.93, 4.26)
	プラセボ群	16	53.91 ± 8.945	1.09 ±11.225	(-4.89, 7.08)
好中球 (桿状核球) (%)	フルボキサミン群	18	1.86 ± 0.479	-0.08 ± 0.429	(-0.30, 0.13)
	プラセボ群	16	2.00 ± 0.365	0.13 ± 0.289	(-0.03, 0.28)
リンパ球 (%)	フルボキサミン群	18	35.75 ± 7.554	-0.44 ± 6.911	(-3.88, 2.99)
	プラセボ群	16	34.25 ± 6.509	-1.75 ± 9.723	(-6.93, 3.43)
単球 (%)	フルボキサミン群	18	5.19 ± 1.856	-0.78 ± 1.972	(-1.76, 0.20)
	プラセボ群	16	5.66 ± 2.413	0.16 ± 2.954	(-1.42, 1.73)
好塩基球 (%)	フルボキサミン群	18	0.47 ± 0.469	0.14 ± 0.744	(-0.23, 0.51)
	プラセボ群	16	0.28 ± 0.446	-0.06 ± 0.544	(-0.35, 0.23)
好酸球 (%)	フルボキサミン群	18	3.50 ± 2.383	1.00 ± 2.015	(0.00, 2.00)
	プラセボ群	16	3.91 ± 2.437	0.44 ± 2.316	(-0.80, 1.67)
血小板数 (× 10^4/μL)	フルボキサミン群	18	27.08 ± 4.832	0.09 ± 1.764	(-0.79, 0.97)
	プラセボ群	16	29.34 ± 5.384	0.61 ± 4.148	(-1.60, 2.82)

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差
ベースライン：第 1 部の Visit 1
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 1 部）Table 14.3 4.1.1 1 S

M13-970 試験の第 1 部の血液学的検査で，ベースラインで高値又は正常値（基準範囲内）であったが最終測定値で低値へ変動した被験者数又はベースラインで低値又は正常値であったが最終測定値で高値へ変動した被験者数を表 2.7.4-62 に示す。

血液学的検査で認められた変動は，臨床的に意義がないと考えられた。また，血液学的検査で，事前に規定した異常値を示した被験者はいなかった。

表 2.7.4-62. 血液学的検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 1 部，SAS1）

項目	投与群	N	ベースラインで高値又は正常値から最終測定値で低値へ変動	ベースラインで低値又は正常値から最終測定値で高値へ変動
			n (%)	
ヘモグロビン	フルボキサミン群	19	1 (5.3)	0
	プラセボ群	18	2 (11.1)	0
ヘマトクリット	フルボキサミン群	19	1 (5.3)	0
	プラセボ群	18	3 (16.7)	0
赤血球数	フルボキサミン群	19	0	1 (5.3)
	プラセボ群	18	0	0
白血球数	フルボキサミン群	19	0	2 (10.5)
	プラセボ群	18	0	3 (16.7)
好中球 (分葉核球)	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	1 (5.6)
好中球 (桿状核球)	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	0
リンパ球	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	0
単球	フルボキサミン群	19	1 (5.3)	0
	プラセボ群	18	0	1 (5.6)
好塩基球	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	0
好酸球	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	1 (5.6)
血小板数	フルボキサミン群	19	0	1 (5.3)
	プラセボ群	18	0	1 (5.6)

ベースライン：第 1 部の Visit 1，低値：基準範囲下限未満，正常値：基準範囲内，高値：基準範囲上限超
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 1 部）Table 14.3 4.4 1 S

M13-970 試験の第 1 部の血液生化学的検査でのベースラインからの平均変化量を表 2.7.4-63 に示す。

M13-970 試験の第 1 部の血液生化学的検査では，ベースラインからの平均変化量で臨床的に意義のある変動は認められなかった。

表 2.7.4-63. 血液生化学的検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，第 1 部，SAS1）

項目	投与群	N	平均値 ± SD		95% CI
			投与 10 週時	ベースラインからの変化量	
ALT (U/L)	フルボキサミン群	18	18.2 ± 13.17	-1.8 ± 12.42	(-8.0, 4.4)
	プラセボ群	16	15.6 ± 13.12	0.7 ± 12.47	(-6.0, 7.3)
AST (U/L)	フルボキサミン群	18	22.4 ± 7.71	-1.5 ± 2.96	(-3.0, 0.0)
	プラセボ群	16	22.1 ± 7.36	-0.6 ± 6.17	(-3.9, 2.7)
Al-P (U/L)	フルボキサミン群	18	546.1 ± 352.07	-28.0 ± 84.14	(-69.8, 13.8)
	プラセボ群	16	599.9 ± 373.71	-42.6 ± 121.38	(-107.3, 22.1)
総ビリルビン (mg/dL)	フルボキサミン群	18	0.57 ± 0.318	-0.08 ± 0.162	(-0.16, 0.00)
	プラセボ群	16	0.61 ± 0.291	-0.14 ± 0.367	(-0.33, 0.06)
総たん白 (g/dL)	フルボキサミン群	18	7.04 ± 0.467	-0.26 ± 0.228	(-0.37, -0.14)
	プラセボ群	16	7.28 ± 0.332	-0.16 ± 0.367	(-0.35, 0.04)
アルブミン (g/dL)	フルボキサミン群	18	4.58 ± 0.243	-0.11 ± 0.164	(-0.19, -0.03)
	プラセボ群	16	4.63 ± 0.239	-0.10 ± 0.197	(-0.20, 0.00)
LDH (U/L)	フルボキサミン群	18	172.2 ± 46.74	-2.9 ± 15.22	(-10.5, 4.7)
	プラセボ群	16	183.2 ± 39.35	-6.9 ± 21.53	(-18.4, 4.5)
血糖 (mg/dL)	フルボキサミン群	18	91.2 ± 12.25	-2.5 ± 17.56	(-11.2, 6.2)
	プラセボ群	16	96.8 ± 11.00	1.3 ± 10.81	(-4.4, 7.1)
尿酸 (mg/dL)	フルボキサミン群	18	4.91 ± 1.602	-0.52 ± 0.437	(-0.73, -0.30)
	プラセボ群	16	4.83 ± 1.422	0.09 ± 0.929	(-0.41, 0.58)
BUN (mg/dL)	フルボキサミン群	18	10.9 ± 1.78	-0.9 ± 2.56	(-2.2, 0.4)
	プラセボ群	16	12.4 ± 2.92	0.1 ± 3.20	(-1.6, 1.8)
クレアチニン (mg/dL)	フルボキサミン群	18	0.562 ± 0.1124	0.006 ± 0.0670	(-0.028, 0.039)
	プラセボ群	16	0.586 ± 0.1360	0.036 ± 0.0703	(-0.002, 0.073)
Na (mEq/L)	フルボキサミン群	18	141.2 ± 1.38	0.2 ± 1.69	(-0.7, 1.0)
	プラセボ群	16	141.7 ± 1.66	0.4 ± 1.75	(-0.6, 1.3)
K (mEq/L)	フルボキサミン群	18	4.07 ± 0.181	-0.03 ± 0.358	(-0.21, 0.14)
	プラセボ群	16	4.09 ± 0.181	-0.08 ± 0.360	(-0.27, 0.11)
Ca (mg/dL)	フルボキサミン群	18	9.44 ± 0.331	-0.11 ± 0.361	(-0.29, 0.07)
	プラセボ群	16	9.51 ± 0.384	-0.14 ± 0.310	(-0.31, 0.02)
無機 P (mg/dL)	フルボキサミン群	18	4.53 ± 0.667	0.22 ± 0.712	(-0.13, 0.58)
	プラセボ群	16	4.27 ± 0.520	-0.08 ± 0.503	(-0.34, 0.19)

項目	投与群	N	平均値 ± SD 投与 10 週時	ベースラインからの変化量	95% CI
Cl (mEq/L)	フルボキサミン群	18	102.9 ± 1.51	0.2 ± 1.44	(-0.5, 0.9)
	プラセボ群	16	103.6 ± 1.50	0.8 ± 1.38	(0.1, 1.5)
CPK (U/L)	フルボキサミン群	18	135.8 ± 105.61	-11.4 ± 47.13	(-34.9, 12.0)
	プラセボ群	16	106.4 ± 61.51	-0.1 ± 48.46	(-25.9, 25.7)
γ-GTP (U/L)	フルボキサミン群	18	14.0 ± 6.56	-0.3 ± 3.71	(-2.2, 1.5)
	プラセボ群	16	14.1 ± 7.80	1.5 ± 7.55	(-2.5, 5.5)
HCG (mIU/mL)[a]	フルボキサミン群	9	0.00 ± 0.000	0.00 ± 0.000	(- , -)
	プラセボ群	6	0.00 ± 0.000	0.00 ± 0.000	(- , -)
総コレステロール (mg/dL)	フルボキサミン群	18	159.1 ± 24.14	-10.3 ± 24.63	(-22.5, 2.0)
	プラセボ群	16	170.2 ± 26.93	-5.8 ± 16.32	(-14.4, 2.9)
中性脂肪 (mg/dL)	フルボキサミン群	18	137.6 ± 115.64	41.9 ± 112.40	(-14.0, 97.8)
	プラセボ群	16	129.6 ± 84.42	21.8 ± 101.28	(-32.2, 75.7)

Al-P = アルカリホスファターゼ，ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BUN = 血中尿素窒素，CI = 信頼区間，CPK = クレアチンホスホキナーゼ，γ-GTP = γ-グルタミルトランスペプチダーゼ，HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン，LDH = 乳酸脱水素酵素，SD = 標準偏差
ベースライン：第 1 部の Visit 1
a. 女性被験者のみ。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 1 部）Table 14.3 4.1.1 1 S

M13-970 試験の第 1 部の血液生化学的検査で，ベースラインで高値又は正常値（基準範囲内）であったが最終測定値で低値へ変動した被験者数又はベースラインで低値又は正常値であったが最終測定値で高値へ変動した被験者数を表 2.7.4-64 に示す。

血液生化学的検査で認められた変動は，臨床的に意義がないと考えられた。また，血液生化学的検査で，事前に規定した異常値を示した被験者はいなかった。

表 2.7.4-64. 血液生化学的検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 1 部，SAS1）

項目	投与群	N	ベースラインで高値又は正常値から最終測定値で低値へ変動	ベースラインで低値又は正常値から最終測定値で高値へ変動
			n (%)	
ALT	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	1 (5.6)
AST	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	1 (5.6)
Al-P	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	1 (5.6)
総ビリルビン	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	0
総たん白	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	1 (5.6)	0
アルブミン	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	0
LDH	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	1 (5.6)
血糖	フルボキサミン群	19	0	2 (10.5)
	プラセボ群	18	0	2 (11.1)
尿酸	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	1 (5.6)	1 (5.6)
BUN	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	0
クレアチニン	フルボキサミン群	19	2 (10.5)	0
	プラセボ群	18	1 (5.6)	0
Na	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	0
K	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	0
Ca	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	0
無機 P	フルボキサミン群	19	0	3 (15.8)
	プラセボ群	18	0	2 (11.1)

項目	投与群	N	ベースラインで高値又は正常値から最終測定値で低値へ変動	ベースラインで低値又は正常値から最終測定値で高値へ変動
			n (%)	
Cl	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	0
CPK	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	1 (5.6)
γ-GTP	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	0
HCG[a]	フルボキサミン群	9	0	0
	プラセボ群	7	0	0
総コレステロール	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	18	0	0
中性脂肪	フルボキサミン群	19	0	3 (15.8)
	プラセボ群	18	0	4 (22.2)

Al-P＝アルカリホスファターゼ，ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BUN＝血中尿素窒素，CPK＝クレアチンホスホキナーゼ，γ-GTP＝γ-グルタミルトランスペプチダーゼ，HCG＝ヒト絨毛性ゴナドトロピン，LDH＝乳酸脱水素酵素
ベースライン：第1部のVisit 1，低値：基準範囲下限未満，正常値：基準範囲内，高値：基準範囲上限超
a. 女性被験者のみ。
相互参照：M13-970試験CSR（第1部）Table 14.3 4.4 1 S

M13-970試験の第1部の尿検査でのベースラインからの平均変化量を表2.7.4-65に示す。

M13-970試験の第1部の尿検査では，ベースラインからの平均変化量で臨床的に意義のある変動は認められなかった。また，尿検査の定性項目であるケトン体，たん白，潜血，糖及びウロビリノーゲンでも，臨床的に意義のある変動は認められなかった。

表 2.7.4-65.　尿検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，第 1 部，SAS1）

			平均値 ± SD		
項目	投与群	N	投与 10 週時	ベースラインからの変化量	95% CI
尿比重	フルボキサミン群	18	1.0230 ± 0.00745	0.0003 ± 0.00755	(-0.0035, 0.0040)
	プラセボ群	15	1.0243 ± 0.00519	0.0010 ± 0.00517	(-0.0019, 0.0039)
pH	フルボキサミン群	18	6.33 ± 0.748	0.06 ± 0.662	(-0.27, 0.38)
	プラセボ群	15	6.57 ± 0.863	-0.07 ± 0.980	(-0.61, 0.48)

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差
ベースライン：第 1 部の Visit 1
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 1 部）Table 14.3　4.1.1　1　S

M13-970 試験の第 1 部の尿検査で，ベースラインで高値又は正常値（基準範囲内）であったが最終測定値で低値へ変動した被験者数又はベースラインで低値又は正常値であったが最終測定値で高値へ変動した被験者数を表 2.7.4-66 に示す。

尿検査値で認められた変動は，臨床的に意義がないと考えられた。

表 2.7.4-66.　尿検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 1 部，SAS1）

			ベースラインで高値又は正常値から最終測定値で低値へ変動	ベースラインで低値又は正常値から最終測定値で高値へ変動
項目	投与群	N	n (%)	
尿比重	フルボキサミン群	19	0	1 (5.3)
	プラセボ群	17	0	1 (5.9)
pH	フルボキサミン群	19	0	0
	プラセボ群	17	0	1 (5.9)

ベースライン：第 1 部の Visit 1，低値：基準範囲下限未満，正常値：基準範囲内，高値：基準範囲上限超
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 1 部）Table 14.3　4.4　1　S

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

S114.3.118 試験の血液学的検査では，複数の測定時期で，赤血球数，白血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，好中球，リンパ球及び好酸球が基準範囲上限超又は基準範囲下限未満であった被験者が認められたが，平均値及び中央値はすべて基準範囲内であった。血液学的検査では，経時的変化又は投与群間で一定の傾向は認められなかった。

血液生化学的検査では，複数の測定時期で，総たん白，総ビリルビン，AST，ALT，クレアチンホスホキナーゼ（以下「CPK」），乳酸脱水素酵素（以下「LDH」），アルカリホスファターゼ（Al-P），γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（以下「γ-GTP」），総コレステロール，血中尿素窒素（BUN），クレアチニン，尿酸及び Cl が基準範囲上限超又は基準範囲下限未満であった被験者が認められた。しかし，フルボキサミンの投与により，肝機能検査値の異常は予測されていた。フルボキサミン群でのベースラインの総ビリルビンの平均値及び中央値，並びに Visit 10 及び最終測定時の CPK の平均値を除き，平均値及び中央値はすべて基準範囲内であった。血液生化学的検査では，経時的変化又は投与群間で一定の傾向は認められなかった。

尿検査では，尿たん白及びウロビリノーゲンで治験責任医師の判断による異常値が認められ，ウロビリノーゲンでは，両群の全測定時期で認められた。また，両群でベースラインに認められたウロビリノーゲンの全異常値は，最終測定時も異常値であった。ベースラインの尿糖の検査値は，治験責任医師によりすべて正常と判断され，最終測定時も正常であった。

S114.3.118 試験では，事前に規定した異常値の基準（表 2.7.4-91）に基づき，臨床検査の異常値を検討した。S114.3.118 試験の事前に規定した臨床検査異常値の発現率を表 2.7.4-67 に示す。

フルボキサミン群では，好中球（1 名，12.5%），総ビリルビン（2 名，25.0%）及び CPK（1 名，12.5%）で事前に規定した異常値が認められた。プラセボ群では，ヘマトクリット（2 名，20.0%）及び好酸球（3 名，30.0%）で事前に規定した異常値が認められた。

表 2.7.4-67.　事前に規定した臨床検査異常値の発現率（S114.3.118 試験，安全性解析対象集団）

	フルボキサミン群 N = 8	プラセボ群 N = 10
	n (%)	
血液学的検査		
ヘマトクリット		
≤ 0.32 (L/L)	0 (0.0)	2 (20.0)
好中球		
≤ 0.15 (L/L)	1 (12.5)	0 (0.0)
好酸球		
≥ 0.10 (L/L)	0 (0.0)	3 (30.0)
血液生化学的検査		
総ビリルビン		
≥ 2.0 × URL (μmol/L)	2 (25.0)	0 (0.0)
CPK		
≥ 3.0 × URL (IU/L)	1 (12.5)	0 (0.0)

CPK = クレアチンホスホキナーゼ，URL = 基準範囲上限

注：パーセントは，ベースライン後の来院時（Visit 2 の治験薬初回投与から治験薬最終投与まで［Gap value = 1 日］）に事前に規定した異常値が認められた被験者数とベースライン後の測定値がある総被験者数の比

相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 47

フルボキサミン群の 1 名（被験者番号 3301-00601）で，治験責任医師により臨床的に意義があると判断された異常値が認められた。

- CPK が基準範囲上限の 3.0 倍以上：ベースラインが 116 IU/L，Visit 10 が 4810 IU/L，減量期（投与 1 週時）が 167 IU/L であった。
- 尿たん白：ベースラインが陽性（±），Visit 8 が陽性（2+），減量期（投与 1 週時）が陽性（1+）であった。
- AST：ベースラインが 23 IU/L，Visit 10 が 92 IU/L，減量期（投与 1 週時）が 28 IU/L であった。
- LDH：ベースラインが 178 IU/L，Visit 10 が 317 IU/L，減量期（投与 1 週時）が 151 IU/L であった。

これらの臨床的に意義のある異常値は，有害事象として報告され，いずれも回復した。

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

RH.114.02.01 試験では，事前に規定した異常値の基準（表 2.7.4-93）に基づき，臨床検査の異常値を検討した。RH.114.02.01 試験で，事前に規定した臨床検査異常値が認められた被験者一覧を表 2.7.4-68 に示す。

事前に規定した異常値は，フルボキサミン群で 11 名，プラセボ群で 7 名に認められた。ヘマトクリットの異常値は，検査機関の基準では基準範囲内であった。表 2.7.4-68 に示した被験者のうち，2 名（被験者番号 66051 及び 65254）で認められた異常値は，治験責任医師により臨床的に意義があると判断された。

被験者番号 66051 では，Day 28 及び Day 70 に尿中に白血球が検出され，症例報告書に記載されたコメントによると，本被験者には尿路感染の疑いがあった。本被験者については，追跡調査が行われた。被験者番号 65254 では，Day 72 に好酸球数の異常値が認められた。再検査では，好酸球数に変化はなく，治験責任医師は，好酸球数の増加はアレルギーの可能性があり，臨床的に意義はないと判断した。被験者番号 65132，65249，65265，66050 及び 65841 では，尿の一般顕微鏡検査で細菌が検出された。被験者番号 65234，65850 及び 65263 では，一般顕微鏡検査で赤血球が検出された（測定不能多数［TNTC］又は 34～46/強拡大視野［HPF］）。上記の被験者はすべて女性であったため，これらの検査結果は，尿の採取方法が不適切又は月経による可能性が考えられた。

表 2.7.4-68. 事前に規定した臨床検査異常値が認められた被験者一覧（RH.114.02.01 試験, ITT 安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢(歳)	性別	異常値が認められた項目	発現日	異常値	ベースライン値
フルボキサミン群						
65132	1[redacted]	女性	総ビリルビン	69	2.2 mg/dL	1.4 mg/dL
65249	1[redacted]	女性	好酸球	21	14.5%	11.4%
65249	1[redacted]	女性	好酸球	70	19.5%	11.4%
65828	1[redacted]	男性	好酸球	7	29.0%	*
65810	[redacted]	男性	ヘマトクリット	70	35.0%	36.0%
66198	1[redacted]	男性	ヘマトクリット	70	36.0%	40.0%
65229	1[redacted]	女性	尿：尿糖	70	3.0	1.0
65132	1[redacted]	女性	尿：一般顕微鏡検査	69	検出 (細菌)	検出 (白血球：0～1/HPF)
65234	1[redacted]	女性	尿：一般顕微鏡検査	70	検出 (赤血球：TNTC)	検出せず
65249	1[redacted]	女性	尿：一般顕微鏡検査	70	検出 (細菌)	検出せず
65265	1[redacted]	女性	尿：一般顕微鏡検査	68	検出 (細菌)	検出せず
65850	1[redacted]	女性	尿：一般顕微鏡検査	70	検出 (赤血球：TNTC)	検出 (白血球：1～3/HPF, 細菌)
66050	1[redacted]	女性	尿：一般顕微鏡検査	49	検出 (細菌)	検出 (赤血球：5～9/HPF)
66051	1[redacted]	女性	尿：一般顕微鏡検査	28	検出 (白血球：7～13/HPF)	*
66051	1[redacted]	女性	尿：一般顕微鏡検査	70	検出 (白血球：10～18/HPF)	*
プラセボ群						
50003	1[redacted]	男性	好酸球	56	10.3%	12.0%
65254	[redacted]	男性	好酸球	72	13.5%	18.1%
65251	1[redacted]	男性	ヘマトクリット	46	34.0%	35.0%
65272	[redacted]	男性	ヘマトクリット	43	36.0%	38.0%
65848	1[redacted]	男性	ヘマトクリット	42	36.0%	41.0%
65263	1[redacted]	女性	尿：一般顕微鏡検査	42	検出 (赤血球：34～46/HPF)	検出せず
65841	1[redacted]	女性	尿：一般顕微鏡検査	42	検出 (細菌)	*

HPF = 強拡大視野, TNTC = 測定不能多数, * : 欠測値。

相互参照：RH.114.02.01 試験 CSR Appendix 2.31, Appendix 6

2.7.4.3.4　　国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料）

S114.3.117 試験では，血液学的検査及び血液生化学的検査で変動が認められたが，いずれの検査項目でも経時的変化又は投与群間で一定の傾向は認められなかった。また，基準範囲上限超又は基準範囲下限未満であった値が多く認められたが，平均値及び中央値は基準範囲内であった（ALT を除く）。プラセボ群で ALT の平均値が基準範囲上限を超えており，最高値は Visit 8 の 29.5 IU/L であった。しかし，中央値は基準範囲内であった。

プラセボ群の被験者番号 3611-03303 では，血液生化学的検査で高値が認められ，AST が Visit 8 で 95 IU/L，Visit 9 で 101 IU/L（基準値：13～31 IU/L），ALT が Visit 8 で 204 IU/L，Visit 9 で 218 IU/L，最終測定時で 165 IU/L（基準値：3～20 IU/L）であった。

尿検査では，すべての来院時で多くの被験者が正常であった。

S114.3.117 試験では，事前に規定した異常値の基準（表 2.7.4-91）に基づき，臨床検査の異常値を検討した。S114.3.117 試験の事前に規定した臨床検査異常値の発現率を表 2.7.4-69 に示す。

ALT（フルボキサミン群 1 名［2.3%］，プラセボ群 6 名［13.6%］）を除き，事前に規定した異常値の発現率は両群で同様であった。

ほとんどの血液学的検査値及び Na を除くすべての血液生化学的検査値で，ベースラインでは正常値（基準範囲内）であったが治療期の最終測定値又は全体の最終測定値で高値又は低値へ変動した被験者は認められなかった。ベースラインでは正常値であったが治療期の最終測定値及び全体の最終測定値で異常値へ変動した被験者は，フルボキサミン群及びプラセボ群の総たん白及びフルボキサミン群の血糖で認められた。

表 2.7.4-69.　事前に規定した臨床検査異常値の発現率（S114.3.117 試験，安全性解析対象集団）

	フルボキサミン群 N = 43	プラセボ群 N = 44
	n (%)	
血液学的検査		
ヘマトクリット		
≤ 0.32 (L/L)	1 (2.3)	1 (2.3)
≤ 0.37 (L/L)	0 (0.0)	2 (4.5)
好酸球		
≥ 0.10 (L/L)	3 (7.0)	4 (9.1)
血液生化学的検査		
総ビリルビン		
≥ 2.0 × URL (μmol/L)	1 (2.3)	0 (0.0)
AST		
≥ 3.0 × URL (IU/L)	0 (0.0)	1 (2.3)
ALT		
≥ 3.0 × URL (IU/L)	1 (2.3)	6 (13.6)
γ-GTP		
≥ 100 (IU/L)	0 (0.0)	1 (2.3)
尿酸		
≥ 624 (μmol/L)	0 (0.0)	1 (2.3)

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，γ-GTP = γ-グルタミルトランスペプチダーゼ，URL：基準範囲上限

注：パーセントは，ベースライン後の来院時に事前に規定した異常値が認められた被験者数とベースライン後の測定値がある総被験者数の比

相互参照：S114.3.117 試験 CSR Section 10 Table 62

S114.3.117 試験のフルボキサミン群では，以下の被験者で治験責任医師により臨床的に意義があると判断された異常値が認められた。

- 被験者番号 1007-02601：総ビリルビン値が Visit 9 で 30.787 μmol/L（ベースライン：18.814 μmol/L）であったが，治験薬投与終了後，6.841 μmol/L に回復した。
- 被験者番号 1007-02610：好酸球が Visit 8 で 0.13 L/L，Visit 9 で 0.165 L/L（ベースライン：0.073 L/L）であった。治験薬投与終了後も好酸球を追跡調査した結果，完全に回復しなかったが，0.116 L/L と改善傾向が認められた。

S114.3.117 試験のプラセボ群では，以下の被験者で治験責任医師により臨床的に意義があると判断された異常値が認められた。

- 被験者番号 1007-02611：尿たん白陽性が Visit 8 で認められたが（ベースライン：0），Visit 9 では尿たん白陰性であった。
- 被験者番号 2901-01701：尿たん白陽性が Visit 8 及び Visit 9 で認められたが（ベースライン：0），減量期（投与 1 週時）では尿たん白陰性であった。
- 被験者番号 3801-00708：尿酸が減量期（投与 2 週時）に 481.828 μmol/L（ベースライン：392.601 μmol/L）であったが，治験薬投与終了後，428.292 μmol/L に回復した。
- 被験者番号 5201-01401：
  - AST が Visit 8 で 44 IU/L，Visit 9 で 34 IU/L（ベースライン：23 IU/L）であった。
  - ALT が Visit 8 で 133 IU/L，Visit 9 で 120 IU/L，減量期（投与 2 週時）で 83 IU/L（ベースライン：63 IU/L）であった。
  - γ-GTP が Visit 8 で 57 IU/L，Visit 9 で 57 IU/L（ベースライン：31 IU/L）であった。
  - 好酸球が減量期（投与 2 週時）で 0.123 L/L（ベースライン：0.078 L/L）であった。

  これらの異常値は肝障害として報告された。治験薬投与終了後，上記の値を追跡調査したが，脂肪肝がわずかに悪化したため，正常値に回復しなかった（有害事象の肝障害としては回復と判断された）。

これらの臨床的に意義のある異常値は，有害事象として報告され，被験者番号 1007-02610 の好酸球数増加以外は，いずれも回復した。

2.7.4.3.5　国内長期投与試験：M13-970 試験

<u>血液学的検査</u>

28 週間中間解析

M13-970 試験の第 2 部投与 28 週時までの血液学的検査でのベースラインからの平均変化量を表 2.7.4-70 に示す。

M13-970 試験の第 2 部（投与 28 週時まで）の血液学的検査では，第 2 部のベースラインからの平均変化量で臨床的に意義のある変動は認められなかった。

表 2.7.4-70. 血液学的検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS2）

項目	投与群[a]	N	平均値 ± SD		95% CI
			投与 28 週時	ベースラインからの変化量	
ヘモグロビン (g/dL)	フルボキサミン群	14	13.54 ± 1.396	-0.29 ± 0.548	(-0.61, 0.02)
	プラセボ群	12	13.33 ± 1.152	-0.44 ± 0.787	(-0.94, 0.06)
ヘマトクリット (%)	フルボキサミン群	14	40.49 ± 4.073	-0.36 ± 1.750	(-1.37, 0.65)
	プラセボ群	12	40.23 ± 3.108	-0.34 ± 2.208	(-1.74, 1.06)
赤血球数 ($\times 10^4/\mu L$)	フルボキサミン群	14	463.7 ± 40.99	-6.3 ± 18.62	(-17.0, 4.5)
	プラセボ群	12	457.4 ± 32.86	-10.0 ± 23.47	(-24.9, 4.9)
白血球数 (/μL)	フルボキサミン群	14	6607.1 ± 1882.90	-142.9 ± 1285.85	(-885.3, 599.6)
	プラセボ群	12	7408.3 ± 1853.48	-291.7 ± 1598.56	(-1307.3, 724.0)
好中球 (/μL)	フルボキサミン群	14	3971.54 ± 1697.104	117.36 ± 1405.844	(-694.35, 929.07)
	プラセボ群	12	4134.04 ± 1265.974	-224.50 ± 1158.152	(-960.35, 511.35)
好中球 (分葉核球) (%)	フルボキサミン群	14	56.61 ± 8.594	2.75 ± 8.664	(-2.25, 7.75)
	プラセボ群	12	53.54 ± 8.189	-0.75 ± 6.221	(-4.70, 3.20)
好中球 (桿状核球) (%)	フルボキサミン群	14	2.14 ± 0.535	0.32 ± 0.912	(-0.20, 0.85)
	プラセボ群	12	2.08 ± 0.289	0.08 ± 0.515	(-0.24, 0.41)
リンパ球 (%)	フルボキサミン群	14	31.75 ± 8.206	-3.14 ± 7.180	(-7.29, 1.00)
	プラセボ群	12	35.17 ± 7.104	1.42 ± 6.356	(-2.62, 5.46)
単球 (%)	フルボキサミン群	14	5.86 ± 1.965	0.61 ± 2.387	(-0.77, 1.99)
	プラセボ群	12	4.54 ± 1.305	-1.17 ± 1.958	(-2.41, 0.08)
好塩基球 (%)	フルボキサミン群	14	0.39 ± 0.487	-0.07 ± 0.829	(-0.55, 0.41)
	プラセボ群	12	0.50 ± 0.522	0.21 ± 0.656	(-0.21, 0.62)
好酸球 (%)	フルボキサミン群	14	3.25 ± 1.868	-0.46 ± 1.966	(-1.60, 0.67)
	プラセボ群	12	4.17 ± 3.466	0.21 ± 1.725	(-0.89, 1.30)
血小板数 ($\times 10^4/\mu L$)	フルボキサミン群	14	25.98 ± 4.353	0.11 ± 2.969	(-1.61, 1.82)
	プラセボ群	12	29.23 ± 6.478	-1.14 ± 3.230	(-3.19, 0.91)

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差
ベースライン：第 2 部の Visit 1
a. 第 1 部の投与群。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部 28 週間中間解析）Table 14.3 4.1.1 2 2 S

M13-970 試験の第 2 部投与 28 週時までの血液学的検査で，ベースラインで高値又は正常値（基準範囲内）であったが最終測定値で低値へ変動した被験者数又はベースラインで低値又は正常値であったが最終測定値で高値へ変動した被験者数を表 2.7.4-71 に示す。

第 2 部（投与 28 週時まで）の血液学的検査で認められた変動は，臨床的に意義がないと考えられた。

表 2.7.4-71. 血液学的検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS2）

項目	投与群[a]	N	ベースラインで高値又は正常値から最終測定値で低値へ変動	ベースラインで低値又は正常値から最終測定値で高値へ変動
			n (%)	
ヘモグロビン	フルボキサミン群	18	2 (11.1)	0
	プラセボ群	15	1 (6.7)	0
ヘマトクリット	フルボキサミン群	18	2 (11.1)	0
	プラセボ群	15	1 (6.7)	0
赤血球数	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
白血球数	フルボキサミン群	18	0	1 (5.6)
	プラセボ群	15	0	2 (13.3)
好中球 (分葉核球)	フルボキサミン群	18	0	1 (5.6)
	プラセボ群	15	0	1 (6.7)
好中球 (桿状核球)	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
リンパ球	フルボキサミン群	18	0	1 (5.6)
	プラセボ群	15	1 (6.7)	0
単球	フルボキサミン群	18	1 (5.6)	0
	プラセボ群	15	0	0
好塩基球	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
好酸球	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	1 (6.7)
血小板数	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0

ベースライン：第 2 部の Visit 1，低値：基準範囲下限未満，正常値：基準範囲内，高値：基準範囲上限超
a. 第 1 部の投与群。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部 28 週間中間解析）Table 14.3 4.4 2 2 S

P-F の被験者 15 名中 3 名（20.0%）では，好酸球で事前に規定した異常値（≥ 10%）が認められた。これ以外の血液学的検査では，事前に規定した異常値を示した被験者はいなかった（M13-970 試験 CSR［第 2 部 28 週間中間解析］Table 14.3__4.3_2_S）。

最終解析

M13-970 試験の第 2 部の血液学的検査でのベースラインからの平均変化量を表 2.7.4-72 に示す。

M13-970 試験の第 2 部の血液学的検査では，第 2 部のベースラインからの平均変化量で臨床的に意義のある変動は認められなかった。

表 2.7.4-72. 血液学的検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2）

項目	投与群[a]	N	平均値 ± SD 最終測定時	平均値 ± SD ベースラインからの変化量	95% CI
ヘモグロビン (g/dL)	フルボキサミン群	18	13.43 ± 1.194	−0.21 ± 0.742	(−0.57, 0.16)
	プラセボ群	15	13.31 ± 1.739	−0.63 ± 0.964	(−1.16, −0.09)
ヘマトクリット (%)	フルボキサミン群	18	40.28 ± 3.396	−0.01 ± 1.820	(−0.92, 0.89)
	プラセボ群	15	39.82 ± 4.703	−1.25 ± 2.814	(−2.81, 0.31)
赤血球数 ($\times 10^4/\mu L$)	フルボキサミン群	18	461.8 ± 35.17	−2.8 ± 23.08	(−14.3, 8.7)
	プラセボ群	15	460.6 ± 48.71	−13.2 ± 29.03	(−29.3, 2.9)
白血球数 (/μL)	フルボキサミン群	18	5977.8 ± 1539.88	−711.1 ± 1352.51	(−1383.7, −38.5)
	プラセボ群	15	7680.0 ± 2044.92	160.0 ± 2906.84	(−1449.8, 1769.8)
好中球 (/μL)	フルボキサミン群	18	3283.92 ± 1409.268	−489.06 ± 1104.119	(−1038.12, 60.01)
	プラセボ群	15	4460.03 ± 2028.145	259.47 ± 2595.646	(−1177.95, 1696.89)
好中球 (分葉核球) (%)	フルボキサミン群	18	50.97 ± 10.239	−2.25 ± 7.745	(−6.10, 1.60)
	プラセボ群	15	54.43 ± 10.495	1.07 ± 10.000	(−4.47, 6.60)
好中球 (桿状核球) (%)	フルボキサミン群	18	2.22 ± 0.647	0.36 ± 0.589	(0.07, 0.65)
	プラセボ群	15	2.10 ± 0.387	0.10 ± 0.541	(−0.20, 0.40)
リンパ球 (%)	フルボキサミン群	18	38.11 ± 9.778	2.36 ± 7.742	(−1.49, 6.21)
	プラセボ群	15	33.10 ± 8.808	−1.43 ± 9.120	(−6.48, 3.62)
単球 (%)	フルボキサミン群	18	5.72 ± 1.497	0.53 ± 1.500	(−0.22, 1.27)
	プラセボ群	15	6.20 ± 2.234	0.43 ± 2.235	(−0.80, 1.67)
好塩基球 (%)	フルボキサミン群	18	0.14 ± 0.335	−0.33 ± 0.594	(−0.63, −0.04)
	プラセボ群	15	0.20 ± 0.368	−0.10 ± 0.687	(−0.48, 0.28)
好酸球 (%)	フルボキサミン群	18	2.83 ± 1.414	−0.67 ± 1.879	(−1.60, 0.27)
	プラセボ群	15	3.97 ± 3.085	−0.07 ± 3.311	(−1.90, 1.77)
血小板数 ($\times 10^4/\mu L$)	フルボキサミン群	18	28.29 ± 7.090	1.22 ± 4.969	(−1.25, 3.69)
	プラセボ群	15	27.59 ± 5.559	−1.89 ± 3.337	(−3.73, −0.04)

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差
ベースライン：第 2 部の Visit 1
a. 第 1 部の投与群。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部最終解析）Table 14.3 4.1.1 2 2 S

M13-970 試験の第 2 部の血液学的検査で，ベースラインで高値又は正常値（基準範囲内）であったが最終測定値で低値へ変動した被験者数又はベースラインで低値又は正常値であったが最終測定値で高値へ変動した被験者数を表 2.7.4-73 に示す。

第 2 部の血液学的検査で認められた変動は，臨床的に意義がないと考えられた。

表 2.7.4-73. 血液学的検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2）

項目	投与群[a]	N	ベースラインで高値又は正常値から最終測定値で低値へ変動 n (%)	ベースラインで低値又は正常値から最終測定値で高値へ変動 n (%)
ヘモグロビン	フルボキサミン群	18	1 (5.6)	0
	プラセボ群	15	2 (13.3)	0
ヘマトクリット	フルボキサミン群	18	1 (5.6)	0
	プラセボ群	15	2 (13.3)	0
赤血球数	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	2 (13.3)	0
白血球数	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	3 (20.0)
好中球 (分葉核球)	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	1 (6.7)
好中球 (桿状核球)	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
リンパ球	フルボキサミン群	18	0	1 (5.6)
	プラセボ群	15	1 (6.7)	0
単球	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
好塩基球	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
好酸球	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	1 (6.7)
血小板数	フルボキサミン群	18	0	2 (11.1)
	プラセボ群	15	0	0

ベースライン：第 2 部の Visit 1，低値：基準範囲下限未満，正常値：基準範囲内，高値：基準範囲上限超
a. 第 1 部の投与群。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部最終解析）Table 14.3__4.4_2_2_S

28 週間中間解析の後，好酸球で事前に規定した異常値（≥ 10%）が P-F の被験者 1 名に認められ，第 2 部全体では P-F の被験者 15 名中 4 名（26.7%）に認められた。これ以外の血液学的検

査では，事前に規定した異常値を示した被験者はいなかった（M13-970 試験 CSR［第 2 部最終解析］Table 14.3　4.3 2 S）。

血液生化学的検査

28 週間中間解析

M13-970 試験の第 2 部投与 28 週時までの血液生化学的検査でのベースラインからの平均変化量を表 2.7.4-74 に示す。

M13-970 試験の第 2 部（投与 28 週時まで）の血液生化学的検査では，第 2 部のベースラインからの平均変化量で臨床的に意義のある変動は認められなかった。

表 2.7.4-74. 血液生化学的検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS2）

項目	投与群[a]	N	平均値 ± SD		95% CI
			投与 28 週時	ベースラインからの変化量	
ALT (U/L)	フルボキサミン群	14	12.4 ± 3.37	-3.4 ± 8.87	(-8.6, 1.7)
	プラセボ群	12	14.9 ± 6.19	1.6 ± 2.71	(-0.1, 3.3)
AST (U/L)	フルボキサミン群	14	19.3 ± 3.41	-1.7 ± 4.71	(-4.4, 1.0)
	プラセボ群	12	22.6 ± 4.21	0.9 ± 2.23	(-0.5, 2.3)
Al-P (U/L)	フルボキサミン群	14	450.1 ± 257.53	-70.0 ± 122.07	(-140.5, 0.5)
	プラセボ群	12	531.6 ± 324.35	-113.6 ± 111.23	(-184.3, -42.9)
総ビリルビン (mg/dL)	フルボキサミン群	14	0.58 ± 0.283	-0.05 ± 0.195	(-0.16, 0.06)
	プラセボ群	12	0.60 ± 0.259	0.02 ± 0.164	(-0.09, 0.12)
総たん白 (g/dL)	フルボキサミン群	14	7.28 ± 0.338	0.13 ± 0.233	(-0.01, 0.26)
	プラセボ群	12	7.22 ± 0.402	-0.14 ± 0.355	(-0.37, 0.08)
アルブミン (g/dL)	フルボキサミン群	14	4.67 ± 0.230	0.04 ± 0.210	(-0.09, 0.16)
	プラセボ群	12	4.63 ± 0.242	-0.08 ± 0.245	(-0.23, 0.08)
LDH (U/L)	フルボキサミン群	14	160.6 ± 36.72	-6.3 ± 14.67	(-14.8, 2.2)
	プラセボ群	12	181.1 ± 37.05	-7.8 ± 19.07	(-19.9, 4.4)
血糖 (mg/dL)	フルボキサミン群	14	94.1 ± 13.14	2.4 ± 17.52	(-7.7, 12.5)
	プラセボ群	12	96.4 ± 14.09	1.4 ± 14.01	(-7.5, 10.3)
尿酸 (mg/dL)	フルボキサミン群	14	5.23 ± 1.242	0.31 ± 0.789	(-0.14, 0.77)
	プラセボ群	12	4.23 ± 1.106	-0.36 ± 1.254	(-1.15, 0.44)
BUN (mg/dL)	フルボキサミン群	14	11.6 ± 2.71	0.6 ± 2.59	(-0.9, 2.1)
	プラセボ群	12	13.5 ± 3.18	0.8 ± 2.38	(-0.8, 2.3)
クレアチニン (mg/dL)	フルボキサミン群	14	0.606 ± 0.1378	0.033 ± 0.0581	(-0.001, 0.066)
	プラセボ群	12	0.565 ± 0.1141	-0.018 ± 0.0537	(-0.052, 0.016)
Na (mEq/L)	フルボキサミン群	14	140.3 ± 1.68	-0.9 ± 1.54	(-1.8, 0.0)
	プラセボ群	12	141.2 ± 1.03	-0.4 ± 1.78	(-1.5, 0.7)
K (mEq/L)	フルボキサミン群	14	4.07 ± 0.168	0.01 ± 0.223	(-0.12, 0.14)
	プラセボ群	12	3.95 ± 0.275	-0.15 ± 0.294	(-0.34, 0.04)
Ca (mg/dL)	フルボキサミン群	14	9.46 ± 0.250	0.03 ± 0.307	(-0.15, 0.21)
	プラセボ群	12	9.38 ± 0.316	-0.13 ± 0.382	(-0.37, 0.12)
無機 P (mg/dL)	フルボキサミン群	14	4.18 ± 0.660	-0.30 ± 0.580	(-0.64, 0.04)
	プラセボ群	12	4.22 ± 0.371	-0.13 ± 0.485	(-0.43, 0.18)

項目	投与群[a]	N	平均値 ± SD 投与 28 週時	ベースラインからの変化量	95% CI
Cl (mEq/L)	フルボキサミン群	14	102.2 ± 1.85	-0.8 ± 1.63	(-1.7, 0.2)
	プラセボ群	12	102.8 ± 1.03	-0.7 ± 1.37	(-1.5, 0.2)
CPK (U/L)	フルボキサミン群	14	122.8 ± 59.98	-20.8 ± 120.29	(-90.2, 48.7)
	プラセボ群	12	107.3 ± 50.92	-3.8 ± 56.25	(-39.6, 31.9)
γ-GTP (U/L)	フルボキサミン群	14	12.6 ± 2.76	-0.3 ± 3.24	(-2.2, 1.6)
	プラセボ群	12	12.5 ± 4.87	-0.2 ± 2.66	(-1.9, 1.5)
HCG (mIU/mL)[b]	フルボキサミン群	7	0.00 ± 0.000	0.00 ± 0.000	(- : -)
	プラセボ群	5	0.00 ± 0.000	0.00 ± 0.000	(- : -)
総コレステロール (mg/dL)	フルボキサミン群	14	158.1 ± 21.00	-3.6 ± 16.07	(-12.9, 5.6)
	プラセボ群	12	173.7 ± 26.12	-4.6 ± 14.43	(-13.7, 4.6)
中性脂肪 (mg/dL)	フルボキサミン群	14	89.1 ± 47.88	-25.2 ± 59.88	(-59.8, 9.4)
	プラセボ群	12	107.0 ± 106.26	-31.5 ± 137.84	(-119.1, 56.1)

Al-P = アルカリホスファターゼ，ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BUN = 血中尿素窒素，CI = 信頼区間，CPK = クレアチンホスホキナーゼ，γ-GTP = γ-グルタミルトランスペプチダーゼ，HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン，LDH = 乳酸脱水素酵素，SD = 標準偏差
ベースライン：第 2 部の Visit 1

a. 第 1 部の投与群。

b. 女性被験者のみ。

相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部 28 週間中間解析）Table 14.3　4.1.1_2_2_S

M13-970 試験の第 2 部投与 28 週時までの血液生化学的検査で，ベースラインで高値又は正常値（基準範囲内）であったが最終測定値で低値へ変動した被験者数又はベースラインで低値又は正常値であったが最終測定値で高値へ変動した被験者数を表 2.7.4-75 に示す。

第 2 部（投与 28 週時まで）の血液生化学的検査で認められた変動は，臨床的に意義がないと考えられた。また，血液生化学的検査で，事前に規定した異常値を示した被験者はいなかった。

表 2.7.4-75. 血液生化学的検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS2）

項目	投与群[a]	N	ベースラインで高値又は正常値から最終測定値で低値へ変動	ベースラインで低値又は正常値から最終測定値で高値へ変動
			n (%)	
ALT	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
AST	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
Al-P	フルボキサミン群	18	1 (5.6)	1 (5.6)
	プラセボ群	15	0	0
総ビリルビン	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
総たん白	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	1 (6.7)	0
アルブミン	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
LDH	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
血糖	フルボキサミン群	18	0	2 (11.1)
	プラセボ群	15	0	3 (20.0)
尿酸	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	1 (6.7)	0
BUN	フルボキサミン群	18	1 (5.6)	0
	プラセボ群	15	0	0
クレアチニン	フルボキサミン群	18	2 (11.1)	0
	プラセボ群	15	0	0
Na	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
K	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	1 (6.7)	0
Ca	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
無機 P	フルボキサミン群	18	0	1 (5.6)
	プラセボ群	15	0	2 (13.3)

項目	投与群[a]	N	ベースラインで高値又は正常値から最終測定値で低値へ変動	ベースラインで低値又は正常値から最終測定値で高値へ変動
			n (%)	
Cl	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
CPK	フルボキサミン群	18	1 (5.6)	2 (11.1)
	プラセボ群	15	0	0
γ-GTP	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
HCG[b]	フルボキサミン群	9	0	0
	プラセボ群	6	0	0
総コレステロール	フルボキサミン群	18	1 (5.6)	0
	プラセボ群	15	0	1 (6.7)
中性脂肪	フルボキサミン群	18	1 (5.6)	0
	プラセボ群	15	1 (6.7)	1 (6.7)

Al-P = アルカリホスファターゼ，ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BUN = 血中尿素窒素，CPK = クレアチンホスホキナーゼ，γ-GTP = γ-グルタミルトランスペプチダーゼ，HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン，LDH = 乳酸脱水素酵素
ベースライン：第 2 部の Visit 1，低値：基準範囲下限未満，正常値：基準範囲内，高値：基準範囲上限超
a. 第 1 部の投与群。
b. 女性被験者のみ。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部 28 週間中間解析）Table 14.3 4.4 2 2 S

最終解析

M13-970 試験の第 2 部の血液生化学的検査でのベースラインからの平均変化量を表 2.7.4-76 に示す。

M13-970 試験の第 2 部の血液生化学的検査では，第 2 部のベースラインからの平均変化量で臨床的に意義のある変動は認められなかった。

表 2.7.4-76. 血液生化学的検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2）

項目	投与群[a]	N	平均値 ± SD 最終測定時	ベースラインからの変化量	95% CI
ALT (U/L)	フルボキサミン群	18	17.5 ± 9.00	−0.7 ± 12.36	(−6.9, 5.4)
	プラセボ群	15	17.6 ± 12.73	1.5 ± 8.11	(−3.0, 6.0)
AST (U/L)	フルボキサミン群	18	22.0 ± 5.19	−0.4 ± 6.08	(−3.5, 2.6)
	プラセボ群	15	23.1 ± 6.24	0.5 ± 3.40	(−1.4, 2.3)
Al-P (U/L)	フルボキサミン群	18	426.8 ± 250.66	−119.3 ± 183.87	(−210.7, −27.8)
	プラセボ群	15	503.4 ± 293.66	−114.9 ± 140.39	(−192.6, −37.1)
総ビリルビン (mg/dL)	フルボキサミン群	18	0.49 ± 0.176	−0.08 ± 0.251	(−0.20, 0.05)
	プラセボ群	15	0.59 ± 0.285	0.01 ± 0.122	(−0.06, 0.07)
総たん白 (g/dL)	フルボキサミン群	18	7.16 ± 0.527	0.12 ± 0.485	(−0.12, 0.36)
	プラセボ群	15	7.16 ± 0.432	−0.16 ± 0.358	(−0.36, 0.04)
アルブミン (g/dL)	フルボキサミン群	18	4.62 ± 0.285	0.03 ± 0.333	(−0.13, 0.20)
	プラセボ群	15	4.63 ± 0.302	−0.02 ± 0.211	(−0.14, 0.10)
LDH (U/L)	フルボキサミン群	18	166.8 ± 38.21	−5.4 ± 24.86	(−17.8, 7.0)
	プラセボ群	15	191.5 ± 37.29	5.3 ± 25.64	(−8.9, 19.5)
血糖 (mg/dL)	フルボキサミン群	18	94.4 ± 15.76	3.2 ± 11.88	(−2.7, 9.1)
	プラセボ群	15	97.2 ± 10.20	1.1 ± 11.84	(−5.5, 7.6)
尿酸 (mg/dL)	フルボキサミン群	18	4.96 ± 1.249	0.06 ± 0.822	(−0.35, 0.46)
	プラセボ群	15	4.69 ± 1.388	−0.07 ± 0.997	(−0.63, 0.48)
BUN (mg/dL)	フルボキサミン群	18	11.3 ± 3.27	0.4 ± 2.93	(−1.1, 1.8)
	プラセボ群	15	13.3 ± 2.96	0.7 ± 3.03	(−0.9, 2.4)
クレアチニン (mg/dL)	フルボキサミン群	18	0.592 ± 0.1519	0.029 ± 0.0772	(−0.009, 0.068)
	プラセボ群	15	0.620 ± 0.1366	0.040 ± 0.0975	(−0.014, 0.094)
Na (mEq/L)	フルボキサミン群	18	140.7 ± 1.71	−0.5 ± 2.07	(−1.5, 0.5)
	プラセボ群	15	140.1 ± 1.81	−1.3 ± 1.54	(−2.2, −0.5)
K (mEq/L)	フルボキサミン群	18	4.00 ± 0.283	−0.07 ± 0.261	(−0.20, 0.06)
	プラセボ群	15	3.99 ± 0.198	−0.12 ± 0.246	(−0.26, 0.02)
Ca (mg/dL)	フルボキサミン群	18	9.39 ± 0.336	−0.05 ± 0.305	(−0.20, 0.10)
	プラセボ群	15	9.35 ± 0.338	−0.17 ± 0.274	(−0.32, −0.01)
無機 P (mg/dL)	フルボキサミン群	18	4.18 ± 0.626	−0.36 ± 0.489	(−0.60, −0.11)
	プラセボ群	15	4.09 ± 0.566	−0.17 ± 0.606	(−0.51, 0.16)

項目	投与群[a]	N	平均値 ± SD 最終測定時	ベースラインからの変化量	95% CI
Cl (mEq/L)	フルボキサミン群	18	102.3 ± 1.94	−0.6 ± 2.12	(−1.7, 0.4)
	プラセボ群	15	102.2 ± 1.70	−1.3 ± 2.15	(−2.5, −0.1)
CPK (U/L)	フルボキサミン群	18	122.4 ± 86.16	−13.4 ± 121.11	(−73.6, 46.8)
	プラセボ群	15	132.6 ± 61.91	23.7 ± 72.71	(−16.6, 63.9)
γ-GTP (U/L)	フルボキサミン群	18	13.1 ± 4.21	−0.9 ± 5.75	(−3.8, 1.9)
	プラセボ群	15	13.7 ± 7.99	−0.5 ± 4.75	(−3.2, 2.1)
HCG (mIU/mL)[b]	フルボキサミン群	10	0.00 ± 0.000	0.00 ± 0.000	(- -)
	プラセボ群	6	0.00 ± 0.000	0.00 ± 0.000	(- -)
総コレステロール (mg/dL)	フルボキサミン群	18	154.8 ± 21.07	−4.3 ± 17.81	(−13.2, 4.5)
	プラセボ群	15	171.5 ± 31.93	−0.9 ± 25.85	(−15.2, 13.4)
中性脂肪 (mg/dL)	フルボキサミン群	18	105.8 ± 96.80	−31.8 ± 120.12	(−91.5, 28.0)
	プラセボ群	15	96.0 ± 67.48	−32.1 ± 110.91	(−93.6, 29.3)

Al-P = アルカリホスファターゼ，ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BUN = 血中尿素窒素，CI = 信頼区間，CPK = クレアチンホスホキナーゼ，γ-GTP =γ-グルタミルトランスペプチダーゼ，HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン，LDH = 乳酸脱水素酵素，SD = 標準偏差
ベースライン：第 2 部の Visit 1

a. 第 1 部の投与群。

b. 女性被験者のみ。

相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部最終解析）Table 14.3 4.1.1 2 2 S

M13-970 試験の第 2 部の血液生化学的検査で，ベースラインで高値又は正常値（基準範囲内）であったが最終測定値で低値へ変動した被験者数又はベースラインで低値又は正常値であったが最終測定値で高値へ変動した被験者数を表 2.7.4-77 に示す。

第 2 部の血液生化学的検査で認められた変動は，臨床的に意義がないと考えられた。また，血液生化学的検査で，事前に規定した異常値を示した被験者はいなかった。

表 2.7.4-77. 血液生化学的検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2）

			ベースラインで高値又は正常値から最終測定値で低値へ変動	ベースラインで低値又は正常値から最終測定値で高値へ変動
項目	投与群[a]	N	n (%)	
ALT	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
AST	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
Al-P	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
総ビリルビン	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	1 (6.7)
総たん白	フルボキサミン群	18	1 (5.6)	0
	プラセボ群	15	1 (6.7)	0
アルブミン	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	1 (6.7)
LDH	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	2 (13.3)
血糖	フルボキサミン群	18	0	1 (5.6)
	プラセボ群	15	0	2 (13.3)
尿酸	フルボキサミン群	18	0	1 (5.6)
	プラセボ群	15	1 (6.7)	0
BUN	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	1 (6.7)	0
クレアチニン	フルボキサミン群	18	3 (16.7)	0
	プラセボ群	15	0	0
Na	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
K	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
Ca	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
無機 P	フルボキサミン群	18	0	1 (5.6)
	プラセボ群	15	0	2 (13.3)

項目	投与群[a]	N	ベースラインで高値又は正常値から最終測定値で低値へ変動	ベースラインで低値又は正常値から最終測定値で高値へ変動
			n (%)	
Cl	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
CPK	フルボキサミン群	18	1 (5.6)	3 (16.7)
	プラセボ群	15	0	1 (6.7)
γ-GTP	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	15	0	0
HCG[b]	フルボキサミン群	9	0	0
	プラセボ群	6	0	0
総コレステロール	フルボキサミン群	18	1 (5.6)	0
	プラセボ群	15	0	1 (6.7)
中性脂肪	フルボキサミン群	18	1 (5.6)	0
	プラセボ群	15	0	1 (6.7)

Al-P = アルカリホスファターゼ，ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BUN = 血中尿素窒素，CPK = クレアチンホスホキナーゼ，γ-GTP =γ-グルタミルトランスペプチダーゼ，HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン，LDH = 乳酸脱水素酵素
ベースライン：第 2 部の Visit 1，低値：基準範囲下限未満，正常値：基準範囲内，高値：基準範囲上限超
a. 第 1 部の投与群。
b. 女性被験者のみ。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部最終解析）Table 14.3　4.4_2_2_S

尿検査

28 週間中間解析

M13-970 試験の第 2 部投与 28 週時までの尿検査でのベースラインからの平均変化量を表 2.7.4-78 に示す。

M13-970 試験の第 2 部（投与 28 週時まで）の尿検査では，第 2 部のベースラインからの平均変化量で臨床的に意義のある変動は認められなかった。また，尿検査の定性項目であるケトン体，たん白，潜血，糖及びウロビリノーゲンでも，第 2 部のベースラインから臨床的に意義のある変動は認められなかった。

表 2.7.4-78. 尿検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS2）

項目	投与群[a]	N	平均値 ± SD		
			投与 28 週時	ベースラインからの変化量	95% CI
尿比重	フルボキサミン群	13	1.0245 ± 0.00524	0.0017 ± 0.00810	(-0.0032, 0.0066)
	プラセボ群	11	1.0219 ± 0.00861	-0.0028 ± 0.00875	(-0.0087, 0.0031)
pH	フルボキサミン群	13	6.46 ± 0.558	0.12 ± 0.768	(-0.35, 0.58)
	プラセボ群	11	6.71 ± 0.656	0.09 ± 1.281	(-0.77, 0.95)

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差
ベースライン：第 2 部の Visit 1
a. 第 1 部の投与群。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部 28 週間中間解析）Table 14.3 4.1.1_2_2_S

M13-970 試験の第 2 部投与 28 週時までの尿検査で，ベースラインで高値又は正常値（基準範囲内）であったが最終測定値で低値へ変動した被験者数又はベースラインで低値又は正常値であったが最終測定値で高値へ変動した被験者数を表 2.7.4-79 に示す。

第 2 部（投与 28 週時まで）の尿検査値で認められた変動は，臨床的に意義がないと考えられた。

表 2.7.4-79. 尿検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 2 部［投与 28 週時まで］，SAS2）

項目	投与群[a]	N	ベースラインで高値又は正常値から最終測定値で低値へ変動	ベースラインで低値又は正常値から最終測定値で高値へ変動
			n (%)	
尿比重	フルボキサミン群	18	0	1 (5.6)
	プラセボ群	14	0	2 (14.3)
pH	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	14	0	0

ベースライン：第 2 部の Visit 1，低値：基準範囲下限未満，正常値：基準範囲内，高値：基準範囲上限超
a. 第 1 部の投与群。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部 28 週間中間解析）Table 14.3 4.4_2_2_S

最終解析

M13-970 試験の第 2 部の尿検査でのベースラインからの平均変化量を表 2.7.4-80 に示す。

M13-970 試験の第 2 部の尿検査では，第 2 部のベースラインからの平均変化量で臨床的に意義のある変動は認められなかった。また，尿検査の定性項目であるケトン体，たん白，潜血，糖及びウロビリノーゲンでも，第 2 部のベースラインから臨床的に意義のある変動は認められなかった。

表 2.7.4-80.　尿検査のベースラインからの平均変化量（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2）

			平均値 ± SD		
項目	投与群[a]	N	最終測定時	ベースラインからの変化量	95% CI
尿比重	フルボキサミン群	18	1.0208 ± 0.00861	−0.0022 ± 0.00873	(−0.0065, 0.0022)
	プラセボ群	15	1.0193 ± 0.00906	−0.0039 ± 0.00873	(−0.0090, 0.0011)
pH	フルボキサミン群	18	6.25 ± 0.522	−0.08 ± 0.943	(−0.55, 0.39)
	プラセボ群	15	6.50 ± 0.655	−0.04 ± 0.909	(−0.56, 0.49)

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差
ベースライン：第 2 部の Visit 1
a.　第 1 部の投与群。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部最終解析）Table 14.3　4.1.1_2_2_S

M13-970 試験の第 2 部の尿検査で，ベースラインで高値又は正常値（基準範囲内）であったが最終測定値で低値へ変動した被験者数又はベースラインで低値又は正常値であったが最終測定値で高値へ変動した被験者数を表 2.7.4-81 に示す。

第 2 部の尿検査値で認められた変動は，臨床的に意義がないと考えられた。

表 2.7.4-81.　尿検査でベースラインから最終測定値までに変動が認められた被験者数（M13-970 試験，第 2 部［最終解析］，SAS2）

			ベースラインで高値又は正常値から最終測定値で低値へ変動	ベースラインで低値又は正常値から最終測定値で高値へ変動
項目	投与群[a]	N	n (%)	
尿比重	フルボキサミン群	18	0	1 (5.6)
	プラセボ群	14	0	0
pH	フルボキサミン群	18	0	0
	プラセボ群	14	0	0

ベースライン：第 2 部の Visit 1，低値：基準範囲下限未満，正常値：基準範囲内，高値：基準範囲上限超
a.　第 1 部の投与群。
相互参照：M13-970 試験 CSR（第 2 部最終解析）Table 14.3　4.4_2_2_S

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

RH.114.02.01 (E) 試験では，事前に規定した異常値の基準（表 2.7.4-95）に基づき，臨床検査の異常値を検討した。RH.114.02.01 (E) 試験の事前に規定した臨床検査異常値の発現率を表 2.7.4-82 に示す。

RH.114.02.01 (E) 試験では，フルボキサミン投与期間中（1～3 年間）に事前に規定した異常値が合計 69 名に認められた。事前に規定した異常値の多く（合計：44 名，児童：10 名，青少年：34 名）は，尿の一般顕微鏡検査（項目は特定されていない）であった。しかし，事前に規定した異常値により本試験を中止した被験者はいなかった。

血液生化学的検査では，継続期で事前に規定した異常値（単発性）が 3 名に認められた。

- 被験者番号 65262（青少年）では，ベースラインの Cl が 104 mEq/L であったが，投与 54 日後に 90 mEq/L に低下した。
- 被験者番号 65254（児童）は，ベースラインの AST が 24 U/L であったが，投与 48 日後に 176 U/L に上昇した。
- 被験者番号 65132（児童）は，ベースラインの総ビリルビンが 1.2 mg/dL であったが，投与 50 日後に 2.1 mg/dL に上昇した。

血液学的検査では，ヘマトクリットの減少が男性被験者 12 名（児童：6 名，青少年：6 名）に認められた。以下の児童被験者 1 名及び青少年被験者 2 名を除き，ベースライン後の値が 35%未満であった被験者は認められなかった。

- 被験者番号 65251（児童）は，ベースラインのヘマトクリットが 39%であったが，投与 115 日後に 34%に減少し，投与 183 日後は 35%，投与 269 日後は 36%であった。
- 被験者番号 65818（青少年）は，ベースラインのヘマトクリットが 40%であったが，投与 147 日後に 34%に減少した。
- 被験者番号 65851（青少年）は，ベースラインのヘマトクリットが 40%であったが，投与 56 日後に 36%，投与 65 日後に 33%，投与 168 日後に 36%に減少した。

好酸球数の増加が児童被験者 3 名及び青少年被験者 3 名に認められた。このうち，児童被験者 2 名及び青少年被験者 1 名では単発性であった。

- 被験者番号 65132（児童）は，ベースラインの好酸球が 5.1%であったが，投与 281 日後に 12.7%に増加した。
- 被験者番号 65816（児童）は，ベースラインの好酸球が 1.4%であったが，投与 463 日後に 12.3%に増加した。
- 被験者番号 66198（児童）は，ベースラインの好酸球が 2.2%であったが，投与 56 日後に 10.2%，投与 168 日後に 11.5%に増加した。

- 被験者番号 65133（青少年）は，ベースラインの好酸球が 9.4%であったが，投与 348 日後に 10.1%に増加した。
- 被験者番号 65151（青少年）は，ベースラインの好酸球が 6.9%であったが，投与 168 日後に 11.2%に増加し，投与 540 日後は 11.3%であった。
- 被験者番号 65249（青少年）は，ベースラインの好酸球が 11.4%と高かったが，投与 280 日後に 20.4%に増加した。しかし，投与 336 日後に 16.8%，投与 428 日後に 10.6%に減少した。

尿たん白（試験紙）の増加が児童被験者 1 名及び青少年被験者 3 名に認められた。このうち，青少年被験者 2 名では反復性であった。

- 被験者番号 65822（児童）は，ベースラインの尿たん白が 2.0 であったが，投与 56 後及び投与 399 日後に 4.0 に増加した。
- 被験者番号 65817（青少年）は，ベースラインの尿たん白が 1.0 であったが，投与 167 日後に 3.0 に増加した。
- 被験者番号 65228（青少年）は，ベースラインの尿たん白が 1.0 であったが，投与 83 日後及び投与 183 日後は 4.0 に増加し，投与 627 日後は 3.0 に減少した。
- 被験者番号 65855（青少年）は，ベースラインの尿たん白が 1.0 であったが，投与 153 日後，投与 163 日後及び投与 171 日後に 3.0 に増加した。

表 2.7.4-82. **事前に規定した臨床検査異常値の発現率（RH.114.02.01 (E) 試験，継続期及び人道支援期，安全性解析対象集団）**

		児童 8～11 歳 N = 33	青少年 12～17 歳 N = 66
臨床検査	異常値が認められた項目	n (%)	
血液生化学的検査	Cl	--	1 (1.52)
	AST	1 (3.03)	--
	総ビリルビン	1 (3.03)	--
血液学的検査	ヘマトクリット	6 (18.18)	6 (9.09)
	好酸球	3 (9.09)	3 (4.55)
尿検査	尿たん白	1 (3.03)	3 (4.55)
	尿：一般顕微鏡検査	10 (30.30)	34 (51.52)

AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
相互参照：RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 40

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 国内プラセボ比較試験：M13-970 試験

M13-970 試験の第 1 部のバイタルサインでは，ベースラインからの平均変化量で臨床的に意義のある変動は認められなかった。

M13-970 試験では，事前に規定した異常値の基準（表 2.7.4-90）に基づき，バイタルサインの異常値を検討した。第 1 部の個々の被験者の変化では，拡張期血圧で事前に規定した異常値が 2 名に認められた（1 回の評価時点のみ）。フルボキサミン群の被験者番号 003301（女性，1[redacted] 歳）は，拡張期血圧がベースラインでは 60 mmHg であったが，投与 10 週時では 44 mmHg に低下した。また，プラセボ群の被験者番号 001001（男性，1[redacted] 歳）は，拡張期血圧がベースラインでは 63 mmHg であったが，投与 10 週時では 46 mmHg に低下した。しかし，いずれも臨床的に意義のある徴候又は症状を伴うものではなかった。

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

S114.3.118 試験では，バイタルサインの経時的変化又は投与群間で臨床的に意義のある変動は認められなかった。

S114.3.118 試験では，事前に規定した異常値の基準（表 2.7.4-92）に基づき，バイタルサインの異常値を検討した。S114.3.118 試験の事前に規定したバイタルサイン異常値の発現率を表 2.7.4-83 に示す。

フルボキサミン群では，収縮期血圧（2 名，22.2%）及び拡張期血圧（3 名，33.3%）で事前に規定した異常値が認められた。プラセボ群では，体重（1 名，9.1%）で事前に規定した異常値が認められた。

治験責任医師により臨床的に意義があると判断された異常変動は認められなかった。バイタルサインの事前に規定した異常値のうち，有害事象として報告されたものはなかった。

表 2.7.4-83.　事前に規定したバイタルサイン異常値の発現率（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 (%)	
体重		
ベースラインから 7%以上増加	0 (0.0)	1 (9.1)
収縮期血圧		
90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上低下	2 (22.2)	0 (0.0)
拡張期血圧		
50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上低下	3 (33.3)	0 (0.0)

注：パーセントは，ベースライン後の来院時（Visit 2 の治験薬初回投与から治験薬最終投与まで［Gap value = 1 日］）に事前に規定した異常値が認められた被験者数とベースライン後の測定値がある総被験者数の比
相互参照：S114.3.118 試験 CSR Section 10 Table 52

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

RH.114.02.01 試験では，事前に規定した異常値の基準（表 2.7.4-94）に基づき，バイタルサインの異常値を検討した。RH.114.02.01 試験の事前に規定したバイタルサイン異常値の発現率を表 2.7.4-84 に示す。

RH.114.02.01 試験では，事前に規定した異常値がフルボキサミン群で 57 名中 14 名（25%），プラセボ群で 63 名中 18 名（29%）に認められた。バイタルサイン異常の多くが体重増加（14 名），収縮期血圧低下（10 名）及び拡張期血圧低下（6 名）であった。フルボキサミン群の収縮期血圧低下（6 名，プラセボ群では 4 名）及び体重減少（3 名，プラセボ群では 0 名）を除き，バイタルサイン異常の多くはプラセボ群で認められた。

表 2.7.4-84. 事前に規定したバイタルサイン異常値の発現率（RH.114.02.01 試験，ITT 安全性解析対象集団）

	フルボキサミン群 N = 57	プラセボ群 N = 63
	n (%)	
体重減少	3 (5.26)	0
体重増加	5 (8.77)	9 (14.29)
脈拍数減少	1 (1.75)	1 (1.59)
脈拍数増加	0	1 (1.59)
収縮期血圧低下	6 (10.53)	4 (6.35)
拡張期血圧低下	0	6 (9.52)
体温	0	1 (1.59)

相互参照：RH.114.02.01 試験 CSR Appendix 2.32

2.7.4.4.4 国内プラセボ比較試験：S114.3.117 試験（うつ病，参考資料）

S114.3.117 試験では，バイタルサインの変動は認められたが，いずれの項目でも経時的変化又は投与群間で一定の傾向は認められなかった。

S114.3.117 試験では，事前に規定した異常値の基準（表 2.7.4-92）に基づき，バイタルサインの異常値を検討した。S114.3.117 試験の事前に規定したバイタルサイン異常値の発現率を表 2.7.4-85 に示す。

表 2.7.4-85. 事前に規定したバイタルサイン異常値の発現率（S114.3.117 試験，安全性解析対象集団）

	フルボキサミン群 N = 44	プラセボ群 N = 45
	n (%)	
体重		
ベースラインから 7%以上減少	1 (2.3)	0 (0.0)
ベースラインから 7%以上増加	2 (4.5)	6 (13.3)
収縮期血圧		
90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上低下	2 (4.5)	3 (6.7)
拡張期血圧		
50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上低下	8 (18.2)	3 (6.7)
脈拍数		
120 bpm 以上かつベースラインから 15 bpm 以上増加	1 (2.3)	0 (0.0)

注：パーセントは，ベースライン後の来院時に事前に規定した異常値が認められた被験者数とベースライン後の測定値がある総被験者数の比

相互参照：S114.3.117 試験 CSR Section 10 Table 67

S114.3.117 試験では，両群の多くの被験者で事前に規定した異常値は認められなかった。体重増加で事前に規定した異常値が認められた被験者は，フルボキサミン群（2 名，4.5%）と比べてプラセボ群（6 名，13.3%）の方が多かった。拡張期血圧で，事前に規定した低値及びベースラインからの減少が認められた被験者は，プラセボ群（3 名，6.7%）と比べてフルボキサミン群（8 名，18.2%）の方が多かった。

フルボキサミン群の以下の被験者で，治験責任医師により臨床的に意義があると判断された異常変動が認められた。

- 被験者番号 3301-00603：体重がベースラインでは 44.8 kg であったが，Visit 8 で 41.4 kg，減量期（投与 1 週時）で 41.1 kg，減量期（投与 2 週時）で 41.3 kg であった。

プラセボ群の以下の被験者で，治験責任医師により臨床的に意義があると判断された異常変動が認められた。

- 被験者 2302-08-02：体重がベースラインでは 50 kg であったが，Visit 9 で 56 kg，減量期（投与 1 週時）で 57 kg であった。
- 被験者 2302-08-05：体重がベースラインでは 50.5 kg であったが，減量期（投与 1 週時）で 54.5 kg であった。

これらの臨床的に意義のある異常変動は，有害事象として報告された。

2.7.4.4.5　国内長期投与試験：M13-970 試験

M13-970 試験の第 2 部（投与 28 週時まで）のバイタルサインでは，第 2 部のベースラインからの平均変化量で臨床的に意義のある変動は認められなかった。

M13-970 試験では，事前に規定した異常値の基準（表 2.7.4-90）に基づき，バイタルサインの異常値を検討した。なお，第 2 部のベースラインは，第 2 部の Visit 1 とした。投与 28 週時までに，事前に規定した異常値は，体重増加で 8 名（23.5%），収縮期血圧低下で 2 名（5.9%），拡張期血圧低下で 1 名（2.9%）に認められた。しかし，血圧の変動についてはいずれも臨床的に意義のある徴候又は症状を伴うものではなかった。28 週間中間解析の後，体重増加で事前に規定した異常値が 3 名に認められ，第 2 部全体では 11 名（32.4%）に認められた。収縮期血圧低下又は拡張期血圧低下で，新たな異常値は認められなかった。

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

RH.114.02.01 (E) 試験では，事前に規定した異常値の基準（表 2.7.4-96）に基づき，バイタルサインの異常値を検討した。

<u>バイタルサインの臨床的に意義のある異常値（体重を除く）</u>

RH.114.02.01 (E) 試験の事前に規定したバイタルサイン異常値の発現率を表 2.7.4-86 に示す。

RH.114.02.01 (E) 試験では，フルボキサミン投与期間中（1～3 年間）に事前に規定したバイタルサイン（体重を除く）の異常値が合計 26 名に認められ，内訳は，児童被験者（8～11 歳）が 13 名，青少年被験者（12～17 歳）が 13 名であった。しかし，事前に規定した異常値の発現により本試験を中止した被験者はいなかった。

事前に規定した脈拍数の増加が児童被験者 1 名に認められた。

- 被験者番号 65848（児童）は，ベースラインの脈拍数が 84 bpm であったが，投与 84 日後に 120 bpm に増加した。

事前に規定した収縮期及び拡張期血圧の低下が青少年被験者 1 名に認められた。

- 被験者番号 65133（青少年）は，ベースラインの血圧が 112/68 mmHg であったが，収縮期血圧は投与 7 日後から 348 日後まで約 90 mmHg に低下し，拡張期血圧は投与 12 日後，154 日後及び 180 日後に 40～50 mmHg に低下した。

事前に規定した収縮期血圧の低下（単発性又は反復性）が，児童被験者各 3 名に認められた。反復性の収縮期血圧の低下が認められた児童被験者 3 名の詳細は以下のとおりであった。

- 被験者番号 65132 は，ベースラインの収縮期血圧が 100 mmHg であったが，投与 7 日後及び 15 日後に 80 mmHg に低下した。

- 被験者番号 65231 は，ベースラインの収縮期血圧が 110 mmHg であったが，投与 14 日後及び 82 日後に 90 mmHg に低下した。
- 被験者番号 66198 は，ベースラインの収縮期血圧が 110 mmHg であったが，投与 21 日後，30 日後，56 日後，133 日後及び 280 日後に 82～90 mmHg に低下した。

事前に規定した収縮期血圧の低下が，青少年被験者 5 名（単発性）及び青少年被験者 2 名（反復性）に認められた。反復性の収縮期血圧の低下が認められた青少年被験者 2 名の詳細は以下のとおりであった。

- 被験者番号 65229 は，ベースラインの収縮期血圧が 112 mmHg であったが，投与 512 日後，541 日後及び 569 日後に 90 mmHg に低下した。
- 被験者番号 65234 は，ベースラインの収縮期血圧が 110 mmHg であったが，投与 14 日後から 343 日後に 88～90 mmHg に低下した。

事前に規定した拡張期血圧の低下が児童被験者 6 名に認められたが，このうち 3 名では単発性であった。反復性の拡張期血圧の低下が認められた児童被験者 3 名の詳細は以下のとおりであった。

- 被験者番号 65208 は，ベースラインの拡張期血圧が 70 mmHg であったが，投与 14 日後に 50 mmHg，21 日後に 48 mmHg に低下した。
- 被験者番号 65272 は，ベースラインの拡張期血圧が 66 mmHg であったが，投与 62 日後から 279 日後に 46～50 mmHg に低下した。
- 被験者番号 65844 は，ベースラインの拡張期血圧が 68 mmHg であったが，投与 56 日後及び 119 日後に 50 mmHg に低下した。

また，事前に規定した拡張期血圧の低下（単発性）が青少年被験者 5 名に認められた。

児童被験者 1 名（被験者番号 66193）では，ベースラインの拡張期血圧が 64 mmHg であったが，投与 252 日後に 168 mmHg に上昇した。

表 2.7.4-86. 事前に規定したバイタルサイン異常値の発現率（RH.114.02.01 (E) 試験，継続期及び人道支援期，安全性解析対象集団）

	児童 8～11 歳 N = 33	青少年 12～17 歳 N = 66
	n (%)	
脈拍数増加	1 (3.03)	--
収縮期血圧低下	6 (18.18)	8 (12.12)
拡張期血圧低下	6 (18.18)	6 (9.09)
拡張期血圧上昇	1 (3.03)	--

相互参照：RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 42

体重及び身長の変化

RH.114.02.01 (E) 試験の継続期及び人道支援期での身長及び体重の平均変化量を投与順及び年齢別に表 2.7.4-87 に示す。

RH.114.02.01 (E) 試験の継続期終了時までの体重の増加は，P-F の被験者と比べて F-F の被験者の方が大きかった。継続期での体重の平均変化量は，F-F 順では児童被験者が 6.0 kg 増加，青少年被験者が 3.7 kg 増加し，P-F 順では児童被験者が 3.8 kg 増加，青少年被験者が 3.2 kg 増加した。人道支援期に参加した被験者では，体重は増加し続けた。体重増加が最も大きかったのは F-F の児童被験者（13.2 kg）であり，続いて，F-F の青少年被験者（7.8 kg），P-F の児童被験者（7.6 kg），P-F の青少年被験者（6.6 kg）の順であった。

身長の平均変化量では，継続期終了時までに F-F の児童被験者で 5.6 cm の増加が認められたのに対し，他の被験者集団では 2.0～3.0 cm の増加であった。人道支援期終了時までに，F-F の児童被験者では 8.9 cm，P-F の児童被験者では 8.4 cm，F-F の青少年被験者では 5.6 cm，P-F の青少年被験者では 3.8 cm 増加した。

表 2.7.4-87.　投与順別及び年齢別の身長及び体重の平均変化量（RH.114.02.01 (E) 試験，継続期及び人道支援期，安全性解析対象集団）

				継続期開始時			継続期終了時			人道支援期開始時			人道支援期終了時		
投与順	年齢区分	項目		N	平均値	SD	N	平均値	SD	N	平均値	SD	N	平均値	SD
P–F	8～11 歳	身長	(cm)	18	0.3	1.0	20	3.0	2.5	2	5.8	1.0	2	8.4	1.0
			(インチ)		0.1	0.4		1.2	1.0		2.3	0.4		3.3	0.4
		体重	(kg)	21	0.3	0.7	21	3.8	3.1	2	4.8	0.3	2	7.6	0.2
			(ポンド)		0.6	1.6		8.3	6.8		10.5	0.7		16.8	0.4
	12～17 歳	身長	(cm)	24	0.0	1.3	23	2.0	3.0	6	2.0	1.8	5	3.8	2.3
			(インチ)		0.0	0.5		0.8	1.2		0.8	0.7		1.5	0.9
		体重	(kg)	34	0.0	1.1	34	3.2	4.3	8	6.6	3.5	8	6.6	7.1
			(ポンド)		0.1	2.5		7.1	9.5		14.6	7.7		14.6	15.6
F–F	8～11 歳	身長	(cm)	11	1.0	1.3	11	5.6	3.3	2	7.1	1.0	2	8.9	1.8
			(インチ)		0.4	0.5		2.2	1.3		2.8	0.4		3.5	0.7
		体重	(kg)	12	1.5	1.6	12	6.0	3.9	2	9.8	5.4	2	13.2	6.4
			(ポンド)		3.3	3.6		13.2	8.7		21.5	12.0		29.0	14.1
	12～17 歳	身長	(cm)	23	1.0	2.0	23	2.8	3.8	7	4.3	3.8	5	5.6	5.6
			(インチ)		0.4	0.8		1.1	1.5		1.7	1.5		2.2	2.2
		体重	(kg)	30	0.9	2.0	30	3.7	4.2	8	4.4	5.2	8	7.8	7.8
			(ポンド)		1.9	4.4		8.2	9.3		9.8	11.4		17.1	17.2

P–F = プラセボ－フルボキサミン，F–F = フルボキサミン－フルボキサミン，SD = 標準偏差
注：体重の kg 単位の数値は CSR 記載の数値（ポンド）に 0.45359237 を乗じて算出した。

注：身長の cm 単位の数値は CSR 記載の数値（インチ）に 2.54 を乗じて算出した。
相互参照：RH.114.02.01 (E) 試験 CSR Table 43

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

RH.114.02.01 (E) 試験で，年齢別（児童：8～11 歳，青少年：12～17 歳）の有害事象の発現状況を検討した。

RH.114.02.01 (E) 試験でフルボキサミンを投与された被験者での有害事象の発現率は，青少年被験者が 92.42%（61/66 名），児童被験者が 96.97%（32/33 名）であり，重篤な有害事象の発現率は，児童被験者が 6.06%（2/33 名）及び青少年被験者が 3.03%（2/66 名）であった。高度の有害事象を発現した被験者は，児童及び青少年被験者で各 5 名であり，いずれも大きな差は認められなかった。死亡は児童及び青少年被験者のいずれでも認められなかった。

フルボキサミン投与と関連のある有害事象では，児童及び青少年被験者ともに，無力症（児童：21.2%，青少年：42.4%），不眠症（児童：39.4%，青少年：31.8%），頭痛（児童：30.3%，青少年：28.8%），悪心（児童：21.2%，青少年：19.7%），腹痛（児童：15.2%，青少年：21.2%）及び運動過多（児童：30.3%，青少年：13.6%）が多く認められた。神経系障害の発現傾向では年齢別で差が認められ，児童被験者では不眠症及び運動過多などの活動的な事象が多く，青少年被験者では無力症及び傾眠などの鎮静的な事象が多い傾向が認められたが，それ以外では大きな差は認められなかった。

これより，年齢による安全性上の特有の問題は認められなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

本申請について，安全性に関する外因性要因の検討は行っていない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本申請について，薬物相互作用の検討は行っていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

M13-970 試験の第 1 部及び第 2 部では，妊娠は報告されなかった。S114.3.117 試験では，フルボキサミン群の被験者番号 1007-02607（1[redacted] 歳，女性）が治験薬投与期間中に妊娠したが，妊娠の転帰は，正常出産であった。

フルボキサミンの添付文書では，妊娠中及び授乳中のフルボキサミンの使用を推奨しておらず，現時点で本項に関する新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.5 過量投与

本申請について，過量投与に関する新たな情報は得られていない。

なお，フルボキサミンの添付文書には，以下のとおりに記載し，使用に際する注意喚起を十分に行っている。

［使用上の注意］ 8. 過量投与
症状：特徴的な症状は，悪心・嘔吐・下痢等の胃腸症状，眠気及びめまいである。その他に頻脈・徐脈・低血圧等の循環器症状，肝機能障害，痙攣及び昏睡がみられる。
処置：特異的な解毒剤は知られていない。直ちに胃洗浄を行い，対症療法を行うこと。活性炭の投与が推奨される。強制排尿や透析はほとんど無効である。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本申請について，薬物乱用に関する新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

M13-970 試験の第 1 部では，減量期に離脱症候群を発現した被験者はいなかったが，第 2 部では，投与 28 週時までに離脱症候群が 1 名で認められた。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「関連あり」と判断された。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，薬剤離脱症候群が 1 名で認められた。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「関連あり」と判断された。本事象は第 2 部の減量期中に発現した。これ以外では，離脱症状及び反跳現象に関する新たな情報は得られていない。
なお，フルボキサミンの添付文書には，以下のとおりに記載し，使用に際する注意喚起を十分に行っている。

［使用上の注意］ 2. 重要な基本的注意 (6)
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，集中力低下等があらわれることが報告されているので，投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本申請について，自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する新たな情報は得られていない。
なお，フルボキサミンによって傾眠及び嗜眠が発現することについては，成人に対する既承認の「うつ病及びうつ状態」，「強迫性障害」及び「社会不安障害」の承認時に認められており，フルボキサミンの添付文書には以下のとおりに記載し，使用に際する注意喚起を十分に行っている。

［使用上の注意］2. 重要な基本的注意（1）
眠気，意識レベルの低下・意識消失等の意識障害が起こることがあるので，本剤投与中の患者には，自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

2.7.4.6 市販後データ

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た。2015 年 9 月 17 日時点で，フルボキサミンは 97 ヵ国で承認されている。フルボキサミンは，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。また，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。

フルボキサミンの定期安全性最新報告（以下「PSUR」）は，現在までに 14 報作成されている。最新の PSUR 14 は，2015 年 9 月 17 日に作成された。最新の PSUR 14 で報告されている 2014 年 8 月 1 日から 2015 年 7 月 31 日までの期間では，推定曝露量は約 364,000 人年であった。

現在，新たな安全性シグナルについて特定，評価及び対応するために，すべての製品について安全性調査を実施中である。標準化された調査業務又はその他のシグナルソース（自発報告，公表文献，臨床試験，疫学研究の所見など）から特定した安全性シグナルは，社内プロセスに従って詳細に解析及び記録を行っている。また，市販後使用経験から特定された新たな安全性リスクは，フルボキサミンの Company Core Data Sheet に反映している。最新の PSUR 14 では，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た結果，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が確認されている。

2.7.4.6.1 小児に対する特定使用成績調査

国内では，2001 年 4 月よりデプロメール錠の小児に対する特定使用成績調査を実施し，40 施設から 184 例の調査票を回収した。安全性解析対象症例は 171 例（年齢：7～16 歳）であった。

<u>安全性</u>

1. 安全性解析対象症例 171 例中，副作用は 23 例 38 件に認められ，副作用発現率は 13.45%であった。
2. 副作用発現例 23 例のうち，器官別大分類別の副作用は，「胃腸障害」6.43%（11/171 例），「神経系障害」5.85%（10/171 例），「精神障害」2.34%（4/171 例），「代謝および栄養障害」1.75%（3/171 例），「全身障害および投与局所様態」1.17%（2/171 例）及び「血管障害」0.58%（1/171 例）であった。また，発現件数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. 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られなかった。
4. 認められた副作用のうち全例が非重篤であり，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では，臨床的に意義のある項目は検出されなかった。

以上より，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。

参考文献

該当なし。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4-88. 有害事象名の読み替え一覧

COSTART body system Preferred term	器官別大分類[a] 基本語 (MedDRA [ver. 16.0])[b]
Body as a whole	全身障害
allerg react	過敏症
flu synd	インフルエンザ
infect	感染
injury accid	損傷
injury intent	故意の自傷行為
Nervous	神経系障害
dream abnorm	異常な夢
emotional labil/emotion labil	感情不安定
manic react	躁病
person dis	パーソナリティ障害
sleep dis	睡眠障害
thinking abnorm	思考異常
vasodilat	血管拡張
twitch	筋攣縮
cns stimulat	中枢神経系刺激
hallucin	幻覚
paranoid react	妄想症
speech dis	会話障害
Digestive	胃腸障害
appetite inc	食欲亢進
flatul	鼓腸
nausea vomit	悪心嘔吐
rectal dis	肛門直腸障害
tooth dis	歯の障害
vomit	嘔吐
stomatiti	口内炎
constip	便秘
stomatitis ulcer	口腔内潰瘍形成

COSTART body system Preferred term	器官別大分類 [a] 基本語 (MedDRA [ver. 16.0]) [b]
Respiratory	呼吸器障害
cough inc	咳嗽
hyperventil	過換気
lung dis	肺障害
Skin	皮膚障害
derm contact	接触性皮膚炎
skin dis	皮膚障害
neopl skin	皮膚の新生物
applicat site reaction	適用部位反応
rash mac pap	斑状丘疹状皮疹
sweat	多汗症
Special senses	特殊感覚器系障害
otitis med	中耳炎
vision abnorm	視力障害
eye dis	眼の障害
hem eye	眼出血
Musculoskeletal	筋骨格系障害
bone fract spontan	病的骨折
Metabolic and nutritional	代謝および栄養障害
weight dec	体重減少
weight inc	体重増加
Hematic and lymph	血液およびリンパ系障害
lymphadeno	リンパ節症
Cardiovascular	心血管系障害
cardiovasc dis	心血管障害
ECG abnorm	心電図異常
Urogenital (both gender)	泌尿生殖器障害 (男女共通)
infect urin tract	尿路感染
urin frequency	頻尿
incontin urin	尿失禁
urin abnorm	尿異常
Urogenital (male)	泌尿生殖器障害 (男性)
testis dis	精巣障害

COSTART body system Preferred term	器官別大分類 [a] 基本語 (MedDRA [ver. 16.0]) [b]
Urogenital (female)	泌尿生殖器障害 (女性)
breast fibrocyst	線維嚢胞性乳腺疾患

COSTART : Coding symbol for thesaurus of adverse reaction terms

a. 器官別大分類の表記は COSTART body system の和訳であり，MedDRA ver. 16.0 の器官別大分類とは一致しない。

b. 適切と考えた MedDRA 基本語を用いて読み替えた。なお，適切な MedDRA 基本語がなかった場合は，COSTART 用語を翻訳した（nausea vomit）。

表 2.7.4-89. 臨床検査値の事前に規定した異常値の基準（M13-970 試験）

VARIABLE	ABNORMAL VALUE
HEMATOLOGY	
Hematocrit	≤ 32 (%)
Neutrophils	≤ 15 (%)
Eosinophils	≥ 10 (%)
BIOCHEMISTRY	
Total bilirubin	≥ 2.0 × ULN (μmol/L)
Creatine phosphokinase	≥ 3.0 × ULN (IU/L)

表 2.7.4-90. バイタルサインの事前に規定した異常値の基準（M13-970 試験）

VARIABLE	CRITERION VALUE AND CHANGE RELATIVE TO BASELINE
Weight (kg)	≥ 7% Increase from baseline (1st phase or 2nd phase)*
Systolic Blood Pressure (mmHg)	≤ 90 mmHg and ≥ 20 mmHg decrease from baseline
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	≤ 50 mmHg and ≥ 15 mmHg decrease from baseline

* Increase from baseline is calculated as follows:

(Value at visit – baseline (1st phase or 2nd phase)) / baseline (1st phase or 2nd phase) × 100

表 2.7.4-91. 臨床検査値の事前に規定した異常値の基準（S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験）

		S.I. Units			Conventional Units		
Variable	Medical Condition	Unit	Lower Limit	Upper Limit	Unit	Lower Limit	Upper Limit
BLOOD BIOCHEMISTRY (External Standards)							
ALAT (ALT,GPT,SGPT)	Liver toxicity	U/L	NA	≥ 3.0 × URL			
Alkaline phosphatase (Al-P)	Liver toxicity	U/L	NA	≥ 2.0 × URL			
ASAT (AST,GOT,SGOT)	Liver toxicity	U/L	NA	≥ 3.0 × URL			
Bilirubin total	Liver toxicity	µmol/L	NA	≥ 2.0 × URL	mg/dL		≥ 2.0 × URL
Creatinine		µmol/L	NA	≥ 177	mg/dL		≥ 2.0
Creatine kinase (CPK)	Myocardial infarction/ muscular dystrophy	U/L	NA	≥ 3.0 × URL			
LDH		U/L	NA	≥ 3.0 × URL			
Urea nitrogen (BUN)		mmol/L	NA	≥ 10.7	mg/dL		≥ 30
Uric acid							
Male		µmol/L	NA	≥ 624	mg/dL		≥ 10.5
Female		µmol/L	NA	≥ 505	mg/dL		≥ 8.5
BLOOD BIOCHEMISTRY (Additional Standards)							
Chloride		mmol/L	≤ 80	≥ 125			
Cholesterol		mmol/L	NA	≥ 12.9	mg/dL		≥ 500
γ-GTP							
Male		U/L	NA	≥ 100			
Female		U/L	NA	≥ 90			
Potassium		mmol/L	≤ 2.5	≥ 6.5			
Protein total		g/L	≤ 45	NA			
Sodium		mmol/L	≤ 120	≥ 165			
HEMATOLOGY (External Standards)							
Eosinophils		L/L	NA	≥ 0.10	%		≥ 10
Hematocrit (EVF)							
Male		L/L	≤ 0.37	NA	%	≤ 37	
Female		L/L	≤ 0.32	NA	%	≤ 32	

Variable	Medical Condition	S.I. Units Unit	S.I. Units Lower Limit	S.I. Units Upper Limit	Conventional Units Unit	Conventional Units Lower Limit	Conventional Units Upper Limit
Hemoglobin							
Male		g/L	≤ 115	NA			
Female		g/L	≤ 95	NA			
Leukocytes (WBC)		10^9/L	≤ 2.8	≥ 16.0			
Neutrophils		L/L	≤ 0.15	NA	%	≤ 15	
Thrombocytes (Platelets)		10^9/L	≤ 75	≥ 700			
HEMATOLOGY (Additional Standards)							
Basophils		L/L	NA	≥ 0.15	%		≥ 15
Erythocytes (RBC)		10^{12}/L	≤ 2.5	NA			
Male		10^{12}/L	≤ 2.0	NA			
Female		10^{12}/L	NA	≥ 35			
Lymphocytes		L/L	NA	≥ 0.80	%		≥ 80
Monocytes		L/L	NA	≥ 0.40	%		≥ 40

表 2.7.4-92. バイタルサインの事前に規定した異常値の基準（S114.3.118 試験及び S114.3.117 試験）

VARIABLE	MARKEDLY LOW	MARKEDLY HIGH
Systolic Blood Pressure (mmHg) [a]	Value ≤ 90 and ≥ 20 Decrease from Baseline	Value ≥ 180 and ≥ 20 Increase from Baseline
Diastolic Blood Pressure (mmHg) [a]	Value ≤ 50 and ≥ 15 Decrease from Baseline	Value ≥ 105 and ≥ 15 Increase from Baseline
Pulse (bpm) [a]	Value ≤ 50 and ≥ 15 Decrease from Baseline	Value ≥ 120 and ≥ 15 Increase from Baseline
Weight (kg)	≥7% Decrease from baseline	≥ 7% Increase from baseline
Temperature (°C)	NA	Value ≥ 38.3 and ≥ 1.1 Increase from Baseline
Temperature (°F)	NA	Value ≥ 101.0 and ≥ 2.0 Increase from Baseline

a. both for sitting, supine and standing.

表 2.7.4-93.　　臨床検査値の事前に規定した異常値の基準（RH.114.02.01 試験）

VARIABLE	ABNORMAL VALUE
HEMATOLOGY	
Hematocrit	
Male	< 37%
Female	< 32%
Hemoglobin	
Male	< 11.5 g/dL
Female	< 9.5 g/dL
Erythrocytes	$< 3 \times 10^3/\mu L$
Leukocytes	$< 2.8 \times 10^3/\mu L$ or $\geq 16 \times 10^3/\mu L$
Eosinophils	> 10%
Neutrophils (total)	< 15%
Lymphocytes	≥ 75%
Monocytes	≥ 15%
Basophils	≥ 10%
Platelet count	$< 75 \times 10^3/\mu L$ or $> 700 \times 10^3/\mu L$
SERUM CHEMISTRY	
SCOT (AST)	> 150 U/L
SGPT (ALT)	> 165 U/L
LDH	> 750 U/L
BUN	> 30 mg/dL
Creatinine	> 2.0 mg/dL
Bilirubin (total)	> 2.0 mg/dL
Uric Acid	
Male	> 10.5 mg/dL
Female	> 8.5 mg/dL
Glucose	≥ 300 mg/dL
Sodium	≤ 126 mEq/L or ≥ 156 mEq/L
Potassium	≤ 3 mEq/L or ≥ 8 mEq/L
Chloride	≤ 90 mEq/L or ≥ 118 mEq/L
Phosphorous	≤ 1.7 mg/dL
Cholesterol	≥ 600 mg/dL
Total Protein	< 4.5 g/dL or >10 g/dL
Albumin	≤ 2.5 g/dL
Globulin	≤ 1.0 g/dL

VARIABLE	ABNORMAL VALUE
THYROID FUNCTION	
TSH	> 25 μIU/mL
T_4	< 2 μg/dL, > 20 μg/dL
β-HCG	Positive
URINALYSIS	
Glucose	An increase of at least 2 units from screening
Protein	An increase of at least 2 units from screening
Microscopic (RBC,WBC bacteria)	present (value assigned = 2) and outside of SciCor's normal range

表 2.7.4-94. バイタルサインの事前に規定した異常値の基準（RH.114.02.01 試験）

VARIABLE	ABNORMAL VALUE
Heart rate	≥ 120 bpm and an increase of 15 bpm ≤ 50 bpm and a decrease of 15 bpm
Systolic blood pressure	≥ 180 mmHg and an increase of 20 mmHg ≤ 90 mmHg and a decrease of 20 mmHg
Diastolic blood pressure	≥ 105 mmHg and an increase of 15 mmHg ≤ 50 mmHg and a decrease of 15 mmHg
Temperature	≥ 101 degrees F and a change of ≥ 2 degrees F
Weight	A change from baseline of at least 7%

表 2.7.4-95. 臨床検査値の事前に規定した異常値の基準（RH.114.02.01 (E) 試験）

VARIABLE	ABNORMAL VALUE
HEMATOLOGY	
Hematocrit	
Male	< 37%
Female	< 32%
Hemoglobin	
Male	< 11.5 g/dL
Female	< 9.5 g/dL
Erythrocytes	$< 3 \times 10^6/\mu L$
Leukocytes	$< 2.8 \times 10^3/\mu L$ or $\geq 16 \times 10^3/\mu L$
Eosinophils	> 10%
Neutrophils (total)	< 15%
Lymphocytes	≥ 75%
Monocytes	≥ 15%
Basophils	≥ 10%
Platelet count	$< 75 \times 10^3/\mu L$ or $\geq 700 \times 10^3/\mu L$
BIOCHEMISTRY	
SGOT (AST)	> 150 U/L
SGPT (ALT)	> 165 U/L
LDH	> 750 U/L
BUN	> 30 mg/dL
Creatinine	> 2.0 mg/dL
Bilirubin (total)	> 2.0 mg/dL
Uric acid	
Male	> 10.5 mg/dL
Female	> 8.5 mg/dL
Sodium	≤ 126 mEq/L or ≥ 156 mEq/L
Potassium	≤ 3 mEq/L or ≥ 8 mEq/L
Chloride	≤ 90 mEq/L or ≥ 118 mEq/L
Glucose	≥ 300 mg/dL
Phosphorous	≤ 1.7 mg/dL
Cholesterol	≥ 600 mg/dL
Total protein	< 4.5 g/dL or >10 g/dL
Albumin	≤ 2.5 g/dL
Globulin	≤ 1.0 g/dL

VARIABLE	ABNORMAL VALUE
URINALYSIS	
Protein	Increase of ≥ 2 units from screen
Glucose	Increase of ≥ 2 units from screen
Microscopic (RBC, WBC, microscopic)	Present and outside of normal range

表 2.7.4-96. バイタルサインの事前に規定した異常値の基準（RH.114.02.01 (E) 試験）

VARIABLE	CRITERION VALUE AND CHANGE RELATIVE TO BASELINE
Pulse	≥ 120 bpm and an increase of 15 bpm ≤ 50 bpm and a decrease of 15 bpm
Systolic Blood Pressure (SBP)	≥ 180 mmHg and an increase of 20 mmHg ≤ 90 mmHg and a decrease of 20 mmHg
Diastolic Blood Pressure (DBP)	≥ 105 mmHg and an increase of 15 mmHg ≤ 50 mmHg and a decrease of 15 mmHg
Temperature	≥ 101°F and a change of at least 2°F

2.7.4.7.1　　M13-970 試験 追加解析結果

M13-970
TABLE 1__1
INCIDENCE OF ADVERSE EVENTS BY MAXIMUM SEVERITY [THE 1ST PHASE]
(SAS1)

PRIMARY SOC / PT	SME3110 N=19 SEVERE n (%)	SME3110 N=19 MODERATE n (%)	SME3110 N=19 MILD n (%)	SME3110 N=19 UNKNOWN n (%)	PLACEBO N=19 SEVERE n (%)	PLACEBO N=19 MODERATE n (%)	PLACEBO N=19 MILD n (%)	PLACEBO N=19 UNKNOWN n (%)	ALL N=38 SEVERE n (%)	ALL N=38 MODERATE n (%)	ALL N=38 MILD n (%)	ALL N=38 UNKNOWN n (%)
THE 1ST PHASE												
TOTAL NUMBER OF TEAES	0	0	13 (68.4)	0	0	3 (15.8)	12 (63.2)	0	0	3 (7.9)	25 (65.8)	0
EYE DISORDERS	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	2 (5.3)	0
CONJUNCTIVITIS ALLERGIC	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (2.6)	0
EYE PAIN	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0	0	6 (31.6)	0	0	2 (10.5)	4 (21.1)	0	0	2 (5.3)	10 (26.3)	0
ABDOMINAL DISCOMFORT	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
ABDOMINAL PAIN	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (2.6)	0	0
APHTHOUS STOMATITIS	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
CONSTIPATION	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0
DENTAL CARIES	0	0	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0	0	2 (5.3)	0
DIARRHOEA	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	2 (5.3)	0
NAUSEA	0	0	3 (15.8)	0	0	0	2 (10.5)	0	0	0	5 (13.2)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0	0	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0	0	2 (5.3)	0
CHEST DISCOMFORT	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (2.6)	0
PYREXIA	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (2.6)	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0	0	3 (15.8)	0	0	1 (5.3)	6 (31.6)	0	0	1 (2.6)	9 (23.7)	0
ACUTE TONSILLITIS	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (2.6)	0	0
BRONCHITIS	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (2.6)	0	0
GASTROENTERITIS	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (2.6)	0
NASOPHARYNGITIS	0	0	3 (15.8)	0	0	0	6 (31.6)	0	0	0	9 (23.7)	0
PHARYNGITIS	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (2.6)	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	0	2 (10.5)	0	0	0	3 (15.8)	0	0	0	5 (13.2)	0
ARTHROPOD STING	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	0
CONTUSION	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (2.6)	0
EXCORIATION	0	0	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0	0	2 (5.3)	0
THERMAL BURN	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
INVESTIGATIONS	0	0	2 (10.5)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	3 (7.9)	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (2.6)	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (2.6)	0
BLOOD TRIGLYCERIDES INCREASED	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	0
DECREASED APPETITE	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	0

M13-970
TABLE 1__1
INCIDENCE OF ADVERSE EVENTS BY MAXIMUM SEVERITY [THE 1ST PHASE]
(SAS1)

PRIMARY SOC / PT	SME3110 N=19				PLACEBO N=19				ALL N=38			
	SEVERE n (%)	MODERATE n (%)	MILD n (%)	UNKNOWN n (%)	SEVERE n (%)	MODERATE n (%)	MILD n (%)	UNKNOWN n (%)	SEVERE n (%)	MODERATE n (%)	MILD n (%)	UNKNOWN n (%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0	0	1 (5.3)	0	0	0	2 (10.5)	0	0	0	3 (7.9)	0
INGUINAL MASS	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (2.6)	0
MUSCULOSKELETAL PAIN	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
NECK PAIN	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (2.6)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	0	4 (21.1)	0	0	0	2 (10.5)	0	0	0	6 (15.8)	0
DIZZINESS	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
HEADACHE	0	0	2 (10.5)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	3 (7.9)	0
SOMNOLENCE	0	0	2 (10.5)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	3 (7.9)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	0	0	2 (10.5)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	3 (7.9)	0
HYPOMANIA	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
SELF INJURIOUS BEHAVIOUR	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	2 (5.3)	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	0
DYSURIA	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
PROTEINURIA	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0	0	2 (10.5)	0	0	0	6 (31.6)	0	0	0	8 (21.1)	0
COUGH	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
EPISTAXIS	0	0	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0	0	2 (5.3)	0
RHINITIS ALLERGIC	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (2.6)	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION	0	0	1 (5.3)	0	0	0	3 (15.8)	0	0	0	4 (10.5)	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0	0	3 (15.8)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	4 (10.5)	0
INGROWING NAIL	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
RASH	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
URTICARIA	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	2 (5.3)	0

AES WERE CODED USING MEDDRA VERSION 16.0

M13-970
TABLE 1__2
INCIDENCE OF ADVERSE EVENTS BY MAXIMUM RELATIONSHIP [THE 1ST PHASE]
(SAS1)

PRIMARY SOC / PT	SME3110 N=19			PLACEBO N=19			ALL N=38		
	REASONABLE POSSIBILITY n (%)	NO REASONABLE POSSIBILITY n (%)	UNKNOWN n (%)	REASONABLE POSSIBILITY n (%)	NO REASONABLE POSSIBILITY n (%)	UNKNOWN n (%)	REASONABLE POSSIBILITY n (%)	NO REASONABLE POSSIBILITY n (%)	UNKNOWN n (%)
THE 1ST PHASE									
TOTAL NUMBER OF TEAES	5 (26.3)	8 (42.1)	0	5 (26.3)	10 (52.6)	0	10 (26.3)	18 (47.4)	0
EYE DISORDERS	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0	0	2 (5.3)	0
CONJUNCTIVITIS ALLERGIC	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
EYE PAIN	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	4 (21.1)	2 (10.5)	0	1 (5.3)	5 (26.3)	0	5 (13.2)	7 (18.4)	0
ABDOMINAL DISCOMFORT	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
ABDOMINAL PAIN	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
APHTHOUS STOMATITIS	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
CONSTIPATION	1 (5.3)	0	0	0	1 (5.3)	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0
DENTAL CARIES	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0	2 (5.3)	0
DIARRHOEA	1 (5.3)	0	0	0	1 (5.3)	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0
NAUSEA	3 (15.8)	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	4 (10.5)	1 (2.6)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0	2 (5.3)	0
CHEST DISCOMFORT	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
PYREXIA	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0	3 (15.8)	0	0	7 (36.8)	0	0	10 (26.3)	0
ACUTE TONSILLITIS	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
BRONCHITIS	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
GASTROENTERITIS	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
NASOPHARYNGITIS	0	3 (15.8)	0	0	6 (31.6)	0	0	9 (23.7)	0
PHARYNGITIS	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	2 (10.5)	0	0	3 (15.8)	0	0	5 (13.2)	0
ARTHROPOD STING	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)	0
CONTUSION	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
EXCORIATION	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0	2 (5.3)	0
THERMAL BURN	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
INVESTIGATIONS	1 (5.3)	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	2 (5.3)	1 (2.6)	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0	0
BLOOD TRIGLYCERIDES INCREASED	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)	0	0
DECREASED APPETITE	2 (10.5)	0	0	0	0	0	2 (5.3)	0	0

M13-970
TABLE 1__2
INCIDENCE OF ADVERSE EVENTS BY MAXIMUM RELATIONSHIP [THE 1ST PHASE]
(SAS1)

PRIMARY SOC PT	SME3110 N=19 REASONABLE POSSIBILITY n (%)	 NO REASONABLE POSSIBILITY n (%)	 UNKNOWN n (%)	PLACEBO N=19 REASONABLE POSSIBILITY n (%)	 NO REASONABLE POSSIBILITY n (%)	 UNKNOWN n (%)	ALL N=38 REASONABLE POSSIBILITY n (%)	 NO REASONABLE POSSIBILITY n (%)	 UNKNOWN n (%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0	1 (5.3)	0	0	2 (10.5)	0	0	3 (7.9)	0
INGUINAL MASS	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
MUSCULOSKELETAL PAIN	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
NECK PAIN	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (10.5)	2 (10.5)	0	2 (10.5)	0	0	4 (10.5)	2 (5.3)	0
DIZZINESS	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
HEADACHE	1 (5.3)	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	2 (5.3)	1 (2.6)	0
SOMNOLENCE	1 (5.3)	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	2 (5.3)	1 (2.6)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0	1 (2.6)	2 (5.3)	0
HYPOMANIA	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
SELF INJURIOUS BEHAVIOUR	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0	0	2 (5.3)	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0
DYSURIA	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
PROTEINURIA	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
RESPIRATORY. THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0	2 (10.5)	0	0	6 (31.6)	0	0	8 (21.1)	0
COUGH	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
EPISTAXIS	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0	2 (5.3)	0
RHINITIS ALLERGIC	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION	0	1 (5.3)	0	0	3 (15.8)	0	0	4 (10.5)	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (5.3)	2 (10.5)	0	1 (5.3)	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0
INGROWING NAIL	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
RASH	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
URTICARIA	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0

AES WERE CODED USING MEDDRA VERSION 16.0

2.7.5 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。