2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

2.7.6.1 S1 14.11.01 試験（5.3.3.1-1/ref）［参考資料］ 2
2.7.6.2 S1 14.11.02 試験（5.3.3.2-1/ref）［参考資料］ 6
2.7.6.3 M13-970 試験第 1 部（5.3.5.1-1）［評価資料］ 15
2.7.6.4 S1 14.3.118 試験（5.3.5.1-2/ref）［参考資料］ 41
2.7.6.5 RH.114.02.01 試験（5.3.5.1-3/ref）［参考資料］ 47
2.7.6.6 M13-970 試験第 2 部（28 週中間報告）（5.3.5.2-1）［評価資料］ 50
2.7.6.7 RH.114.02.01 (E) 試験（5.3.5.2-3/ref）［参考資料］ 84
2.7.6.8 S1 14.3.117 試験（5.3.5.4-1/ref）［参考資料］ 86
2.7.6.9 M13-970 試験第 2 部（52 週最終報告）（5.3.5.2-2）［評価資料］ 92

2.7.6.1 S114.11.01 試験（5.3.3.1-1/ref）［参考資料］

表 2.7.6.1-1 試験の概要

治験の標題： 欧米人健康成人志願者におけるフルボキサミンマレイン酸塩反復投与時の薬物動態に関する非盲検試験	
治験責任医師（所属）： [redacted]	
施設数：1 施設	
公表文献（参考資料）：該当なし	
治験期間： 治験開始日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 治験終了日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ：第 IV 相
目的： 本試験の目的は，健康成人男女志願者におけるフルボキサミンマレイン酸塩（以下「フルボキサミン」）の忍容性及び定常状態における薬物動態を明らかにすることであった。	
試験デザイン：被験者に逐次投与する 28 日間，非盲検，反復投与試験であった。	
投与方法： 被験者は試験開始に先立ち 21 日以内にスクリーニングを受けた。適格とされた被験者は，CYP2D6 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。フルボキサミンの投与は原則として外来で 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）。被験者を投与 20 日目の夕方に来院させ，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。各来院時に安全性，臨床検査及び臨床的な評価を行った。更に，来院の際に尿中薬物検査を実施し，治験薬管理記録を確認した。	
生体試料中薬物濃度分析： 血漿中フルボキサミン濃度は，バリデーションを行った電子捕獲検出器を装着したキャピラリーガスクロマトグラフィー分析法により Solvay Pharmaceuticals, Inc.により測定された。2 種類の検量線範囲が使用された。一つは 1.0 mL の血漿試料に対して 1.0～100 ng フルボキサミン遊離塩基/mL の範囲で定量下限（以下「LLOQ」）が 1.0 ng/mL であった。もう一つは 1.0 mL の血漿試料に対して 50.0～1000.0 ng フルボキサミン遊離塩基/mL の範囲で LLOQ が 50.0 ng/mL であった。パーセントで表わした相対標準偏差（以下「%RSD」）は各々14.2%以下及び 13.0%以下であった。 尿中デキストロメトルファン及びデキストルファン濃度は，バリデーションを行った蛍光検出高速液体クロマトグラフィー法により Solvay Pharmaceuticals, Inc.において測定された。検量線範囲はデキストロメトルファンで 50.0～5000 ng 遊離塩基/mL，デキストルファンで 500.0～50000.0 ng 遊離塩基/mL であった。各々の%RSD は 9.6%以下及び 8.4%以下であった。	
薬物動態解析： デキストルファンに対するデキストロメトルファンの代謝物比が 0.3 未満の患者は extensive metabolizer（以下「EM」）に分類され，比が 0.3 以上の患者は poor metabolizer（以下「PM」）とみなされた。 ノンコンパートメント解析を用いて薬物動態パラメータを算出した。最高血漿中濃度 C_{max} 及びその到達時間 T_{max} を観測データから直接得た。定常状態の投与間隔に対応する血漿中濃度–時間曲線下面積 $AUC_{0\text{-}12}$ を線形の台形法により算出した。定常状態における終末相半減期 $t_{1/2}$ を終末相における 3 時点以上の直線回帰分析により見積もった。経口クリアランス CL/F は，定常状態の $AUC_{0\text{-}12}$ に対する用量の比を体重で標準化した。変動の指標である定常状態における変動比（以下「Fluct」）は，最終投与後の投与間隔における最低血漿中濃度に対する最高血漿中濃度の比であった。見かけの分布容積 V_d/F は［（$CL/F*t_{1/2}$）/ln 2］により算出した。	

被験者集団及び特徴：

組み入れられた 21 名の被験者中，男性 8 名及び女性 8 名が試験を完了した。1 名の被験者が試験開始後，想定外の妊娠のため試験を中止した。3 名の被験者が発疹の発現のため中止した。1 名の被験者は個人的な理由により同意を撤回した。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。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

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（N = 16），男性（N = 8）及び女性（N = 8）の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差を表 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 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，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 C_{max} 及び T_{max} の平均値は各々 373.5 ± 228.4 ng/mL 及び 5.6 ± 3.3 h であった。AUC_{0-12} の平均値は 3899.2 ± 2404.8 ng•h/mL であり，C_{av} の平均値は 324.9 ± 200.4 ng/mL であった。$t_{1/2}$ の平均値は 19.3 ± 8.3 h であり，CL/F は 40.6 ± 27.2 L/h であった。V_d/F の平均値は 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。Fluct の平均値は 1.34 であった。

女性被験者の C_{max} 及び AUC_{0-12} の平均値は各々 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} の平均値も男性に比べて女性の方が高かった（368.8 ± 226.9 に対して 281.1 ± 173.7 ng/mL）。女性被験者における T_{max} の平均値は 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 $t_{1/2}$ の平均値は各々 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 の平均値は 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 の平均値は 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} の平均値は 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。

安全性の結果：

重篤な有害事象：

試験期間中認められた有害事象の 1 件が重篤（妊娠）と判断された。女性被験者は試験の第 2 相で妊娠中と診断された。被験者は直ちに試験を中止した。その被験者は妊娠期間満了後，健康な児を出産した。

安全性及び忍容性の結果：

健康男女被験者においてフルボキサミンマレイン酸塩 150 mg，1 日 2 回投与はおおむね良好な忍容性を示した。最も一般的に認められた有害事象は無力症（21 名中 11 名）及び悪心（21 名中 7 名）であった。予測されない発疹の発現のため 3 名の被験者が試験を中止した。試験期間中バイタルサイン又は臨床検査値に臨床的に意義のある異常は認められなかった。

結論：

1 日総用量 300 mg で定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-12} の平均値は 373.5 ng/mL 及び 3899.2 ng•h/mL であった。定常状態における投与間隔で得られた平均血漿中濃度は，324.9 ng/mL であった。平均最高血漿中濃度は投与後 5.6 h に認められ，$t_{1/2}$ の平均値は 19.3 h であった。健康男性 30 名を対象としてフルボキサミン 150 mg を 1 日 2 回反復投与した試験（Solvay Pharmaceuticals, Inc.，報告書番号 100.0008）と比べて，C_{max} 及び AUC_{0-12} の平均値は，各々約 32%及び 35%低かった。男性被験者と比較して女性被験者の C_{max} 及び AUC_{0-12} の平均値は各々38.7%及び 31.2%高く，CL/F 及び V_d/F は各々35.0%及び 20.8%低かった。フルボキサミンの個体間変動は大きかったため，観測された薬物動態パラメータの性差は臨床的に重要であるとは考えられない。

重篤な有害事象（妊娠）が 1 例認められ，予測されない発疹のため 3 名の被験者が試験を中止した。一方，健康男女被験者においてフルボキサミン 150 mg，1 日 2 回投与はおおむね良好な忍容性を示した。

表 1　　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} (h)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$[a] (h)	CORR[b]	CL/F (L/h)	CL/F/kg[c] (L/h/kg)	C_{av} (ng/mL)	C_{av}/kg[d] (ng/mL/kg)	V_d/F (L)	V_d/F/kg[e] (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	3899.2	19.29	1.00	40.6	0.59	324.9	5.0	1085	15.9	1.34
SD	228.4	3.3	2404.8	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	4425.3	20.03	1.00	32.0	0.51	368.8	6.1	959	15.4	1.32
SD	260.0	1.5	2723.1	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	3373.1	18.60	1.00	49.2	0.66	281.1	3.8	1211	16.4	1.36
SD	189.3	4.3	2084.2	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	102.2	3.0	946.3	11.68	0.99	16.3	0.23	78.9	1.0	700	9.7	1.03

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

2.7.6.2 S114.11.02 試験（5.3.3.2-1/ref）［参考資料］

表 2.7.6.2-1 試験の概要

治験の標題： 欧米人児童及び青少年患者におけるフルボキサミン反復投与時の薬物動態	
治験責任医師（施設番号）： [redacted] (01)；[redacted] (03)；[redacted] (04)；[redacted] (05)；[redacted] (06)；[redacted] (07)；[redacted] (09)；[redacted] (10)；and [redacted] (11)	
施設数（実施国）： 9 施設（米国）	
公表文献（参考資料）： 該当なし	
治験期間： 治験開始日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 治験終了日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ：第 I 相
目的： 本試験の主目的は，フルボキサミンマレイン酸塩による治療が予定されている男女の児童（6～11 歳）及び青少年（12～17 歳）患者の反復投与時のフルボキサミンの薬物動態を明らかにすること。 本試験の副次的な目的は，青少年患者におけるフルボキサミンの薬物動態を，以前健康成人において得られた反復投与時の薬物動態と比較すること。	
治験方法： 多施設，反復投与，非盲検，並行群	
被験者数（計画時と解析時）： 計画例数 32 名（児童［6～11 歳］16 名及び青少年［12～17 歳］16 名）；総解析例数 43 名（児童［6～11 歳］20 名及び青少年［12～17 歳］23 名）；薬物動態解析例数 34 名（児童［6～11 歳］16 名及び青少年［12～17 歳］18 名）	
診断と主要な組み入れ基準： • 6～17 歳の男女の患者。 • 強迫性障害又は他の精神疾患に対するフルボキサミンマレイン酸塩による治療が予定されている患者で，治験責任医師によりフルボキサミンマレイン酸塩の治療により利益を受けると判断された者。 • 初潮を迎えた女性は，スクリーニング時に血清中 β-ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンアッセイ（β-HCG）で陰性。 • 身長及び体重が標準の 5 パーセンタイルを上回る。	
被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号： フルボキサミンマレイン酸塩 25 mg 錠（Lot # [redacted]），50 mg 錠（Lot # [redacted]）及び 100 mg 錠（Lot # [redacted]）が経口投与された。児童の患者において 1 日総用量は 50 から 200 mg/日の範囲で漸増され，青少年の患者においては 50 から 300 mg/日の範囲で漸増された。 児童及び青少年の患者は朝及び就寝時に 1 日 2 回治験薬を投与された。 治療期間： 児童患者に対して約 36 日及び青少年患者に対して約 43 日。	
対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：該当なし	

評価基準：

薬物動態：

薬物動態用試料採取：

各児童被験者に対して，フルボキサミンの濃度測定のため 3 回の来院時に全血を 5 mL ずつ 21 検体採取することとした。

各青少年被験者に対して，フルボキサミンの濃度測定のため 4 回の来院時に全血を 5 mL ずつ 28 検体採取することとした。

尿試料はデキストロメトルファン投与後のチトクロム P450 2D6（CYP2D6）の表現型を決定するため採取した。

生体試料中の薬物濃度分析：

ヒト尿中のデキストロメトルファン及びデキストルファン濃度を，バリデーションを実施した高速液体クロマトグラフィー蛍光法を用いて実施した。ヒト血漿中フルボキサミン濃度を，バリデーションを実施した高速液体クロマトグラフィー / タンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いて測定した。

薬物動態解析：

血漿中濃度-時間データに対してノンコンパートメント解析で [redacted] を用いて薬物動態解析を実施した。線形の台形法により AUC_{0-12} を算出した。それぞれの日の朝の用量を AUC_{0-12} で除して経口クリアランス（以下「CL/F」）を決定した。血漿中濃度 - 時間推移の実測値より C_{max}，C_{min} 及び T_{max} を決定した。解析にはモデルを用いなかった。

デキストルファンに対するデキストロメトルファンの代謝物比が 0.3 未満の患者は CYP2D6 イソ酵素に対する extensive metabolizer（EM）に分類され，比が 0.3 以上の患者は poor metabolizer（PM）とみなされた。

安全性：

個々の患者に対して安全性をモニターし，治療歴，身体的診察，12 誘導心電図（以下「ECG」），バイタルサイン測定，臨床検査値測定（血液学的検査，化学的検査，尿検査及び甲状腺パネル）並びに有害事象モニタリングを通して評価した。

統計手法：

薬物動態変数に関する統計解析：

薬物動態パラメータに対して記述統計解析を実施した。主目的は，用量で標準化していない及び標準化した薬物動態パラメータの両方に対して共分散解析（以下「ANCOVA」）を実施することであった。モデルには用量，性別，タナー段階及び年齢群が固定効果として含まれ，体重が共変量として含まれた。

副次的な目的は，青少年患者に 150 mg を投与したデータを用いてメタ解析を実施すること及び青少年患者の薬物動態パラメータを S114.11.01 試験で健康成人に 150 mg を投与して得られたデータと比較することであった。青少年患者と健康成人との間の薬物動態パラメータを比較するため比及び 90%信頼区間を算出し，青少年患者及び健康成人における算術平均，最小二乗平均及び標準偏差とともに示した。

人口統計学及び安全性解析：

すべての人口統計学及び安全性パラメータに関して記述的な解析を実施した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

児童対青少年：

表 1 に示すように児童患者における CL/F の調整平均値は，いずれの用量においても青少年患者の約半分（37%～58%）であり，50 mg の用量では統計学的に有意な差であった。C_{max} 及び AUC_{0-12} の調整平均値は，青少年患者に比べて児童患者では 1.6～2.7 倍であり，50 mg の用量でもまた統計学的に有意な差が認められた。薬物動態パラメータの体重による標準化は統計学的な結論に差をもたらさなかった。

表 1. 児童対青少年患者に関する主要薬物動態パラメータの統計解析結果*

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 比較対象	対比較 比 (%)	対比較 比の 90%CI
体重による標準化なし								
CL/F	25	C (16)	50.91	32.56	44.68			
(L/h)		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
C_{max}	25	C (16)	56.19	32.85	41.27			
(ng/mL)		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
AUC_{0-12}	25	C (16)	549.3	366.6	410.1			
(ng/mL•h)		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

* 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。

** C = 児童； A = 青少年； CI = 信頼区間

† $p \leq 0.05$

データの所在：S114.11.02 試験 Appendix 12.1.9.5 及び Appendix 12.1.9.11

用量比例性：

児童及び青少年患者において，各用量での連続的な試料採取によって得られたデータから計算した血漿中フルボキサミンの薬物動態パラメータを表 2 及び表 3 に示す。表には CL/F，用量で標準化した C_{max} 及び AUC_{0-12} の算術平均値並びに用量，性別，タナー段階及び体重の項を含む共分散解析による統計結果を示す。

児童患者の CL/F は用量の増加とともに減少し，25 mg から 50 mg に増量すると 44%減少し，50 mg から 100 mg に増量すると 35%減少した（表 2）。用量 50/25 mg 及び 100/25 mg を比較すると，CL/F に関する p 値は 0.05 以下であり，90%信頼区間はいずれも 100%未満であった。更に AUC_{0-12} 及び C_{max} の用量に比例しない増加が明らかであった。用量を 25 mg から 50 mg に増量すると nC_{max} 及び $nAUC_{0-12}$ は 1.7～1.8 倍増加した。用量を 25 mg から 100 mg に増量すると nC_{max} 及び $nAUC_{0-12}$ は 2.4～2.6 倍増加した。用量を 50 mg から 100 mg に増量すると

nC_{max} 及び $nAUC_{0-12}$ は 1.4～1.5 倍増加した。用量 50/25 mg 及び 100/25 mg を比較すると，nC_{max} 及び $nAUC_{0-12}$ に関する p 値は 0.05 以下であった。用量 50 mg を 100 mg と比較するための参照として用いた場合，$nAUC_{0-12}$ に関して，比は 149%，90%信頼区間は 105%～211%であった。同様に，nC_{max} に関して比は 139%，90%信頼区間は 101%～191%であった。

表 2.　　児童患者に関する主要薬物動態パラメータの用量の関数としての統計解析結果*

パラメータ	用量 (mg) (n)	平均値	標準偏差	調整平均値	対比較 比較対象	比 (%)	比の 90% CI
CL/F	25 (16)	1.268	0.780	0.931			
(L/h/kg)	50 (15)	0.690	0.481	0.519	50/25	55.70 †	41.3, 75.1
	100 (10)	0.449	0.261	0.346	100/25	37.19 †	26.5, 52.3
					100/50	66.76	47.2, 94.3
nC_{max}**	25 (16)	56.19	32.85	51.50			
(ng/mL)	50 (15)	113.97	85.29	89.21	50/25	173.21 †	131.6, 228.0
	100 (10)	125.35	79.64	123.91	100/25	240.60 †	175.8, 329.3
					100/50	138.91	101.0, 191.0
$nAUC_{0-12}$**	25 (16)	549.3	366.6	487.1			
(ng/mL•h)	50 (15)	1118.2	838.5	862.9	50/25	177.15 †	131.1, 239.4
	100 (10)	1302.8	854.4	1285.9	100/25	263.97 †	187.2, 372.2
					100/50	149.01	105.1, 211.2

*　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） = 用量•性別•タナー段階•体重。

**　C_{max} 及び AUC_{0-12} は統計解析する前に用量により標準化し（用量 25，50 及び 100 mg に対して各々1，2 又は 4 という因子で除した），nC_{max} 及び $nAUC_{0-12}$ と表記した。

†　$p \leq 0.05$

データの所在：S114.11.02 試験 Appendix 12.1.9.5 及び Appendix 12.1.9.11

青少年患者において CL/F は用量の増加とともに減少したが（表 3），その程度は児童患者とは異なった。25 mg から 50 mg に増量すると 28%減少し，50 mg から 100 mg に増量すると 43%減少したが，100 mg から 150 mg では本質的に減少は認められなかった。青少年患者では，用量 150/100 mg を比較したときの AUC_{0-12} 及び C_{max}，並びに用量 50/25 mg を比較したときの C_{max} を除いて，用量に比例しない増加が示された。$nAUC_{0-12}$ に関して他の対比較の比は 141%を超過し，90%信頼区間は 129%から 360%の範囲であった。同様に C_{max} に関して他の対比較の比は 171%を超過し，90%信頼区間は 128%から 311%の範囲であった。

表 3.　青少年患者に関する主要薬物動態パラメータの用量の関数としての統計解析結果*

パラメータ	用量 (mg) (n)	平均値	標準偏差	調整平均値	対比較 比較対象	対比較 比 (%)	対比較 比の 90% CI
CL/F	25 (18)	1.931	1.169	1.599			
(L/h/kg)	50 (17)	1.567	1.375	1.145	50/25	71.59	52.7, 97.3
	100 (17)	0.884	0.737	0.652	100/25	40.76 †	30.0, 55.4
					100/50	56.93 †	41.7, 77.7
	150 (13)	0.868	0.784	0.639	150/25	39.93 †	28.6, 55.8
					150/50	55.78 †	39.8, 78.3
					150/100	97.97	69.8, 137.5
nC_{max}**	25 (18)	24.87	13.66	22.14			
(ng/mL)	50 (17)	35.19	23.61	28.48	50/25	128.65	96.6, 171.4
	100 (17)	58.28	33.46	48.86	100/25	220.73 †	165.7, 294.0
					100/50	171.58 †	128.3, 229.5
	150 (13)	60.20	35.99	50.38	150/25	227.60 †	166.6, 310.9
					150/50	176.91 †	128.9, 242.8
					150/100	103.11	75.1, 141.5
$nAUC_{0\text{-}12}$ **	25 (18)	229.9	137.2	196.0			
(ng/mL•h)	50 (17)	349.7	239.6	276.7	50/25	141.15	103.9, 191.8
	100 (17)	600.4	359.2	488.2	100/25	249.08 †	183.3, 338.4
					100/50	176.46 †	129.3, 240.8
	150 (13)	631.2	404.9	505.5	150/25	257.86 †	184.8, 359.9
					150/50	182.68 †	130.3, 256.2
					150/100	103.53	73.8, 145.2

*　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) = 用量•性別•タナー段階•体重。

**　C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は統計解析する前に用量により標準化し（用量 25，50，100 及び 150 mg に対して各々1，2，4 又は 6 という因子で除した），nC_{max} 及び $nAUC_{0\text{-}12}$ と表記した。

†　$p \leq 0.05$

データの所在：S114.11.02 試験 Appendix 12.1.9.5 及び Appendix 12.1.9.11

性差：

本試験に参加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 4 及び表 5 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，$AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} は一貫して高かった（表 4）。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，$AUC_{0\text{-}12}$ 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。

表 4. 児童患者に関する主要薬物動態パラメータの性差の統計解析結果*

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 比較対象	対比較 比 (%)	対比較 比の 90% CI
体重による標準化なし								
CL/F (L/h)	25	F (7)	23.75	10.08	23.11			
		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} (ng/mL)	25	F (7)	85.96	25.89	78.65			
		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} (ng/mL•h)	25	F (7)	875.97	305.86	793.07			
		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。調整平均は ANCOVA 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

† $p \leq 0.05$

データの所在：S114.11.02 試験 Appendix 12.1.9.5 及び Appendix 12.1.9.11

青少年患者に関して（表 5），CL/F，AUC_{0-12} 及び C_{max} の調整平均値比がいずれも約 100%（範囲 75%から 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 5. 青少年患者に関する主要薬物動態パラメータの性差の統計解析結果*

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 比較対象	対比較 比 (%)	対比較 比の 90% CI
体重による標準化なし								
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。調整平均は ANCOVA 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

データの所在：S114.11.02 試験 Appendix 12.1.9.5 及び Appendix 12.1.9.11

メタ解析 — 青少年患者と健康成人との比較：

統計解析の結果，表 6 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には，統計学的に有意な差は認められなかった。成人の結果は S114.11.01 試験から得られた。本試験において，青少年患者の CL/F の調整平均

値は成人よりも約 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。

表 6. 用量 150 mg を投与した青少年患者及び健康成人における青少年及び成人の主要薬物動態パラメータのメタ解析結果*

パラメータ	年齢群（n）	平均値	標準偏差	調整平均値	対比較		
					比較対象	比（%）	比の 90% CI
体重による標準化なし							
CL/F	青少年（13）	59.32	83.53	44.27			
（L/h）	成人（16）	40.61	27.2	29.54	青少年/成人	149.8	96.3, 233.1
C_{max}	青少年（13）	361.20	215.91	248.86			
（ng/mL）	成人（16）	373.50	228.45	356.48	青少年/成人	69.8	46.3, 105.3
AUC_{0-12}	青少年（13）	3787.36	2429.15	2483.52			
（ng/mL•h）	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。

データの所在：S114.11.02 試験 Appendix 12.1.9.5 及び Appendix 12.1.9.11

安全性の結果：

試験期間中，総解析例数（児童患者 20 名，青少年患者 23 名，計 43 名）の 84%で，治療下で発現した徴候及び症状（以下「TESS」）が 1 件以上報告された。TESS が 1 件以上報告された患者は，青少年患者 74%に対して児童患者は 95%であり，児童でわずかに多かった。報告された最も一般的な TESS は，一般的全身症状であった。全体的に頻度の最も高い TESS は，頭痛，無力症及び感染症であった。児童患者で最も頻度の高い TESS は咽頭炎（30%）及び頭痛（25%），青少年患者では頭痛（39%）及び感染症（30%）であった。

TESS の頻度を児童と青少年患者とで比べると，中枢神経系（児童の 65%，青少年の 39%）及び呼吸器系（児童の 50%，青少年の 26%）で最も差が大きかった。全身症状における個々の TESS の頻度を比べると，児童患者において腹痛，インフルエンザ症候群，事故による外傷，発熱，神経過敏，うつ病，咽頭炎，鼻炎及び鼻出血等がより多く認められたが，児童と青少年の患者群で全般的に類似していた。青少年の患者では，児童患者と比べて頭痛，感染症及び下痢が多かった。今回の試験で報告された TESS の全般的な種類は，これまで過去に実施された成人及び小児におけるフルボキサミンの試験で認められたものとおおむね類似していた。

今回の試験において死亡例は認められなかった。4 名の被験者は合計で 5 件の重篤な有害事象（以下「SAE」）及び 1 件の軽度な SAE を発現した。これら患者の中で 2 名（1 名は児童，1 名は青少年）は SAE（各々うつ病及び予定外妊娠）のため早期に試験を中止した。残り 2 名は試験を完了した。いずれの SAE も被験薬投与との関連性はないと判定された。その他の 4 名の患者に重篤でない有害事象が合計 6 件認められ，本試験を早期に中止した。これらの重篤でない有害事象は児童患者で発現し，被験薬投与とたぶん関連ありと判定された。

重篤な TESS が認められた患者数は，青少年よりも児童において多く（児童 35%に対して青少年 17%），被験薬投与との関連性がありと判定された TESS は児童患者 90%に対し，青少年患者 65%であった。

患者 68717 の体重増加を除けば，バイタルサイン測定，ECG 又は臨床検査の所見から得られた TESS はなかった。

結論：

<u>薬物動態</u>

- 児童と青少年患者の主要な薬物動態パラメータに差異が認められ，検討したいずれの用量においても，青少年患者に比べて児童患者の方がフルボキサミンの曝露量は高かった。児童患者における CL/F は青少年患者の約半分（37%～58%）であり，C_{max} 及び AUC_{0-12} 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，児童と青少年間の体重の差では説明

できなかった。

- メタ解析によると，青少年患者と健康成人における薬物動態パラメータに統計学的な差は認められなかった。しかしながら，150 mg 投与時の体重で調節した平均 CL/F 値は健康成人と比較して青少年患者の方が約 50%高かった。この薬物動態の結果から，300 mg/day までは成人において許容される用量であるが，青少年患者の治療においても有用な用量であると考えられる。
- これまでの成人におけるフルボキサミンの試験結果で示されたように，児童及び青少年患者においても用量の増加に伴い 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。データの変動は大きく信頼区間は非常に広いものの，統計解析結果はこれらをおおむね支持した。
- 児童患者において，女子では男子と比較し顕著に低い CL/F，高い AUC_{0-12} 及び C_{max} を示した。青少年患者において性差は認められなかった。
- 本試験において，フルボキサミンの最高血漿中濃度又は総曝露量と有害事象の発現又は程度に明確な関係は認められなかった（CSR7.5.6 項参照）。

<u>安全性</u>

本試験に参加した児童及び青少年患者において，フルボキサミンマレイン酸塩の忍容性は概して良好であった。フルボキサミンマレイン酸塩は 6～11 歳の児童において 1 日用量 200 mg まで（最大 36 日間），12～17 歳の青少年では 1 日用量 300 mg まで（最大 43 日間）安全性上特に問題は認められなかった。

2.7.6.3 M13-970 試験第 1 部（5.3.5.1-1）［評価資料］

2.7.6.3.1 試験方法

表 2.7.6.3-1. 試験の概要

治験の標題： SME3110（フルボキサミンマレイン酸塩）の小児強迫性障害患者を対象とした第 III 相臨床試験	
施設数 / 実施国名： 34 施設 / 日本	
治験調整医師： [redacted], [redacted], [redacted]	
公表文献（参考資料）： なし（治験総括報告書［以下「CSR」］作成時）	
治験期間（第 1 部）： 治験開始日：2013 年 8 月 14 日 治験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ： 第 III 相
治験の種類： 第 1 部：多施設共同によるプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験 第 2 部：多施設共同によるオープン試験	
目的： ＜第 1 部＞ 小児の強迫性障害患者に，フルボキサミンマレイン酸塩（以下「SME3110」）又はプラセボを 10 週間投与し，小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版（以下「JCY-BOCS」）の総スコアにおけるベースラインと最終評価時の変化量をプラセボ群と比較して，ランダム化二重盲検法により有効性を検証した。また，SME3110 群とプラセボ群とを比較し，安全性を検討した。 ＜第 2 部＞ 小児の強迫性障害患者を対象に SME3110 の長期投与による安全性及び有効性を検討した。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画数：36 名，SME3110 投与被験者数：19 名，プラセボ投与被験者数：19 名 安全性解析対象集団：38 名，有効性解析対象集団：37 名	
診断と主要な組み入れ基準： ＜第 1 部＞ 選択基準： 1. スクリーニング期及びベースラインの JCY-BOCS（10 項目）の総スコアが，それぞれ 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 点以上である患者。 2. ベースラインの JCY-BOCS（10 項目）の総スコアが，スクリーニング期と比較して，25%以内の減少率である患者（ベースラインの JCY-BOCS［10 項目］の総スコア ≥ スクリーニング期の JCY-BOCS［10 項目］の総スコア × 0.75）。 3. 同意取得時点で，強迫性障害の症状が 2 ヵ月間以上持続している患者。 4. 平成 23 年度学校保健統計調査での年齢別体重の平均値及び標準偏差（以下「SD」）に示される下限値	

（平均値－2SD）以上の体重の患者（M13-970 試験 CSR 16.1__1 参照）。

5. 治験薬の投与開始時に年齢が 6～18 歳である患者。

6. 本治験の目的，方法及び意義などについて十分な説明を受け，自由意思により代諾者から文書による同意が得られた患者。可能な限り患者自身からも本治験の参加について意思確認書を取得した。

除外基準：

1. 抜毛癖（DSM-IV-TR：312.39）又は爪噛みのみの強迫行為の患者。

2. トゥレット障害（DSM-IV-TR：307.23）の患者（単純性運動性チックのみの患者は含まない）。

3. 以下の精神疾患であると診断された患者（診断名に関しては，細分類の疾患名，エピソードを［ ］内に示した）。

   - 統合失調症（DSM-IV-TR：295.xx）及びその他の精神病性障害（DSM-IV-TR：295.40［統合失調症様障害］，295.70［失調感情障害］，297.1［妄想性障害］，298.8［短期精神病性障害］，297.3［共有精神病性障害］，293.xx［・・・（一般身体疾患を示すこと）・・・による精神病性障害］，物質誘発性精神病性障害，298.9［特定不能の精神病性障害］）
   - うつ病性障害（DSM-IV-TR：296.xx［大うつ病性障害］（296.2x［単一エピソード］，296.3x［反復性］），300.4［気分変調性障害］，311［特定不能のうつ病性障害］）
   - 双極性障害（DSM-IV-TR：296.xx［双極 I 型障害］（296.0x［単一躁病エピソード］，296.40［最も新しいエピソードが軽躁病］，296.4x［最も新しいエピソードが躁病］，296.6x［最も新しいエピソードが混合性］，296.5x［最も新しいエピソードがうつ病］，296.7［最も新しいエピソードが特定不能］），296.89［双極 II 型障害］，301.13［気分循環性障害］，296.80［特定不能の双極性障害］）
   - 精神遅滞（DSM-IV-TR：317［軽度精神遅滞］，318.0［中等度精神遅滞］，318.1［重度精神遅滞］，318.2［最重度精神遅滞］，319［精神遅滞，重症度特定不能］）
   - 摂食障害（DSM-IV-TR：307.1［神経性無食欲症］，DSM-IV-TR：307.51［神経性大食症］，307.50［特定不能の摂食障害］）
   - 注意欠陥/多動性障害（DSM-IV-TR：314.xx）及び特定不能の注意欠陥/多動性障害（DSM-IV-TR：314.9）
   - 強迫性パーソナリティ障害（DSM-IV-TR：301.4）
   - その他，臨床上明らかな神経障害の患者

4. スクリーニング期に M.I.N.I.KID（精神疾患簡易構造化面接法［小児・青年用］）の診断モジュール「A. 大うつ病エピソード」の基準を満たした患者。

5. 同意取得前 2 ヵ月間にフルボキサミンを服用した患者。ただし，フルボキサミン服用が 6 週間以内で治療維持用量が確定していない患者は除いた。

6. フルボキサミンによる治療を行い，副作用のため治療を中止した患者又はフルボキサミンが効果不十分と判断された患者。

7. 他の 2 剤以上の選択的セロトニン再取り込み阻害剤（以下，「SSRI」）に対する治療抵抗性があると判断された患者。

8. 治験薬の投与開始前 1 週間以内に，フルボキサミンを含む SSRI 又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤を含む向精神薬*での治療が行われている患者。

9. てんかんなどの痙攣性疾患，又はこれらの既往のある患者。
10. 妊婦，妊娠の可能性のある患者**（スクリーニング期に血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン（以下，「HCG」）検査を実施し，目安として 1.0 mIU/mL を超えた場合は，問診等別の方法で妊娠の可能性を確認し最終判断を行うこととした）。授乳中の患者。治験中に妊娠を希望する患者，又は治験中の避妊に同意出来ない患者。
11. 治験薬の投与開始前 2 週間以内に，モノアミン酸化酵素阻害薬（セレギリン塩酸塩を含む），チオリダジン，ピモジド，チザニジン塩酸塩，ラメルテオンを服用している患者。
12. 薬物依存症又はアルコール依存症の患者。
13. Columbia-Suicide Severity Rating Scale（コロンビア自殺評価スケール，以下「C-SSRS」）を用いて，自殺念慮が強いなど，自殺リスクの高い患者。
14. 自殺企図の既往がある患者。
15. 過量服薬の既往がある患者。
16. 自傷行為の既往がある患者。
17. 自殺を予期させる情緒不安定が認められる患者。
18. 脳の器質的障害のある又は既往がある患者。
19. 臨床的に重大な自己免疫系，心血管系，呼吸器系，血液系，神経系，内分泌系，肝，腎及び消化器系の疾患のある患者。
20. 他の治験の参加終了から 6 ヵ月以上経過していない患者。
21. セロトニン症候群の既往のある患者。
22. 悪性症候群の既往のある患者。
23. 緑内障又は眼内圧亢進のある患者。
24. 治験責任（分担）医師が本治験への参加を不適当と判断した場合。

*： 向精神薬：日本標準商品分類番号での薬効分類「112 催眠鎮静剤，抗不安剤」，「113 抗てんかん剤」，「115 興奮剤，覚せい剤」，「117 精神神経用剤」に分類される薬剤とした。ただし，超短時間作用型の睡眠薬は含まない。

**：治験責任（分担）医師は，被験者及び代諾者に，治験薬服用中の避妊実施を含めた説明を行い，治験期間中の妊娠希望はないことを確認し，同意を取得した。また，終了時（中止時）においても，血清 HCG 測定を行い，被験者が妊娠していないことを確認した。

＜第 2 部＞

選択基準：

本治験の第 1 部を完了し，重大な治験実施計画書の違反がなく，かつ忍容性が良好であった患者*。

*： 当該患者の第 2 部への移行は第 1 部の症例報告書を作成した後に行うものとした。

除外基準：

治験責任（分担）医師が本治験の第 2 部への参加を不適当と判断した患者。

治験方法：

本治験は2部構成とした。

＜第1部＞

プラセボを対照として二重盲検下でJCY-BOCS（10項目）の総スコアのベースラインと最終評価時の変化量を比較した。被験者を，SME3110群とプラセボ群に1：1の割合で，フルボキサミン投与歴及び年齢（6～11歳又は12～18歳）を動的因子としてランダムに割付けた。第1部は，スクリーニング期（1～2週間），強制増量期（2週間），変動用量期（4週間），維持用量期（4週間）及び減量期（0～4週間）の5つの期間で構成した。

＜第2部＞

第1部を終了した被験者を対象に，非盲検下でSME3110の長期投与時の安全性及び有効性を評価した。第2部は，強制増量期（2週間），変動用量期（50週間）及び減量期（0～4週間）の3つの期間で構成した。

治験薬の投与終了（減量期を含むすべての治験薬の投与終了）より30日後まで，安全性の追跡調査を実施した。

治験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

投与量：

25～150 mg/日

投与方法：

＜第1部＞

用法：

1. 投与量が1錠/日の場合は，1日1回就寝前に経口投与した。
2. 投与量が2錠/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（3錠/日又は5錠/日）は，就寝前を増量（1錠）して投与した。

用量：

【治療期】

1. 強制増量期
   - 投与開始時（第1部Visit 2）は，1日1回1錠（就寝前）を投与し，Week 1（第1部Visit 3）は，1日2錠（朝食後及び就寝前各1錠）を投与した。
2. 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Clinical Global Impression（以下「CGI」）評価で有効性が認められず（CGI：「4.変化なし」「5.やや悪くなった」「6.悪くなった」「7.非常に悪くなった」），忍容性に問題のない場合は，原則1週間ごとに1錠/日を増量した。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2錠/日までの処方を可能とした（ただしWeek 5の処方は，1週間とした）。
   - 2週間分の処方を行った場合，増量予定日に，親又は保護者から被験者の安全性を確認した。
   - 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回のみ可能とした。なお，減量以降は治療期終了まで減量後の投与量を維持した。
3. 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）の投与量を維持した。1日最高用量は6錠（朝食後及び就寝前各3錠）とした。

【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した。1週間あたり最大2錠/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部に移行した。中止する場合は，4週間以内に50 mg～25 mgに減量したのち，中止した。

＜第2部＞
用法：

1. 投与量が1錠（25 mg）/日の場合は，1日1回就寝前に経口投与した。
2. 投与量が2錠（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（3錠［75 mg］/日又は5錠［125 mg］/日）は，就寝前を増量（1錠［25 mg］）して投与した。

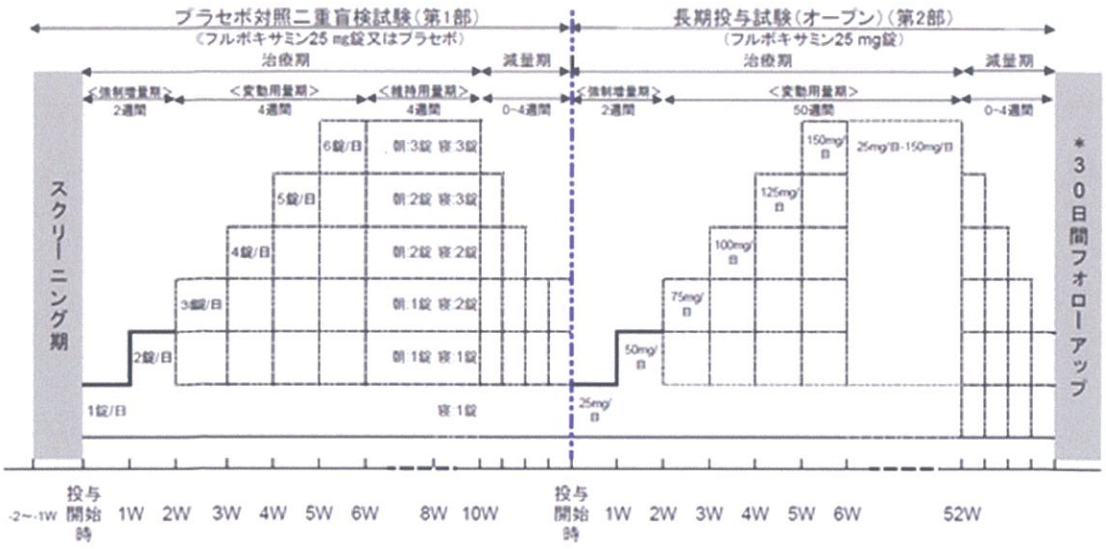
用量：
【治療期】

1. 強制増量期
   - 投与開始時（第2部 Visit 1）は，1日1回1錠（25 mg）（就寝前）を投与し，Week 1（第2部 Visit 2）は，1日2錠（50 mg）（朝食後及び就寝前各1錠［25 mg］）を投与した。
2. 変動用量期
   - 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した。原則1週間ごとに1錠/日を増量した。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2錠/日までの処方を可能とした（ただしWeek 5の処方は，1週間とした）。
   - 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した。
   - Week 8（第2部 Visit 8）以降は，患者の症状に応じて有効性と忍容性から，1錠（25 mg）/日から6錠（150 mg）/日の範囲で適宜増減した。なお，1回に増量・減量できる範囲は，1錠（25 mg）/日とした。

【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た。1週間あたり最大2錠（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した。

治療期間：
（第1部）治療期として10週間，減量期として0～4週間
（第2部）治療期として52週間，減量期として0～4週間

＜治験の概略＞



* 第2部減量期終了後（又は中止後）

治験薬のバッチ番号を以下に示す。

治験薬	投与経路	バッチ番号
SME3110 （フルボキサミンマレイン酸塩錠 25 mg）	経口	[redacted]
SME3110 プラセボ （フルボキサミンマレイン酸塩プラセボ錠 25 mg）	経口	[redacted]

評価基準：
有効性：
＜第 1 部＞
主要評価項目：
ベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの変化量の平均値を SME3110 群とプラセボ群で群間比較した。

副次評価項目：

1. JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの変化量における層別解析（層別因子：フルボキサミンの投与経験の有無，年齢，性別）。
2. JCY-BOCS（10 項目）の総スコア及びサブスコアにおけるベースラインと各評価時の変化量。
3. JCY-BOCS（10 項目）の総スコア及びサブスコア。
4. CGI 改善度（以下「CGI-I」）。
5. JCY-BOCS（10 項目）の総スコアにおける投与開始前後の差が 25%以上減少した症例を「改善」としたときの改善率。
6. JCY-BOCS（10 項目）の総スコアにおける投与開始前後の差が 35%以上減少した症例を「改善」としたときの改善率。

＜第 2 部＞

1. ベースラインから各評価時の JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの変化量。
2. CGI-I。

安全性：
＜第 1 部及び第 2 部＞

- 有害事象及び副作用の発現頻度。
- 臨床検査値，身長，体重，血圧，及び脈拍の推移，並びに心電図。
- 離脱症候群（頭痛，嘔気，めまい，不安感，不眠，及び集中力低下など）の発現頻度。

統計手法：
第 1 部終了時点での有効性及び安全性データの中間解析を実施した。

有効性：
第 1 部に 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を第 1 部の Full Analysis Set（最大の解析対象集団 1，以下「FAS1」）と定義し，この解析対象集団を有効性の解析集団とした。

主要評価項目：
［主要解析］
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，SME3110 群とプラセボ群を対比較した。検定の有意水準は両側 5%とした。

［副次解析］
SME3110 群とプラセボ群をフルベイズ法で比較した。SME3110 群とプラセボ群の JCY-BOCS 総スコアの変化量は正規分布に従うものとした。事後分布の差から SME3110 群とプラセボ群の分布の差（= SME3110 – プラセボ）を求め，0 未満である確率が 97.5%を上回る場合は，プラセボに対して SME3110 が有効であると判断した。事前分布は小児強迫性障害患者を対象に実施した製造販売後臨床試験（S114.3.118）の結果より設定した。

副次評価項目：
連続量の項目については，SME3110 群とプラセボ群における被験者数，平均，標準偏差及び 95%信頼区間などの要約統計量を算出した。更に，SME3110 群とプラセボ群の平均値の差（= SME3110 – プラセボ）とその 95%信頼区間を算出した。
改善率については，SME3110 群とプラセボ群における改善率及び 95%信頼区間を算出した。更に，SME3110 群とプラセボ群の改善率の差（= SME3110 – プラセボ）とその 95%信頼区間を算出した。

安全性：
【有害事象】
第 1 部に少なくとも 1 回は治験薬を投与された被験者の集団を第 1 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団 1，以下「SAS1」）と定義し，この解析対象集団を安全性の解析集団とした。特に記載のない限り，すべての安全性の解析は SAS1 を対象に実施した。
投与群ごと及びその他の因子により有害事象を集計し，発現率及び P 値などを算出した。群間比較の指標として χ^2 検定若しくは Fisher の直接確率法などを実施した。更に，副作用についても同様に解析した。第 1 部では，有意水準両側 5%でプラセボ群と比較した。

【臨床検査値，バイタルサイン（血圧，脈拍，身長，体重）】
各検査項目において SME3110 群とプラセボ群における被験者数，平均，標準偏差及び 95%信頼区間などの要約統計量を算出した。心電図所見については，投与群ごとに要約統計量（規定評価時点の被験者数及び百分率）を算出した。

2.7.6.3.2 成績

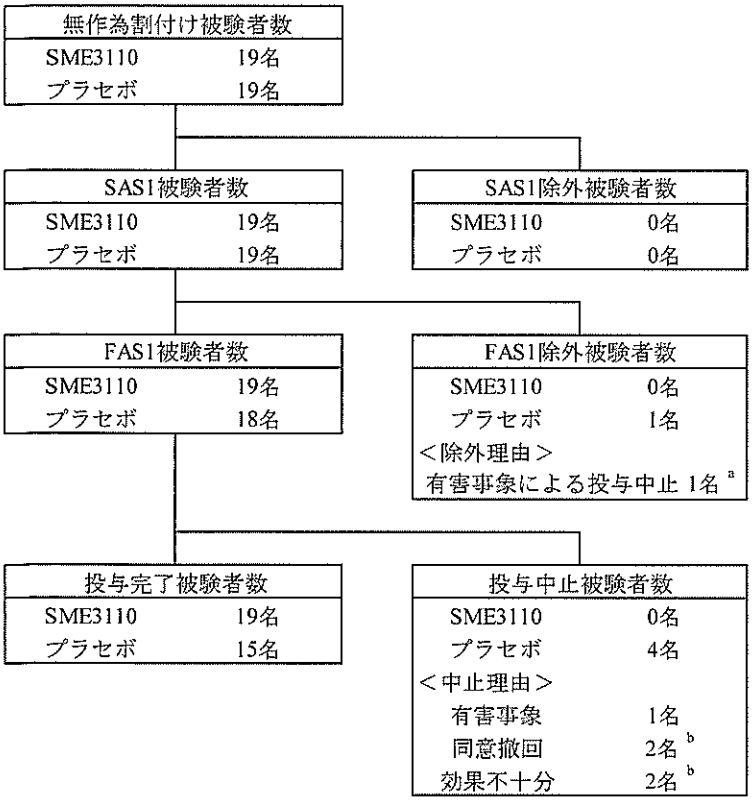
(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に要約する。

第 1 部では，本試験に登録された 38 名（SME3110 群 19 名，プラセボ群 19 名）全員がランダムに割り付けられ，1 回以上の治験薬の投与を受けた。治験薬の投与中止は，プラセボ群の 4 名（21.1%）に認められ，中止理由は，有害事象 1 名，同意撤回 2 名，効果不十分 2 名であった（同意撤回及び効果不十分の各 1 名は同一被験者）。SME3110 群では，投与中止はなかった。

登録された 38 名のうち，全員が SAS1 となり，37 名（SME3110 群 19 名，プラセボ群 18 名）が FAS1 となった。プラセボ群の 1 名は，有害事象により第 1 部 Visit 3 以前の Day 2 に治験薬の投与を中止したため，FAS1 から除外された。

図 2.7.6.3-1. 被験者の内訳



FAS1 = 第 1 部の Full Analysis Set（最大の解析対象集団），SAS1 = 第 1 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団），SME3110 = フルボキサミンマレイン酸塩

a. 有害事象により第 1 部 Visit 3 以前の Day 2 に治験薬の投与を中止した。

b. 同意撤回と効果不十分の各 1 名は同一被験者

相互参照：M13-970 試験 CSR Table 5 及び Table 6

(2) 被験者背景

FAS1 の被験者背景を表 2.7.6.3-2 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，SME3110 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。年齢別では，SME3110 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，SME3110 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。年齢の範囲は，SME3110 群で 8～18 歳，プラセボ群で 8 歳～17 歳であった。また，平均体重は，SME3110 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，SME3110 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，JCY-BOCS（10 項目）の平均総スコアは，SME3110 群及びプラセボ群でそれぞれ 25.4 点及び 27.1 点であった。

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。SME3110 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 2.7.6.3-2. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（FAS1）

	SME3110 N = 19 n (%)	プラセボ N = 18 n (%)	*P* 値
性別			
男	9 (47.4)	11 (61.1)	0.515 [a]
女	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 未満	9 (47.4)	9 (50.0)	1.000 [a]
155.30 以上	10 (52.6)	9 (50.0)	
体重 (kg)			
45.50 未満	7 (36.8)	11 (61.1)	0.194 [a]
45.50 以上	12 (63.2)	7 (38.9)	

	SME3110 N = 19 n (%)	プラセボ N = 18 n (%)	*P* 値
OCD 発病年齢 (歳)			
12.0 未満	7 (36.8)	10 (55.6)	0.330 [a]
12.0 以上	12 (63.2)	8 (44.4)	
OCD による受診歴 [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)	
OCD の重症度 (試験前)			
軽症	0	0	0.522 [c]
中等症	6 (31.6)	4 (22.2)	
重症	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)	
SME3110 の投与歴			
あり	0	1 (5.6)	0.486 [a]
なし	19 (100.0)	17 (94.4)	

FAS1 = 第 1 部の Full Analysis Set（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，SME3110 = フルボキサミンマレイン酸塩

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 CSR Table 7

(3) 有効性の結果

1) 主要評価項目

ベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの変化量の最小二乗平均を，ANCOVA を用いて解析した結果を表 2.7.6.3-3 に示す。

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，投与群間で統計学的に有意な差（SME3110 - プラセボ）が認められた（群間差 = -4.3，95%信頼区間-8.5～-0.1，$P = 0.044$）。

表 2.7.6.3-3. 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（ANCOVA，FAS1）

	SME3110 N = 19		プラセボ 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 (SME3110 − プラセボ)		−4.3	
標準誤差		2.07	
95%信頼区間		(−8.5～−0.1)	
P 値 [a]		0.044	

ANCOVA = 共分散分析，FAS1 = 第 1 部の Full Analysis Set（最大の解析対象集団），JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，SME3110 = フルボキサミンマレイン酸塩

a. *P* 値は，ベースラインの JCY-BOCS 総スコア及び年齢を共変量，投与群を固定効果とした ANCOVA を用いて算出した。検定の有意水準は両側 5%とした。

注：ベースラインは Visit 2（初回投与前）とした。

相互参照：M13-970 試験 CSR Table 10

2) 副次的評価項目

(a) 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

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を解析した結果を表 2.7.6.3-4 に示す。

SME3110 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（SME3110 - プラセボ）は，Week 2 に−2.3 となり，その差は最終評価時にかけて徐々に大きくなった。

表 2.7.6.3-4. 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（FAS1）

	変化量の平均値 (n)		群間差 (SME3110 – プラセボ)	95%信頼区間
	SME3110 N = 19	プラセボ N = 18		
JCY-BOCS (10 項目) の総スコアの変化量				
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 Full Analysis Set（最大の解析対象集団），JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，SME3110 = フルボキサミンマレイン酸塩

注：ベースラインは Visit 2（初回投与前）とした。

注：最終評価時は，欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法（LOCF）により，投与期間に非欠測値が得られた最終時点とした。

相互参照：M13-970 試験 CSR Table 12

(b) 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）

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 2.7.6.3-5 に示す。

SME3110 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（25%以上）の群間差（SME3110 – プラセボ）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（25%以上）は，SME3110 群で 73.7%，プラセボ群で 44.4%であり，SME3110 による治療効果の程度には意義があると考えられた。

表 2.7.6.3-5. 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）（FAS1）

	SME3110 N = 19 n (%)	プラセボ N = 18 n (%)	群間差 (SME3110 – プラセボ)	95%信頼区間	*P* 値 [a]
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)					
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 Full Analysis Set（最大の解析対象集団），JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，SME3110 = フルボキサミンマレイン酸塩

a. Fisher の直接確率検定

b. N = 18

c. N = 17

d. N = 16

注：ベースラインは Visit 2（初回投与前）とした。

注：最終評価時は，欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法（LOCF）により，投与期間に非欠測値が得られた最終時点とした。

相互参照：M13-970 試験 CSR Table 13

(c) 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）

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を表 2.7.6.3-6 に示す。

改善率（35%以上）は，SME3110 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（SME3110 – プラセボ）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，SME3110 群で 68.4%，プラセボ群で 33.3%であり，SME3110 による治療効果の程度には意義があると考えられた。

表 2.7.6.3-6. 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）（FAS1）

	SME3110 N = 19 n (%)	プラセボ N = 18 n (%)	群間差 (SME3110 − プラセボ)	95%信頼区間	*P* 値 [a]
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)					
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 Full Analysis Set（最大の解析対象集団），JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，SME3110 = フルボキサミンマレイン酸塩

a. Fisher の直接確率検定

b. N = 18

c. N = 17

d. N = 16

注：ベースラインは Visit 2（初回投与前）とした。

注：最終評価時は，欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法（LOCF）により，投与期間に非欠測値が得られた最終時点とした。

相互参照：M13-970 試験 CSR Table 14

(d) CGI

各評価時の CGI-I を表 2.7.6.3-7 に示す。

CGI-I のオッズ比について，いずれの評価時点でも投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3-7.　　各評価時の CGI-I（FAS1）

	判定結果の分類	SME3110 N = 19 n (%)	プラセボ N = 18 n (%)	オッズ比	95%信頼区間	P 値 [a]
CGI-I						
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 = Clinical Global Impression, FAS1 = 第 1 部の Full Analysis Set（最大の解析対象集団）, SME3110 = フルボキサミンマレイン酸塩

a. χ^2 検定

b. N = 18

c. N = 17

d. N = 16

注：「かなり良くなった」の分類は，CGI 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 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。

注：最終評価時は，欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法（LOCF）により，投与期間に非欠測値が得られた最終時点とした。

相互参照：M13-970 試験 CSR Table 15

3) 部分集団解析

有効性の主要評価項目について，年齢別（6～11 歳，12～18 歳）及び性別の部分集団解析を実施した結果を表 2.7.6.3-8 に示す。

年齢

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について，12～18 歳の被験者では，投与群間で統計学的に有意な差（SME3110－プラセボ）が認められた。一方，6～11 歳の被験者では，有意差は認められなかった。

性別

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について，男女のいずれの部分集団でも投与群間で統計学的に有意な差（SME3110－プラセボ）は認められなかった。

表 2.7.6.3-8. 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の最小二乗平均（FAS1）

	変化量の最小二乗平均 (n)		群間差		
	SME3110 N＝19	プラセボ N＝18	(SME3110－プラセボ)	95%信頼区間	*P* 値 [a]
ベースラインからの JCY-BOCS (10 項目) の総スコアの変化量					
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 I 部の Full Analysis Set（最大の解析対象集団），JCY-BOCS＝小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，SME3110＝ フルボキサミンマレイン酸塩

a. *P* 値は分散分析（ANOVA）を用いて算出した。検定の有意水準は 5%とした。
注：ベースラインは Visit 2（初回投与前）とした。
相互参照：M13-970 試験 CSR Table 16

(4) 安全性の結果

1) 曝露状況

SME3110 群の平均投与量は，初回投与が 25.0 mg/日で，Week 5～Week 8 が 97.4 mg/日であった。プラセボ群では初回投与が 25.0 mg/日で，Week 5～Week 8 が 120.6 mg/日であった。

2) 有害事象

治験薬投与開始後に発現した有害事象を，治験薬投与開始日以降，治験薬最終投与日から 30 日以内に発現したすべての事象と定義した。なお，治験薬投与開始日に発現した有害事象は，投与時間と有害事象の発現時間の記録に基づき，投与時間より前に発現していない限り，治験薬投与開始後に発現した有害事象とみなした。以下，有害事象は，治験薬投与開始後に発現した有害事象を指す。

(a) 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.3-9 に示す。

SME3110 群では，被験者 19 名のうち，13 名（68.4%）に 1 件以上の有害事象が認められ，6 名（31.6%）に 1 件以上の治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が認められた。高度の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象は認められなかった。

プラセボ群では，被験者 19 名のうち，15 名（78.9%）に 1 件以上の有害事象が認められ，5 名（26.3%）に 1 件以上の治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が認められた。また，治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 名（5.3%）に認められた。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認められなかった。

表 2.7.6.3-9.　　有害事象の発現状況（SAS1）

	SME3110 N = 19 n (%)	プラセボ N = 19 n (%)	*P* 値 [a]
全有害事象	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	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	–
治験薬の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	–

SAS1 = 第 1 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団），SME3110 = フルボキサミンマレイン酸塩
a.　Fisher の直接確率検定（α = 0.05）
相互参照：M13-970 試験 CSR Table 17

全有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.6.3-10 に示す。

SME3110 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すべて 1 名での報告であった。

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すべて 1 名での報告であった。

表 2.7.6.3-10.　有害事象の一覧（SAS1）

器官別大分類 基本語	SME3110 N = 19 n (%)	プラセボ N = 19 n (%)	*P* 値 [a]
全有害事象	13 (68.4)	15 (78.9)	0.714
眼障害	1 (5.3)	1 (5.3)	1.000
アレルギー性結膜炎	0	1 (5.3)	1.000
眼痛	1 (5.3)	0	1.000
胃腸障害	6 (31.6)	5 (26.3)	1.000
腹部不快感	1 (5.3)	0	1.000
腹痛	0	1 (5.3)	1.000
アフタ性口内炎	1 (5.3)	0	1.000
便秘	1 (5.3)	1 (5.3)	1.000
齲歯	0	1 (5.3)	1.000
下痢	1 (5.3)	1 (5.3)	1.000
悪心	3 (15.8)	2 (10.5)	1.000
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (10.5)	0.486
胸部不快感	0	1 (5.3)	1.000
発熱	0	1 (5.3)	1.000
感染症および寄生虫症	3 (15.8)	7 (36.8)	0.269
急性扁桃炎	0	1 (5.3)	1.000
気管支炎	0	1 (5.3)	1.000
胃腸炎	0	1 (5.3)	1.000
鼻咽頭炎	3 (15.8)	6 (31.6)	0.447
咽頭炎	0	1 (5.3)	1.000
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
挫傷	0	1 (5.3)	1.000
擦過傷	0	2 (10.5)	0.486
熱傷	1 (5.3)	0	1.000
臨床検査	2 (10.5)	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	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
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.3)	2 (10.5)	1.000

器官別大分類 基本語	SME3110 N = 19 n (%)	プラセボ N = 19 n (%)	*P* 値 [a]
皮径部腫瘤	0	1 (5.3)	1.000
筋骨格痛	1 (5.3)	0	1.000
頸部痛	0	1 (5.3)	1.000
神経系障害	4 (21.1)	2 (10.5)	0.660
浮動性めまい	1 (5.3)	0	1.000
頭痛	2 (10.5)	1 (5.3)	1.000
傾眠	2 (10.5)	1 (5.3)	1.000
精神障害	2 (10.5)	1 (5.3)	1.000
軽躁	1 (5.3)	0	1.000
自傷行動	1 (5.3)	1 (5.3)	1.000
腎および尿路障害	2 (10.5)	0	0.486
排尿困難	1 (5.3)	0	1.000
蛋白尿	1 (5.3)	0	1.000
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (10.5)	6 (31.6)	0.232
咳嗽	1 (5.3)	0	1.000
鼻出血	0	2 (10.5)	0.486
アレルギー性鼻炎	0	1 (5.3)	1.000
上気道の炎症	1 (5.3)	3 (15.8)	0.604
皮膚および皮下組織障害	3 (15.8)	1 (5.3)	0.604
嵌入爪	1 (5.3)	0	1.000
発疹	1 (5.3)	0	1.000
蕁麻疹	1 (5.3)	1 (5.3)	1.000

SAS1 = 第 1 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団），SME3110 = フルボキサミンマレイン酸塩

a. Fisher の直接確率検定（α = 0.05）

注：有害事象は MedDRA version 16.0 を用いてコード化した。

相互参照：M13-970 試験 CSR Table 18

治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象

治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象の一覧を表 2.7.6.3-11 に示す。

SME3110 群では，治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象は，19 名中 6 名（31.6%）に認められた。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。その他の治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象はすべて 1 名での報告であった。

プラセボ群では，治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象は，19 名中 5 名（26.3%）に認められた。治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象はいずれも 1 名での報告であった。

表 2.7.6.3-11.　治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象の一覧（SAS1）

器官別大分類 基本語	SME3110 N = 19 n (%)	プラセボ N = 19 n (%)	*P* 値 [a]
治験薬との因果関係「関連あり」の全有害事象	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

SAS1 = 第 1 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団），SME3110 = フルボキサミンマレイン酸塩

a.　Fisher の直接確率検定（α = 0.05）

注：有害事象は MedDRA version 16.0 を用いてコード化した。

相互参照：M13-970 試験 CSR Table 19

(b)　死亡に至った有害事象

死亡及び死亡に至った有害事象はなかった。

(c) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

(d) 中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者の一覧を表 2.7.6.3-12 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群の 1 名に認められた。当該被験者（被験者番号 002301）は，蕁麻疹の有害事象が発現し，処置として Day 2 に治験薬の投与が中止され，Day 8 に有害事象から回復した。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断され，非重篤であった。

表 2.7.6.3-12.　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（SAS1）

投与群	被験者番号	性別	年齢 (歳)	有害事象名 (基本語)	投与期間 (日)	発現日 [a]	持続期間 (日)	重症度/ 重篤性	因果関係 [b]	処置
プラセボ	002301	女	1[redacted]	蕁麻疹	2	2	7	軽度/ 非重篤	関連あり	治験薬の投与中止

SAS1 = 第 1 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団）
a.　発現日は，発現日 – 治験薬初回投与日 + 1 とした。
b.　治験責任（分担）医師による判定。
相互参照：M13-970 試験 CSR Table 20

3) 臨床検査値

血液学的検査，血液生化学的検査，一般尿検査の各項目のベースラインからの変化量の平均値について，臨床的に意義のある結果はみられなかった。また，定性検査項目についても一定した変化はみられなかった。

個々の被験者の変化については，血液学的検査，血液生化学的検査，一般尿検査で認められた変化はいずれも臨床的意義がないと判断された。血液学的検査及び血液生化学的検査で事前に規定した異常値が認められた被験者はいなかった。

4) バイタルサイン

バイタルサインの各項目のベースラインからの変化量の平均値について，臨床的に意義のある結果はみられなかった。ベースラインからの変化量の平均値における群間差（SME3110 - プラセボ）を ANOVA（有意水準両側 5%）にて解析した結果，各項目に有意差は認められなかった。

個々の被験者の変化については，拡張期血圧に事前に規定した異常値が 2 名に 1 回の評価時点で認められた。1 名は SME3110 群の被験者（被験者番号 003301，女性，1[redacted] 歳）で，拡張期血圧がベースラインの 60 mmHg から Week 10 に 44 mmHg へ著しく低下した。もう 1 名は，プラセボ群の被験者（被験者番号 001001，男性，1[redacted] 歳）で，拡張期血圧がベースラインの 63 mmHg から Week 10 に 46 mmHg へ著しく低下した。臨床的に意義のある徴候・症状を伴う血圧変動はなかった。

5) 心電図

第 1 部終了時点では，第 1 部のスクリーニング時及び中止時に取得したデータを対象として解析した。第 1 部のスクリーニング時及び中止時に，心電図の各項目に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

6) 妊娠

第 1 部において，妊娠は報告されなかった。

7) 安全性に関連するその他の観察項目

(a) 離脱症候群

第 1 部の減量期に離脱症候群は認められなかった。

(b) コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）

第 1 部の各 Visit 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。

SME3110 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 名であった。また，自殺行動の質問項目に「はい」と回答した被験者は 1 名のみで，Visit 8 に報告された。

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 名であった。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。

(5)　　結論

第 1 部（10 週間）のベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）の総スコアが減少したことから，SME3110 は強迫性障害の症状改善に有効であることが示された。報告された有害事象は，SME3110 による治療を受ける強迫性障害患者でおおむね予測される事象であった。有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。

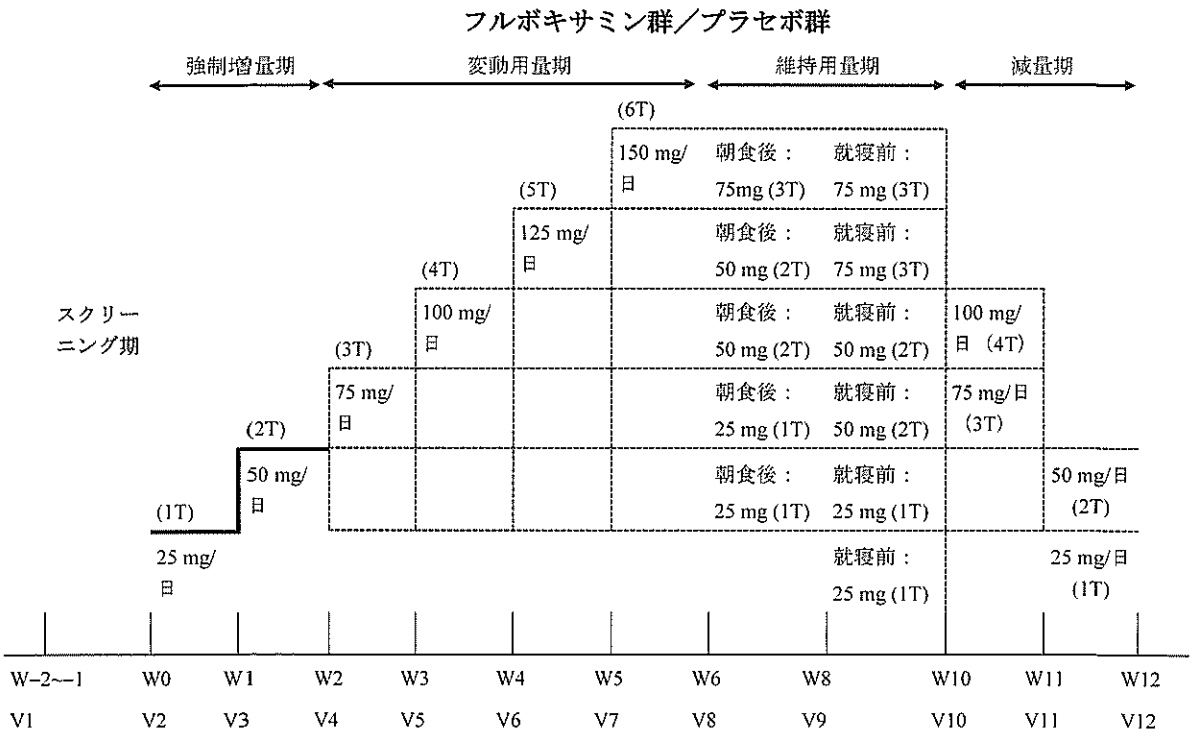
継続中の本試験において，統計学的有意かつ臨床的意義のある有効性の結果が得られたほか，忍容性が認められ，安全性の結果も許容できるものであった。したがって，小児強迫性障害患者における SME3110 短期投与時のリスク・ベネフィットプロファイルは良好であることが示された。

2.7.6.4 S114.3.118 試験（5.3.5.1-2/ref） [参考資料]

概要

治験の標題： SME3110（マレイン酸フルボキサミン）の強迫性障害の小児患者（8 歳～18 歳）を対象とした市販後臨床試験【プラセボ対照二重盲検比較試験】
治験責任医師： 治験責任医師 44 名
治験実施施設： 国内 35 施設
公表文献（引用文献）： なし
治験期間： 2006 年 8 月 23 日（最初の被験者の初回来院日）～2009 年 4 月 17 日（最後の被験者の最終来院日）
開発のフェーズ： 第 IIIb 相
目的： 主要目的 本治験の主要目的は，小児の強迫性障害患者にフルボキサミン又はプラセボを 10 週間投与し，小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版（以下「JCY-BOCS」）（10 項目）の総スコアが投与開始時から 25%以上減少するまでの期間（日数）をフルボキサミン群とプラセボ群で比較し，有効性を検証することであった。 副次目的 副次目的は，JCY-BOCS 及び改善に関する臨床全般印象度-改善度（以下「CGI-I」）からフルボキサミンの有効性を確認することであった。 安全性の目的 安全性の目的は，小児の強迫性障害患者におけるフルボキサミンの安全性を検討することであった。
治験方法： 本治験は，日本人の小児（8 歳以上，18 歳以下）強迫性障害患者を対象とした製造販売後，検証的，多施設共同，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。 合計 130 名（フルボキサミン群 65 名，プラセボ群 65 名）を組入れ，ランダム化する計画であったが，登録ペースが遅かったため，ソルベイ製薬（株）により試験は早期に中止された。ランダム化した 20 名（フルボキサミン群 9 名，プラセボ群 11 名）のみを本治験の対象とした。
本治験に組入れられたすべての被験者は，ランダム化前に 1～2 週間のスクリーニング期を完了することとした。治療期（Visit 2～Visit 10）には，被験者にフルボキサミン錠又はプラセボ錠を投与した。Visit 8～Visit 10 の 4 週間は，治験薬を維持用量で投与した。治療期終了後，被験者は減量期に移行して更に 2 週間投与を受けた。 投与スケジュールを以下の図 1 に示す。

図 1.　　治験のフローチャート



V：Visit，W：Week，括弧内の数値はフルボキサミン群及びプラセボ群の錠数
変動用量期：忍容できない有害事象が認められた場合など減量が必要な場合には，1 回のみ減量（25 mg/日単位）できるとした。減量後は，可能であれば治療期の残りの期間をとおして減量後の用量で維持することとした。

被験者数（計画時，同意取得，ランダム化及び解析時）：

計画時：　130 名
同意取得：　24 名
ランダム化：　20 名

解析時：	20名（ランダム化された被験者） 20名（安全性解析対象集団） 20名（最大の解析対象集団） 17名（治験実施計画書適合集団）

診断及び主要な組入れ基準：

DSM-IV-TR「精神疾患の診断・統計マニュアル 第4版」にて強迫性障害（DSM-IV-TR：300.3）の一次診断を受け，強迫性障害の症状が6ヵ月以上持続し，スクリーニング時及びベースラインのJCY-BOCS（10項目）の総スコアが16点以上であり，かつ強迫観念項目及び強迫行為項目のサブスコアが5点以上である8歳以上，18歳以下の男女。スクリーニング時からベースラインまでの間にJCY-BOCS（10項目）の総スコアが減少した場合，減少率はスクリーニング時のJCY-BOCS（10項目）の総スコアの25%以内であることとした。

被験薬，含量及び剤型，ロット番号：

被験薬： SME3110
含量： 25 mg
剤型： フルボキサミンマレイン酸塩を含有する経口錠
ロット番号： [redacted], [redacted]

治療期間：

10週間

対照治療，含量及び剤型，ロット番号：

対照治療： プラセボ
含量： 25 mg
剤型： 乳糖を含有する経口錠
ロット番号： [redacted], [redacted]

評価基準

有効性：

有効性の主要評価項目は，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期間（日数）とした。

有効性の副次評価項目は，ベースラインから各週へのJCY-BOCS（10項目）の総スコアの変化量，各週のJCY-BOCS（10項目）の総スコア及び各項目のサブスコア，並びにCGI-Iとした。

安全性：

安全性は，有害事象の調査結果，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），バイタルサイン（血圧，脈拍，体重及び身長）及び全般的な心電図（以下「ECG」）所見に基づいて評価した。

統計手法：

人口統計学的特性，基準値特性，ベースラインのJCY-BOCS（10項目）の総スコア，治験薬の曝露量，治験薬の服薬遵守状況，治験実施計画書からの重大な逸脱，病歴（既往歴，合併症，精神障害），前治療薬及び併用薬，並びに精神療法の前治療及び併用療法を要約統計量で示したほか，被験者別の一覧にも示した。

有効性：

有効性解析は最大の解析対象集団を対象に実施した。結果を要約統計量で示したほか，被験者別の一覧にも示した。

有効性の主要評価項目（JCY-BOCS［10項目］の総スコアがベースラインから25%以上減少するまでの期間［日数］）は一般化Wilcoxon検定を用いて解析した。有効性の副次評価項目については，JCY-BOCS（10項目）の総スコアのベースラインからの変化量を，ベースラインのJCY-BOCS（10項目）の総スコア，年齢及び性別を組み込んだANCOVAで解析し，CGI-Iスコアを Cochran-Mantel-Haenszel 検定で解析した。

安全性：

安全性解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。結果を要約統計量で示したほか，被験者別の一覧にも示した。

また，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び全般的な ECG 所見を要約統計量で示したほか，被験者別の一覧にも示した。

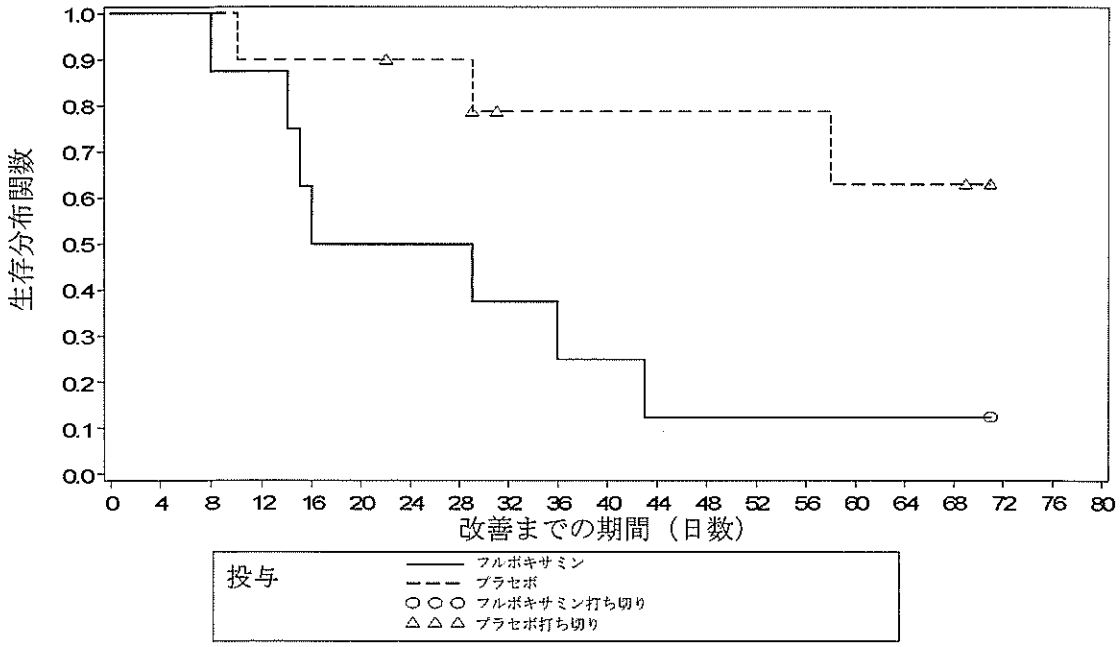
要約-結論

有効性の結果：

以下に示す有効性の結果は予定された有効性解析で得られたものであるが，ソルベイ製薬（株）により試験が早期に中止されたため，予定被験者数 130 名に対して実際の被験者数は 20 名となった。

JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの改善をイベントとし，年齢及び性別による補正前のイベント発生までの時間を Kaplan-Meier 法により推定した。その結果を図 2 に示す。フルボキサミン群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差（*P* 値 = 0.032）が認められた。

図 2.　　JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの改善：Kaplan-Meier 生存曲線



JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの改善（Wilcoxon 検定）を表 1 に示す。フルボキサミン群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が認められた。

表 1.　JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの改善：Wilcoxon 検定（最大の解析対象集団）

	統計量	フルボキサミン群 N = 9	プラセボ群 N = 11
改善			
あり	n (%)	7 (87.5)	3 (30.0)
なし	n (%)	1 (12.5)	7 (70.0)
欠測[a]	n	1	1
中央値（日）		22.5	44.5
検定結果[b]	*P* 値	0.022	
検定結果（補正前）[c]	*P* 値	0.032	

N：各投与群の被験者数，n：データが得られた被験者数，%：データが得られた被験者の割合

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

JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの改善とは，JCY-BOCS（10 項目）の総スコアが投与開始時から 25%以上減少するまでの期間（日数）である。

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

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

a. 投与開始時及び投与開始後に 3 時点以上でデータが得られなかった 2 名を改善データの欠測例として取り扱った。

b. 共変量の年齢及び性別で補正した *P* 値。

c. 共変量の年齢及び性別による補正前の *P* 値。

引用元：Section 10.1 Table 20

最初に改善が認められるまでの日数（中央値）はフルボキサミン群で 22.5 日，プラセボ群で 44.5 日とフルボキサミン群の方が短く，より短期間で総スコアの改善に達したことが示唆された。

フルボキサミン群とプラセボ群の間で，投与開始時からエンドポイントへの JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの変化量に統計学的に有意な差（*P* 値 = 0.005）が認められた。

CGI-I スコアについては，フルボキサミン群とプラセボ群の間で，エンドポイントにおいて治験責任医師により少なくとも Much improved と判断された被験者の割合に統計学的に有意な差（*P* 値 = 0.022）が認められた。

安全性の結果：

治験期間中に死亡した被験者はいなかった。プラセボ群において，重篤な有害事象が 1 名（気胸）に認められ，被験者は当該事象により治験薬の投与を中止し，試験も中止した。プラセボ群の別の 1 名も，有害事象（強迫性障害及び自殺念慮）により治験薬の投与を中止し，試験も中止した。

多くの有害事象は治験責任医師により軽度と判断された。

最も発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎及び悪心であった。

血液学的検査値及び血液生化学的検査値の推移及び群間差に特に傾向は認められなかった。

治験責任医師による臨床検査値の評価の結果，フルボキサミン群の 1 名において，クレアチニンホスホキナーゼ，蛋白（尿検査），AST 及び乳酸脱水素酵素で臨床的に重要な異常変動が認められた。

バイタルサインについては，両群とも，ほとんどの被験者で顕著な異常所見は認められなかった。治験責任医師により臨床的に重要と判断されたバイタルサインの異常変動はなかった。

全般的な ECG 所見については，両群とも，すべての測定時点で異常が記録された。全般的な ECG 所見において，臨床的に重要な異常は認められなかった。

結論：

- 本治験は予定被験者数に達する前に中止を余儀なくされた。その一因として，フルボキサミンは本治験の対象疾患である強迫性障害の適応で既に承認を取得しており，プラセボ対照デザインを用いた本小児試験への参加の同意が得られにくかったことが影響したものと考えられた。
- JCY-BOCS（10 項目）の総スコアが投与開始時から 25%以上減少するまでの期間（日数）は，プラセボ群と比較してフルボキサミン群で短かった。フルボキサミンの投与により，JCY-BOCS（10 項目）の総スコアに統計学的に有意な改善が認められた。また，フルボキサミン群の被験者では，CGI-I スコアが統計学的に有意に改善した。JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの結果は，CGI-I の結果によって裏付けられた。
- フルボキサミンを本治験で設定した用量及び投与方法（開始用量 25 mg/日，最高用量 150 mg/日）で投与したところ，有害事象の発現率，バイタルサイン又は臨床検査所見のいずれについても，フルボキサミン群とプラセボ群の間で大きな差は認められなかった。
- 以上のとおり，フルボキサミンは小児強迫性障害の治療に有効であることが本治験で確認され，フルボキサミンを小児強迫性障害患者で使用する場合は，今回使用した投与スケジュール（25 mg/日の就寝前投与から開始し，最高 150 mg/日まで 25 mg/日単位で増量）に従うことが推奨される。
- 試験の早期中止により各投与群の被験者数が少なくなったことで，今回の結果にバイアスが生じている可能性がある。しかし，この限られた被験者数で得られた結果は，フルボキサミンによる小児強迫性障害の治療に関する公表論文での報告と一致している。

2.7.6.5　　RH.1 14.02.01 試験（5.3.5.1-3/ref）［参考資料］

概要

標題　フルボキサミンマレイン酸塩（以下「フルボキサミン」）による強迫性障害の治療：外来小児患者を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照試験

治験責任医師　20 施設（治験責任医師 22 名）が本治験に参加した。

目的　本治験の主要目的は，外来治療を受ける小児強迫性障害患者（8～17 歳）を対象に，フルボキサミン 50～200 mg/日を最長 10 週間投与したときの安全性及び有効性をプラセボと比較することであった。副次目的は，本集団を対象に，フルボキサミンを最長 1 年間投与したときの安全性及び有効性を検討することであった（継続期）。

治験デザイン　本治験は，2 群間での並行群間比較によりフルボキサミンの安全性及び有効性を検討する 10 週間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照多施設共同試験であった。各群は外来の小児強迫性障害患者 50～60 名（合計 120 名）で構成された。20 施設が本治験に参加した。各実施医療機関は，事前に Solvay 社プロジェクト・ディレクターの承認を得た上で，組入れ基準を満たした患者を登録できるものとし，登録患者数の規定は設けなかった。

6 週間投与したが効果不十分により RH.114.02.01 試験の二重盲検期を途中で中止した被験者又は 10 週間の試験を完了した被験者は，RH.114.02.01 試験に加えて 1 年間の RH.114.02.01 (E) 試験継続期に参加できるとした。1 年間の継続期を完了した被験者は更に，1 年間の人道支援期でフルボキサミンの投与を受けることができた。

患者の選択基準　DSM-III-R を用いて強迫性障害（300.30）と診断され，罹病期間が 6 ヵ月以上であり，外来治療を受けている 8～17 歳の患者（性別は問わない）を本治験の適格例とした。

治療の要約　被験者にフルボキサミン又はプラセボを 10 週間投与した。120 名をランダム化し，このうち 57 名をフルボキサミン群，63 名をプラセボ群に割付けた。平均年齢はフルボキサミン群で 13.4 歳，プラセボ群で 12.7 歳であった。46 名（フルボキサミン群 19 名，プラセボ群 27 名）が 10 週間の投与完了前に試験を中止した。フルボキサミン群の 3 名及びプラセボ群の 1 名は，有害事象関連の理由による中止であった。

治験の状況　本治験は完了している。

患者背景　治験参加の同意が得られ，washout/スクリーニング期にプラセボを投与された合計 134 名がスクリーニング評価を受けた。14 名がベースライン期間中又はベースライン期終了時

にスクリーニング脱落例と判断されて中止した。120 名がランダム化され，このうち 57 名がフルボキサミン群，63 名がプラセボ群に割付けられた。

年齢範囲は 8.50～17.90 歳であり，約半数（47%）は女性で，ほとんどの被験者（96%）が白人であった。人口統計学的特性は両群で類似していた。

結果：有効性　有効性は，スクリーニング時，投与開始時，投与開始後の各来院時（Day 7, 14, 21, 28, 42 及び 56）及び Day 70（又は早期中止時）に測定した Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale（以下「CY-BOCS」），NIMH Global Obsessive Compulsive Scale（以下「NIMH-OC」）及び臨床全般印象度（以下「CGI」）から評価した。スクリーニング時及び投与開始時の CGI は，「疾患の重症度」の項目のみを評価した。また，スクリーニング時及び投与開始時に NIMH Global Scale を評価し，スクリーニング時，投与開始時及び最終来院時に Children's Depression Rating Scale（以下「CDRS-R」）を評価し，投与開始後の各来院時及び最終来院時に患者・親による全般評価（以下「PGI」）を実施した。

有効性の結果から，フルボキサミンはプラセボより高い有効性を示すことが確認された。

CY-BOCS　Carry Forward 法による解析

有効性の主要評価項目である CY-BOCS を Carry Forward 法（Last Observation Carried Forward，以下 LOCF）により解析した結果，Week 1～6 及び Week 10 にプラセボとの間で有意な差（$P \leq 0.05$）が認められ，Week 8 には有意な差の傾向（$P \leq 0.10$）が認められた。

CY-BOCS　来院日別の解析

CY-BOCS の来院日別（Visit-wise）の解析でも，Week 1～6 にプラセボとの間で有意な差が認められた。ただし，Week 6 以降に脱落例となり，早期に継続期に移行した被験者の割合に差が生じたため（プラセボ群 19 名，フルボキサミン群 10 名），Week 6 以降の来院日別の解析では統計学的有意性が消失した。

有効性の副次評価項目

有効性の副次評価項目（NIMH-OC，CGI）を解析した結果，Carry Forward 法（LOCF）による解析では Week 1～10，来院日別の解析では Week 1～6 にフルボキサミンとプラセボの間で統計学的に有意な差が認められ，CY-BOCS（有効性の主要評価項目）の結果が裏付けられた。

結果：安全性　安全性評価（主に有害事象報告，バイタルサイン及び臨床検査値）の結果，本患者集団では，フルボキサミン投与による安全性の問題は認められなかった。有害事象が認められた被験者の数はフルボキサミン群とプラセボ群で同数であった。フルボキサミン群で最も発現率が高かった有害事象（プラセボ群データで補正）は不眠症，無力症，激越，運動過多，

傾眠及び消化不良であった。有害事象により投与を中止した被験者は 4 名（プラセボ群 1 名，フルボキサミン群 3 名）のみであり，このうち重篤な事象はなかった。

結論　本治験の結果から，小児の強迫性障害に対する治療薬として，フルボキサミンはプラセボより統計学的に有意に優れていることが示された。また，有害事象により中止した被験者の数から，フルボキサミンの忍容性は本治験で設定した用量（50～200 mg/日）で良好であることが示された。

2.7.6.6 M13-970 試験第 2 部（28 週中間報告）（5.3.5.2-1）［評価資料］

2.7.6.6.1 試験方法

表 2.7.6.6-1. 試験の概要

治験の標題： SME3110（フルボキサミンマレイン酸塩）の小児強迫性障害患者を対象とした第 III 相臨床試験	
施設数 / 実施国名： 34 施設 / 日本	
治験調整医師： [redacted], [redacted], [redacted]	
公表文献 (参考資料) ： なし（治験総括報告書［以下「CSR」］作成時）	
治験期間 (第 2 部[28 週])： 治験開始日（第 1 部）：2013 年 8 月 14 日 治験終了日：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日	開発のフェーズ： 第 III 相
治験の種類： 第 1 部：多施設共同によるプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験 第 2 部：多施設共同によるオープン試験	
目的： ＜第 1 部＞ 小児の強迫性障害患者に，フルボキサミンマレイン酸塩（以下「SME3110」）又はプラセボを 10 週間投与し，小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版（以下「JCY-BOCS」）の総スコアにおけるベースラインと最終評価時の変化量をプラセボ群と比較して，ランダム化二重盲検法により有効性を検証した。また，SME3110 群とプラセボ群とを比較し，安全性を検討した。 ＜第 2 部＞ 小児の強迫性障害患者を対象に SME3110 の長期投与による安全性及び有効性を検討した。	
被験者数 (計画時と解析時) ： 計画数：36 名，第 1 部の SME3110 投与被験者数：19 名，第 1 部のプラセボ投与被験者数：19 名，第 2 部の SME3110 投与被験者数：34 名* *第 2 部の安全性解析対象集団：34 名，第 2 部の有効性解析対象集団：34 名	
診断と主要な組み入れ基準： ＜第 1 部＞ 選択基準： 1. スクリーニング期及びベースラインの JCY-BOCS（10 項目）の総スコアが，それぞれ 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 点以上である患者。 2. ベースラインの JCY-BOCS（10 項目）の総スコアが，スクリーニング期と比較して，25%以内の減少率である患者（ベースラインの JCY-BOCS［10 項目］の総スコア ≥ スクリーニング期の JCY-BOCS［10 項目］の総スコア × 0.75）。 3. 同意取得時点で，強迫性障害の症状が 2 ヵ月間以上持続している患者。	

4. 平成23年度学校保健統計調査での年齢別体重の平均値及び標準偏差（以下「SD」）に示される下限値（平均値－2SD）以上の体重の患者（M13-970試験第1部CSR 16.1_1参照）。
5. 治験薬の投与開始時に年齢が6～18歳である患者。
6. 本治験の目的，方法及び意義などについて十分な説明を受け，自由意思により代諾者から文書による同意が得られた患者。可能な限り患者自身からも本治験の参加について意思確認書を取得した。

除外基準：

1. 抜毛癖（DSM-IV-TR：312.39）又は爪噛みのみの強迫行為の患者。
2. トゥレット障害（DSM-IV-TR：307.23）の患者（単純性運動性チックのみの患者は含まない）。
3. 以下の精神疾患であると診断された患者（診断名に関しては，細分類の疾患名，エピソードを［ ］内に示した）。
   - 統合失調症（DSM-IV-TR：295.xx）及びその他の精神病性障害（DSM-IV-TR：295.40［統合失調症様障害］，295.70［失調感情障害］，297.1［妄想性障害］，298.8［短期精神病性障害］，297.3［共有精神病性障害］，293.xx［・・・（一般身体疾患を示すこと）・・・による精神病性障害］，物質誘発性精神病性障害，298.9［特定不能の精神病性障害］）
   - うつ病性障害（DSM-IV-TR：296.xx［大うつ病性障害］（296.2x［単一エピソード］，296.3x［反復性］），300.4［気分変調性障害］，311［特定不能のうつ病性障害］）
   - 双極性障害（DSM-IV-TR：296.xx［双極I型障害］（296.0x［単一躁病エピソード］，296.40［最も新しいエピソードが軽躁病］，296.4x［最も新しいエピソードが躁病］，296.6x［最も新しいエピソードが混合性］，296.5x［最も新しいエピソードがうつ病］，296.7［最も新しいエピソードが特定不能］），296.89［双極II型障害］，301.13［気分循環性障害］，296.80［特定不能の双極性障害］）
   - 精神遅滞（DSM-IV-TR：317［軽度精神遅滞］，318.0［中等度精神遅滞］，318.1［重度精神遅滞］，318.2［最重度精神遅滞］，319［精神遅滞，重症度特定不能］）
   - 摂食障害（DSM-IV-TR：307.1［神経性無食欲症］，DSM-IV-TR：307.51［神経性大食症］，307.50［特定不能の摂食障害］）
   - 注意欠陥/多動性障害（DSM-IV-TR：314.xx）及び特定不能の注意欠陥/多動性障害（DSM-IV-TR：314.9）
   - 強迫性パーソナリティ障害（DSM-IV-TR：301.4）
   - その他，臨床上明らかな神経障害の患者
4. スクリーニング期にM.I.N.I.KID（精神疾患簡易構造化面接法［小児・青年用］）の診断モジュール「A. 大うつ病エピソード」の基準を満たした患者。
5. 同意取得前2ヵ月間にフルボキサミンを服用した患者。ただし，フルボキサミン服用が6週間以内で治療維持用量が確定していない患者は除いた。
6. フルボキサミンによる治療を行い，副作用のため治療を中止した患者又はフルボキサミンが効果不十分と判断された患者。
7. 他の2剤以上の選択的セロトニン再取り込み阻害剤（以下，「SSRI」）に対する治療抵抗性があると判断された患者。
8. 治験薬の投与開始前1週間以内に，フルボキサミンを含むSSRI又はセロトニン・ノルアドレナリン再

取り込み阻害剤を含む向精神薬*での治療が行われている患者。

9. てんかんなどの痙攣性疾患，又はこれらの既往のある患者。
10. 妊婦，妊娠の可能性のある患者**（スクリーニング期に血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン（以下，「HCG」）検査を実施し，目安として 1.0 mIU/mL を超えた場合は，問診等別の方法で妊娠の可能性を確認し最終判断を行うこととした）。授乳中の患者。治験中に妊娠を希望する患者，又は治験中の避妊に同意出来ない患者。
11. 治験薬の投与開始前 2 週間以内に，モノアミン酸化酵素阻害薬（セレギリン塩酸塩を含む），チオリダジン，ピモジド，チザニジン塩酸塩，ラメルテオンを服用している患者。
12. 薬物依存症又はアルコール依存症の患者。
13. Columbia-Suicide Severity Rating Scale（コロンビア自殺評価スケール，以下「C-SSRS」）を用いて，自殺念慮が強いなど，自殺リスクの高い患者。
14. 自殺企図の既往がある患者。
15. 過量服薬の既往がある患者。
16. 自傷行為の既往がある患者。
17. 自殺を予期させる情緒不安定が認められる患者。
18. 脳の器質的障害のある又は既往がある患者。
19. 臨床的に重大な自己免疫系，心血管系，呼吸器系，血液系，神経系，内分泌系，肝，腎及び消化器系の疾患のある患者。
20. 他の治験の参加終了から 6 ヵ月以上経過していない患者。
21. セロトニン症候群の既往のある患者。
22. 悪性症候群の既往のある患者。
23. 緑内障又は眼内圧亢進のある患者。
24. 治験責任（分担）医師が本治験への参加を不適当と判断した場合。

*： 向精神薬：日本標準商品分類番号での薬効分類「112 催眠鎮静剤，抗不安剤」，「113 抗てんかん剤」，「115 興奮剤，覚せい剤」，「117 精神神経用剤」に分類される薬剤とした。ただし，超短時間作用型の睡眠薬は含まない。

**：治験責任（分担）医師は，被験者及び代諾者に，治験薬服用中の避妊実施を含めた説明を行い，治験期間中の妊娠希望はないことを確認し，同意を取得した。また，終了時（中止時）においても，血清 HCG 測定を行い，被験者が妊娠していないことを確認した。

＜第 2 部＞
選択基準：
本治験の第 1 部を完了し，重大な治験実施計画書の違反がなく，かつ忍容性が良好であった患者*。
*： 当該患者の第 2 部への移行は第 1 部の症例報告書を作成した後に行うものとした。
除外基準：
治験責任（分担）医師が本治験の第 2 部への参加を不適当と判断した患者。

治験方法：
本治験は2部構成とした。
＜第1部＞
プラセボを対照として二重盲検下でJCY-BOCS（10項目）の総スコアのベースラインと最終評価時の変化量を比較した。被験者を，SME3110群とプラセボ群に1：1の割合で，フルボキサミン投与歴及び年齢（6～11歳又は12～18歳）を動的因子としてランダムに割付けた。第1部は，スクリーニング期（1～2週間），強制増量期（2週間），変動用量期（4週間），維持用量期（4週間）及び減量期（0～4週間）の5つの期間で構成した。

＜第2部＞
第1部を終了した被験者を対象に，非盲検下でSME3110の長期投与時の安全性及び有効性を評価した。第2部は，強制増量期（2週間），変動用量期（50週間）及び減量期（0～4週間）の3つの期間で構成した。
治験薬の投与終了（減量期を含むすべての治験薬の投与終了）より30日後まで，安全性の追跡調査を実施した。

治験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：
投与量：
25～150 mg/日

投与方法：
＜第1部＞
用法：

1. 投与量が1錠/日の場合は，1日1回就寝前に経口投与した。
2. 投与量が2錠/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（3錠/日又は5錠/日）は，就寝前を増量（1錠）して投与した。

用量：
【治療期】

1. 強制増量期
   - 投与開始時（第1部Visit 2）は，1日1回1錠（就寝前）を投与し，Week 1（第1部Visit 3）は，1日2錠（朝食後及び就寝前各1錠）を投与した。
2. 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Clinical Global Impression（以下「CGI」）評価で有効性が認められず（CGI：「4.変化なし」「5.やや悪くなった」「6.悪くなった」「7.非常に悪くなった」），忍容性に問題のない場合は，原則1週間ごとに1錠/日を増量した。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2錠/日までの処方を可能とした（ただしWeek 5の処方は，1週間とした）。
   - 2週間分の処方を行った場合，増量予定日に，親又は保護者から被験者の安全性を確認した。
   - 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回のみ可能とした。なお，減量以降は治療期終了まで減量後の投与量を維持した。
3. 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）の投与量を維持した。1日最高用量は6錠（朝食後及び就寝前各3錠）とした。

【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した。1週間あたり最大2錠/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部に移行した。中止する場合は，4週間以内に50 mg～25 mgに減量したのち，中止した。

＜第2部＞
用法：

1. 投与量が1錠（25 mg）/日の場合は，1日1回就寝前に経口投与した。
2. 投与量が2錠（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（3錠［75 mg］/日又は5錠［125 mg］/日）は，就寝前を増量（1錠［25 mg］）して投与した。

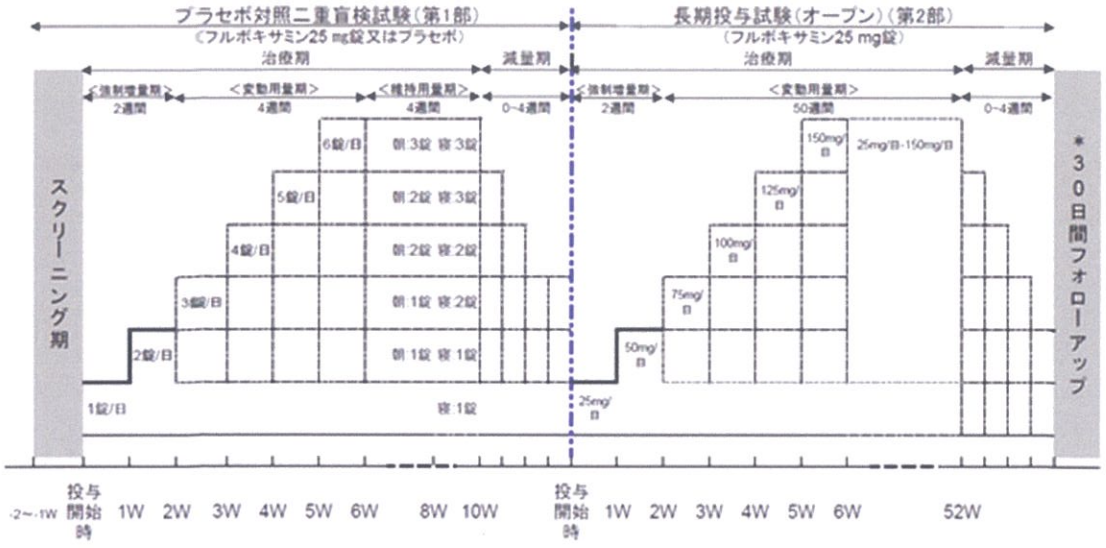
用量：
【治療期】

1. 強制増量期
   - 投与開始時（第2部 Visit 1）は，1日1回1錠（25 mg）（就寝前）を投与し，Week 1（第2部 Visit 2）は，1日2錠（50 mg）（朝食後及び就寝前各1錠［25 mg］）を投与した。
2. 変動用量期
   - 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した。原則1週間ごとに1錠/日を増量した。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2錠/日までの処方を可能とした（ただしWeek 5の処方は，1週間とした）。
   - 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した。
   - Week 8（第2部 Visit 8）以降は，患者の症状に応じて有効性と忍容性から，1錠（25 mg）/日から6錠（150 mg）/日の範囲で適宜増減した。なお，1回に増量・減量できる範囲は，1錠（25 mg）/日とした。

【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た。1週間あたり最大2錠（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した。

治療期間：
（第1部）治療期として10週間，減量期として0～4週間
（第2部）治療期として52週間，減量期として0～4週間

＜治験の概略＞



* 第2部減量期終了後（又は中止後）

治験薬のバッチ番号を以下に示す。第2部で用いたSME3110錠のバッチ番号は[redacted]及び[redacted]であった。

治験薬	投与経路	バッチ番号
SME3110 （フルボキサミンマレイン酸塩錠 25 mg）	経口	[redacted]
SME3110 プラセボ （フルボキサミンマレイン酸塩プラセボ錠 25 mg）	経口	[redacted]

評価基準：

有効性：

1. ベースラインから各評価時のJCY-BOCS（10項目）の総スコアの変化量。
2. CGI-I改善度（以下「CGI-I」）。

安全性：

- 有害事象及び副作用の発現頻度。
- 臨床検査値，身長，体重，血圧，及び脈拍の推移，並びに心電図。
- 離脱症候群（頭痛，嘔気，めまい，不安感，不眠，及び集中力低下など）の発現頻度。

統計手法：

第1部終了及び第2部 Week 28時点での有効性及び安全性データの中間解析を実施した。本項では，第2部Week 28終了時点での有効性及び安全性データの中間解析の結果を記載した。

有効性：

第2部に1回以上治験薬の投与を受け，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第2部のFull Analysis Set（最大の解析対象集団2，以下「FAS2」）と定義し，この解析対象集団を有効性の解析集団とした。

連続量の項目については，被験者数，平均，標準偏差及び95%信頼区間などの要約統計量を算出した。改善率については，改善率及び95%信頼区間を算出した。

安全性：

【有害事象】

第2部に少なくとも1回は治験薬を投与された被験者の集団を第2部のSafety Analysis Set（安全性解析対象集団2，以下「SAS2」）と定義し，この解析対象集団を安全性の解析集団とした。特に記載のない限り，すべての安全性の解析はSAS2を対象に実施した。

第1部での投与群ごとに有害事象及び副作用を集計し，発現率を算出した。

【臨床検査値，バイタルサイン（血圧，脈拍，身長，体重）】

各検査項目において被験者数，平均，標準偏差及び95%信頼区間などの要約統計量を算出した。心電図所見については，要約統計量（規定評価時点の被験者数及び百分率）を算出した。

2.7.6.6.2 成績

(1) 被験者の内訳

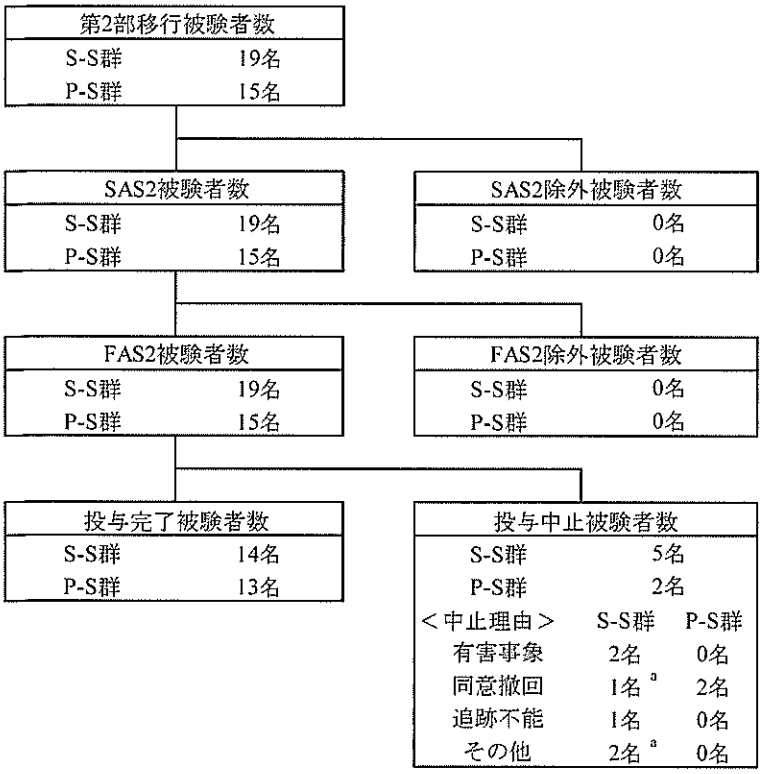
被験者の内訳を図 2.7.6.6-1 に要約する。

第 1 部では，本試験に登録された 38 名のうち，SME3110 群及びプラセボ群に各 19 名（50%）がランダムに割り付けられた。第 1 部の SME3110 群の被験者 19 名のうち，19 名（100%）が第 2 部に移行し，1 回以上の治験薬の投与を受けた（S-S 群）。また，プラセボ群の被験者 19 名のうち，15 名（78.9%）が第 2 部に移行し，1 回以上の治験薬の投与を受けた（P-S 群）。

第 2 部 Week 28 時点で，治験薬の投与中止は，S-S 群の 5 名（26.3%）に認められ，中止理由は，有害事象 2 名，同意撤回 1 名，追跡不能 1 名，その他 2 名であった（有害事象及びその他の各 1 名は同一被験者）。P-S 群では，2 名が同意撤回により治験薬の投与を中止した。

第 2 部に移行した 34 名（S-S 群 19 名，P-S 群 15 名）全員が SAS2 及び FAS2 となった。

図 2.7.6.6-1. 被験者の内訳



FAS2 = 第 2 部の Full Analysis Set（最大の解析対象集団），P-S 群 = 第 1 部でプラセボ及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，S-S 群 = 第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，SAS2 = 第 2 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団）

a. 有害事象とその他の各 1 名は同一被験者

相互参照：M13-970 試験第 2 部 CSR Table 5 及び Table 6

(2) 被験者背景

FAS2 の被験者背景を表 2.7.6.6-2 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，男性 18 名（52.9%）及び女性 16 名（47.1%）であった。年齢別では，6～11 歳が 7 名（20.6%），12～18 歳が 27 名（79.4%）であった。平均年齢は，13.5 歳で，年齢の範囲は，8～18 歳であった。また，平均体重は，47.11 kg であった。

強迫性障害の平均発病年齢は，11.2 歳であった。また，JCY-BOCS（10 項目）の平均総スコアは，26.3 点であった。

表 2.7.6.6-2.　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（FAS2）

	S-S 群 N = 19 n (%)	P-S 群 N = 15 n (%)	全体 N = 34 n (%)
性別			
男	9 (47.4)	9 (60.0)	18 (52.9)
女	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 未満	10 (52.6)	7 (46.7)	17 (50.0)
155.35 以上	9 (47.4)	8 (53.3)	17 (50.0)
体重 (kg)			
46.85 未満	8 (42.1)	9 (60.0)	17 (50.0)
46.85 以上	11 (57.9)	6 (40.0)	17 (50.0)
OCD 発病年齢 (歳)			
12.0 未満	7 (36.8)	9 (60.0)	16 (47.1)
12.0 以上	12 (63.2)	6 (40.0)	18 (52.9)
OCD による受診歴 [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)	14 (93.3)	28 (82.4)
なし	5 (26.3)	1 (6.7)	6 (17.6)
OCD の重症度 (試験前)			

	S-S 群 N = 19 n (%)	P-S 群 N = 15 n (%)	全体 N = 34 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)			
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)
SME3110 の投与歴			
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 Full Analysis Set（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，P-S 群 = 第 1 部でプラセボ及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，S-S 群 = 第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者

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 CSR Table 7

(3) 有効性の結果

1) 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

第 2 部での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を解析した結果を表 2.7.6.6-3 に示す。

FAS2 の被験者全体では，総スコアの変化量の平均値は，Week 2 に−0.6 となり，Week 16 にかけて減少量が増加した。S-S 群では，総スコアの変化量の平均値は，Week 2 に−0.2 となり，Week 28 にかけて変化がなかった。P-S 群では，総スコアの変化量の平均値は，Week 2 に−1.1 となり，Week 16 にかけて減少量が増加した。最終評価時点での JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの平均値は，FAS2 の被験者全体で 14.4（95%信頼区間 11.5～17.2），S-S 群で 15.4（95%信頼区間 11.5～19.3），P-S 群で 13.0（95%信頼区間 8.5～17.5）であった。

表 2.7.6.6-3. 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（FAS2）

	変化量の平均値 (n)		
	S-S 群 N = 19	P-S 群 N = 15	全体 N = 34
JCY-BOCS (10 項目) の総スコアの変化量			
Week 2	−0.2 (18)	−1.1 (15)	−0.6 (33)
Week 8	−1.2 (18)	−4.3 (15)	−2.6 (33)
Week 16	−1.3 (14)	−7.1 (14)	−4.2 (28)
Week 28	−0.7 (14)	−6.2 (12)	−3.2 (26)
最終評価時	0.2 (18)	−7.4 (15)	−3.3 (33)

FAS2 = 第 2 部の Full Analysis Set（最大の解析対象集団），JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，P-S 群 = 第 1 部でプラセボ及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，S-S 群 = 第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者

注：ベースラインは第 2 部の Visit 1（初回投与前）とした。

注：最終評価時は，欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法（LOCF）により，投与期間に非欠測値が得られた最終時点とした。

相互参照：M13-970 試験第 2 部 CSR Table 10

2) CGI

各評価時の CGI-I を表 2.7.6.6-4 に示す。

FAS2 の被験者全体では，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 に 15.6%で，Week 28 にかけて増加した。S-S 群では，Week 1 に 22.2%となった後 Week 6 まで安定せず，その後 Week 28 にかけて増加した。P-S 群では，Week 1 に 7.1%で，Week 8 にかけて増加した。最終評価時点での割合は，FAS2 の被験者全体で 52.9%，S-S 群で 47.4%，P-S 群で 60.0%であった。

表 2.7.6.6-4.　　各評価時の CGI-I（FAS2）

	判定結果の分類	S-S 群 N = 19 n (%)	P-S 群 N = 15 n (%)	全体 N = 34 n (%)
CGI-I				
Week 1	かなり良くなった	4 (22.2)	1 (7.1)	5 (15.6)
	あまり良くならなかった	14 (77.8)	13 (92.9)	27 (84.4)
Week 2	かなり良くなった	1 (5.6)	3 (20.0)	4 (12.1)
	あまり良くならなかった	17 (94.4)	12 (80.0)	29 (87.9)
Week 3	かなり良くなった	2 (12.5)	5 (35.7)	7 (23.3)
	あまり良くならなかった	14 (87.5)	9 (64.3)	23 (76.7)
Week 4	かなり良くなった	3 (16.7)	5 (33.3)	8 (24.2)
	あまり良くならなかった	15 (83.3)	10 (66.7)	25 (75.8)
Week 5	かなり良くなった	4 (23.5)	6 (54.5)	10 (35.7)
	あまり良くならなかった	13 (76.5)	5 (45.5)	18 (64.3)
Week 6	かなり良くなった	4 (22.2)	7 (46.7)	11 (33.3)
	あまり良くならなかった	14 (77.8)	8 (53.3)	22 (66.7)
Week 8	かなり良くなった	6 (33.3)	9 (60.0)	15 (45.5)
	あまり良くならなかった	12 (66.7)	6 (40.0)	18 (54.5)
Week 12	かなり良くなった	5 (29.4)	8 (53.3)	13 (40.6)
	あまり良くならなかった	12 (70.6)	7 (46.7)	19 (59.4)
Week 16	かなり良くなった	5 (35.7)	9 (64.3)	14 (50.0)
	あまり良くならなかった	9 (64.3)	5 (35.7)	14 (50.0)
Week 20	かなり良くなった	7 (50.0)	9 (64.3)	16 (57.1)
	あまり良くならなかった	7 (50.0)	5 (35.7)	12 (42.9)
Week 24	かなり良くなった	6 (42.9)	7 (53.8)	13 (48.1)
	あまり良くならなかった	8 (57.1)	6 (46.2)	14 (51.9)
Week 28	かなり良くなった	9 (64.3)	7 (58.3)	16 (61.5)
	あまり良くならなかった	5 (35.7)	5 (41.7)	10 (38.5)
最終評価時	かなり良くなった	9 (47.4)	9 (60.0)	18 (52.9)
	あまり良くならなかった	10 (52.6)	6 (40.0)	16 (47.1)

CGI = Clinical Global Impression，FAS2 = 第 2 部の Full Analysis Set（最大の解析対象集団），P-S 群 = 第 1 部でプラセボ及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，S-S 群 = 第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者

注：「かなり良くなった」の分類は，CGI 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 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。

注：最終評価時は，欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法（LOCF）により，投与期間に非欠測値が得られた最終時点とした。
相互参照：M13-970 試験第 2 部 CSR Table 11

(4) 安全性の結果

1) 曝露状況

Week 28 での 1 日投与量の合計の平均値は，SAS2 の被験者全体で 97.1 mg（範囲：50～150），S-S 群で 103.6 mg（範囲：50～150），P-S 群で 89.6 mg（範囲：50～150）であった。

2) 有害事象

治験薬投与開始後に発現した有害事象を，治験薬投与開始日以降，治験薬最終投与日から 30 日以内に発現したすべての事象と定義した。なお，治験薬投与開始日に発現した有害事象は，投与時間と有害事象の発現時間の記録に基づき，投与時間より前に発現していない限り，治験薬投与開始後に発現した有害事象とみなした。以下，有害事象は，治験薬投与開始後に発現した有害事象を指す。有害事象は発現日に基づき第 2 部の事象と判断した。

(a) 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.6-5 に示す。

SAS2 の被験者 34 名のうち，28 名（82.4%）に 1 件以上の有害事象が認められ，12 名（35.3%）に 1 件以上の治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が認められた。重篤な有害事象は 1 名（2.9%）に認められ，治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 名（5.9%）に認められた。高度の有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.6-5. 有害事象の発現状況（SAS2）

	S-S 群 N = 19 n (%)	P-S 群 N = 15 n (%)	全体 N = 34 n (%)
全有害事象	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	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)
治験薬の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

P-S 群 = 第 1 部でプラセボ及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，S-S 群 = 第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，SAS2 = 第 2 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団）

相互参照：M13-970 試験第 2 部 CSR Table 12

全有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.6.6-6 に示す。

SAS2 の被験者で発現率が高かった有害事象（10%以上）は，鼻咽頭炎（9 名［26.5%］）及び便秘（5 名［14.7%］）であった。

表 2.7.6.6-6.　　有害事象の一覧（SAS2）

器官別大分類 基本語	S-S 群 N = 19 n (%)	P-S 群 N = 15 n (%)	全体 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)
上腹部痛	0	1 (6.7)	1 (2.9)
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)
倦怠感	1 (5.3)	0	1 (2.9)
感染症および寄生虫症	3 (15.8)	8 (53.3)	11 (32.4)
気管支炎	0	1 (6.7)	1 (2.9)
蜂巣炎	0	1 (6.7)	1 (2.9)
胃腸炎	0	1 (6.7)	1 (2.9)
インフルエンザ	1 (5.3)	0	1 (2.9)
鼻咽頭炎	2 (10.5)	7 (46.7)	9 (26.5)
外陰部膣カンジダ症	1 (5.3)	0	1 (2.9)
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)
熱中症	1 (5.3)	0	1 (2.9)
靭帯捻挫	0	1 (6.7)	1 (2.9)
臨床検査	2 (10.5)	0	2 (5.9)
血中トリグリセリド増加	1 (5.3)	0	1 (2.9)
尿中血陽性	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)
筋骨格系および結合組織障害	2 (10.5)	0	2 (5.9)
筋拘縮	1 (5.3)	0	1 (2.9)
筋肉痛	1 (5.3)	0	1 (2.9)

器官別大分類 基本語	S-S 群 N = 19 n (%)	P-S 群 N = 15 n (%)	全体 N = 34 n (%)
神経系障害	4 (21.1)	1 (6.7)	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)
起立不耐性	0	1 (6.7)	1 (2.9)
傾眠	3 (15.8)	0	3 (8.8)
精神障害	2 (10.5)	1 (6.7)	3 (8.8)
解離性障害	0	1 (6.7)	1 (2.9)
不眠症	1 (5.3)	0	1 (2.9)
自傷行動	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	2 (13.3)	2 (5.9)
頻尿	0	1 (6.7)	1 (2.9)
尿失禁	0	1 (6.7)	1 (2.9)
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)
陰茎痛	1 (5.3)	0	1 (2.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (26.3)	3 (20.0)	8 (23.5)
喘息	0	1 (6.7)	1 (2.9)
鼻出血	1 (5.3)	2 (13.3)	3 (8.8)
過換気	0	1 (6.7)	1 (2.9)
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)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)	3 (20.0)	4 (11.8)
異汗性湿疹	0	1 (6.7)	1 (2.9)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (6.7)	1 (2.9)
嵌入爪	1 (5.3)	0	1 (2.9)
そう痒症	0	1 (6.7)	1 (2.9)

P-S 群 = 第 1 部でプラセボ及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，S-S 群 = 第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，SAS2 = 第 2 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団）

注：有害事象は MedDRA version 16.0 を用いてコード化した。

相互参照：M13-970 試験第 2 部 CSR Table 13

治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象

治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象の一覧を表 2.7.6.6-7 に示す。

治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象は，SAS2 の被験者 34 名中 12 名（35.3%）に認められた。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（5%以上）は，便秘及び悪心（各 3 名［8.8%］），易刺激性，食欲減退，傾眠（各 2 名［5.9%］）であった。その他の治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象はすべて 1 名での報告であった。

表 2.7.6.6-7.　治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象の一覧（SAS2）

器官別大分類 基本語	S-S 群 N = 19 n (%)	P-S 群 N = 15 n (%)	全体 N = 34 n (%)
治験薬との因果関係「関連あり」の全有害事象	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)

P-S 群 = 第 1 部でプラセボ及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，S-S 群 = 第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，SAS2 = 第 2 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団）

注：有害事象は MedDRA version 16.0 を用いてコード化した。

相互参照：M13-970 試験第 2 部 CSR Table 14

(b) 重症度別の有害事象の分析（第 1 部及び第 2 部の全期間）

第 1 部及び第 2 部に発現した有害事象はすべて軽度又は中等度であった。軽度及び中等度の有害事象の発現率はそれぞれ 71.1%及び 10.5%であった。

(c) 発現時期別の有害事象（第 1 部及び第 2 部の全期間）

SAS1 の被験者 34 名のうち，第 1 部及び第 2 部の全期間で 31 名（91.2%）に 1 件以上の有害事象が認められた。有害事象の発現時期別の発現率は，Week 1 前が 11.8%（34 名中 4 名），Week 1 以降 Week 2 前が 8.8%（34 名中 3 名），Week 2 以降 Week 4 前が 17.6%（34 名中 6 名），Week 4 以降 Week 8 前が 23.5%（34 名中 8 名），Week 8 以降 Week 16 前が 11.8%（34 名中 4 名），Week 16 以降 Week 28 前が 15.6%（32 名中 5 名），Week 28 以降 Week 40 前が 3.6%（28 名中 1 名）であった。投与期間の長さに伴う有害事象の発現率増加を示す明らかな傾向はみられなかった。

全期間の発現時期別で発現率が高かった有害事象（5%以上）は，便秘（Week 4 以降 Week 8 前で 5.9% [34 名中 2 名]，Week 8 以降 Week 16 前で 5.9% [34 名中 2 名]），下痢（Week 8 以降 Week 16 前で 8.8% [34 名中 3 名]），悪心（Week 4 以降 Week 8 前で 5.9% [34 名中 2 名]），口内炎（Week 8 以降 Week 16 前で 5.9% [34 名中 2 名]），鼻咽頭炎（Week 2 以降 Week 4 前で 5.9% [34 名中 2 名]，Week 4 以降 Week 8 前で 8.8% [34 名中 3 名]，Week 16 以降 Week 28 前で 12.5% [32 名中 4 名]），節足動物刺傷（Week 4 以降 Week 8 前で 5.9% [34 名中 2 名]），血中トリグリセリド増加（Week 8 以降 Week 16 前で 5.9% [34 名中 2 名]），食欲減退（Week 1 以降 Week 2 前で 5.9% [34 名中 2 名]），口腔咽頭痛（Week 16 以降 Week 28 前で 6.3% [32 名中 2 名]），上気道の炎症（Week 16 以降 Week 28 前で 6.3% [32 名中 2 名]）であった。その他の有害事象はいずれも全期間の発現時期別で 1 名での報告であった。

治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象は，第 1 部及び第 2 部の全期間で SAS1 の被験者 34 名中 13 名（38.2%）に 1 件以上認められた。治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象の発現時期別の発現率は，Week 1 前が 2.9%（34 名中 1 名），Week 1 以降 Week 2 前が 2.9%（34 名中 1 名），Week 2 以降 Week 4 前が 2.9%（34 名中 1 名），Week 4 以降 Week 8 前が 8.8%（34 名中 3 名），Week 8 以降 Week 16 前が 11.8%（34 名中 4 名），Week 16 以降 Week 28 前が 9.4%（32 名中 3 名）であった。治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象の発現率は，4 週未満と比較して Week 4 以降 Week 8 前，Week 8 以降 Week 16 前，Week 16 以降 Week 28 前で高かった。全期間で治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象の発現率は 2.9%（34 名中 1 名）で，当該事象は Week 8 以降 Week 16 前に報告された。

全期間の発現時期別で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（5%以上）は，便秘（Week 4 以降 Week 8 前で 5.9% [34 名中 2 名]），悪心（Week 4 以降 Week 8 前で 5.9% [34 名中 2 名]），食欲減退（Week 1 以降 Week 2 前で 5.9% [34 名中 2 名]）であった。その他の治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象はいずれも全期間の発現時期別で 1 名での報告であった。

(d) 有害事象の持続期間（第 1 部及び第 2 部の全期間）

第 1 部及び第 2 部の全期間で，SAS1 の被験者 34 名中 31 名（91.2%）に 114 件の有害事象が認められた。これらの有害事象の持続期間の中央値は，13.0 日（範囲：1～294 日）であった。全期間の発現時期別で発現率が高かった有害事象（5%以上）の持続期間の中央値は，便秘が 190.0 日（範囲：2～261 日），下痢が 1.0 日（範囲：1～29 日），悪心が 14.0 日（範囲：8～238 日），口内炎が 12.0 日（範囲：8～85 日），鼻咽頭炎が 7.0 日（範囲：3～45 日），節足動物刺傷が 7.5 日（範囲：3～74 日），血中トリグリセリド増加が 78.0 日（範囲：8～148 日），食欲減退が 40.0 日（範囲：9～238 日），口腔咽頭痛が 17.0 日（範囲：5～28 日），上気道の炎症が 15.0 日（範囲：8～28 日）であった。

第 1 部及び第 2 部の全期間で，SAS1 の被験者 34 名中 13 名（38.2%）に 30 件の治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が認められた。これらの事象の持続期間の中央値は，22.5 日（範囲：1～261 日）であった。全期間の発現時期別で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（5%以上）の持続期間の中央値は，便秘が 206.0 日（範囲：190～261 日），悪心が 14.0 日（範囲：8～238 日），食欲減退が 40.0 日（範囲：9～238 日）であった。

(e) 死亡に至った有害事象

死亡及び死亡に至った有害事象はなかった。

(f) 重篤な有害事象

重篤な有害事象が発現した被験者の一覧を表 2.7.6.6-8 に示す。

SAS2 の被験者 34 名のうち，1 名（P-S 群の被験者番号 000303，2.9%）に重篤な有害事象の過換気が Day 155 に認められ，Day 156 に消失した。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。

表 2.7.6.6-8.　　重篤な有害事象の一覧（SAS2）

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	因果関係 [b]	処置
P-S 群	000303	男	1[redacted]	過換気	155	2	中等度	関連なし	なし

P-S 群 = 第 1 部でプラセボ及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，SAS2 = 第 2 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団）

a. 発現日は，フルボキサミンマレイン酸塩の初回投与日に基づき算出した。第 1 部でフルボキサミンマレイン酸塩の投与を受けた被験者は，発現日 − 第 1 部での治験薬初回投与日 + 1 とし，第 1 部でプラセボの投与を受けた被験者は，発現日 − 第 2 部での治験薬初回投与日 + 1 とした。

b. 治験責任（分担）医師による判定。

相互参照：M13-970 試験第 2 部 CSR Table 15

(g)　　中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者の一覧を表 2.7.6.6-9 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は SAS2 の被験者 34 名中 2 名（5.9%）に認められた。1 名（被験者番号 000305）は，Day 135 に自傷行動の有害事象が発現し，Day 140 に有害事象から回復した。有害事象のため Day 148 に治験薬の投与中止が決定され，漸減後に Day 162 に中止された。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が「関連なし」と判断され，非重篤であった。もう 1 名（被験者番号 001601）は，Day 71 に血中トリグリセリド増加が発現し，Day 218 に本事象から回復した。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断され，非重篤であった。さらに，本被験者は Day 134 にウエスト周囲径増加の有害事象が発現した。本事象は持続しており，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断され，非重篤であった。これらの有害事象により，Day 177 に治験薬の投与が中止された。

表 2.7.6.6-9.　　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（SAS2）

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/ 重篤性	因果関係 [b]	処置
S-S 群	000305	女	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
S-S 群	001601	男	[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	持続	軽度/ 非重篤	関連あり	治験薬の投与中止

S-S 群 = 第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，SAS2 = 第 2 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団）

a. 発現日は，フルボキサミンマレイン酸塩の初回投与日に基づき算出した。第 1 部でフルボキサミンマレイン酸塩の投与を受けた被験者は，発現日 – 第 1 部での治験薬初回投与日 + 1 とし，第 1 部でプラセボの投与を受けた被験者は，発現日 – 第 2 部での治験薬初回投与日 + 1 とした。

b. 治験責任（分担）医師による判定。

相互参照：M13-970 試験第 2 部 CSR Table 16

3) 臨床検査値

血液学的検査，血液生化学的検査，一般尿検査の各項目の第 2 部ベースラインからの変化量の平均値について，臨床的に意義のある結果はみられなかった。また，定性検査項目についても一定した変化はみられなかった。

個々の被験者の変化については，血液学的検査，血液生化学的検査，一般尿検査で認められた変化はいずれも臨床的意義がないと判断された。事前に規定した異常値については，SAS2 の被験者 34 名中 3 名（8.8%）に好酸球の異常値（10%以上）が認められた。その他の被験者では，血液学的検査及び血液生化学的検査で事前に規定した異常値は認められなかった。

4) バイタルサイン

バイタルサインの各項目の第 2 部ベースラインからの変化量の平均値について，臨床的に意義のある結果はみられなかった。

個々の被験者の第 2 部ベースラインからの変化については，体重に事前に規定した異常値が SAS2 の被験者 8 名に認められたほか，収縮期血圧及び拡張期血圧に事前に規定した異常値がそれぞれ SAS2 の被験者 2 名及び 1 名に認められた。臨床的に意義のある徴候・症状を伴う血圧変動はなかった。

5) 心電図

心電図の各項目に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

6) 妊娠

第 2 部において，妊娠は報告されなかった。

7) 安全性に関連するその他の観察項目

(a) 離脱症候群

第 2 部において，S-S 群の被験者 1 名に離脱症候群が認められた。本事象は第 1 部の減量期の SME3110 の減量に伴って発現した。

(b) コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）

第 2 部の各 Visit 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 部に自殺念慮の質問項目に「はい」と回答した被験者は 3 名であった。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。

(5)　　結論

第 2 部（28 週間）のベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）の総スコアが減少し，減少した状態が維持されたことから，強迫性障害の小児患者に対して SME3110 の投与が有効であることが示された。報告された有害事象はいずれも軽度又は中等度であり，発現がみられた個々の有害事象についても SME3110 による治療を受ける強迫性障害患者でおおむね予測される事象であった。

継続中の本試験において，臨床的意義のある有効性の結果が得られたほか，忍容性が認められ，安全性の結果も許容できるものであった。したがって，小児強迫性障害患者における SME3110 長期投与時のリスク・ベネフィットプロファイルは良好であることが示された。

重篤な有害事象の個別症例の詳細

Subject 303 (49930)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
ABDOMINAL PAIN				
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED				
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED				
CHEST DISCOMFORT				
CONSTIPATION				
DISSOCIATIVE DISORDER				
HYPERVENTILATION	X			
NASOPHARYNGITIS				
NECK PAIN				
UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION				

Investigator	Subject	Treatment Group At 1st phase	Treatment Group At 2nd phase	Age at Study Start	Sex	Race
49930	303	PLACEBO	SME3110	1	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ACNE	20
AUTISM	19
INSOMNIA	20
ORTHOSTATIC DYSREGULATION	20
FEELING OF RESIDUAL URINE	20

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use

Study Drug Administration

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	25 MG/DAY	ORAL	AT BEDTIME 1 TAB	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	7
PLACEBO	50 MG/DAY	ORAL	MORNING 1 TAB, AT BEDTIME 1 TAB	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	7
PLACEBO	75 MG/DAY	ORAL	MORNING 1 TAB, AT BEDTIME 2 TABS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	7
PLACEBO	100 MG/DAY	ORAL	MORNING 2 TABS, AT BEDTIME 2 TABS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	7
PLACEBO	125 MG/DAY	ORAL	MORNING 2 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	7
PLACEBO	150 MG/DAY	ORAL	MORNING 3 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	7
PLACEBO	150 MG/DAY	ORAL	MORNING 3 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	13
PLACEBO	150 MG/DAY	ORAL	MORNING 3 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	15
PLACEBO	100 MG/DAY	ORAL	MORNING 2 TABS, AT BEDTIME 2 TABS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	15
PLACEBO	50 MG/DAY	ORAL	MORNING 1 TAB, AT BEDTIME 1 TAB	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	8
SME3110	25 MG/DAY	ORAL	AT BEDTIME 1 TAB	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	7

SME3110	50 MG/DAY	ORAL	MORNING 1 TAB, AT BEDTIME 1 TAB	[redacted]20	[redacted]20	7
SME3110	75 MG/DAY	ORAL	MORNING 1 TAB, AT BEDTIME 2 TABS	[redacted]20	[redacted]20	6
SME3110	100 MG/DAY	ORAL	MORNING 2 TABS, AT BEDTIME 2 TABS	[redacted]20	[redacted]20	8
SME3110	125 MG/DAY	ORAL	MORNING 2 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20	[redacted]20	15
SME3110	150 MG/DAY	ORAL	MORNING 3 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20	[redacted]20	14
SME3110	150 MG/DAY	ORAL	MORNING 3 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20	[redacted]20	28
SME3110	150 MG/DAY	ORAL	MORNING 3 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20	[redacted]20	28
SME3110	150 MG/DAY	ORAL	MORNING 3 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20	[redacted]20	28
SME3110	150 MG/DAY	ORAL	MORNING 3 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20	[redacted]20	28
SME3110	100 MG/DAY	ORAL	MORNING 2 TABS, AT BEDTIME 2 TABS	[redacted]20	[redacted]20	7
SME3110	50 MG/DAY	ORAL	MORNING 1 TAB, AT BEDTIME 1 TAB	[redacted]20	[redacted]20	8

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ALLEGRA	60 MG	BID	-92	

AZUNOL	ADEQUATE DOSE	PRN	-27	
BIOFERMIN	12 MG	TID	-90	-76
BRUFEN	100 MG	PRN	9	
CALONAL	300 MG	PRN	-35	8
CP	1 G	TID	135	
DALACIN T	ADEQUATE DOSE	PRN	-55	
DERMOSOL G	ADEQUATE DOSE	PRN	-295	
GENTACIN	ADEQUATE DOSE	PRN	-295	
GLYCERIN	30ML	PRN	29	29
HYTHIOL	80 MG	TID	135	
MARIKINA	1 G	TID	155	160
METLIGINE	2 MG	BID	-827	57
MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE	50 MG	TID	135	
MOHRUS	30 MG	PRN	-62	
MUCODYNE	500MG	TID	-20	-10
MYSLEE	5 MG	PRN	-104	57
NITRAZEN	ADEQUATE DOSE	PRN	-295	
PALDES	ADEQUATE DOSE	PRN	-27	
POLYFUL	500-1000MG	BID	-76	43
PURSENNID	12-24 MG	PRN	43	
RESPLEN	20 MG	TID	-20	-10
RESTAMIN	ADEQUATE DOSE	PRN	-92	
RULID	150 MG	BID	-295	134
SOLDEM 1	200 ML	1 TIME	155	155
STADERM	ADEQUATE DOSE	PRN	-295	
TRANSAMIN	250 MG	TID	-20	-10

Event #1:

Event Description	ABDOMINAL PAIN
Event Diagnosis	ABDOMINAL PAIN
Preferred term	ABDOMINAL PAIN
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / -82
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	
Duration of AE (Days)	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #2:

Event Description	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED
Event Diagnosis	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED

Preferred term	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / -20
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	
Duration of AE (Days)	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #3:

Event Description	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED
Event Diagnosis	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED
Preferred term	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / -20
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	
Duration of AE (Days)	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #4:

Event Description	CHEST TIGHTNESS
Event Diagnosis	CHEST TIGHTNESS
Preferred term	CHEST DISCOMFORT
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / -49
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / -49
Duration of AE (Days)	1
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	

Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #5:

Event Description	CONSTIPATION
Event Diagnosis	CONSTIPATION
Preferred term	CONSTIPATION
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 29
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	
Duration of AE (Days)	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #6:

Event Description	DISSOCIATIVE DISORDER
Event Diagnosis	DISSOCIATIVE DISORDER
Preferred term	DISSOCIATIVE DISORDER
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 45
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	
Duration of AE (Days)	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #7: Serious Adverse Event*	
Event Description	HYPERVENTILATION SYNDROME
Event Diagnosis	HYPERVENTILATION SYNDROME
Preferred term	HYPERVENTILATION
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 155
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 156
Duration of AE (Days)	2
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PSYCHOLOGICAL STRESS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

Event #8:	
Event Description	HYPERVENTILATION SYNDROME
Event Diagnosis	HYPERVENTILATION SYNDROME
Preferred term	HYPERVENTILATION
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 173
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	
Duration of AE (Days)	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #9:	
Event Description	COMMON COLD
Event Diagnosis	COMMON COLD
Preferred term	NASOPHARYNGITIS
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 155
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 169
Duration of AE (Days)	15
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #10:	
Event Description	NECK PAIN
Event Diagnosis	NECK PAIN
Preferred term	NECK PAIN
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / -63
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	
Duration of AE (Days)	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #11:	
Event Description	ACUTE UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION
Event Diagnosis	ACUTE UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION
Preferred term	UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / -22
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / -10
Duration of AE (Days)	13
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

当該被験者は，1[redacted] 歳，アジア人，男性であり，既往歴としてざ瘡，自閉症，不眠症，起立性調節障害，残尿感を有していた。

当該被験者において，重篤な有害事象として過換気が発現した。
当該被験者は，M13-970 試験に組み入れられた後，プラセボを 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日から 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日，SME3110 を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日（Day 1）から 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日（Day 183）にかけて投与された。

有害事象 1 の経緯：
当該被験者が 1[redacted]歳の時，重篤な有害事象として過換気が 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日（Day 155）に発現し、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日（Day 156）に消失した。
重篤な有害事象に対する処置として，SME3110 の投与は中止しなかった。

当該被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日（Day 45）に解離性障害を発現した。重症度は中等度で，現在も未回復である。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 155）に，友人との口論がきっかけで，過呼吸を発症した。手足のしびれ，不安，38.1℃の発熱があり，他院に救急搬送された。200 mL の点滴及びマリキナ（PL 配合顆粒）の処方を受けて，経過観察のため入院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 156），他院退院後，治験責任医師を受診した。受診時，体温 36.9℃，咽頭の発赤のみ認めたため，マリキナの服用を継続した。退院後，過呼吸の症状を認めなかった。

治験責任医師は，当該事象と SME3110 との因果関係を「関連なし」と判定した。重篤な有害事象発現の原因として，心理ストレスが考えられた。
治験依頼者は，当該事象と SME3110 との因果関係を「関連なし」と判定した。その他の原因として基礎疾患の自閉症及び強迫性障害が考えられた。

2.7.6.7 RH.1 14.02.01 (E) 試験（5.3.5.2-3/ref） ［参考資料］

概要

治験の標題： フルボキサミンマレイン酸塩（以下「フルボキサミン」）による強迫性障害の治療：外来小児患者を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照試験に続いて実施した，1年間の継続期及び人道支援期からなる非盲検継続投与試験	
治験責任医師： 治験責任医師18名が被験者の組入れを行った。	
治験実施施設： 16施設が参加した。	
公表文献（引用文献）： なし	
治験期間： 継続期：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 人道支援期：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**開発のフェーズ：** 第III相
目的： 1年間の継続期の目的は，継続期の前に10週間の二重盲検プラセボ対照多施設共同試験に参加した患者集団を対象に，フルボキサミンを最長1年間投与したときの安全性及び有効性を検討することであった。人道支援期の主要目的は，フルボキサミンが市販されるまでの間に最長1年間，患者にフルボキサミンを提供することであった。	
治験方法： RH.114.02.01試験の二重盲検期を完了した被験者又は二重盲検下で6週間以上投与したが効果不十分により二重盲検試験を中止した被験者は，継続期に移行して非盲検下でフルボキサミンを1年間投与できるとした。二重盲検期の治療コードは，被験者が継続期に移行するまで盲検化された。したがって，二重盲検期にフルボキサミンを一定用量で投与していた被験者は開始用量の25 mgから再び増量し，プラセボを投与していた被験者でも同様とした。非盲検期には，フルボキサミンを22日間かけて最高200 mg/日まで増量した。治験薬にはフルボキサミン25 mgカプセル又は25 mg錠を使用した。1年間の継続期を完了した被験者は，非盲検下での投与を更に1年間（人道支援期）継続できるとした。治験依頼者は，フルボキサミンが米国で市販された時点で人道支援期を中止した。被験者は有効性，バイタルサイン及び有害事象の評価のために実施医療機関に定期的に来院した。臨床検査値は3ヵ月ごと，身体所見は6～12ヵ月ごとに評価した。	
患者数： 合計99名が継続期に参加し，全99名が安全性解析対象集団とされ，98名が有効性解析対象集団とされた。その後，22名が人道支援期に移行し，20名が有効性解析対象集団とされ，全22名が安全性解析対象集団とされた。	
診断及び主要な組入れ基準： DSM-III-Rを用いて強迫性障害と診断された8～17歳の患者で，10週間の二重盲検期を完了した被験者又は6週間以上投与したが効果不十分により中止した被験者を継続期の適格例とした。継続期を完了した被験者は人道支援期に移行できるとした。	
被験薬，用量及び投与方法，ロット番号： フルボキサミン25 mgカプセル（[redacted]及び[redacted]）及びフルボキサミン25 mg錠（[redacted]及び[redacted]）を1日2回に分けて経口投与した。用量は200 mg/日までの変動用量とした。	

治療期間：
予定された治療期間は継続期で1年，人道支援期で最長1年であった。

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：
該当なし

評価基準：

有効性：
有効性は，継続期及び人道支援期の各来院時又は早期中止時に測定した Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale（以下「CY-BOCS」），NIMH Global Obsessive Compulsive Scale（以下「NIMH-OC」），臨床全般印象度（以下「CGI」）及び患者・親による全般評価（以下「PGI」）から評価した。

安全性：
安全性評価項目として，バイタルサイン，臨床検査値及び身体所見を定期的に評価した。有害事象は，誘導的でない質問を用いて治験期間をとおして評価した。

統計手法：
解析した有効性の主要評価項目は CY-BOCS スコアであり，副次評価項目は NIMH-OC スコア及び CGI の「疾患の重症度」の項目であった。有効性解析対象集団及び年齢別のサブグループを対象に分散分析（以下「ANOVA」）を実施し，年齢別のサブグループ解析では，先行試験の二重盲検期と併合した。また，事後解析として，二重盲検期の中止理由を層とする解析を実施した。すべての統計学的検定は両側検定とした。$P \leq 0.05$ の場合に統計学的に有意な結果が得られたと判断し，$P \leq 0.10$ の場合に統計学的な傾向が認められたと判断した。

要約-結論

有効性の結果：
主要評価尺度（CY-BOCS）及び副次評価項目（NIMH-OC 及び CGI の「疾患の重症度」）に関する Carry Forward 法（Last Observation Carried Forward）による解析及び来院日別の解析の結果は完全に一致した。いずれの評価項目でも，フルボキサミン（平均投与量：160 mg/日）を投与された児童（8～11 歳）及び青少年（12～17 歳）ともに，継続期及び人道支援期において，臨床的に重要かつ統計学的に有意な強迫性障害症状の改善効果が持続した。改善効果は 1～2 年間（一部の被験者では最長 3 年間）のフルボキサミンの投与期間をとおして持続した。投与開始時の重症度は青少年の方が児童より有意に高かったが，両年齢群とも継続期のフルボキサミンの治療効果は高く，同程度であった。人道支援期の改善効果は青少年の方が児童より高かった。

安全性の結果：
児童及び青少年の強迫性障害患者にフルボキサミンを最長 3 年間（94.2 人・年）継続投与したところ，フルボキサミンは安全であり，忍容性も良好であった。主な有害事象（被験者全体の 10%以上に発現）は，ほとんどが軽度であった。児童及び青少年ともにフルボキサミンとの因果関係「関連あり」と判断された主な有害事象は，不眠症（40%），無力症（39%），悪心（26%），運動過多（20%）及び神経過敏（11%）であった。有害事象による中止率は低く，投与期間中に有害事象により中止した被験者は 10 名（10%）のみであった。継続期に重篤な有害事象が 4 名（4%）に認められたが，フルボキサミンとの因果関係「関連あり」の事象は 1 名のみであった。臨床検査項目，バイタルサイン又は心電図所見において臨床的に意味のある異常は認められず，フルボキサミン長期投与後の成長速度への有害な影響も認められなかった。

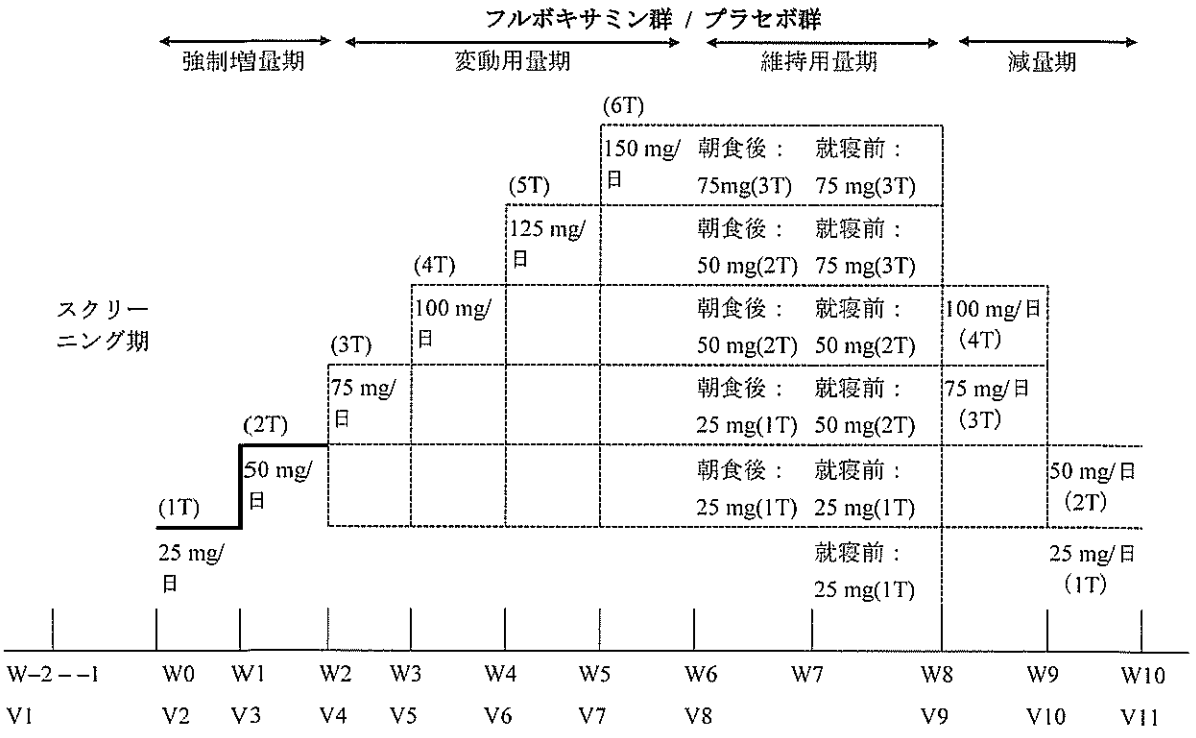
結論：
児童及び青少年の強迫性障害患者にフルボキサミン（平均投与量：160 mg/日）を 1～3 年間投与したところ，両年齢群で症状の改善が認められ，効果の持続が確認された。フルボキサミンは本集団において安全であり，忍容性も良好であった。

2.7.6.8 S114.3.117 試験（5.3.5.4-1/ref） ［参考資料］

概要

治験の標題： SME3110（マレイン酸フルボキサミン）のうつ病およびうつ状態の小児患者（8 歳 ～ 18 歳）を対象とした市販後臨床試験【プラセボ対照二重盲検比較試験】
治験責任医師： 治験責任医師 49 名
治験実施施設： 42 施設
公表文献（引用文献）： –
治験期間： 2006 年 6 月 21 日（最初の被験者の初回来院日）～2009 年 8 月 10 日（最後の被験者の最終来院日）
開発のフェーズ： 第 IIIb 相
目的： 主要目的 本治験の主要目的は，小児のうつ病 / うつ状態患者にフルボキサミン又はプラセボを 8 週間投与し，Japanese version of the Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale（以下「JSIGH-D」）（17 項目）の総スコアがベースラインから 50%以上減少するまでの期間（日数）をフルボキサミン群とプラセボ群で比較し，有効性を検証することであった。 副次目的 副次目的は，JSIGH-D 及び臨床全般印象度-改善度（以下「CGI-I」）からフルボキサミンの有効性を確認すること，並びに血中フルボキサミン濃度を測定することであった。 安全性の目的 安全性の目的は，小児のうつ病 / うつ状態患者におけるフルボキサミンの安全性を検討することであった。
治験方法： 本治験は，日本人の小児（8 歳以上，18 歳以下）うつ病 / うつ状態患者を対象とした製造販売後，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 の比率でランダム化することとした。すべての被験者は，治療期に移行する 1–2 週間前にスクリーニング期を完了することとした。被験者は治療期（Visit 2～Visit 9）にフルボキサミン錠又はプラセボ錠を 8 週間投与した後，減量期に移行して更に 2 週間投与を受けた。 投与スケジュールを以下の図 1 に示す。

図 1.　　治験デザイン



V：Visit，W：Week，括弧内の数値はフルボキサミン群及びプラセボ群の錠数

変動用量期：忍容できない有害事象が認められた場合など減量が必要な場合には，1 回のみ減量（25 mg/日単位）できるとした。減量後は，可能であれば治療期の残りの期間をとおして減量後の用量で維持することとした。

被験者数（計画時，同意取得，ランダム化及び解析時）：

計画時：　130 名

同意取得：　106 名

ランダム化：　90 名

解析時：　90 名（ランダム化された被験者）
90 名（安全性解析対象集団）
89 名（最大の解析対象集団）
84 名（治験実施計画書適合集団）

診断及び主要な組入れ基準：

JSIGH-D（17 項目）（項目 1～17）の総スコアが 18 点以上であり，かつ項目 1（抑うつ気分）のサブスコアが 2 点以上である 8 歳以上，18 歳以下の男女

被験薬，含量及び剤型，ロット番号：

被験薬： SME3110

含量： 25 mg

剤型： 経口錠

ロット番号： [redacted]

治療期間：

8 週間

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

対照治療： プラセボ

含量： 25 mg

剤型： 経口錠

ロット番号： [redacted]

評価基準

有効性：

有効性の主要評価項目は，JSIGH-D（17 項目）の総スコアがベースラインから 50%以上減少するまでの期間（日数）とした。

有効性の副次評価項目は，ベースラインから各週への JSIGH-D（17 項目）の総スコアの変化量，各週の JSIGH-D（17 項目）の総スコア及び各項目のサブスコア，並びに CGI-I とした。

また，事後解析として，JSIGH-D（17 項目）の総スコアが 7 点以下に達するまでの期間（日数）を解析した。

安全性：

安全性は，有害事象の調査結果，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），バイタルサイン及び全般的な心電図（以下「ECG」）所見に基づいて評価した。

統計手法：

人口統計学的特性，基準値特性，治験薬の曝露量，治験薬の服薬遵守状況，治験実施計画書からの重大な逸脱，病歴（既往歴，合併症，精神障害），前治療薬及び併用薬，並びに精神療法の前治療及び併用療法を要約統計量で示したほか，被験者別の一覧にも示した。

<u>有効性</u>

有効性解析は最大の解析対象集団（主要解析対象集団）を対象に実施し，治験実施計画書適合集団でも再度実施した。結果を要約統計量で示したほか，被験者別の一覧にも示した。

有効性の主要評価項目（JSIGH-D［17 項目］の総スコアがベースラインから 50%以上減少するまでの期間［日数］）は一般化 Wilcoxon 検定を用いて解析した。有効性の副次評価項目については，JSIGH-D（17 項目）の総スコアのベースラインからの変化量を，ベースラインの JSIGH-D（17 項目）の総スコア，年齢及び性別を共変量とする ANCOVA で解析し，CGI-I スコアを Cochran-Mantel-Haenszel 検定で解析した。JSIGH-D の各項目（17 項目）のサブスコアは，ベースラインの JSIGH-D（17 項目）の総スコア，年齢及び性別を共変量とする ANCOVA で解析し，JSIGH-D（17 項目）の総スコアが 7 点以下に達するまでの期間（日数）は，一般化 Wilcoxon 検定で解析した。

<u>安全性</u>

安全性解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。結果を要約統計量で示したほか，被験者別の一覧にも示した。

また，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及びECGの測定結果を要約統計量で示したほか，被験者別の一覧にも示した。

特に注目すべき有害事象は，投与群別に度数分布表に示した。

要約-結論

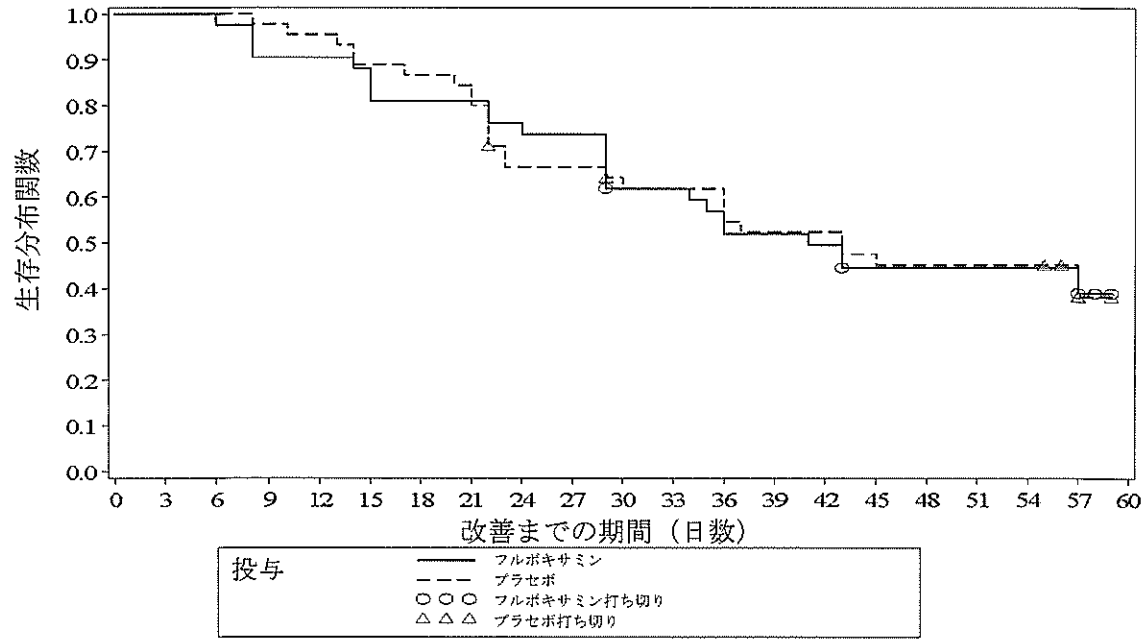
2009年4月の時点で治験薬の投与を完了していた72名を対象に中間解析を実施した。独立データモニタリング委員会（以下「IDMC」）が中間解析結果を検討したところ，期待される結果を得るためには，予定される130名を大幅に上回る被験者数が必要であることから本治験を早期中止することが望ましいとする助言が同委員会よりなされた。この助言を受け，ソルベイ製薬（株）により試験が早期に中止されたため，予定被験者数130名に対して実際の被験者数は90名となった。

有効性の結果：

有効性の主要評価項目について，最大の解析対象集団を対象に年齢及び性別による補正前のイベント発生までの時間をKaplan-Meier法により推定した。その結果を図2に示す。

両群間で，イベント発生までの時間（日数）に有意な差は認められなかった（中央値：フルボキサミン群38.5日，プラセボ群37.0日）。

図2. JSIGH-D（17項目）の総スコアの改善：イベント発生までのKaplan-Meier曲線



改善（JSIGH-D［17項目］の総スコアがベースラインから50%以上減少した場合と定義）が認められた被験者の割合はフルボキサミン群で59.5%，プラセボ群で57.8%であり，治療期中にJSIGH-D（17項目）の総スコアが改善した被験者の割合は両群で同程度であった（P値＝0.768）。

JSIGH-D（17項目）の総スコアのベースラインからの変化量，サブスコア及びCGI-Iスコアについては，両群間で統計学的な有意な差は認められなかった。

今回の有効性の結果は，若年者の大うつ病に関連する特定の精神病理学的要因の影響により，小児のうつ病患者では高いプラセボ効果が生じるとする公表論文での報告と一致している（Cohen et al. 2008）。

事後解析とした最初に寛解が認められるまでの期間は，治療期のいずれかの時点で JSIGH-D（17 項目）の総スコアが 7 点以下に達するまでの日数とした。寛解率は，プラセボ群で 37.8%（17/45 名）であったのに対し，フルボキサミン群では 50.0%（21/42 名）であった。

維持用量（75 mg/日）で投与したときの平均薬物濃度は Visit 8（Week 6）が 31.72 ng/mL，Visit 9（Week 8）が 23.47 ng/mL であった。これらの値は，日本人健康成人被験者を対象とした反復投与試験と同程度であった。

安全性の結果：

本治験中に死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は 2 名に認められた（フルボキサミン群の被験者 3301-00602 において，治験薬投与終了後の追跡期間中に入院を要するうつ病が認められ，プラセボ群の被験者 5201-01403 において，治験薬投与期間中に重度の靭帯損傷及び半月板障害が認められた）。重篤な有害事象は 2 件とも，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。1 名が有害事象により治験薬の投与を中止した（フルボキサミン群の被験者 2311-08-06 において，中等度の異常行動及び精神運動亢進が認められた）。

プラセボ群の 1 名（被験者 5201-01403）を除き，有害事象はいずれも治験責任医師により軽度と判断された。治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象が認められた被験者数は，フルボキサミン群で 26 名（57.8%），プラセボ群で 19 名（42.2%）であった。

フルボキサミン群で最も発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎，悪心及び傾眠であった。

最も発現率が高かった治験薬に関連する有害事象は悪心（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。

自殺関連の有害事象については，本治験中にフルボキサミン群の 45 名中 3 名（6.71%）及びプラセボ群の 45 名中 9 名（20.0%）に認められた。

血液学的検査値及び血液生化学的検査値の変動が認められたが，その推移及び群間差に特に傾向は認められなかった。顕著な臨床検査値異常の報告件数は両群で同程度であった。ほとんどの血液学的検査項目及び血液生化学的検査項目で，ベースラインに正常値であったがエンドポイント及び / 又は全体のエンドポイントで高値又は低値となった被験者はいなかった。

治験責任医師による臨床検査値の評価の結果，フルボキサミン群の 2 名及びプラセボ群の 4 名において，臨床的に重要なベースラインからの異常変動が認められた。

バイタルサインについては，変動は認められたものの，その推移及び群間差に特に傾向は認められなかった。

両群とも，顕著なバイタルサイン異常が認められた被験者はいなかった。

ECG については，両群とも，すべての測定時点で異常が記録された。このうち臨床的に重要と判断された異常はなかった。臨床的に重要なベースラインからの異常変動がプラセボ群の 1 名に認められた。

結論：

- プラセボ対照デザインを用いた本小児試験への参加の同意が得られにくかったこと及び IDMC による助言を踏まえて，予定被験者数 130 名のうち 90 名をランダム化した時点で本治験を中止した。
- 中等度から重度の小児うつ病患者を対象とした本治験における奏効率は高く，フルボキサミン群とプラセボ群の間で統計学的な差は認められなかった。
- フルボキサミンを本治験で設定した用量及び投与方法（開始用量 25 mg/日，最高用量 150 mg/日）で投与したところ，有害事象の発現率，バイタルサイン又は臨床検査所見のいずれについても，フルボキサミン群とプラセボ群の間で大きな差は認められなかった。
- 本治験では自殺関連事象の発現に特に注意したが，これらの事象の発現率はフルボキサミン群と比較してプラセボ群で高かった。

- 以上のとおり，本治験の小児うつ病 / うつ状態患者で使用したフルボキサミンの投与スケジュール（25 mg/日の就寝前投与から開始し，最高 150 mg/日まで 25 mg/日単位で増量する）は安全であり，忍容性も良好であった。フルボキサミン群では大部分の被験者が奏効例及び寛解例と判断されたが，統計学的有意性は示されず，プラセボ効果が高かったことが原因として考えられた。

2.7.6.9 M13-970 試験第 2 部（52 週最終報告）（5.3.5.2-2）［評価資料］

2.7.6.9.1 試験方法

表 2.7.6.9-1. 試験の概要

治験の標題： SME3110（フルボキサミンマレイン酸塩）の小児強迫性障害患者を対象とした第 III 相臨床試験	
施設数 / 実施国名： 34 施設 / 日本	
治験調整医師： [redacted], [redacted], [redacted]	
公表文献 (参考資料) ： なし（治験総括報告書［以下「CSR」］作成時）	
治験期間 (第 2 部[52 週])： 治験開始日（第 1 部）：2013 年 8 月 14 日 治験終了日：2016 年 7 月 1 日	開発のフェーズ： 第 III 相
治験の種類： 第 1 部：多施設共同によるプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験 第 2 部：多施設共同によるオープン試験	
目的： ＜第 1 部＞ 小児の強迫性障害患者に，フルボキサミンマレイン酸塩（以下「SME3110」）又はプラセボを 10 週間投与し，小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版（以下「JCY-BOCS」）の総スコアにおけるベースラインと最終評価時の変化量をプラセボ群と比較して，ランダム化二重盲検法により有効性を検証した。また，SME3110 群とプラセボ群とを比較し，安全性を検討した。 ＜第 2 部＞ 小児の強迫性障害患者を対象に SME3110 の長期投与による安全性及び有効性を検討した。	
被験者数 (計画時と解析時) ： 計画数：36 名，第 1 部の SME3110 投与被験者数：19 名，第 1 部のプラセボ投与被験者数：19 名，第 2 部の SME3110 投与被験者数：34 名* *第 2 部の安全性解析対象集団：34 名，第 2 部の有効性解析対象集団：34 名	
診断と主要な組み入れ基準： ＜第 1 部＞ 選択基準： 1. スクリーニング期及びベースラインの JCY-BOCS（10 項目）の総スコアが，それぞれ 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 点以上である患者。 2. ベースラインの JCY-BOCS（10 項目）の総スコアが，スクリーニング期と比較して，25%以内の減少率である患者（ベースラインの JCY-BOCS［10 項目］の総スコア ≥ スクリーニング期の JCY-BOCS［10 項目］の総スコア × 0.75）。 3. 同意取得時点で，強迫性障害の症状が 2 ヵ月間以上持続している患者。	

4. 平成23年度学校保健統計調査での年齢別体重の平均値及び標準偏差（以下「SD」）に示される下限値（平均値－2SD）以上の体重の患者（M13-970試験第1部CSR 16.1__1参照）。
5. 治験薬の投与開始時に年齢が6～18歳である患者。
6. 本治験の目的，方法及び意義などについて十分な説明を受け，自由意思により代諾者から文書による同意が得られた患者。可能な限り患者自身からも本治験の参加について意思確認書を取得した。

除外基準：

1. 抜毛癖（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision［以下「DSM-IV-TR」］：312.39）又は爪噛みのみの強迫行為の患者。
2. トゥレット障害（DSM-IV-TR：307.23）の患者（単純性運動性チックのみの患者は含まない）。
3. 以下の精神疾患であると診断された患者（診断名に関しては，細分類の疾患名，エピソードを［ ］内に示した）。
   - 統合失調症（DSM-IV-TR：295.xx）及びその他の精神病性障害（DSM-IV-TR：295.40［統合失調症様障害］，295.70［失調感情障害］，297.1［妄想性障害］，298.8［短期精神病性障害］，297.3［共有精神病性障害］，293.xx［・・・（一般身体疾患を示すこと）・・・による精神病性障害］，物質誘発性精神病性障害，298.9［特定不能の精神病性障害］）
   - うつ病性障害（DSM-IV-TR：296.xx［大うつ病性障害］（296.2x［単一エピソード］，296.3x［反復性］），300.4［気分変調性障害］，311［特定不能のうつ病性障害］）
   - 双極性障害（DSM-IV-TR：296.xx［双極I型障害］（296.0x［単一躁病エピソード］，296.40［最も新しいエピソードが軽躁病］，296.4x［最も新しいエピソードが躁病］，296.6x［最も新しいエピソードが混合性］，296.5x［最も新しいエピソードがうつ病］，296.7［最も新しいエピソードが特定不能］），296.89［双極II型障害］，301.13［気分循環性障害］，296.80［特定不能の双極性障害］）
   - 精神遅滞（DSM-IV-TR：317［軽度精神遅滞］，318.0［中等度精神遅滞］，318.1［重度精神遅滞］，318.2［最重度精神遅滞］，319［精神遅滞，重症度特定不能］）
   - 摂食障害（DSM-IV-TR：307.1［神経性無食欲症］，DSM-IV-TR：307.51［神経性大食症］，307.50［特定不能の摂食障害］）
   - 注意欠陥/多動性障害（DSM-IV-TR：314.xx）及び特定不能の注意欠陥/多動性障害（DSM-IV-TR：314.9）
   - 強迫性パーソナリティ障害（DSM-IV-TR：301.4）
   - その他，臨床上明らかな神経障害の患者
4. スクリーニング期に精神疾患簡易構造化面接法（小児・青年用）（M.I.N.I.KID）の診断モジュール「A.大うつ病エピソード」の基準を満たした患者。
5. 同意取得前2ヵ月間にフルボキサミンを服用した患者。ただし，フルボキサミン服用が6週間以内で治療維持用量が確定していない患者は除いた。
6. フルボキサミンによる治療を行い，副作用のため治療を中止した患者又はフルボキサミンが効果不十分と判断された患者。
7. 他の2剤以上の選択的セロトニン再取り込み阻害剤（以下「SSRI」）に対する治療抵抗性があると判断された患者。

8. 治験薬の投与開始前1週間以内に，フルボキサミンを含むSSRI又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤を含む向精神薬*での治療が行われている患者。
9. てんかんなどの痙攣性疾患，又はこれらの既往のある患者。
10. 妊婦，妊娠の可能性のある患者**（スクリーニング期に血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン（以下，「HCG」）検査を実施し，目安として1.0 mIU/mLを超えた場合は，問診等別の方法で妊娠の可能性を確認し最終判断を行うこととした）。授乳中の患者。治験中に妊娠を希望する患者，又は治験中の避妊に同意出来ない患者。
11. 治験薬の投与開始前2週間以内に，モノアミン酸化酵素阻害薬（セレギリン塩酸塩を含む），チオリダジン，ピモジド，チザニジン塩酸塩，ラメルテオンを服用している患者。
12. 薬物依存症又はアルコール依存症の患者。
13. Columbia-Suicide Severity Rating Scale（コロンビア自殺評価スケール，以下「C-SSRS」）を用いて，自殺念慮が強いなど，自殺リスクの高い患者。
14. 自殺企図の既往がある患者。
15. 過量服薬の既往がある患者。
16. 自傷行為の既往がある患者。
17. 自殺を予期させる情緒不安定が認められる患者。
18. 脳の器質的障害のある又は既往がある患者。
19. 臨床的に重大な自己免疫系，心血管系，呼吸器系，血液系，神経系，内分泌系，肝，腎及び消化器系の疾患のある患者。
20. 他の治験の参加終了から6ヵ月以上経過していない患者。
21. セロトニン症候群の既往のある患者。
22. 悪性症候群の既往のある患者。
23. 緑内障又は眼内圧亢進のある患者。
24. 治験責任（分担）医師が本治験への参加を不適当と判断した場合。

*： 向精神薬：日本標準商品分類番号での薬効分類「112 催眠鎮静剤，抗不安剤」，「113 抗てんかん剤」，「115 興奮剤，覚せい剤」，「117 精神神経用剤」に分類される薬剤とした。ただし，超短時間作用型の睡眠薬は含まない。

**：治験責任（分担）医師は，被験者及び代諾者に，治験薬服用中の避妊実施を含めた説明を行い，治験期間中の妊娠希望はないことを確認し，同意を取得した。また，終了時（中止時）においても，血清HCG測定を行い，被験者が妊娠していないことを確認した。

＜第2部＞

選択基準：

本治験の第1部を完了し，重大な治験実施計画書の違反がなく，かつ忍容性が良好であった患者*。

*： 当該患者の第2部への移行は第1部の症例報告書を作成した後に行うものとした。

除外基準：

治験責任（分担）医師が本治験の第2部への参加を不適当と判断した患者。
治験方法： 本治験は2部構成とした。 ＜第1部＞ プラセボを対照として二重盲検下でJCY-BOCS（10項目）の総スコアのベースラインと最終評価時の変化量を比較した。被験者を，SME3110群とプラセボ群に1：1の割合で，フルボキサミン投与歴及び年齢（6～11歳又は12～18歳）を動的因子としてランダムに割付けた。第1部は，スクリーニング期（1～2週間），強制増量期（2週間），変動用量期（4週間），維持用量期（4週間）及び減量期（0～4週間）の5つの期間で構成した。 ＜第2部＞ 第1部を終了した被験者を対象に，非盲検下でSME3110の長期投与時の安全性及び有効性を評価した。第2部は，強制増量期（2週間），変動用量期（50週間）及び減量期（0～4週間）の3つの期間で構成した。 治験薬の投与終了（減量期を含むすべての治験薬の投与終了）より30日後まで，安全性の追跡調査を実施した。
治験薬，用量，投与方法及びバッチ番号： 投与量： 25～150 mg/日 投与方法： ＜第1部＞ 用法： 1. 投与量が1錠/日の場合は，1日1回就寝前に経口投与した。 2. 投与量が2錠/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（3錠/日又は5錠/日）は，就寝前を増量（1錠）して投与した。 用量： 【治療期】 1. 強制増量期 • 投与開始時（第1部Visit 2）は，1日1回1錠（就寝前）を投与し，Week 1（第1部Visit 3）は，1日2錠（朝食後及び就寝前各1錠）を投与した。 2. 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Clinical Global Impression（以下「CGI」）評価で有効性が認められず（CGI：「4.変化なし」「5.やや悪くなった」「6.悪くなった」「7.非常に悪くなった」），忍容性に問題のない場合は，原則1週間ごとに1錠/日を増量した。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2錠/日までの処方を可能とした（ただしWeek 5の処方は，1週間とした）。 • 2週間分の処方を行った場合，増量予定日に，親又は保護者から被験者の安全性を確認した。 • 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回のみ可能とした。なお，減量以降は治療期終了まで減量後の投与量を維持した。 3. 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）の投与量を維持した。1日最高用量は6錠（朝食後及び就寝前各3錠）とした。

【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した。1週間あたり最大2錠/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部に移行した。中止する場合は，4週間以内に50 mg～25 mgに減量したのち，中止した。

＜第2部＞
用法：

1. 投与量が1錠（25 mg）/日の場合は，1日1回就寝前に経口投与した。
2. 投与量が2錠（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（3錠［75 mg］/日又は5錠［125 mg］/日）は，就寝前を増量（1錠［25 mg］）して投与した。

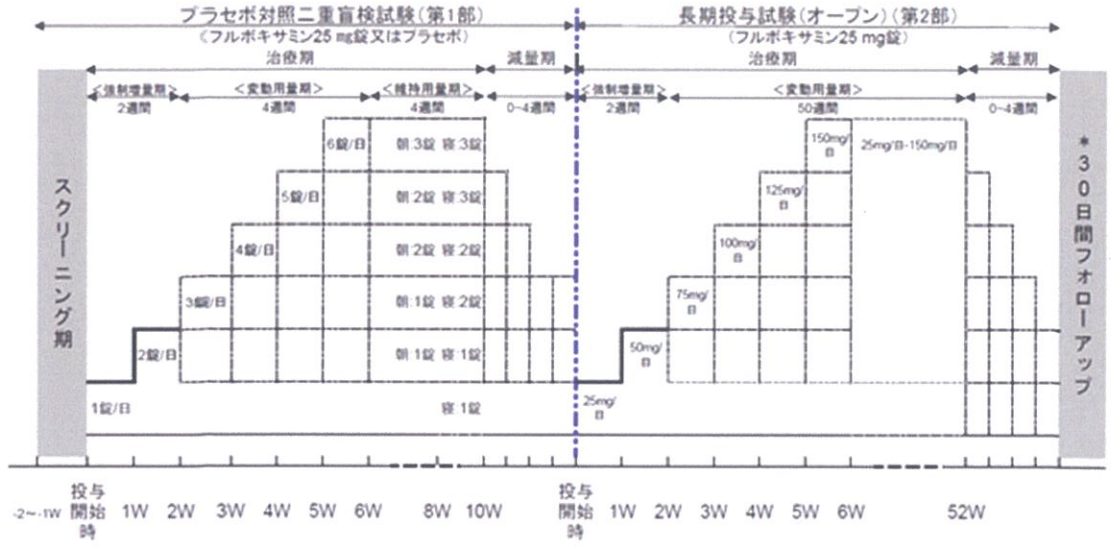
用量：
【治療期】

1. 強制増量期
   - 投与開始時（第2部 Visit 1）は，1日1回1錠（25 mg）（就寝前）を投与し，Week 1（第2部 Visit 2）は，1日2錠（50 mg）（朝食後及び就寝前各1錠［25 mg］）を投与した。
2. 変動用量期
   - 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した。原則1週間ごとに1錠/日を増量した。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2錠/日までの処方を可能とした（ただしWeek 5の処方は，1週間とした）。
   - 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した。
   - Week 8（第2部 Visit 8）以降は，患者の症状に応じて有効性と忍容性から，1錠（25 mg）/日から6錠（150 mg）/日の範囲で適宜増減した。なお，1回に増量・減量できる範囲は，1錠（25 mg）/日とした。

【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た。1週間あたり最大2錠（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した。

治療期間：
（第1部）治療期として10週間，減量期として0～4週間
（第2部）治療期として52週間，減量期として0～4週間

＜治験の概略＞



* 第2部減量期終了後（又は中止後）

治験薬のバッチ番号を以下に示す。第2部で用いたSME3110錠のバッチ番号は [redacted] 及び [redacted] であった。

治験薬	投与経路	バッチ番号
SME3110 （フルボキサミンマレイン酸塩錠 25 mg）	経口	[redacted]
SME3110プラセボ （フルボキサミンマレイン酸塩プラセボ錠 25 mg）	経口	[redacted]

評価基準：
有効性：

1. ベースラインから各評価時のJCY-BOCS（10項目）の総スコアの変化量。
2. CGI-I改善度（以下「CGI-I」）。

安全性：

- 有害事象及び副作用の発現頻度。
- 臨床検査値，身長，体重，血圧，及び脈拍の推移，並びに心電図。
- 離脱症候群（頭痛，嘔気，めまい，不安感，不眠，及び集中力低下など）の発現頻度。

統計手法：
第1部終了及び第2部 Week 52時点での有効性及び安全性データの最終解析を実施した。本項では，第2部Week 52終了時点での有効性及び安全性データの最終解析の結果を記載した。

有効性：
第2部に1回以上治験薬の投与を受け，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第2部のFull Analysis Set（最大の解析対象集団2，以下「FAS2」）と定義し，この解析対象集団を有効性の解析集団とした。
連続量の項目については，被験者数，平均，標準偏差及び95%信頼区間などの要約統計量を算出した。改善率については，改善率及び95%信頼区間を算出した。

安全性：
【有害事象】
第2部に少なくとも1回は治験薬を投与された被験者の集団を第2部のSafety Analysis Set（安全性解析対象集団2，以下「SAS2」）と定義し，この解析対象集団を安全性の解析集団とした。特に記載のない限り，すべての安全性の解析はSAS2を対象に実施した。
第1部での投与群ごとに有害事象及び副作用を集計し，発現率を算出した。

【臨床検査値，バイタルサイン（血圧，脈拍，身長，体重）】
各検査項目において被験者数，平均，標準偏差及び95%信頼区間などの要約統計量を算出した。心電図所見については，要約統計量（規定評価時点の被験者数及び百分率）を算出した。

2.7.6.9.2 成績

(1) 被験者の内訳

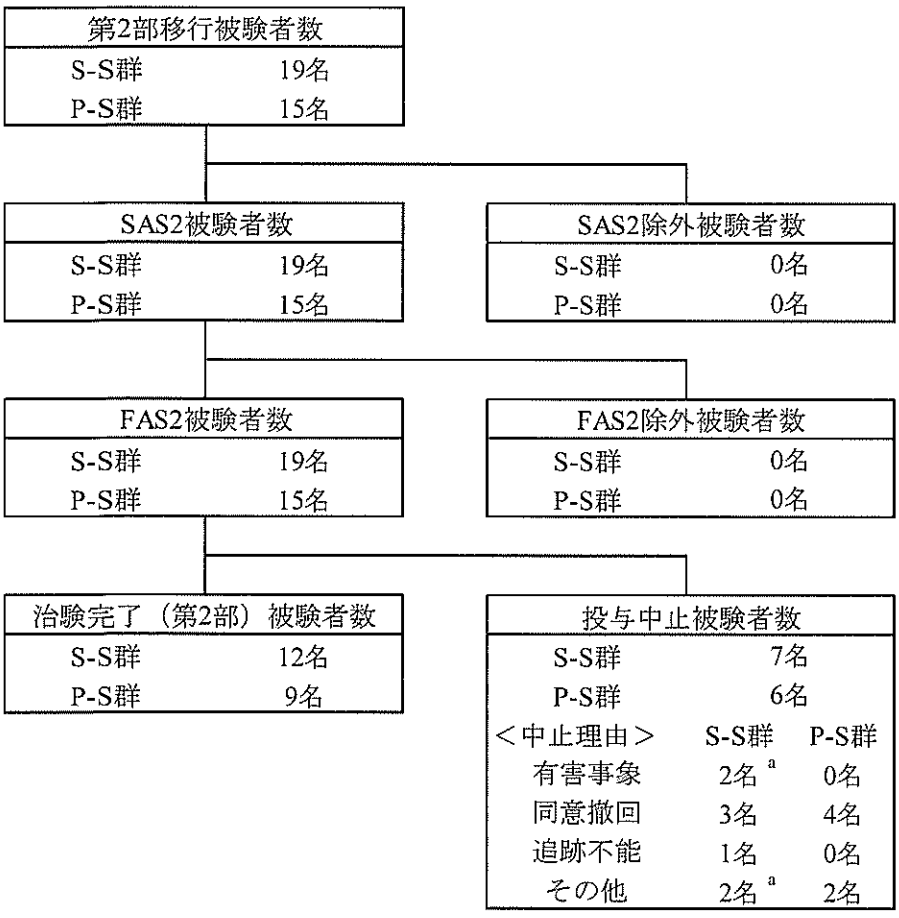
被験者の内訳を図 2.7.6.9-1 に要約する。

第 1 部では，本試験に登録された 38 名のうち，SME3110 群及びプラセボ群に各 19 名（50%）がランダムに割り付けられた。第 1 部の SME3110 群の被験者 19 名のうち，19 名（100%）が第 2 部に移行し，1 回以上の治験薬の投与を受けた（S-S 群）。また，プラセボ群の被験者 19 名のうち，15 名（78.9%）が第 2 部に移行し，1 回以上の治験薬の投与を受けた（P-S 群）。

第 2 部では，治験薬の投与中止は，S-S 群の 7 名（36.8%）に認められ，中止理由は，有害事象 2 名，同意撤回 3 名，追跡不能 1 名，その他 2 名であった（有害事象及びその他の各 1 名は同一被験者）。P-S 群では，6 名が治験薬の投与を中止した。中止理由は，同意撤回 4 名及びその他 2 名であった。

第 2 部に移行した 34 名（S-S 群 19 名，P-S 群 15 名）全員が SAS2 及び FAS2 となった。

図 2.7.6.9-1. 被験者の内訳



FAS2 = 第 2 部の Full Analysis Set（最大の解析対象集団），P-S 群 = 第 1 部でプラセボ及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，S-S 群 = 第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，SAS2 = 第 2 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団）

a. 有害事象とその他の各 1 名は同一被験者

相互参照：M13-970 試験第 2 部（52 週最終報告）CSR Table 5 及び Table 6

(2) 被験者背景

FAS2 の被験者背景を表 2.7.6.9-2 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，男性 18 名（52.9%）及び女性 16 名（47.1%）であった。年齢別では，6～11 歳が 7 名（20.6%），12～18 歳が 27 名（79.4%）であった。平均年齢は，13.5 歳で，年齢の範囲は，8～18 歳であった。また，平均体重は，47.11 kg であった。

強迫性障害の平均発病年齢は，11.2 歳であった。また，JCY-BOCS（10 項目）の平均総スコアは，26.3 点であった。

表 2.7.6.9-2. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（FAS2）

	S-S 群 N = 19 n (%)	P-S 群 N = 15 n (%)	全体 N = 34 n (%)
性別			
男	9 (47.4)	9 (60.0)	18 (52.9)
女	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 未満	10 (52.6)	7 (46.7)	17 (50.0)
155.35 以上	9 (47.4)	8 (53.3)	17 (50.0)
体重 (kg)			
46.85 未満	8 (42.1)	9 (60.0)	17 (50.0)
46.85 以上	11 (57.9)	6 (40.0)	17 (50.0)
OCD 発病年齢 (歳)			
12.0 未満	7 (36.8)	9 (60.0)	16 (47.1)
12.0 以上	12 (63.2)	6 (40.0)	18 (52.9)
OCD による受診歴 [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)
OCD の重症度 (試験前)			

	S-S 群 N = 19 n (%)	P-S 群 N = 15 n (%)	全体 N = 34 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)			
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)
SME3110 の投与歴			
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 Full Analysis Set（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，P-S 群 = 第 1 部でプラセボ及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，S-S 群 = 第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者

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（52 週最終報告）CSR Table 7

(3) 有効性の結果

1) 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

第 2 部での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を解析した結果を表 2.7.6.9-3 に示す。

FAS2 の被験者全体では，総スコアの変化量の平均値は，Week 2 に−0.6 となり，Week 16 にかけてスコアの変化量は大きくなった。S-S 群では，総スコアの変化量の平均値は，Week 2 に−0.2 となり，Week 52 にかけて変化がなかった。P-S 群では，総スコアの変化量の平均値は，Week 2 に−1.1 となり，Week 16 にかけてスコアの変化量は大きくなった。最終評価時点での JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの平均値は，FAS2 の被験者全体で 13.1（95%信頼区間 9.8～16.3），S-S 群で 13.7（95%信頼区間 9.1～18.3），P-S 群で 12.3（95%信頼区間 7.2～17.3）であった。

表 2.7.6.9-3. 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（FAS2）

	変化量の平均値 (n)		
	S-S 群 N = 19	P-S 群 N = 15	全体 N = 34
JCY-BOCS (10 項目) の総スコアの変化量			
Week 2	−0.2 (18)	−1.1 (15)	−0.6 (33)
Week 8	−1.2 (18)	−4.3 (15)	−2.6 (33)
Week 16	−1.3 (14)	−7.1 (14)	−4.2 (28)
Week 28	−0.7 (14)	−6.2 (12)	−3.2 (26)
Week 40	−1.9 (13)	−5.6 (8)	−3.3 (21)
Week 52	−3.1 (14)	−6.6 (11)	−4.6 (25)
最終評価時	−1.7 (18)	−8.1 (15)	−4.6 (33)

FAS2 = 第 2 部の Full Analysis Set（最大の解析対象集団），JCY-BOCS = 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版，P-S 群 = 第 1 部でプラセボ及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，S-S 群 = 第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者

注：ベースラインは第 2 部の Visit 1（初回投与前）とした。

注：最終評価時は，欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法（LOCF）により，投与期間に非欠測値が得られた最終時点とした。

相互参照：M13-970 試験第 2 部（52 週最終報告）CSR Table 10

2) CGI

各評価時の CGI-I を表 2.7.6.9-4 に示す。

FAS2 の被験者全体では，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 に 15.6%で，Week 28 にかけて増加した後，Week 52 にかけて 40.0%から 50.0%の範囲内で推移した。S-S 群では，Week 1 に 22.2%で，Week 52 に 57.1%であった。P-S 群では，Week 1 に 7.1%で，Week 52 に 36.4%であった。最終評価時点での割合は，FAS2 の被験者全体で 44.1%，S-S 群で 42.1%，P-S 群で 46.7%であった。

表 2.7.6.9-4.　　各評価時の CGI-I（FAS2）

	判定結果の分類	S-S 群 N = 19 n (%)	P-S 群 N = 15 n (%)	全体 N = 34 n (%)
CGI-I				
Week 1	かなり良くなった	4 (22.2)	1 (7.1)	5 (15.6)
	あまり良くならなかった	14 (77.8)	13 (92.9)	27 (84.4)
Week 2	かなり良くなった	1 (5.6)	3 (20.0)	4 (12.1)
	あまり良くならなかった	17 (94.4)	12 (80.0)	29 (87.9)
Week 3	かなり良くなった	2 (12.5)	5 (35.7)	7 (23.3)
	あまり良くならなかった	14 (87.5)	9 (64.3)	23 (76.7)
Week 4	かなり良くなった	3 (16.7)	5 (33.3)	8 (24.2)
	あまり良くならなかった	15 (83.3)	10 (66.7)	25 (75.8)
Week 5	かなり良くなった	4 (23.5)	6 (54.5)	10 (35.7)
	あまり良くならなかった	13 (76.5)	5 (45.5)	18 (64.3)
Week 6	かなり良くなった	4 (22.2)	7 (46.7)	11 (33.3)
	あまり良くならなかった	14 (77.8)	8 (53.3)	22 (66.7)
Week 8	かなり良くなった	6 (33.3)	9 (60.0)	15 (45.5)
	あまり良くならなかった	12 (66.7)	6 (40.0)	18 (54.5)
Week 12	かなり良くなった	5 (29.4)	8 (53.3)	13 (40.6)
	あまり良くならなかった	12 (70.6)	7 (46.7)	19 (59.4)
Week 16	かなり良くなった	5 (35.7)	9 (64.3)	14 (50.0)
	あまり良くならなかった	9 (64.3)	5 (35.7)	14 (50.0)
Week 20	かなり良くなった	7 (50.0)	9 (64.3)	16 (57.1)
	あまり良くならなかった	7 (50.0)	5 (35.7)	12 (42.9)
Week 24	かなり良くなった	6 (42.9)	7 (53.8)	13 (48.1)
	あまり良くならなかった	8 (57.1)	6 (46.2)	14 (51.9)
Week 28	かなり良くなった	9 (64.3)	7 (58.3)	16 (61.5)
	あまり良くならなかった	5 (35.7)	5 (41.7)	10 (38.5)
Week 32	かなり良くなった	8 (57.1)	4 (40.0)	12 (50.0)
	あまり良くならなかった	6 (42.9)	6 (60.0)	12 (50.0)
Week 36	かなり良くなった	7 (50.0)	3 (27.3)	10 (40.0)
	あまり良くならなかった	7 (50.0)	8 (72.7)	15 (60.0)
Week 40	かなり良くなった	8 (61.5)	2 (25.0)	10 (47.6)
	あまり良くならなかった	5 (38.5)	6 (75.0)	11 (52.4)
Week 44	かなり良くなった	7 (50.0)	5 (45.5)	12 (48.0)
	あまり良くならなかった	7 (50.0)	6 (54.5)	13 (52.0)

	判定結果の分類	S-S 群 N = 19 n (%)	P-S 群 N = 15 n (%)	全体 N = 34 n (%)
Week 48	かなり良くなった	7 (50.0)	3 (27.3)	10 (40.0)
	あまり良くならなかった	7 (50.0)	8 (72.7)	15 (60.0)
Week 52	かなり良くなった	8 (57.1)	4 (36.4)	12 (48.0)
	あまり良くならなかった	6 (42.9)	7 (63.6)	13 (52.0)
最終評価時	かなり良くなった	8 (42.1)	7 (46.7)	15 (44.1)
	あまり良くならなかった	11 (57.9)	8 (53.3)	19 (55.9)

CGI = Clinical Global Impression, FAS2 = 第 2 部の Full Analysis Set（最大の解析対象集団）, P-S 群 = 第 1 部でプラセボ及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者, S-S 群 = 第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者

注：「かなり良くなった」の分類は，CGI 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 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。

注：最終評価時は，欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法（LOCF）により，投与期間に非欠測値が得られた最終時点とした。

相互参照：M13-970 試験第 2 部（52 週最終報告）CSR Table 11

(4) 安全性の結果

1) 曝露状況

Week 52 での 1 日投与量の合計の平均値は，SAS2 の被験者全体で 67.0 mg（範囲：25～125），S-S 群で 73.1 mg（範囲：25～125），P-S 群で 60.4 mg（範囲：25～125）であった。

2) 有害事象

治験薬投与開始後に発現した有害事象を，治験薬投与開始日以降，治験薬最終投与日から 30 日以内に発現したすべての事象と定義した。なお，治験薬投与開始日に発現した有害事象は，投与時間と有害事象の発現時間の記録に基づき，投与時間より前に発現していない限り，治験薬投与開始後に発現した有害事象とみなした。以下，有害事象は，治験薬投与開始後に発現した有害事象を指す。有害事象は発現日に基づき第 2 部の事象と判断した。

(a) 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.9-5 に示す。

SAS2 の被験者 34 名のうち，30 名（88.2%）に 1 件以上の有害事象が認められ，14 名（41.2%）に 1 件以上の治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が認められた。重篤な有害事象は 1 名（2.9%）に認められ，治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 名（5.9%）に認められた。高度の有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.9-5.　　有害事象の発現状況（SAS2）

	S-S 群 N = 19 n (%)	P-S 群 N = 15 n (%)	全体 N = 34 n (%)
全有害事象	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	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)
治験薬の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

P-S 群 = 第 1 部でプラセボ及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，S-S 群 = 第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，SAS2 = 第 2 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団）

相互参照：M13-970 試験第 2 部（52 週最終報告）CSR Table 12

全有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.6.9-6 に示す。

SAS2 の被験者で発現率が高かった有害事象（10%以上）は，鼻咽頭炎（11 名［32.4%］），便秘，傾眠，上気道の炎症（各 5 名［14.7%］），悪心（4 名［11.8%］）であった。

表 2.7.6.9-6.　　有害事象の一覧（SAS2）

器官別大分類 基本語	S-S 群 N = 19 n (%)	P-S 群 N = 15 n (%)	全体 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)
上腹部痛	0	1 (6.7)	1 (2.9)
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)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (5.3)	0	1 (2.9)
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)
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)
倦怠感	1 (5.3)	0	1 (2.9)
発熱	0	1 (6.7)	1 (2.9)
感染症および寄生虫症	4 (21.1)	9 (60.0)	13 (38.2)
気管支炎	0	1 (6.7)	1 (2.9)
蜂巣炎	0	1 (6.7)	1 (2.9)
胃腸炎	0	1 (6.7)	1 (2.9)
インフルエンザ	1 (5.3)	0	1 (2.9)
咽頭炎	1 (5.3)	0	1 (2.9)
鼻咽頭炎	3 (15.8)	8 (53.3)	11 (32.4)
外陰部腟カンジダ症	1 (5.3)	0	1 (2.9)
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)
熱中症	1 (5.3)	0	1 (2.9)
靭帯捻挫	0	1 (6.7)	1 (2.9)
筋挫傷	0	1 (6.7)	1 (2.9)
臨床検査	2 (10.5)	0	2 (5.9)
血中トリグリセリド増加	1 (5.3)	0	1 (2.9)
尿中血陽性	1 (5.3)	0	1 (2.9)

器官別大分類 基本語	S-S 群 N = 19 n (%)	P-S 群 N = 15 n (%)	全体 N = 34 n (%)
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)
筋骨格系および結合組織障害	2 (10.5)	0	2 (5.9)
筋拘縮	1 (5.3)	0	1 (2.9)
筋肉痛	1 (5.3)	0	1 (2.9)
神経系障害	5 (26.3)	3 (20.0)	8 (23.5)
浮動性めまい	1 (5.3)	0	1 (2.9)
片頭痛	1 (5.3)	0	1 (2.9)
頭痛	1 (5.3)	0	1 (2.9)
起立不耐性	0	1 (6.7)	1 (2.9)
傾眠	3 (15.8)	2 (13.3)	5 (14.7)
精神障害	2 (10.5)	1 (6.7)	3 (8.8)
解離性障害	0	1 (6.7)	1 (2.9)
不眠症	1 (5.3)	0	1 (2.9)
自傷行動	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	2 (13.3)	2 (5.9)
頻尿	0	1 (6.7)	1 (2.9)
尿失禁	0	1 (6.7)	1 (2.9)
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)
陰茎痛	1 (5.3)	0	1 (2.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (26.3)	4 (26.7)	9 (26.5)
喘息	0	1 (6.7)	1 (2.9)
鼻出血	1 (5.3)	2 (13.3)	3 (8.8)
過換気	0	1 (6.7)	1 (2.9)
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)
皮膚および皮下組織障害	2 (10.5)	3 (20.0)	5 (14.7)
ざ瘡	1 (5.3)	0	1 (2.9)
接触皮膚炎	0	1 (6.7)	1 (2.9)
異汗性湿疹	0	1 (6.7)	1 (2.9)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (6.7)	1 (2.9)

器官別大分類 基本語	S-S 群 N = 19 n (%)	P-S 群 N = 15 n (%)	全体 N = 34 n (%)
嵌入爪	1 (5.3)	0	1 (2.9)
そう痒症	0	1 (6.7)	1 (2.9)

P-S 群 = 第 1 部でプラセボ及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，S-S 群 = 第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，SAS2 = 第 2 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団）

注：有害事象は MedDRA version 16.0 を用いてコード化した。

相互参照：M13-970 試験第 2 部（52 週最終報告）CSR Table 13

治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象

治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象の一覧を表 2.7.6.9-7 に示す。

治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象は，SAS2 の被験者 34 名中 14 名（41.2%）に認められた。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（5%以上）は，傾眠（4 名［11.8%］），便秘及び悪心（各 3 名［8.8%］），易刺激性及び食欲減退（各 2 名［5.9%］）であった。その他の治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象はすべて 1 名での報告であった。

表 2.7.6.9-7.　　治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象の一覧（SAS2）

器官別大分類 基本語	S-S 群 N = 19 n (%)	P-S 群 N = 15 n (%)	全体 N = 34 n (%)
治験薬との因果関係「関連あり」の全有害事象	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)

P-S 群 = 第 1 部でプラセボ及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，S-S 群 = 第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，SAS2 = 第 2 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団）

注：有害事象は MedDRA version 16.0 を用いてコード化した。

相互参照：M13-970 試験第 2 部（52 週最終報告）CSR Table 14

(b)　　重症度別の有害事象の分析（第 1 部及び第 2 部の全期間）

第 1 部及び第 2 部に発現した有害事象はすべて軽度又は中等度であった。軽度及び中等度の有害事象の発現率はそれぞれ 73.7%及び 10.5%であった。

(c) 発現時期別の有害事象（第 1 部及び第 2 部の全期間）

SAS1 でフルボキサミンを服用した被験者 34 名のうち，第 1 部及び第 2 部の全期間で 32 名（94.1%）に 1 件以上の有害事象が認められた。なお，P-S 群では第 2 部を集計対象とした。有害事象の発現時期別の発現率は，Week 1 前が 11.8%（34 名中 4 名），Week 1 以降 Week 2 前が 8.8%（34 名中 3 名），Week 2 以降 Week 4 前が 17.6%（34 名中 6 名），Week 4 以降 Week 8 前が 23.5%（34 名中 8 名），Week 8 以降 Week 16 前が 11.8%（34 名中 4 名），Week 16 以降 Week 28 前が 15.6%（32 名中 5 名），Week 28 以降 Week 40 前が 7.1%（28 名中 2 名），Week 40 以降 Week 52 前が 0%（25 名中 0 名），Week 52 以降が 0%（23 名中 0 名）であった。投与期間の長さに伴う有害事象の発現率増加を示す明らかな傾向はみられなかった。

全期間の発現時期別で発現率が高かった有害事象（5%以上）は，便秘（Week 4 以降 Week 8 前で 5.9%［34 名中 2 名］，Week 8 以降 Week 16 前で 5.9%［34 名中 2 名］），下痢（Week 8 以降 Week 16 前で 8.8%［34 名中 3 名］），悪心（Week 4 以降 Week 8 前で 5.9%［34 名中 2 名］），口内炎（Week 8 以降 Week 16 前で 5.9%［34 名中 2 名］），鼻咽頭炎（Week 2 以降 Week 4 前で 5.9%［34 名中 2 名］，Week 4 以降 Week 8 前で 8.8%［34 名中 3 名］，Week 16 以降 Week 28 前で 12.5%［32 名中 4 名］），節足動物刺傷（Week 4 以降 Week 8 前で 5.9%［34 名中 2 名］），血中トリグリセリド増加（Week 8 以降 Week 16 前で 5.9%［34 名中 2 名］），食欲減退（Week 1 以降 Week 2 前で 5.9%［34 名中 2 名］），傾眠（Week 28 以降 Week 40 前で 7.1%［28 名中 2 名］），口腔咽頭痛（Week 16 以降 Week 28 前で 6.3%［32 名中 2 名］），上気道の炎症（Week 16 以降 Week 28 前で 6.3%［32 名中 2 名］，Week 40 以降 Week 52 前で 8.0%［25 名中 2 名］）であった。その他の有害事象はいずれも全期間の発現時期別で 1 名での報告であった。

治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象は，第 1 部及び第 2 部の全期間で，SAS1 でフルボキサミンを服用した被験者 34 名中 15 名（44.1%）に 1 件以上認められた。なお，P-S 群では第 2 部を集計対象とした。治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象の発現時期別の発現率は，Week 1 前が 2.9%（34 名中 1 名），Week 1 以降 Week 2 前が 2.9%（34 名中 1 名），Week 2 以降 Week 4 前が 2.9%（34 名中 1 名），Week 4 以降 Week 8 前が 8.8%（34 名中 3 名），Week 8 以降 Week 16 前が 11.8%（34 名中 4 名），Week 16 以降 Week 28 前が 9.4%（32 名中 3 名），Week 28 以降 Week 40 前が 3.6%（28 名中 1 名），Week 40 以降 Week 52 前が 0%（25 名中 0 名），Week 52 以降が 4.3%（23 名中 1 名）であった。治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象の発現率は，4 週未満及び 28 週以降と比較して Week 4 以降 Week 8 前，Week 8 以降 Week 16 前，Week 16 以降 Week 28 前で高かった。全期間で治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象の発現率は 2.9%（34 名中 1 名）で，当該事象は Week 8 以降 Week 16 前に報告された。

全期間の発現時期別で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（5%以上）は，傾眠（Week 28 以降 Week 40 前で 7.1%［28 名中 2 名］），便秘（Week 4 以降 Week 8 前で 5.9%［34 名中 2 名］），悪心（Week 4 以降 Week 8 前で 5.9%［34 名中 2 名］），食欲減

退（Week 1 以降 Week 2 前で 5.9%［34 名中 2 名］）であった。その他の治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象はいずれも全期間の発現時期別で 1 名での報告であった。

(d) 有害事象の持続期間（第 1 部及び第 2 部の全期間）

第 1 部及び第 2 部の全期間で，SAS1 でフルボキサミンを服用した被験者 34 名中 32 名（94.1%）に 138 件の有害事象が認められた。これらの有害事象の持続期間の中央値は，12.0 日（範囲：1～515 日）であった。全期間の発現時期別で発現率が高かった有害事象（5%以上）の持続期間の中央値は，便秘が 206.0 日（範囲：2～400 日），下痢が 1.0 日（範囲：1～29 日），悪心が 13.5 日（範囲：5～238 日），口内炎が 12.0 日（範囲：8～85 日），鼻咽頭炎が 7.0 日（範囲：2～45 日），節足動物刺傷が 7.5 日（範囲：3～74 日），血中トリグリセリド増加が 78.0 日（範囲：8～148 日），食欲減退が 40.0 日（範囲：9～238 日），傾眠が 102.0 日（範囲：21～515 日），口腔咽頭痛が 17.0 日（範囲：5～28 日），上気道の炎症が 8.0 日（範囲：4～28 日）であった。

第 1 部及び第 2 部の全期間で，SAS1 でフルボキサミンを服用した被験者 34 名中 15 名（44.1%）に 33 件の治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が認められた。これらの事象の持続期間の中央値は，23.0 日（範囲：1～400 日）であった。全期間の発現時期別で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（5%以上）の持続期間の中央値は，傾眠が 63.0 日（範囲：21～177 日），便秘が 381.0 日（範囲：206～400 日），悪心が 14.0 日（範囲：8～238 日），食欲減退が 40.0 日（範囲：9～238 日）であった。

(e) 死亡に至った有害事象

死亡及び死亡に至った有害事象はなかった。

(f) 重篤な有害事象

重篤な有害事象が発現した被験者の一覧を表 2.7.6.9-8 に示す。

SAS2 の被験者 34 名のうち，1 名（P-S 群の被験者番号 000303，2.9%）に重篤な有害事象の過換気が Day 155 に認められ，Day 156 に消失した。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。

表 2.7.6.9-8.　　重篤な有害事象の一覧（SAS2）

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	因果関係 [b]	処置
P-S 群	000303	男	1[redacted]	過換気	155	2	中等度	関連なし	なし

P-S 群 = 第 1 部でプラセボ及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，SAS2 = 第 2 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団）

a. 発現日は，フルボキサミンマレイン酸塩の初回投与日に基づき算出した。第 1 部でフルボキサミンマレイン酸塩の投与を受けた被験者は，発現日 − 第 1 部での治験薬初回投与日 + 1 とし，第 1 部でプラセボの投与を受けた被験者は，発現日 − 第 2 部での治験薬初回投与日 + 1 とした。

b. 治験責任（分担）医師による判定。

相互参照：M13-970 試験第 2 部（52 週最終報告）CSR Table 15

(g)　　中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者の一覧を表 2.7.6.9-9 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は SAS2 の被験者 34 名のうち，S-S 群の 2 名（5.9%）に認められた。1 名（被験者番号 000305）は，Day 135 に自傷行動の有害事象が発現し，Day 140 に有害事象から回復した。有害事象のため Day 148 に治験薬の投与中止が決定され，漸減後に Day 162 に中止された。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が「関連なし」と判断され，非重篤であった。もう 1 名（被験者番号 001601）は，Day 71 に血中トリグリセリド増加が発現し，Day 218 に本事象から回復した。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断され，非重篤であった。さらに，本被験者は Day 134 にウエスト周囲径増加の有害事象が発現した。本事象は持続しており，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断され，非重篤であった。これらの有害事象により，Day 177 に治験薬の投与が中止された。

表 2.7.6.9-9.　　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（SAS2）

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/ 重篤性	因果関係 [b]	処置
S-S 群	000305	女	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
S-S 群	001601	男	[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	持続	軽度/ 非重篤	関連あり	治験薬の投与中止

S-S 群 = 第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した被験者，SAS2 = 第 2 部の Safety Analysis Set（安全性解析対象集団）

a. 発現日は，フルボキサミンマレイン酸塩の初回投与日に基づき算出した。第 1 部でフルボキサミンマレイン酸塩の投与を受けた被験者は，発現日 – 第 1 部での治験薬初回投与日 + 1 とし，第 1 部でプラセボの投与を受けた被験者は，発現日 – 第 2 部での治験薬初回投与日 + 1 とした。

b. 治験責任（分担）医師による判定。

相互参照：M13-970 試験第 2 部（52 週最終報告）CSR Table 16

3) 臨床検査値

血液学的検査，血液生化学的検査，一般尿検査の各項目の第 2 部ベースラインからの変化量の平均値について，臨床的に意義のある結果はみられなかった。また，定性検査項目についても一定した変化はみられなかった。

個々の被験者の変化については，血液学的検査，血液生化学的検査，一般尿検査で認められた変化はいずれも臨床的意義がないと判断された。事前に規定した異常値については，SAS2 の被験者 34 名中 4 名 （11.8%）に好酸球の異常値（10%以上）が認められた。その他の被験者では，血液学的検査及び血液生化学的検査で事前に規定した異常値は認められなかった。

4) バイタルサイン

バイタルサインの各項目の第 2 部ベースラインからの変化量の平均値について，臨床的に意義のある結果はみられなかった。

個々の被験者の第 2 部ベースラインからの変化については，体重に事前に規定した異常値が SAS2 の被験者 11 名に認められたほか，収縮期血圧及び拡張期血圧に事前に規定した異常値がそれぞれ SAS2 の被験者 2 名及び 1 名に認められた。臨床的に意義のある徴候・症状を伴う血圧変動はなかった。

5) 心電図

心電図の各項目に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

6) 妊娠

第 2 部において，妊娠は報告されなかった。

7) 安全性に関連するその他の観察項目

(a) 離脱症候群

第 2 部において，S-S 群及び P-S 群の被験者各 1 名に離脱症候群が認められた。離脱症候群は S-S 群の 1 名では第 1 部の減量期の SME3110 の減量に伴って発現し，P-S 群の 1 名では第 2 部の減量期に発現した。

(b) コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）

第 2 部の各 Visit 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 部に自殺念慮の質問項目に「はい」と回答した被験者は 5 名であった。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。

(5)　　結論

第 2 部（52 週間）のベースラインから最終評価時への JCY-BOCS（10 項目）の総スコアが減少し，減少した状態が維持されたことから，強迫性障害の小児患者に対して SME3110 の長期投与が有効であることが示された。報告された有害事象はいずれも軽度又は中等度であり，発現がみられた個々の有害事象についても SME3110 による治療を受ける強迫性障害患者でおおむね予測される事象であった。

本試験において，臨床的意義のある有効性の持続が確認されたほか，忍容性が認められ，安全性の結果も許容できるものであった。したがって，小児強迫性障害患者における SME3110 長期投与時のリスク・ベネフィットプロファイルは良好であることが示された。

重篤な有害事象の個別症例の詳細

Subject 303 (49930)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
ABDOMINAL PAIN				
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED				
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED				
CHEST DISCOMFORT				
CONSTIPATION				
DISSOCIATIVE DISORDER				
HYPERVENTILATION	X			
NASOPHARYNGITIS				
NECK PAIN				
UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION				

Investigator	Subject	Treatment Group At 1st phase	Treatment Group At 2nd phase	Age at Study Start	Sex	Race
49930	303	PLACEBO	SME3110	1	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ACNE	20
AUTISM	19
INSOMNIA	20
ORTHOSTATIC DYSREGULATION	20
FEELING OF RESIDUAL URINE	20

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use

Study Drug Administration

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	25 MG/DAY	ORAL	AT BEDTIME 1 TAB	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	7
PLACEBO	50 MG/DAY	ORAL	MORNING 1 TAB, AT BEDTIME 1 TAB	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	7
PLACEBO	75 MG/DAY	ORAL	MORNING 1 TAB, AT BEDTIME 2 TABS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	7
PLACEBO	100 MG/DAY	ORAL	MORNING 2 TABS, AT BEDTIME 2 TABS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	7
PLACEBO	125 MG/DAY	ORAL	MORNING 2 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	7
PLACEBO	150 MG/DAY	ORAL	MORNING 3 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	7
PLACEBO	150 MG/DAY	ORAL	MORNING 3 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	13
PLACEBO	150 MG/DAY	ORAL	MORNING 3 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	15
PLACEBO	100 MG/DAY	ORAL	MORNING 2 TABS, AT BEDTIME 2 TABS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	15
PLACEBO	50 MG/DAY	ORAL	MORNING 1 TAB, AT BEDTIME 1 TAB	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	8
SME3110	25 MG/DAY	ORAL	AT BEDTIME 1 TAB	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	7

SME3110	50 MG/DAY	ORAL	MORNING 1 TAB, AT BEDTIME 1 TAB	[redacted]20	[redacted]20	7
SME3110	75 MG/DAY	ORAL	MORNING 1 TAB, AT BEDTIME 2 TABS	[redacted]20	[redacted]20	6
SME3110	100 MG/DAY	ORAL	MORNING 2 TABS, AT BEDTIME 2 TABS	[redacted]20	[redacted]20	8
SME3110	125 MG/DAY	ORAL	MORNING 2 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20	[redacted]20	15
SME3110	150 MG/DAY	ORAL	MORNING 3 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20	[redacted]20	14
SME3110	150 MG/DAY	ORAL	MORNING 3 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20	[redacted]20	28
SME3110	150 MG/DAY	ORAL	MORNING 3 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20	[redacted]20	28
SME3110	150 MG/DAY	ORAL	MORNING 3 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20	[redacted]20	28
SME3110	150 MG/DAY	ORAL	MORNING 3 TABS, AT BEDTIME 3 TABS	[redacted]20	[redacted]20	28
SME3110	100 MG/DAY	ORAL	MORNING 2 TABS, AT BEDTIME 2 TABS	[redacted]20	[redacted]20	7
SME3110	50 MG/DAY	ORAL	MORNING 1 TAB, AT BEDTIME 1 TAB	[redacted]20	[redacted]20	8

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ALLEGRA	60 MG	BID	-92	

AZUNOL	ADEQUATE DOSE	PRN	-27	
BIOFERMIN	12 MG	TID	-90	-76
BRUFEN	100 MG	PRN	9	
CALONAL	300 MG	PRN	-35	8
CP	1 G	TID	135	
DALACIN T	ADEQUATE DOSE	PRN	-55	
DERMOSOL G	ADEQUATE DOSE	PRN	-295	
GENTACIN	ADEQUATE DOSE	PRN	-295	
GLYCERIN	30ML	PRN	29	29
HYTHIOL	80 MG	TID	135	
MARIKINA	1 G	TID	155	160
METLIGINE	2 MG	BID	-827	57
MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE	50 MG	TID	135	
MOHRUS	30 MG	PRN	-62	
MUCODYNE	500MG	TID	-20	-10
MYSLEE	5 MG	PRN	-104	57
NITRAZEN	ADEQUATE DOSE	PRN	-295	
PALDES	ADEQUATE DOSE	PRN	-27	
POLYFUL	500-1000MG	BID	-76	43
PURSENNID	12-24 MG	PRN	43	
RESPLEN	20 MG	TID	-20	-10
RESTAMIN	ADEQUATE DOSE	PRN	-92	
RULID	150 MG	BID	-295	134
SOLDEM 1	200 ML	1 TIME	155	155
STADERM	ADEQUATE DOSE	PRN	-295	
TRANSAMIN	250 MG	TID	-20	-10

Event #1:

Event Description	ABDOMINAL PAIN
Event Diagnosis	ABDOMINAL PAIN
Preferred term	ABDOMINAL PAIN
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / -82
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	
Duration of AE (Days)	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #2:

Event Description	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED
Event Diagnosis	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED

Preferred term	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / -20
Age at AE Onset (Year)	1
AE Stopped Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 204
Duration of AE (Days)	225
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #3:

Event Description	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED
Event Diagnosis	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED
Preferred term	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / -20
Age at AE Onset (Year)	1
AE Stopped Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 204
Duration of AE (Days)	225
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #4:

Event Description	CHEST TIGHTNESS
Event Diagnosis	CHEST TIGHTNESS
Preferred term	CHEST DISCOMFORT
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / -49
Age at AE Onset (Year)	1
AE Stopped Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / -49
Duration of AE (Days)	1
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	

Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #5:

Event Description	CONSTIPATION
Event Diagnosis	CONSTIPATION
Preferred term	CONSTIPATION
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 29
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	
Duration of AE (Days)	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #6:

Event Description	DISSOCIATIVE DISORDER
Event Diagnosis	DISSOCIATIVE DISORDER
Preferred term	DISSOCIATIVE DISORDER
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 45
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	
Duration of AE (Days)	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #7: Serious Adverse Event*	
Event Description	HYPERVENTILATION SYNDROME
Event Diagnosis	HYPERVENTILATION SYNDROME
Preferred term	HYPERVENTILATION
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 155
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 156
Duration of AE (Days)	2
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PSYCHOLOGICAL STRESS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

Event #8:	
Event Description	HYPERVENTILATION SYNDROME
Event Diagnosis	HYPERVENTILATION SYNDROME
Preferred term	HYPERVENTILATION
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 173
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	
Duration of AE (Days)	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #9:	
Event Description	COMMON COLD
Event Diagnosis	COMMON COLD
Preferred term	NASOPHARYNGITIS
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 155
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 169
Duration of AE (Days)	1[redacted]
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #10:	
Event Description	NECK PAIN
Event Diagnosis	NECK PAIN
Preferred term	NECK PAIN
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / -63
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	
Duration of AE (Days)	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

Event #11:	
Event Description	ACUTE UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION
Event Diagnosis	ACUTE UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION
Preferred term	UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / -22
Age at AE Onset (Year)	1[redacted]
AE Stopped Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / -10
Duration of AE (Days)	13
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

当該被験者は，1[redacted] 歳，アジア人，男性であり，既往歴としてざ瘡，自閉症，不眠症，起立性調節障害，残尿感を有していた。

当該被験者において，重篤な有害事象として過換気が発現した。
当該被験者は，M13-970 試験に組み入れられた後，プラセボを 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，SME3110 を 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）から 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日（Day 183）にかけて投与された。

<u>有害事象 1 の経緯：</u>
当該被験者が 1[redacted] 歳の時，重篤な有害事象として過換気が 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日（Day 155）に発現し、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日（Day 156）に消失した。
重篤な有害事象に対する処置として，SME3110 の投与は中止しなかった。

当該被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日（Day 45）に解離性障害を発現した。重症度は中等度で，現在も未回復である。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 155）に，友人との口論がきっかけで，過呼吸を発症した。手足のしびれ，不安，38.1℃の発熱があり，他院に救急搬送された。200 mL の点滴及びマリキナ（PL 配合顆粒）の処方を受けて，経過観察のため入院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 156），他院退院後，治験責任医師を受診した。受診時，体温 36.9℃，咽頭の発赤のみ認めたため，マリキナの服用を継続した。退院後，過呼吸の症状を認めなかった。

治験責任医師は，当該事象と SME3110 との因果関係を「関連なし」と判定した。重篤な有害事象発現の原因として，心理ストレスが考えられた。
治験依頼者は，当該事象と SME3110 との因果関係を「関連なし」と判定した。その他の原因として基礎疾患の自閉症及び強迫性障害が考えられた。