

## 再審査報告書

平成 26 年 5 月 16 日

医薬品医療機器総合機構

|                 |  |
|-----------------|--|
| 販 売 名           | ① ルボックス錠 25<br>② ルボックス錠 50<br>③ ルボックス錠 75<br>④ デプロメール錠 25<br>⑤ デプロメール錠 50<br>⑥ デプロメール錠 75  |
| 有 効 成 分 名 *     | フルボキサミンマレイン酸塩  |
| 申 請 者 名 **      | ①②③ アヅヴィ合同会社<br>④⑤⑥ Meiji Seika ファルマ株式会社   |
| 承 認 の 効 能 ・ 効 果 | うつ病・うつ状態、強迫性障害、 <u>社会不安障害</u>  |
| 承 認 の 用 法 ・ 用 量 | 通常、成人にはフルボキサミンマレイン酸塩として、1 日 50 mg を初期用量とし、1 日 150 mg まで増量し、1 日 2 回に分割して経口投与する。<br>なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。  |
| 承 認 年 月 日       | 1. 平成 11 年 4 月 7 日：①②④⑤において「うつ病・うつ状態、強迫性障害」に対する効能・効果及び用法・用量の承認取得<br>2. 平成 17 年 10 月 11 日：①②④⑤において「 <u>社会不安障害</u> 」に対する効能・効果の追加<br>3. 平成 20 年 3 月 14 日：③⑥の剤形追加  |
| 再 審 査 期 間       | 1. 10 年***<br>2. 4 年<br>3. <u>うつ病・うつ状態、強迫性障害及び社会不安障害それぞれの残余期間</u>  |
| 備 考             | *「我が国における医薬品の一般的名称の変更」に係る通知（平成 19 年 8 月 6 日薬食審査発第 0806001 号）に基づき、「マレイン酸フルボキサミン」から「フルボキサミンマレイン酸塩」に変更された。<br>**再審査申請後の平成 22 年 4 月 12 日付で、ソルベイ製薬株式会社からアボット製薬株式会社へ、平成 23 年 3 月 30 日付で、アボット製薬株式会社からアボット ジャパン株式会社へ、平成 25 年 4 月 1 日付で、アボット ジャパン株式会社からアヅヴィ合同会社へ社名変更された。また、再審査申請後の平成 23 年 4 月 1 日付で、明治製薬株式会社から Meiji Seika ファルマ株式会社へ社名変更された。なお、以下の報告書中の調査実施会社等は、現在の社名で記載した。<br>***「新医薬品の再審査期間の延長について」（平成 17 年 1 月 17 日薬食発 0117001 号）に基づき、小児の用量設定に関する市販後臨床試験等を実施する必要があるとの理由により、再審査期間が 4 年間延長され 10 年となった。 |

下線部：今回の再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、ルボックス錠 25、同錠 50、同錠 75、デプロメール錠 25、同錠 50 又は同錠 75（以下「本剤」という。）の長期使用時の安全性及び有効性を確認することを目的に、目標症例数を 2,000 例（うち、53 週継続症例として 500 例）とし、中央登録方式にて平成 18 年 1 月から平成 21 年 3 月までの期間にアヅヴィ合同会社及び Meiji Seika ファルマ株式会社の 2 社共同で実施され、国内 407 施設より 1,974 例が収集された。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

## 2. 特定使用成績調査の概要

## 2-1 安全性

安全性については、収集された 1,974 例から、初回以降来院のない症例 158 例、登録違反症例

19 例等の計 184 例を除外した（ただし有害事象が認められた症例については除外しないこととされた）1,790 例（うち、53 週継続症例 859 例）が解析対象とされた。

副作用発現症例割合（以下「副作用発現率」という。）は 18.2 %（326/1,790 例）であり、投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、社会不安障害効能追加承認時の長期（52 週間）投与試験における 81.7 %（58/71 例）を上回ることはなく、また、「うつ病・うつ状態」又は「強迫性障害」の患者を対象として実施された使用成績調査（標準的観察期間：うつ病・うつ状態 4 週間、強迫性障害 8 週間）の副作用発現率 20.4 %（600/2,935 例）と同程度であった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用と副作用発現率は、胃腸障害 9.7 %（173/1,790 例）、神経系障害 6.3 %（112/1,790 例）、精神障害 2.3 %（41/1,790 例）、全身障害および投与局所様態 2.1 %（38/1,790 例）で、発現した主な副作用は、悪心 112 件、傾眠 85 件、便秘 22 件、下痢 20 件であり、社会不安障害効能追加承認時までの試験及び「うつ病・うつ状態」又は「強迫性障害」の患者を対象として実施された使用成績調査と同様な傾向であった。

本剤投与開始から副作用発現までの時期別の副作用発現率を表 1 に示す。本調査における副作用発現症例 326 例のうち、副作用発現率は、投与開始から「4 週未満」症例で 11.6 %（199/1,709 例）と最も高く、それ以降は減少する傾向であり、本剤の長期使用により副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。また、長期使用により特異的に発現する副作用も認められなかった。

表 1 時期別副作用発現率

| 副作用発現までの時期 | 4 週未満 | 4 週以降<br>8 週未満 | 8 週以降<br>16 週未満 | 16 週以降<br>24 週未満 | 24 週以降<br>32 週未満 | 32 週以降<br>40 週未満 | 40 週以降 |
|------------|-------|----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|--------|
| 対象症例数      | 1,709 | 1,624          | 1,475           | 1,280            | 1,158            | 1,042            | 938    |
| 副作用発現症例数   | 199   | 34             | 29              | 23               | 15               | 14               | 9      |
| 副作用発現率 (%) | 11.6  | 2.1            | 2.0             | 1.8              | 1.3              | 1.3              | 1.0    |

重篤な副作用は 15 例に 26 件認められ、転帰は「回復又は軽快」22 件、「未回復」3 件、「不明」1 件であった。重篤な副作用の事象別発現件数は、自殺企図 6 件、自殺念慮 3 件、倦怠感、鎮静及び傾眠各 2 件、胃十二指腸潰瘍、口腔内不快感、薬剤離脱症候群、熱感、子宮頸部癌、痙攣、浮動性めまい、不眠症、抑うつ症状、自傷行動及び皮下出血各 1 件であり、うち、本剤投与 24 週以降に発現した事象は自殺企図 3 件、薬剤離脱症候群及び子宮頸部癌各 1 件であったが、長期投与で重篤な副作用の発現率が高くなる傾向は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、患者背景に関する 22 項目<sup>1)</sup>、本剤投与状況に関する 3 項目<sup>2)</sup>、投与開始前の評価に関する 10 項目<sup>3)</sup>、慎重投与症例に関する 13 項目<sup>4)</sup>、併用薬に関する

1) 性別、妊娠の有無、年齢、受診区分、体重、罹病期間、合併症の有無、肝障害の有無、肝障害の重症度、腎障害の有無、腎障害の重症度、うつ病・うつ状態の有無、強迫性障害の有無、その他合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、飲酒習慣の有無、喫煙習慣の有無、社会不安障害 (SAD) に対する治療薬の有無、本剤投与開始前 3 ヶ月以内の SAD に対する治療薬の有無、併用療法の有無、併用薬剤の有無

2) 総投与量、最高 1 日投与量、最終 1 日投与量

3) 投与開始前 Liebowitz Social Anxiety Scale 日本語版 (LSAS-J) 合計、投与開始前 LSAS-J 恐怖感/不安感合計、投与開始前 LSAS-J 回避合計、投与開始前 Sheehan Disability Scale 日本語版 (SDISS) カテゴリ仕事/学業、投与開始前 SDISS カテゴリ社会生活、投与開始前 SDISS カテゴリ家庭内、投与開始前 SDISS 合計、投与開始前 SDISS 仕事/学業実測値、投与開始前 SDISS 社会生活実測値、投与開始前 SDISS 家庭内実測値

4) 肝障害、腎障害、痙攣性疾患の合併、痙攣性疾患の既往、自殺念慮の合併、自殺念慮又は自殺企図の既往、躁うつ病の合併、脳の器質的障害又は統合失調症の素因、心疾患の合併、出血性疾患の既往、出血性素因、衝動性が高い併存障害、年齢

63 項目<sup>5)</sup> の計 111 項目について、ロジスティック回帰分析（単変量解析、多変量解析<sup>6)</sup>）及び Cox の比例ハザードモデル（単変量解析、多変量解析<sup>6)</sup>）により検討された。なお、各調査項目が「不明」又は「未記載」とされた症例及び有害事象治療のために用いられた併用薬は、解析から除かれている。その結果、性別、合併症の有無、肝障害の有無、その他（肝障害、腎障害、うつ病・うつ状態、強迫性障害以外）合併症の有無、アレルギー歴の有無、総投与量、最高 1 日投与量、最終 1 日投与量、投与開始前 SDISS カテゴリ家庭内（全く支障なし/軽度/中等度/重度/極めて支障あり）、投与開始前 SDISS 家庭内実測値、投与開始前 SDISS カテゴリ社会生活（全く支障なし/軽度/中等度/重度/極めて支障あり）、脳の器質的障害又は統合失調症の素因の有無、衝動性が高い併存障害の有無、痙攣性疾患の合併の有無、抗てんかん剤併用の有無、下剤・浣腸剤併用の有無、眼科用剤併用の有無、肝臓疾患用剤併用の有無及びワクチン類の併用の有無が、副作用発現率に有意に関連する項目として検出された。これらについて申請者は以下のように説明した。

性別について、女性の副作用発現率 20.2 %（183/905 例）は、男性の 16.2 %（143/885 例）と比較し高かったが、この明確な要因の特定は困難であった。男女別で認められた副作用の種類及び転帰に大きな差は認められなかったが、重篤な副作用は女性で多く認められた（女性：13 例 23 件、男性：2 例 3 件）。これら 15 例 26 件の重篤な副作用のうち、男女間で副作用発現率の差が大きかったものは自殺企図関連副作用（企図的過量投与、自殺念慮、自殺企図、自傷行動）であり、男性 1 例 2 件に対し女性 7 例 8 件であったが、女性 7 例のうち 3 例は自殺関連副作用のリスクが高いと考えられるうつ病を合併しており、また、自殺企図関連副作用を発現した症例数も少ないことから、性別の影響は明らかではなく、また、自殺に関連する種々の注意喚起は既に添付文書に記載していることから、現時点で新たな対応は不要と考える。

肝障害の有無について、肝障害「有」症例の副作用発現率は 29.8 %（14/47 例）であり、「無」症例の 17.8 %（309/1,732 例）と比較し高かったが、発現した副作用の種類、重篤度、転帰に特徴的な傾向は認められなかった。肝障害のある患者については使用上の注意の「慎重投与」の項において既に注意喚起しており、新たな対応は不要と考える。

アレルギー歴の有無について、アレルギー歴「有」症例の副作用発現率は 23.6 %（42/178 例）であり、「無」症例の 16.8 %（261/1,557 例）と比較し高かったが、認められた副作用の種類、重篤度、転帰に特徴的な傾向は認められず、新たな対応は不要と考える。

合併症の有無について、合併症「有」症例の副作用発現率は 22.3 %（164/736 例）であり、「無」症例の 15.2 %（159/1,043 例）と比較し高かった。その他（肝障害、腎障害、うつ病・うつ状態、強迫性障害以外）合併症の有無について、その他合併症「有」症例の副作用発現率は 22.9 %（112/489 例）であり、「無」症例の 16.4 %（211/1,290 例）と比較し高かった。合併症の種類ごとの副作用発

5) 催眠鎮静剤・抗不安剤、抗てんかん剤、解熱鎮痛消炎剤、抗パーキンソン剤、精神神経用剤、総合感冒剤、その他の中枢神経系用薬、局所麻酔剤、自律神経剤、鎮けい剤、眼科用剤、耳鼻科用剤、鎮暈剤、強心剤、不整脈用剤、血圧降下剤、血管収縮剤、血管拡張剤、高脂血症用剤、その他の循環器官用薬、鎮咳剤、鎮咳去たん剤、気管支拡張剤、その他の呼吸器官用薬、止しゃ剤・整腸剤、消化性潰瘍用剤、健胃消化剤、制酸剤、下剤・浣腸剤、利胆剤、複合胃腸剤、その他の消化器官用薬、甲状腺・副甲状腺ホルモン剤、副腎ホルモン剤、その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬、創傷保護剤、鎮痛・鎮痒・収斂・消炎剤、その他の個々の器官系用医薬品、ビタミン A 及び D 剤、ビタミン B1 剤、ビタミン B 剤（ビタミン B1 剤を除く）、混合ビタミン剤（ビタミン A・D 混合製剤を含む）、カルシウム剤、無機質製剤、血液代用剤、止血剤、その他の血液・体液用薬、肝臓疾患用剤、解毒剤、習慣性中毒用剤、痛風治療剤、酵素製剤、糖尿病用剤、他に分類されない代謝性医薬品、アレルギー用薬、抗ヒスタミン剤、その他のアレルギー用薬、漢方製剤、主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの、主としてグラム陽性菌・マイコプラズマに作用するもの、主として抗酸菌に作用するもの、合成抗菌剤、ワクチン類

6) 患者背景、本剤投与状況、開始前の評価、慎重投与症例、併用薬の各項目が因子とされた。

現率を検討した結果、合併症「有」症例の症例数が5例以上のもののうち、アレルギー性鼻炎、便秘、睡眠障害又は統合失調症の合併「有」症例における副作用発現率は、それぞれ「無」症例と比較し高かったが、これら合併症「有」症例で、認められた副作用の種類、重篤度及び転帰に特徴的な傾向は認められず、新たな対応は不要と考える。

総投与量、最高1日投与量及び最終1日投与量について、副作用の多くは投与開始から4週未満の間に発現しており（副作用発現症例の61.0%（199/326例））、副作用発現例では初発の副作用発現までの期間に基づき「投与期間」、「投与量」の集計を行ったため、副作用発現例の影響を受けて投与量が少ないカテゴリでみかけの副作用発現率が高くなり、有意差が認められたものと考ええる。

抗てんかん剤併用の有無について、抗てんかん剤併用「有」症例の副作用発現率は25.6%（20/78例）であり、「無」症例の17.7%（303/1,708例）と比較し高かった。抗てんかん剤併用「有」症例では、「無」症例と比較して悪心、便秘、浮動性めまい、自殺企図、腹部不快感、不眠症の副作用発現率が高かったが、いずれも抗てんかん剤で既知の副作用であり、抗てんかん剤自体の影響が上乘せされた可能性が考えられる。抗てんかん剤については、使用上の注意の「相互作用」の併用注意の項で既に注意喚起しており、新たな対応は不要と考える。

投与開始前SDISS家庭内カテゴリ、投与開始前SDISS家庭内実測値、脳の器質的障害の有無、統合失調症の素因の有無、痙攣性疾患の合併の有無、衝動性が高い併存障害の有無、眼科用剤併用の有無、肝臓疾患用剤併用の有無、下剤・浣腸剤併用の有無及びワクチン類の併用の有無で有意差が認められた要因については、症例数の偏りによる影響が考えられた。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2-2 重点調査項目

本調査において、①自殺企図、②消化管出血及び③循環器系のリスクの3項目が重点調査項目に設定され、④性機能障害が個別に検討された。

①自殺企図：社会不安障害効能追加承認時までの試験で収集された情報のみでは、本剤の自殺企図のリスクの評価を行うのに不十分と考えられたため、重点調査項目として設定された。本調査の安全性解析対象症例のうち、自殺企図関連副作用<sup>7)</sup>は9例に12件発現し（担当医師により自殺目的ではない旨確認された自傷行動2件を除く）、事象別発現件数は自殺企図6件、自殺念慮3件及び企図的過量投与2件及び自傷行動1件であった。これら副作用の転帰は、「回復又は軽快」8件、「未回復」3件、「不明」1件であり、重篤な副作用は自殺企図6件、自殺念慮3件及び自傷行動1件であった。社会不安障害効能追加承認時までの試験では、自殺企図関連の副作用が認められておらず、本調査と発現状況に差が認められたことについて申請者は、社会不安障害患者が自殺企図を引き起こすリスクの上昇は、精神疾患の合併症に影響されることが示唆されており（Schneier FR et al., *Arc.Gen. Psychiatry*, 49; 282-288,1992）、社会不安障害効能追加承認時までの試験と本調査では患者背景の精神疾患の合併症の有無に違いがあったことが要因として考えられ、

7) MedDRA/JのMedDRA標準検索式（SMQ）の「自殺/自傷（SMQコード：20000037）」に該当する基本語（PT）が自殺企図関連副作用として集計・解析された。

実際、本調査で自殺企図関連の副作用を発現した 9 例中 5 例はうつ病・うつ状態又は強迫性障害を合併していたことを説明した。なお、自殺企図関連副作用については、「効能・効果に関する使用上の注意」並びに使用上の注意の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項に記載され、注意喚起されている。

②消化管出血：社会不安障害効能追加承認時までの試験及び国内外の製造販売後に収集された情報から本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害薬（以下「SSRI」という。）による消化管出血のリスクを否定できなかったため、消化管出血が重点調査項目として設定された。本調査において消化管出血関連副作用は認められなかった。

③循環器系：社会不安障害効能追加承認時までに収集された国内外で製造販売後に QT 延長等の副作用が報告されていたため、循環器系のリスクが重点調査項目として設定された<sup>8)</sup>。安全性解析対象症例中、循環器系の副作用は 8 例に 8 件発現し、事象別発現件数は動悸 6 件、洞性頻脈及び頻脈各 1 件であった。重篤な副作用はなく、転帰はいずれも「回復又は軽快」であった。なお、循環器系の副作用については、使用上の注意の「慎重投与」及び「その他の副作用-循環器」の項に記載され、注意喚起されている。

④性機能障害：海外では本剤を含む SSRI における性機能障害の発生頻度が高いことから、国内での本剤の当該リスクの発現を検討するため、性機能障害の有無が別途調査項目として設定された。安全性解析対象症例中、性機能障害関連副作用は 6 例に 8 件発現し、事象別発現件数は、射精遅延、射精障害、性機能不全及び勃起不全各 2 件であった。重篤な副作用はなく、転帰は「回復又は軽快」6 件及び「不明」2 件であった。なお、性機能障害の副作用については、使用上の注意の「その他の副作用-その他」の項に記載され、注意喚起されている。

機構は、以上の調査結果を踏まえ、重点調査項目について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

### 2-3 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 1,790 例から全般改善度が判定不能又は不明の症例 244 例、直前薬にフルボキサミンマレイン酸塩を使用した症例 34 例等の計 286 例を除いた 1,504 例（うち、53 週継続症例 749 例）が解析対象とされた。

有効性の評価は、担当医師により全般改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化及び判定不能」の 7 段階 8 区分で評価され、「中等度改善」以上を改善例として、その症例の割合が改善率とされた。一方、承認時までの試験における本剤群の有効性は、担当医師により「非常に良くなった、良くなった、やや良くなった、変化なし、やや悪くなった、悪くなった、非常に悪くなった」の 7 段階で評価されており、「良くなった」以上を改善例として、その症例の割合が改善率とされている。本調査の有効性解析対象症例の最終評価時における改善率は 62.6 % (942/1,504 例) であり、直接の比較は困難であるが、承認時までの第Ⅲ相試験（観察期間 10 週間）の 45.1 % (79/175 例) を下回ることはなかった。また、本調査の 53 週継続症例における改善率は 78.4 % (587/749 例) であり、承認時までの長期投与試験（観察期間

---

8) 心電図検査は定期的な検査実施が可能な施設でのみ測定された。

52 週間) の 64.8 % (46/71 例) を下回ることはなかった。

有効性解析対象症例のうち、LSAS-J の評価が全評価時期 (投与開始前、12 週後、24 週後、36 週後、48 週後及び 53 週後) に行われた 184 例において、LSAS-J 点数 (LSAS-J 全項目の合計点数、「恐怖感/不安感」合計点数及び「回避」合計点数) の推移が検討された。その結果、本剤投与開始後のいずれの評価時期においても、投与開始前と比較し、全ての項目で合計点数の減少が認められた。また、有効性解析対象症例のうち、SDISS の評価が全評価時期 (投与開始前、12 週後、24 週後、36 週後、48 週後及び 53 週後) に行われた 167 例において、SDISS 点数 (SDISS 全項目の合計点数、「仕事/学業」点数、「社会生活」点数及び「家庭内」点数) の推移が検討された。その結果、本剤投与開始後のいずれの評価時期においても、投与開始前と比較し、全ての項目で合計点数の減少が認められた (表 2 参照)。

表 2 LSAS-J、SDISS 合計点数の推移

|        |         | n   | 投与前       | 12 週後     | 24 週後     | 36 週後     | 48 週後     | 53 週後     |
|--------|---------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| LSAS-J | 全項目     | 184 | 78.4±26.4 | 61.5±26.6 | 53.3±27.7 | 47.9±27.8 | 44.2±28.2 | 41.6±27.8 |
|        | 恐怖感/不安感 | 184 | 42.0±13.1 | 33.5±13.2 | 29.2±13.9 | 26.4±13.8 | 24.4±14.4 | 23.3±14.1 |
|        | 回避      | 184 | 36.5±14.4 | 28.1±14.3 | 24.1±14.4 | 21.5±14.6 | 19.7±14.4 | 18.4±14.3 |
| SDISS  | 全項目     | 167 | 14.0±5.6  | 9.9±5.4   | 8.5±5.1   | 7.5±5.2   | 6.9±5.3   | 5.9±5.0   |
|        | 仕事/学業   | 167 | 5.9±2.3   | 4.1±2.1   | 3.5±2.1   | 3.1±2.1   | 2.7±2.0   | 2.4±1.9   |
|        | 社会生活    | 167 | 5.4±2.4   | 3.8±2.2   | 3.3±2.1   | 2.8±2.0   | 2.6±2.2   | 2.1±1.9   |
|        | 家庭内     | 167 | 2.7±2.3   | 2.0±1.9   | 1.8±1.7   | 1.6±1.7   | 1.6±1.7   | 1.3±1.6   |

平均値±標準偏差

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子として検討された項目と同一の 111 項目について、ロジスティック回帰分析 (単変量解析、多変量解析) により検討された。なお、各調査項目が「不明」又は「未記載」とされた症例については解析から除かれている。その結果、合併症の有無、うつ病・うつ状態の有無、総投与量、最高 1 日投与量、投与開始前 LSAS-J 合計、投与開始前 LSAS-J 恐怖感/不安感合計、投与開始前 LSAS-J 回避合計、投与開始前 SDISS カテゴリ社会生活、投与開始前 SDISS カテゴリ家庭内、投与開始前 SDISS 合計、投与開始前 SDISS 社会生活実測値、投与開始前 SDISS 家庭内実測値、脳の器質的障害又は統合失調症の素因の有無、衝動性が高い併存障害の有無、年齢、不整脈用剤の併用の有無が、改善率に有意に関連する項目として検出された。これらについて申請者は以下のように説明した。

合併症の有無について、合併症「有」症例の改善率は 58.6 % (370/631 例) であり、「無」症例の 65.3 % (567/868 例) と比較し低かった。10 件以上集積された合併症の種類別に改善件数の割合を検討したところ、改善件数が少ない主な合併症は、パニック障害の 41.7 % (5/12 件)、脂肪肝の 50.0 % (8/16 件)、強迫性障害の 54.0 % (27/50 件) であったが、これらの合併症を有する症例で改善率が低くなる理由は不明であった。

うつ病・うつ状態の有無について、うつ病・うつ状態「有」症例の改善率は 57.1 % (185/324 例) であり、「無」症例の 64.0 % (752/1,175 例) と比較し低かったが、この明確な要因の特定は困難であった。

総投与量については、総投与量が多いほど改善率が高くなる傾向が認められた。総投与量が少ない症例では、何らかの理由により投与を中止せざるを得なかったために改善率が低く、また、本剤による効果が認められた症例で投与が継続され、総投与量が多くなったと考える。

最高1日投与量については、ロジスティック回帰分析(多変量解析)におけるオッズ比及び95%信頼区間は1未満であったが、最高1日投与量が増えるほど改善率が低下する明確な傾向は認められず、全ての投与量群で改善率は60%を超えており、有効性解析対象症例全体での62.6%と同程度であることから臨床上問題となる差ではないと考えた。

投与開始前LSAS-J合計、投与開始前LSAS-J恐怖感/不安感合計、投与開始前LSAS-J回避合計、投与開始前SDISSカテゴリ社会生活、投与開始前SDISSカテゴリ家庭内、投与開始前SDISS合計、投与開始前SDISS社会生活実測値及び投与開始前SDISS家庭内実測値については、いずれも投与前の合計点数が高く重症な症例で改善率が低かったと考えられた。

脳の器質的障害又は統合失調症の素因の有無、衝動性が高い併存障害の有無、年齢で有意差が認められた要因については、症例数の偏りによるものとする。

不整脈用剤の併用の有無について、不整脈用剤併用「有」症例の改善率は83.6%(51/61例)であり、「無」症例の61.7%(891/1,443例)と比較し高かったが、その要因については不明であった。

機構は以上の申請者の説明を了承し、本剤の有効性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題はないものと判断した。

#### 2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者(小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者)については、本調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

**小児(15歳未満)**:安全性解析対象症例として11例、有効性解析対象症例として10例が収集された。安全性解析対象症例11例中3例に3件(自殺企図、悪心及び傾眠各1件)の副作用が発現した。転帰は3件とも「回復又は軽快」であり、重篤な副作用は自殺企図1件であった。また、有効性解析対象症例10例中3例が改善症例であった。

**高齢者(65歳以上)**:安全性解析対象症例として20例、有効性解析対象症例として16例が収集された。安全性解析対象症例20例中3例に3件(浮動性めまい、便秘及び胃部不快感各1件)の副作用が発現した。いずれも非重篤であり、転帰は「回復又は軽快」であった。また、有効性解析対象症例16例中8例が改善症例であった。

**妊産婦**:安全性解析対象症例として10例、有効性解析対象症例として9例が収集された。安全性解析対象症例10例中2例に2件(便秘及び傾眠各1件)の副作用が発現した。いずれも非重篤であり、転帰は「回復又は軽快」であった。安全性解析対象症例10例の追跡調査の結果、正常な新生児を出産1例、理由は不明であるが人工妊娠中絶を実施2例、自然流産1例であり、残りの6例は妊娠判明後の情報が得られなかった。また、有効性解析対象症例9例中6例が改善症例であった。

**腎機能障害を有する患者**:安全性解析対象症例として7例、有効性解析対象症例として6例が収集された。安全性解析対象症例7例中2例に3件(悪心、好酸球増加及び傾眠各1件)の副作用が発現した。いずれも非重篤であり、転帰は「回復又は軽快」2件、「不明」1件であった。また、有効性解析対象症例6例中3例が改善症例であった。

**肝機能障害を有する患者**：安全性解析対象症例として 47 例、有効性解析対象症例として 36 例が収集された。肝機能障害「有」症例の副作用発現率は 29.8 % (14/47 例) であり、「無」症例の 17.8 % (309/1,732 例) と比較し高かった。肝機能障害「有」症例で発現した副作用は、悪心 6 件、傾眠 3 件、上腹部痛 2 件、下痢、肝機能異常、肝障害、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中トリグリセリド増加、好酸球数増加、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、尿中蛋白陽性、頭部不快感、頭痛及び躁病各 1 件であった。いずれも非重篤であり、転帰は「回復又は軽快」20 件、「未回復」2 件、「不明」2 件であった。申請者は、肝機能障害を有する患者については、使用上の注意の「慎重投与」の項に「肝障害のある患者 [本剤の AUC が増大又は半減期が延長する。]」と記載し既に注意喚起を行っており、新たな対応は不要と考える」と説明した。また、肝機能障害「有」症例における改善率は 61.1 % (22/36 例) であり、「無」症例の 62.5 % (915/1,463 例) と同程度であった。

機構は、製造販売後調査において収集された症例数は少ないものの、本調査における特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）の安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題はないものと判断した。

### 3. 副作用及び感染症について

重篤な副作用又は未知の副作用の集計・解析は、製剤（各社）ごとに行われ、製剤が特定できない副作用（自発報告、文献・学会報告等）については、両社で自社品の副作用として集計・解析された。また、添付文書において関連する内容の記載がある副作用の新規性の判断は各社ごとに行われている。

#### 3-1 アヅヴィ合同会社（ルボックス錠）

再審査期間中に機構に報告された副作用（再審査対象効能以外も含む）は、特定使用成績調査で 10 例 17 件、自発報告（文献・学会報告を含む）で 155 例 197 件の計 165 例 214 件であった。再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。再審査期間中に収集された未知・重篤な副作用は 54 例 66 件であり、2 件以上発現した事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、低ナトリウム血症及び尿閉各 3 件、頻脈、倦怠感、血中カリウム減少、高カリウム血症、浮動性めまい及びステイーブンス・ジョンソン症候群各 2 件であった。再審査期間中に収集された既知・重篤な副作用は 122 例 152 件であり、5 件以上発現した事象は、痙攣 14 件、自殺企図 13 件、企図的過量投与 10 件、抗利尿ホルモン不適合分泌 9 件、悪性症候群 7 件、新生児薬物離脱症候群、意識消失、自殺既遂及び自殺念慮各 6 件、肝機能異常及び肝障害各 5 件であった。重篤な副作用の転帰は、「回復又は軽快」149 件、「回復したが後遺症有り」1 件、「死亡」8 件、「未回復」16 件、「不明」44 件であった。

再審査期間中に収集された未知の副作用（重篤を含む）は 216 例 242 件であり、3 件以上発現した副作用は、異常感 7 件、胃炎及び薬物相互作用各 6 件、血中プロラクチン増加 5 件、血中ブドウ糖増加、体重減少、血中尿酸増加及び筋痙縮各 4 件、悪寒、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好酸球数増加、低ナトリウム血症及び尿閉各 3 件であった。

#### 3-2 Meiji Seika ファルマ株式会社（デプロメール錠）



再審査期間中に機構に報告された副作用（再審査申請効能以外も含む）は、特定使用成績調査で5例9件、自発報告（文献・学会報告を含む）で128例184件の計133例193件であった。再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。再審査期間中に収集された未知・重篤な副作用は34例40件であり、2件以上発現した事象は、企図的過量投与6件、イレウス、胎児障害<sup>9)</sup>及び自殺企図各2件であった。再審査期間中に収集された既知・重篤な副作用は116例153件であり、5件以上発現した事象は、自殺企図12件、痙攣11件、セロトニン症候群10件、抗利尿ホルモン不適合分泌及び意識レベルの低下各7件、企図的過量投与6件であった。重篤な副作用の転帰は、「回復又は軽快」129件、「死亡」10件、「未回復」20件、「不明」34件であった。

再審査期間中に収集された未知の副作用（重篤を含む）は136例153件であり、3件以上発現した副作用は、流涎過多及び企図的過量投与各6件、高プロラクチン血症及び筋骨格硬直各5件、発声障害及び口腔咽頭不快感各3件であった。

### 3-3 2社の結果を踏まえた検討

2社の成績を踏まえ、集積件数の多い未知の副作用（重篤含む）について申請者は以下のように説明した（薬物相互作用については、「4. 相互作用について」の項参照。）

高プロラクチン関連事象（高プロラクチン血症、血中プロラクチン増加）全14件（全て非重篤）中1件は、本剤投与量の増減と共にプロラクチン値が変動している経過から本剤の影響が考えられたが、他の症例はプロラクチン値の推移に関する情報が不足しており、本剤との因果関係が明らかではなかった。流涎過多全7件（全て非重篤）、異常感全7件（全て非重篤）、企図的過量投与全6件（全て重篤）、筋痙攣全5件（重篤1件）、筋骨格硬直全6件（全て非重篤）、胃炎全6件（全て非重篤）、血中ブドウ糖増加全5件（全て非重篤）、体重減少全5件（重篤1件）、発声障害全5件（全て非重篤）は、患者背景、事象の経過等の情報不足又は他の要因の影響により、本剤との因果関係が明らかではなかった。その他の未知の副作用についても検討を行ったが、本剤との因果関係が明らかな症例が少ないことから、現時点で新たな対応は行わず、今後の集積状況により対応を検討する。なお、再審査申請後の平成23年1月に使用上の注意の「その他の副作用」の項に「高プロラクチン血症」が追記された。

さらに申請者は、転帰が「死亡」の副作用について以下のように説明した。

転帰が「死亡」の副作用18件の内訳は、自殺既遂9件、企図的過量投与2件、心肺停止、溺死、多臓器不全、意識変容状態、セロトニン症候群、アクティベーション症候群及び死亡各1件であった。自殺既遂、企図的過量投与、アクティベーション症候群については使用上の注意に記載し必要な注意喚起を行っており、新たな対応は不要と考える。心肺停止、多臓器不全、意識変容状態及びセロトニン症候群各1件は同一症例での発現であり、本剤及びセロトニン作動性抗不安薬の過量服用による二次的事象と考えられ、現時点で新たな対応は不要と考える。なお、セロトニン症候群については、使用上の注意の「重大な副作用」の項に「セロトニン作用薬との併用において、昏睡状態となり、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。」と記載し、注意喚起を行っている。その他については詳細情報が得られず、本剤との因果関係が明らかではないため、現時点で新たな対応は行わず、今後の集積状況により対応を検討する。

また申請者は、再審査期間終了後の平成26年1月31日までに申請者が入手した副作用報告は、

9) 報告医により、母親、新生児どちらに発現した事象かは不明と判断されたことから、母子共に報告された。

27 例 35 件であったこと、未知と評価された副作用は 7 件であり、うち 2 件以上集積のあった事象は背部痛であったが、本剤との因果関係が確実に示唆されなかったことから新たな注意喚起は不要と判断したことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

#### 4. 相互作用について（相互作用に関する外国措置報告については（「5. 重大な措置、海外からの情報について」の項、研究報告については、「6. 研究報告について」の項参照）

再審査期間中に収集された副作用（再審査対象効能以外も含む）のうち、相互作用に関するものは 18 例 19 件であり、17 例 18 件が薬物相互作用によるもの、1 例 1 件が食物（コーヒー）との相互作用によるものであった。19 件中未知のものは 9 件であり、併用薬別の内訳は、ゾルピデム酒石酸塩及びクエチアピンフマル酸塩各 2 件、スルピリド、イソニアジド、ドスレピン塩酸塩、トラゾドン塩酸塩、プロポフォール及びミルタザピン各 1 件であった。未知・重篤な事象は、スルピリドとの併用による悪性症候群 1 件であり、転帰は回復であった。申請者は、いずれも本薬又は併用薬の血中薬物濃度に関する情報が得られていない等、相互作用を判断するための情報が不足していたことから現時点で新たな対応は不要と判断したと説明した<sup>10)</sup>。また申請者は、食物（コーヒー）との相互作用によると考えられる副作用 1 例 1 件（非重篤）について、コーヒーの成分のカフェインはチトクローム P450 1A2（CYP1A2）で代謝されるが、本剤は肝薬物代謝酵素のうち CYP1A2 の阻害作用が強いことが知られていることから相互作用の可能性は否定できないものの、1 件のみの報告であることから、現時点で新たな対応は行わず、今後の集積状況により対応を検討すると説明した。なお、再審査対象効能において、再審査期間終了後に収集された薬物相互作用に関する報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

#### 5. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は平成 21 年 11 月時点において、世界 97 ヶ国で承認されている。再審査期間中に、機構に報告された措置報告は 8 件であり、いずれも安全性に関する海外措置報告であった。内容別では、①小児、青少年及び若年成人における自殺関連事象に関する報告 4 件、②妊娠中の投与及び新生児への影響に関する報告 2 件、③セロトニン症候群、悪性症候群様反応に関する報告 1 件及び④相互作用に関する報告 1 件であった。これら措置報告の概要、申請者の対応等については表 3 のとおりである。

表 3 再審査期間中の措置報告一覧

| No | 注) | 措置国   | 報告年月        | 措置報告の概要  | 申請者の対応   |
|----|----|-------|-------------|--|--|
| 1  | ①  | 南アフリカ | 平成 18 年 1 月 | FDA が平成 16 年 10 月に行った措置（SSRI 等 9 種類の抗うつ剤の短期プラセボ対照試験のメタアナリシスの結果を受けて、全抗うつ剤に対して「Black Box Warning」に小児及び青少年のうつ | 平成 18 年 1 月に効能・効果の「効能・効果に関連する使用上の注意」、使用上の注意の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「小児等への投与」の項で小児うつ病患者の |

10) ゾルピデム酒石酸塩との相互作用については、再審査期間終了後も 1 件が収集され、国内の集積状況を踏まえ、2013 年 4 月に使用上の注意の相互作用の項に追記された。

|             |   |                       |   |  |  |
|-------------|---|-----------------------|---|--|--|
|             |   |                       |   | 症状を呈する患者へ抗うつ剤を投与する場合の自殺リスクについての注意喚起を記載するよう指示)と同様の内容について、南アフリカ当局から注意喚起が行われた。  | 自殺リスクについて注意喚起を行った。   |
| 2<br>3<br>4 | ① | 米国<br>EMA (英国)<br>ドイツ | 平成 19 年 5 月<br>平成 20 年 2 月<br>平成 20 年 9 月 | (No.2) 11 種類の抗うつ剤の短期プラセボ比較対照試験のメタアナリシス結果を受けて、従来の 18 歳未満の小児及び青少年の患者に加えて、18 歳から 24 歳の若年成人でも自殺傾向のリスクが増加するとの警告を追記するよう指示が行われた。<br>(No.3、4) No.2 と同様の内容について各規制当局より注意喚起が行われた。 | 平成 19 年 10 月に効能・効果の「効能・効果に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項の記載変更並びに「その他の注意」の項に海外メタアナリシスの結果を追記した。                     |
| 5           | ② | カナダ                   | 平成 18 年 3 月                               | 妊娠後期の SSRI の使用が、新生児の遷延性肺高血圧症の原因である可能性が示唆されているという報告を受け、SSRI を服用している女性及び妊婦又は妊娠を予定している女性に対して、新生児へのリスクの可能性について医師に相談するよう勧告された。  | 平成 18 年 5 月に使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等」の項に海外疫学調査に関する情報を追記し注意喚起を行った。ただし、新生児遷延性肺高血圧症については、フルボキサミンでの報告例がないため、「他の SSRI」において記載している。 |
| 6           | ② | 米国                    | 平成 18 年 8 月                               | No.5 と同一の報告等を受け、抗うつ剤を服用する妊婦への治療の決定を行う際に考慮すべき事項について、医療専門家及び消費者に対して注意喚起が行われた。  | 上記平成 18 年 5 月に使用上の注意の改訂にて、既に対応を行っている。  |
| 7           | ③ | 米国                    | 平成 21 年 4 月                               | MedWatch の「安全性に関する表示変更の概要」で、Warning にセロトニン症候群、悪性症候群様反応が追記されたことによる注意喚起が行われた。  | 承認時よりセロトニン症候群、悪性症候群様反応共に重大な副作用の項に記載し、注意喚起を行っている。   |
| 8           | ④ | 米国                    | 平成 18 年 8 月                               | トリプタン系薬剤と SSRI、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) の併用は重篤なセロトニン症候群を引き起こす可能性があることについて注意喚起が行われた。   | 平成 18 年 10 月に使用上の注意の「相互作用、併用注意」の項にトリプタン系薬剤を追記した。   |

注) 報告内容別分類

①小児、青少年及び若年成人における自殺関連事象、②妊娠中の投与及び新生児への影響、③セロトニン症候群、悪性症候群様反応、④相互作用

なお、再審査期間終了後、平成 26 年 1 月 31 日までに、機構に報告された措置報告は 5 件であり、以下のとおり対応を行ったことを併せて説明した。

表 4 再審査期間終了後の措置報告一覧

| No | 国名  | 報告年月   | 措置報告の概要   | 国内対応   |
|----|-----|--|---|--|
| 1  | ドイツ | 平成 22 年 10 月                                       | CAMPANY CORE SAFETY INFORMATION (CCSI) の改訂により、「併用禁忌」の項に「ラメルテオン」が追記され、本剤との併用によりラメルテオンの血中濃度時間曲線下面積及び最高血中濃度が増加するとの内容が記載された (平成 22 年 9 月) | 平成 23 年 1 月使用上の注意改訂済 (禁忌及び相互作用: 併用禁忌)                      |
|    |     |  | CCSI 改訂により、「妊娠および授乳婦」の項に「新生児遷延性肺高血圧症」が追記され、妊娠中、特に妊娠後期の SSRI の使用は、新生児の遷延性肺高血圧症のリスクを増加させるとの内容が記載された (平成 22 年 9 月)                       | 平成 18 年 5 月使用上の注意改訂済 (なお、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に、「他の SSRI」としての記載。) |
|    |     |  | CCSI 改訂により、クララベリンとして「副作用」の項に「骨折」が追記され、50 歳以上の SSRI 及び三環系抗うつ薬を投与されている患者での骨折のリスクを記載   | 平成 22 年 8 月使用上の注意改訂済 (その他の注意)                              |
| 2  | ドイツ | 平成 22 年 12 月<br>(デプロメール)<br>平成 23 年 1 月<br>(ルボックス) | 医薬品医療機器庁 (BfArM) より、クララベリンとして「妊娠および授乳婦」の項に「新生児遷延性肺高血圧症」の追記が必要との見解が示された (平成 22 年 12 月)   | 平成 18 年 5 月使用上の注意改訂済 (なお、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に、「他の SSRI」としての記載。) |

|   |                  |              |  |   |
|---|------------------|--------------|--|---|
|   |                  |              | BfArM より、クラスラベリングとして「副作用」の項に「骨折」の追記が必要との見解が示された（平成 22 年 12 月）  | 平成 22 年 8 月使用上の注意改訂済<br>（その他の注意）                          |
|   |                  | 平成 24 年 6 月  | 追加情報として BfArM より、クラスラベリングとして「妊娠および授乳婦」の項に「新生児遷延性肺高血圧症」の追記が指示された（平成 24 年 6 月）   | 平成 18 年 5 月使用上の注意改訂済（なお、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に、「他の SSRI」としての記載。） |
|   |                  |              | 追加情報として BfArM より、クラスラベリングとして「副作用」の項に「骨折」の追記を指示する内容（平成 24 年 6 月）  | 平成 22 年 8 月使用上の注意改訂済（その他の注意）                              |
| 3 | 米国               | 平成 23 年 8 月  | FDA より、セロトニン作動性抗精神病薬とモノアミン酸化酵素阻害作用を有するリネゾリドとの併用により重篤な中枢神経系副作用が発現することについて、添付文書へ追加予定であることが通知された。（平成 23 年 7 月）                | 平成 25 年 3 月使用上の注意改訂済（相互作用：併用注意）                           |
| 4 | 米国               | 平成 23 年 8 月  | FDA より、セロトニン作動性抗精神病薬とモノアミン酸化酵素阻害作用を有するメチルチオニウム塩化物（メチレンブルー）との併用により重篤な中枢神経系副作用が発現することについて、添付文書へ追加予定であることが通知された。（平成 23 年 7 月） | メチレンブルーは国内未承認であるため対応不要と判断                                 |
| 5 | ニュー<br>ジーラ<br>ンド | 平成 24 年 12 月 | 規制当局及び医薬品副作用委員会により、抗うつ薬は QT 間隔延長/トルサード ド ポワントとある程度関連していると結論付けられた（平成 24 年 12 月）   | 国内では本剤の関与が強く疑われる症例の集積はないため、対応不要と判断                        |

機構は以上の措置報告について、今後も同様の報告、関連する副作用等について留意する必要があると考えるが、現時点で必要な注意喚起はなされており、新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 6. 研究報告について

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された研究報告は 25 件であり、いずれも安全性に関する報告であった。内容別では、①妊娠時曝露におけるリスクに関する報告 7 件、②骨折・骨量減少のリスクに関する報告 4 件、③自殺関連事象に関する報告 3 件、④上部消化管出血等の出血リスクに関する報告 2 件、⑤相互作用に関する報告 1 件、⑥その他の報告 8 件であった。これらの研究報告について申請者は以下のように説明した。また再審査期間終了後、平成 26 年 1 月 31 日までに報告した研究報告は 22 件であり、骨折のリスクに関する報告 12 件、妊娠時曝露におけるリスクに関する報告 4 件、心血管リスクに関する報告 2 件、白内障、消化性潰瘍、出血、転倒に関する報告各 1 件であった。

①妊娠時曝露におけるリスクに関する研究報告（7 件）：再審査期間中及び再審査期間終了後に 9 件で報告された流産、先天性奇形、出生時低体重、胎児死亡に関する研究報告については、SSRI 全体として解析された報告が多く、薬剤毎に解析した報告では、本剤の使用頻度は低く、さらに患者要因の交絡因子（飲酒、薬物乱用、喫煙など）が調整されていないなど本剤とリスク増加との関連性を明確に示唆するものはないため、対応は不要と判断した。1 件で報告された「新生児薬物離脱症状」については、使用上の注意の「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項に記載し注意喚起を行っている。1 件で報告された新生児遷延性肺高血圧症については、本剤での報告がないため、使用上の注意の「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項に「他の SSRI」として記載し、注意喚起を行っている。

②骨折・骨量減少のリスクに関する研究報告（4 件）：いずれの報告も SSRI 全体としての報告

であり、本剤との因果関係が明らかではないため、新たな対応は不要と判断したが、再審査申請後の平成 22 年 8 月に使用上の注意の「その他の注意」の項に海外の疫学調査の情報を追記した。

③自殺関連事象に関する研究報告 (3 件) : 自殺関連事象については、「5. 重大な措置、海外からの情報について」の項に記載したとおり、措置報告に基づき随時 (平成 17 年 10 月、平成 18 年 1 月、平成 19 年 10 月) 使用上の注意を改訂し注意喚起を行っている。

④上部消化管出血等の出血リスクに関する研究報告 (2 件) : SSRI と非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) との併用による上部消化管出血等のリスクに関するケースコントロール研究が 2 件報告された。上部消化管出血等の出血リスクについては、平成 17 年 10 月に、CCSI 及び国内での症例報告を基に使用上の注意の「慎重投与」、「相互作用：併用注意」、「その他の副作用」、「高齢者への投与」の項を改訂し、注意喚起を行っている。

⑤相互作用に関する研究報告 (1 件) : 初期乳がんの治療でタモキシフェンを使用している患者への CYP2D6 阻害薬併用による乳がん再発・生存率等の予後に及ぼす影響についての研究報告である。CYP2D6 代謝状態が予後の予測因子の一つであると考察されているが、国内での報告例がないこと等から新たな対応は不要と判断した。

⑥その他の研究報告 (8 件) : 再審査期間中に報告された冠動脈バイパス術実施前の SSRI の使用による術後の長期予後における死亡及び再入院のリスク、メタボリックシンドロームの臨床的要素や生化学的要素との関連性、急性膵炎のリスク、メチレンブルーのセロトニン作動薬併用時の中枢神経毒性、脳血管事象のリスク、グルコース恒常性の調節障害に関する報告、高齢者における急性心筋梗塞のリスク、糖尿病のリスク各 1 件、再審査期間終了後に報告された心血管リスク 2 件、白内障リスク、出血リスク、転倒リスク各 1 件については、抗うつ薬全体、SSRI に分類される薬剤全体もしくはセロトニン作動薬として論じられている等、本剤との因果関係が明らかではないため、使用上の注意の改訂は必要ないと判断した。

機構は、以上の研究報告について今後も同様の報告、関連する副作用等について留意する必要があると考えるが、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1 (薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した。

以上