

再審査報告書

令和 4 年 4 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ルボックス錠 25 ② ルボックス錠 50 ③ ルボックス錠 75 ④ デプロメール錠 25 ⑤ デプロメール錠 50 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 アッヴィ合同会社 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、社会不安障害
承認の 用法・用量	成人への投与：うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害 通常、成人には、フルボキサミンマレイン酸塩として、1日 50mg を初期用量とし、1日 150mg まで増量し、1日 2回に分割して経口投与する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。 <u>小児への投与：強迫性障害</u> <u>通常、8歳以上の小児には、フルボキサミンマレイン酸塩として、1日1回25mgの就寝前経口投与から開始する。その後1週間以上の間隔をあけて1日50mgを1日2回朝及び就寝前に経口投与する。年齢・症状に応じて1日150mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として25mgずつ行うこと。</u>
承認年月日*	平成 29 年 7 月 3 日
再審査期間*	4 年
承認条件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備 考	*今回の再審査対象（強迫性障害（小児））のみを記載

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ルボックス錠 25、同錠 50、同錠 75、デプロメール錠 25、同錠 50 及び同錠 75 (以下、「本剤」) について、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 痙攣 ・ せん妄、錯乱、幻覚、妄想 ・ 意識障害 ・ ショック、アナフィラキシー ・ セロトニン症候群 ・ 悪性症候群 ・ 白血球減少、血小板減少 ・ 肝機能障害、黄疸 ・ 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自殺念慮及び自殺行動 ・ 離脱症状 ・ 敵意、攻撃性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向けの情報提供資材の作成、配布 ・ 患者及び保護者向けの情報提供資材の作成、配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

小児強迫性障害患者を対象とした特定使用成績調査	
目的	製造販売後の使用実態下における小児強迫性障害患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク 「痙攣」、「せん妄、錯乱、幻覚、妄想」、「意識障害」、「ショック、アナフィラキシー」、「セロトニン症候群」、「悪性症候群」、「白血球減少、血小板減少」、「肝機能障害、黄疸」、「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)」
	重要な潜在的リスク 「自殺念慮及び自殺行動」、「離脱症状」、「敵意、攻撃性」
	重要な不足情報

	該当なし
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて使用する強迫性障害患者（本剤投与開始時に8歳以上18歳未満の患者）
実施期間	平成29年7月～令和2年6月
目標症例数	安全性解析対象症例として100症例 （デプロメール錠50症例、ルボックス錠50症例） なお、100症例のうち15歳未満の目標症例数を60症例とする。
観察期間	本剤投与開始後最長104週間（2年間）とし、本剤投与開始時期により観察期間を設定した。 ・平成29年7月～平成30年6月までに本剤投与開始した症例：最長104週間（2年間） ・平成30年7月～令和元年6月までに本剤投与開始した症例：最長52週間（1年間）
実施施設数	40施設*
収集症例数	135例
安全性解析対象症例数	132例（15歳未満の症例：92例）
有効性解析対象症例数	118例
備考	*デプロメール錠とルボックス錠での重複は2施設

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4及び表5に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 医療従事者向けの情報提供資材の作成、配布の概要

医療従事者向けの情報提供資材の作成、配布	
目的	医療従事者に、小児患者における自殺念慮及び自殺行動について留意するよう注意喚起する必要があると考えられたため、医療従事者向け資材を医療機関に配布する。
安全性検討事項	「自殺念慮及び自殺行動」
具体的な方法	医薬情報担当者（MR）等が医療機関訪問時に医療従事者向け資材「強迫性障害（小児）に対するルボックス錠投与について」を提供、説明し、本剤の適正使用を依頼する。 提供する資材を用い、来院のたびに自殺念慮、自傷行為の有無等について慎重に問診・確認を行うよう医療従事者に注意喚起を行う。
実施期間	承認時より実施中
備考	

表5 患者及び保護者向けの情報提供資材の作成、配布の概要

患者及び保護者向けの情報提供資材の作成、配布	
目的	小児患者及びその家族に、自殺念慮及び自殺行動について留意するよう注意喚起する必要があると考えられたため、患者及び保護者向け資材を医療機関に配布する。
安全性検討事項	「自殺念慮及び自殺行動」
具体的な方法	MR等が医療機関訪問時に医療従事者に患者及び保護者向けの情報提供資材「強迫性障害の小児患者さんへルボックス錠を正しく服用していただくために」を提供、説明し、本剤の適正使用を依頼する。
実施期間	承認時より実施中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 11.4% (15/132 例) であり、強迫性障害と診断された小児患者を対象とした承認時までの臨床試験 (M13-970 試験第 1 部及び第 2 部) の副作用発現割合 44.1% (15/34 例) と比較して高くはなかった。発現した主な副作用は、傾眠が 3.8% (5 例) と最も多く、次いで悪心が 3.0% (4 例)、易刺激性が 1.5% (2 例) であり、承認時までの臨床試験と同様であった。

4.1.2 安全性検討事項

本調査における安全性検討事項の副作用発現状況は表 6 のとおりであった。重篤な副作用は離脱症状の 1 例 (うつ病) のみであり、特に問題となる事項はないと考えられた。なお、重篤な副作用 (うつ病) を発現した症例は、本剤の投与を継続し、約 2 週間後に回復している。

表 6 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	132	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合%)	
重要な特定されたリスク	—	—
痙攣*1	0	0
せん妄、錯乱、幻覚、妄想*2	0	0
意識障害*3	0	0
ショック、アナフィラキシー*4	0	0
セロトニン症候群*5	0	5 (3.8)
悪性症候群*6	0	0
白血球減少、血小板減少*7	0	0
肝機能障害、黄疸*8	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) *9	0	0
重要な潜在的リスク	—	—
自殺念慮及び自殺行動*10	0	1 (0.8)
離脱症状*11	1 (0.8)	11 (8.3)
敵意、攻撃性*12	0	5 (3.8)

MedDRA/J version (23.1)

*1 : MedDRA SMQ 「痙攣 (狭域) 」に含まれる PT

*2 : MedDRA PT で「譫妄」「錯乱状態」「幻覚」「妄想」に該当する事象

*3 : MedDRA PT で「意識変容状態」「意識変動」「意識レベルの低下」「高血糖性意識消失」「低血糖性意識消失」「意識消失」に該当する事象

*4 : MedDRA SMQ 「アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態 (狭域) 」に含まれる PT

*5: MedDRA PTで「セロトニン症候群」「錯乱状態」「多幸気分」「昏睡」「意識レベルの低下」「激越」「神経過敏」「不眠症」「発熱」「多汗症」「頻脈」「頻呼吸」「呼吸困難」「下痢」「低血圧」「高血圧」「ミオクローヌス」「振戦」「悪寒」「筋固縮」「反射亢進」「協調運動異常」「散瞳」「易刺激性」「アカシジア」「失見当識」「浮動性めまい」に該当する事象

*6: MedDRA PTで「悪性症候群」「悪性高熱」「発熱」「意識変容状態」「筋固縮」「振戦」「ジストニア」「構音障害」「嚥下障害」「流涎過多」「多汗症」「頻脈」「動悸」「血圧変動」「尿閉」「ミオクローヌス」「呼吸不全」「ミオグロビン尿」「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」「白血球数増加」「横紋筋融解症」「筋力低下」「疲労」「筋肉痛」に該当する事象

*7: MedDRA SMQ「造血障害による白血球減少症（広域）」「造血障害による血小板減少症（広域）」に含まれる PT

*8: MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害—包括的検索（広域）」に含まれる PT

*9: MedDRA SMQ「低ナトリウム血症/SIADH（広域）」に含まれる PT

*10: MedDRA SMQ「自殺/自傷」に含まれる PT

*11: MedDRA SMQ「薬剤離脱（広域）」に含まれる PT 並びに PT で「不安」「悪寒」「錯乱状態」「泣き」「下痢」「注意力障害」「浮動性めまい」「傾眠」「不随意性筋収縮」「ミオクローヌス」「疲労」「頭痛」「軽躁」「協調運動異常」「不眠症」「易刺激性」「びくびく感」「筋肉痛」「悪心」「錯感覚」「うつ病」「多汗症」「頻脈」「振戦」「気分変化」「回転性めまい」「異常な夢」「嘔吐」「無力症」「あくび」に該当する事象

*12: MedDRA SMQ「敵意/攻撃性（広域）」に含まれる事象並びに PT で「不安」「パニック発作」「不眠症」「アカシジア」「落ち着きのなさ」に該当する事象

SMQ: 標準検索式、PT: 基本語

4.2 副作用及び感染症¹⁾

【ルボックス錠】

再審査期間中に収集した、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない（以下、「未知」）重篤な副作用は 18 例 21 件、未知・非重篤な副作用は 43 例 64 件、既知・重篤な副作用は 23 例 27 件であった。感染症報告に該当する症例はなかった。

未知の副作用のうち、基本語で総数 3 件以上発現した副作用は、新生児行動症候群、異常感及び入院（各 4 件、入院の 4 件は重篤）であった。

【デプロメール錠】

再審査期間中に収集した、未知・重篤な副作用は 21 例 24 件、未知・非重篤な副作用は 34 例 44 件、既知・重篤な副作用は 33 例 41 件であった。感染症報告に該当する症例はなかった。

未知の副作用のうち、基本語で総数 3 件以上発現した副作用は、企図的過量投与（4 件、うち重篤 3 件）、自殺企図及び痰貯留（各 3 件、自殺企図 3 件は重篤）であった。

これらの未知の副作用については、いずれも件数が少なく、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であることから、現時点で「使用上の注意」への追記等を行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査の安全性解析対象症例 132 例から、全般改善度評価不能 14 例を除いた 118 例を有効性解析対象症例とした。また、有効性解析対象症例 118 例のうち、Children's Yale-Brown

¹⁾ 再審査期間中に収集した全症例を集計しているため、今回の再審査対象以外の症例も含まれている。

Obsessive Compulsive Scale 日本語版（以下、「JCY-BOCS」）評価未実施 63 例を除いた 55 例を JCY-BOCS 評価対象症例とした。

全般改善度：全般改善度の評価は、本剤投与前と比較して「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」及び「非常に悪くなった」の 7 段階で、調査担当医師が患者の状態を総合的に観察して評価した。また、「やや良くなった」以上の症例を改善例、「変化なし」以下の症例を非改善例とし、改善例の症例割合を全般改善度改善率（以下、「改善率」）として算出した。全般改善度の結果を表 7 に示すが、最終評価時の改善率は 87.3%（103/118 例）であった。

表 7 特定使用成績調査における全般改善度

評価時期	症例数	全般改善度							改善率 改善例数 (改善率%)	非改善率 非改善例数 (非改善率%)
		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		
10 週後	101	7	25	56	13	0	0	0	88 (87.1)	13 (12.9)
28 週後	76	15	43	15	3	0	0	0	73 (96.1)	3 (3.9)
52 週後	55	23	27	5	0	0	0	0	55 (100)	0
76 週後	14	7	5	2	0	0	0	0	14 (100)	0
104 週後	12	5	6	1	0	0	0	0	12 (100)	0
中止時	57	13	15	14	14	0	1	0	42 (73.7)	15 (26.3)
最終評価時	118	37	48	18	14	0	1	0	103 (87.3)	15 (12.7)

JCY-BOCS：JCY-BOCS は 6-18 歳の児童青年を対象とした強迫性障害の重症度評価尺度で、強迫概念 5 項目、強迫行為 5 項目の計 10 項目（各項目は 0~4 点の 5 段階評価）からなり、評価は、JCY-BOCS のトレーニングを受講した調査担当医師により行われた。JCY-BOCS スコア及び変化量を表 8 に示す。

表 8 JCY-BOCS スコア及び変化量

評価時期	スコア		変化量	
	例数	平均値 ±標準偏差	例数	平均値 ±標準偏差
投与開始前	49	24.7±8.1	—	—
10 週後	40	18.5±7.8	39	-7.5±7.4
28 週後	33	14.7±7.2	31	-11.5±8.5
52 週後	27	10.7±7.4	25	-15.1±10.7
76 週後	9	6.6±5.9	8	-19.0±6.9
104 週後	6	10.2±7.9	6	-23.2±9.3
中止時	16	12.1±10.2	16	-10.9±11.0
最終評価時	55	10.7±8.9	49	-14.0±10.9

承認時の長期投与試験（M13-970 試験第 2 部）における JCY-BOCS のベースライン（平均値±標準偏差）は 17.3 ± 8.6 、ベースラインからの変化量は、最終評価時で -4.6 ± 7.7 であった。承認時の長期投与試験は、プラセボ対照比較試験（M13-970 試験第 1 部）を完了した患者を対象に、長期投与試験開始時点をベースラインと定義しており、本調査とは条件が異なることから直接の比較は困難であるものの、本調査において、本剤投与後に JCY-BOCS スコアの減少が認められており、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。また、再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上