

再審査報告書

令和 4 年 5 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① レクサプロ錠 10 mg ② レクサプロ錠 20 mg
有 効 成 分 名	エスシタロプラムシュウ酸塩
申 請 者 名	持田製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. うつ病・うつ状態 2. 社会不安障害
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはエスシタロプラムとして 10 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20 mg を超えないこととする。
承 認 年 月 日	①-1. <u>平成 23 年 4 月 22 日</u> ①-2. 平成 27 年 11 月 20 日（効能又は効果に係る承認事項の一部変更承認） ②-1. 2. <u>平成 30 年 11 月 22 日（剤形（20 mg 錠）追加）</u>
再 審 査 期 間	(1) ①-1. : <u>10 年*</u> (2) ①-2. : 4 年 (3) ②-1. 2. : <u>残余期間（うつ病・うつ状態；平成 30 年 11 月 22 日～令和 3 年 4 月 21 日、社会不安障害；平成 30 年 11 月 22 日～令和元年 11 月 19 日）</u>
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 **
備 考	<u>*平成 30 年 5 月 18 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知が発出され、効能・効果 1. については再審査期間が 8 年から 10 年に延長された。</u> <u>**承認事項の一部変更承認時（平成 27 年 11 月 20 日）に承認条件として付された。</u>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目について、カテゴリ-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）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

レキサプロ 10 mg 及び同錠 20 mg (以下、「本剤」) の今回の再審査対象効能・効果については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1～表 4 に示す、使用成績調査及び特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査 A の概要

使用成績調査 A	
目的	本剤が投与された「うつ病・うつ状態」の患者を対象に、①未知の副作用（特に重要な副作用）を検出すること、②使用実態下における副作用の発生状況を把握すること、③安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因を検討することを目的に調査を行う。
重点調査項目	消化器系有害事象、中枢神経系有害事象、自殺関連有害事象、他害行為に関連する有害事象、性機能障害に関連する有害事象、出血関連有害事象、離脱症状、心血管系有害事象の発現状況 性別・年齢、肝機能低下患者、腎機能低下患者、高齢者、妊婦、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者及び小児等における安全性及び有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	「うつ病・うつ状態」の患者のうち、本剤の投与が新たに開始された患者を対象とする。
実施期間	平成 24 年 1 月 ～ 平成 27 年 6 月
目標症例数	2,750 例 [安全性解析対象症例]
観察期間	観察期間は、投与期間 8 週間と、投与終了又は中止後の離脱症状等を確認するための経過観察期間 2 週間とする。なお、8 週間を超えて投与を継続する症例については、長期使用に関する特定使用成績調査 A (最長 52 週間投与) に移行する。
実施施設数	568 施設
収集症例数	3,774 例
安全性解析対象症例数	3,498 例
有効性解析対象症例数	3,454 例
備考	

表 2 特定使用成績調査 A－長期使用に関する調査－の概要

特定使用成績調査 A－長期使用に関する調査－	
目的	使用成績調査 A の登録患者のうち、本剤を 8 週間を超えて最長 52 週間まで投与された「うつ病・うつ状態」の患者を対象に、長期使用時における①未知の副作用（特に重要な副作用）を検出すること、②使用実態下における副作用の発生状況を把握すること、③安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因を検討することを目的に調査を行う。
重点調査項目	消化器系有害事象、中枢神経系有害事象、自殺関連有害事象、他害行為に関連する有害事象、性機能障害に関連する有害事象、出血関連有害事象、離脱症状、心血管系有害事象の発現状況 性別・年齢、肝機能低下患者、腎機能低下患者、高齢者、妊婦、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者及び小児等における安全性及び有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	使用成績調査 A において、8 週間を超えて投与を継続し、長期使用に関する特定使用成績調査 A (最長 52 週間投与) に移行する患者を対象とする。
実施期間	平成 24 年 1 月 ～ 平成 27 年 6 月

目標症例数	550 例 [52 週投与時安全性解析対象症例]
観察期間	本剤の観察期間は、投与期間最長 52 週間と、投与終了または中止後の離脱症状等を確認するための経過観察期間 2 週間とする。
実施施設数	568 施設
収集症例数	2,450 例
安全性解析対象症例数	2,447 例
有効性解析対象症例数	2,422 例
備考	

表 3 使用成績調査 B (HAM-D・QOL) の概要

使用成績調査 B (HAM-D・QOL)	
目的	本剤が投与された「うつ病・うつ状態」の患者を対象に、①未知の副作用（特に重要な副作用）を検出すること、②使用実態下における副作用の発生状況を把握すること、③安全性及び有効性に影響を与えられようとする要因を検討することを目的に調査を行う。なお、有効性については HAM-D 及び QOL についても評価する。
重点調査項目	消化器系有害事象、中枢神経系有害事象、自殺関連有害事象、他害行為に関連する有害事象、性機能障害に関連する有害事象、出血関連有害事象、離脱症状、心血管系有害事象の発現状況 性別・年齢、肝機能低下患者、腎機能低下患者、高齢者、妊婦、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者及び小児等における安全性及び有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	「うつ病・うつ状態」の患者のうち、本剤の投与が新たに開始された患者を対象とする。
実施期間	平成 24 年 1 月 ～ 平成 27 年 6 月
目標症例数	250 例 [安全性解析対象症例]
観察期間	本剤の観察期間は、投与期間 8 週間と、投与終了または中止後の離脱症状等を確認するための経過観察期間 2 週間とする。 なお、8 週間を超えて投与を継続する症例については、長期使用に関する特定使用成績調査 B（最長 52 週間投与）に移行する。
実施施設数	47 施設
収集症例数	406 例
安全性解析対象症例数	368 例
有効性解析対象症例数	365 例
備考	HAM-D：ハミルトンうつ病評価尺度、QOL：生活の質

表 4 特定使用成績調査 B (HAM-D・QOL)

－長期使用に関する調査－の概要

特定使用成績調査 B (HAM-D・QOL) -長期使用に関する調査-*	
目的	使用成績調査 B (HAM-D・QOL) の登録患者のうち、本剤を 8 週間を超えて最長 52 週間まで投与された「うつ病・うつ状態」の患者を対象に、長期使用時における①未知の副作用（特に重要な副作用）を検出すること、②使用実態下における副作用の発生状況を把握すること、③安全性及び有効性に影響を与えられようとする要因を検討することを目的に調査を行う。なお、有効性については HAM-D 及び QOL についても評価する。
重点調査項目	消化器系有害事象、中枢神経系有害事象、自殺関連有害事象、他害行為に関連する有害事象、性機能障害に関連する有害事象、出血関連有害事象、離脱症状、心血管系有害事象の発現状況 性別・年齢、肝機能低下患者、腎機能低下患者、高齢者、妊婦、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者及び小児等における安全性及び有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	使用成績調査 B (HAM-D・QOL) において、8 週間を超えて投与を継続し、長期使用に関する特定使用成績調査 B（最長 52 週間投与）に移行す

	る患者を対象とする。
実施期間	平成 24 年 1 月 ～ 平成 27 年 6 月
目標症例数	50 例 [52 週投与時安全性解析対象症例]
観察期間	本剤の観察期間は、投与期間最長 52 週間と、投与終了または中止後の離脱症状等を確認するための経過観察期間 2 週間とする。
実施施設数	47 施設
収集症例数	265 例
安全性解析対象症例数	264 例
有効性解析対象症例数	261 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象効能・効果については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

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 使用成績調査 A

本調査の副作用発現割合は 13.2% (461/3,498 例) であり、承認時までの大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験 (4 試験) の副作用発現割合 74.4% (409/550 例) と比較して高くはなかった。発現した主な副作用は、悪心 153 例 (4.4%)、傾眠 92 例 (2.6%)、倦怠感 31 例 (0.9%)、浮動性めまい及び下痢各 20 例 (0.6%) であり、承認時までと同様の傾向であった。

4.2 特定使用成績調査 A—長期使用に関する調査—

本調査の副作用発現割合は 6.1% (157/2,557 例¹⁾) であり、発現した主な副作用は傾眠 24 例 (0.9%)、躁病 15 例 (0.6%)、悪心 13 例 (0.5%) であり、躁病を除いては使用成績調査 A と比較して高くなる傾向はみられなかった (使用成績調査 A における躁病の発現割合は 0.2%)。なお、躁病を発現した症例の多くは、原疾患が双極性障害の患者であった。

4.3 使用成績調査 B (HAM-D・QOL)

本調査の副作用発現割合は 17.4% (64/368 例) で、発現した主な副作用は悪心 26 例 (7.1%)、食欲減退 8 例 (2.2%)、不眠症及び下痢各 6 例 (1.6%)、浮動性めまい及び傾眠各 5 例 (1.4%)、頭痛及び倦怠感各 3 例 (0.8%) であった。

4.4 特定使用成績調査 B (HAM-D・QOL) —長期使用に関する調査—

本調査の副作用発現割合は 12.9% (36/278 例²⁾) であり、使用成績調査 B (HAM-D・QOL) と比較して高くなる傾向はみられなかった。また、発現した主な副作用は悪心 6 例 (2.2%)、傾眠及び下痢各 5 例 (1.8%)、食欲減退及び頭痛各 3 例 (1.1%) であり、使用成績調査 B (HAM-D・QOL) と同様であった。

¹⁾ 母数には、52 週時の調査票が回収されなかった症例 (110 例) も含む。

²⁾ 母数には、52 週時の調査票が回収されなかった症例 (17 例) も含む。

また、重点調査項目については、上記 4 調査を併合し、安全性解析対象症例 3,866 例を対象に検討した。それらの結果を表 5（重点調査項目の定義は表 6 参照）に示すが、承認時の副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 5 重点調査項目の副作用発現状況

安全性解析対象症例数	3,866	
重点調査項目	重篤（発現割合%）	非重篤（発現割合%）
消化器系事象	0	245 (6.3)
中枢神経系事象	1 (0.0)	173 (4.5)
自殺行為／自殺念慮	6 (0.2)	3 (0.1)
敵意／攻撃性	3 (0.1)	79 (2.0)
性機能障害	0	10 (0.3)
出血関連事象	0	0
離脱症状／反跳現象	0	11 (0.3)
QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)	2 (0.1)	22 (0.6)

MedDRA/J version (24.0)

表 6 重点調査項目の定義

消化器系事象	MedDRA HLT が「悪心および嘔吐症状」、「消化管徴候および症状 NEC」、「下痢（感染症を除く）」、「消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC」、「胃炎（感染症を除く）」、「消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）」に該当する事象。
中枢神経系事象	MedDRA HLT が「意識障害 NEC」、「神経学的徴候および症状 NEC」に該当する事象。MedDRA PT が「倦怠感」に該当する事象。
自殺行為／自殺念慮	MedDRA PT が MedDRA SMQ で「自殺/自傷」に該当する事象。
敵意／攻撃性	MedDRA PT が MedDRA SMQ で「敵意/攻撃性」及び「アカシジア」に該当する事象並びに FDA Talk paper（FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children. 2004-3-22）に掲載されている事象（「不安」、「激越」、「パニック発作」、「不眠症」、「易刺激性」、「敵意」、「衝動行為」、「アカシジア」、「落ち着きのなさ」、「軽躁」及び「躁病」）。
性機能障害	MedDRA HLT が「オルガズム障害」、「性機能不全 NEC」、「性衝動障害」、「性欲障害」、「性機能および生殖脳障害 NEC」、「勃起および射精の状態および障害」に該当する事象。
出血関連事象	MedDRA PT が MedDRA SMQ の「出血」に該当する事象。
離脱症状／反跳現象	医師が離脱症状と判断した事象。
QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)	MedDRA PT が MedDRA SMQ で「不整脈」（ただし、MedDRA SMQ で「先天性および新生児不整脈」に該当する事象を除く）に該当する事象。MedDRA HLT で「心室性不整脈および心停止」、「心伝導障害」、「心拍障害 NEC」、「心拍数および脈拍検査」、「血管検査 NEC（血圧測定を含む）」及び「ECG 検査」に該当する事象。MedDRA PT が「間代性痙攣」、「強直性痙攣」、「局在性痙攣」、「群発発作」、「全身性强直性間代性発作」、「脱力発作」、「単純部分発作」、「二次性全般化を伴う部分発作」、「部分発作」、「痙攣発作」に該当する事象。MedDRA LLT が「複雑部分発作」、「複雑部分発作増悪」、「複雑部分発作増加」、「部分てんかん」及び「難治性の部分てんかん」に該当する事象。

SMQ：標準検索式、HLT：高位語、PT：基本語、LLT：下層語

その他の重点調査項目

性別：男女別の副作用発現割合は、それぞれ 14.4%（254/1,758 例）及び 17.8%（376/2,108 例）であり女性で高かったものの、発現した副作用は同様であり、男女別での副作用発現状況に問題と

なるような事項は認められなかった。

年齢：「15歳未満」、「15歳以上 65歳未満」及び「65歳以上」の副作用発現割合は、それぞれ 33.3% (1/3 例)、16.7% (548/3,288 例) 及び 14.1% (81/575 例) と大きな差はなく、一定の傾向もみられなかった。「65歳以上」の高齢者に特有な副作用も認められず、また、「15歳未満」の小児 1 例の副作用は、非重篤な傾眠であり、転帰は回復であった。

妊婦：妊婦の患者が 16 例収集され、うち 4 例に 7 件の副作用が認められたが、いずれも非重篤であった。なお、胎児、出産時の異常に関連する副作用はなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害の有無別の副作用発現割合は、それぞれ 20.8% (10/48 例) 及び 16.2% (620/3,818 例) と大きな差はなく、肝機能障害を有する患者で肝機能異常 (1 例) が認められたが、本剤の投与は継続され、転帰は軽快であった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害の有無別の副作用発現割合は、それぞれ 14.7% (5/34 例) 及び 16.3% (625/3,832 例) と大きな差はなく、腎機能障害を有する患者に特有な副作用も認められなかった。

遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者：遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者についての情報は得られなかった。なお、承認時までの国内臨床試験において、CYP2C19 の遺伝子型の影響が認められた事象 (悪心、傾眠、頭痛、口喝、下痢、倦怠感、浮動性めまい) 及び本剤血漿中濃度と関連性が示唆され CYP2C19PM³⁾ の患者が外国人よりも多い日本人での投与では発現に注意が必要とされた事象 (QTc 延長とそれに伴う心血管系有害事象) について検討したが、本調査においては、本剤投与前に CYP2C19 遺伝子型検査が必要となるような特段の事象は認められなかった。

以上、重点調査項目を含む製造販売後調査における本剤の安全性について、新たな懸念は認められず、特段の対応は不要と判断した。

4.5 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない未知・重篤な副作用は、231 例 314 件、未知・非重篤な副作用は 852 例 1,036 件、「使用上の注意」から予測できる既知・重篤な副作用は 322 例 431 件であった。なお、感染症報告の対象となる報告はなかった。

主な未知の副作用 (総数 10 件以上) を表 7 に示すが、これら未知の副作用については、いずれも本剤との関連を強く疑う症例の集積がないこと等から、「使用上の注意」への追記等の新たな対応は不要と判断した。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,063	1,350	231	314	852	1,036
内分泌障害	14	14	0	0	14	14
高プロラクチン血症	11	11	0	0	11	11
精神障害	169	192	49	52	121	140

³⁾ PM : poor metabolizer

怒り	10	10	0	0	10	10
無感情	13	13	0	0	13	13
自殺既遂	26	26	26	26	0	0
譫妄	12	12	3	3	9	9
故意の自傷行為	17	17	7	7	10	10
神経系障害	169	191	44	56	126	135
意識変容状態	16	16	8	8	8	8
記憶障害	15	15	2	2	13	13
パーキンソニズム	18	18	6	6	12	12
下肢静止不能症候群	10	10	0	0	10	10
眼障害	50	55	4	5	46	50
光視症	12	12	0	0	12	12
呼吸器、胸郭および縦隔障害	61	64	14	16	47	48
息詰まり感	11	11	0	0	11	11
呼吸困難	15	15	3	3	12	12
皮膚および皮下組織障害	50	52	7	7	43	45
冷汗	13	13	0	0	13	13
筋骨格系および結合組織障害	72	76	10	11	62	65
四肢痛	11	11	2	2	9	9
四肢不快感	15	15	0	0	15	15
腎および尿路障害	41	42	6	6	35	36
尿失禁	10	10	0	0	10	10
生殖系および乳房障害	69	72	6	6	63	66
無月経	11	11	1	1	10	10
不規則月経	17	17	0	0	17	17
一般・全身障害および投与部位の状態	159	166	33	34	127	132
胸痛	24	24	3	3	21	21
状態悪化	22	22	5	5	17	17
薬物相互作用	13	13	8	8	5	5
薬剤離脱症候群	51	51	2	2	49	49
臨床検査	130	145	19	27	111	118
血中ブドウ糖増加	10	10	3	3	7	7
血圧上昇	35	35	6	6	29	29
傷害、中毒および処置合併症	19	22	9	10	11	12
転倒	10	10	3	3	7	7

MedDRA/J version (24.0)

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。なお、臨床的全般改善度（CGI-I）及び臨床全般重症度（CGI-S）については、4 調査を併合して検討した結果を示す。また、HAM-D 及び QOL については、使用成績調査 B（HAM-D・QOL）と特定使用成績調査 B（HAM-D・QOL）－長期使用に関する調査－を併合して検討した結果を示す。

臨床全般改善度（CGI-I）：有効性解析対象症例 3,819 例を対象とし、調査担当医師が CGI-I を「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「やや悪化」、「悪化」及び「重篤に悪化」の 7 段階で評価し、「中等度改善」以上の症例割合を改善率として算出した。その結果を表 8 に示すが、投与 52 週までの最終評価時（52 週以前に投与を中止した症例は中止時点を最終評価時とする）の改善率は 52.8%（2,005/3,796 例）であった（CGI-I 最終評価値がない症例等 23 例を除く）。

表 8 臨床全般改善度（CGI-I）の推移

臨床全般改善度（CGI-I）	

観察時期	症例数	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	やや悪化	悪化	重篤に悪化	改善率 (%)
4 週後	3,581	315	768	1,389	1,029	58	18	4	30.2
8 週後	2,761	635	903	796	379	34	12	2	55.7
52 週後	1,504	594	484	292	114	14	6	0	71.7
最終評価時 (52 週まで)	3,796	1,104	901	791	850	104	39	7	52.8

臨床全般重症度 (CGI-S) : 有効性解析対象症例 3,819 例を対象とし、CGI-S 及び投与開始時からの変化量の推移を表 9 に示す (投与開始時の CGI-S の評価値がない症例 17 例を除く)。なお、承認時までの試験と比較するため、投与開始時 CGI-S 4 点以上の症例についても併せて示す。

本調査では、CGI-S は、本剤投与開始後速やかに低下し、8 週以降は 3.0 以下で推移した。また、承認時までの国内長期投与試験における、投与開始時の CGI-S は 4.4 ± 0.7 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) で、投与 52 週時の CGI-S の投与開始時からの変化量は -2.4 ± 1.0 (66 例) であり、本調査の結果は国内臨床試験と同程度であった。

表 9 臨床全般重症度 (CGI-S) 及び投与開始時からの変化量の推移

観察時期	症例数	全体		投与開始時 CGI-S 4 点以上	
		平均値 \pm 標準偏差	症例数	平均値 \pm 標準偏差	
CGI-S	投与時	3,802	4.1 ± 0.82	3,036	4.4 ± 0.64
	4 週後	3,581	3.2 ± 0.99	2,852	3.4 ± 0.98
	8 週後	2,761	2.7 ± 1.06	2,304	2.8 ± 1.08
	12 週後	2,211	2.8 ± 1.07	1,858	2.9 ± 1.08
	24 週後	1,845	2.5 ± 1.09	1,536	2.5 ± 1.12
	52 週後	1,504	2.2 ± 1.03	1,237	2.3 ± 1.06
変化量	4 週後	3,565	-0.9 ± 0.91	2,852	-1.0 ± 0.93
	8 週後	2,746	-1.5 ± 1.11	2,304	-1.6 ± 1.11
	12 週後	2,201	-1.4 ± 1.11	1,858	-1.5 ± 1.12
	24 週後	1,836	-1.7 ± 1.22	1,536	-1.9 ± 1.21
	52 週後	1,496	-2.0 ± 1.25	1,237	-2.2 ± 1.24

HAM-D : 有効性解析対象症例 365 例を対象とし、うつ病の重症度の評価尺度である HAM-D を用いて評価した (HAM-D 合計評点を評価された症例は 357 例)。HAM-D 合計評点及び投与開始時からの変化量の推移を表 10 に示す。なお、承認時までの試験と比較するため、投与開始時 HAM-D 合計評点 18 点以上の症例についても併せて示す。

本調査では、HAM-D 合計評点は、本剤投与開始後徐々に低下し、24 週以降は 10 未満で推移した。また、承認時までの国内臨床試験における投与開始時の HAM-D 合計評点は、国内長期投与試験及び国内高齢者長期投与試験でそれぞれ 21.2 ± 4.4 (92 例) 及び 22.3 ± 8.3 (22 例)、投与 52 週時の HAM-D 合計評点は、それぞれ 6.4 ± 5.0 (66 例) 及び 7.1 ± 4.7 (13 例)、投与開始時からの変化量は、それぞれ -15.2 ± 5.5 (66 例) 及び -13.6 ± 6.3 (13 例) であり、本調査の結果は国内臨床試験と同程度であった。

表 10 HAM-D 合計評点及び投与開始時からの変化量の推移

	全体	投与開始時 HAM-D 合計評点
--	----	------------------

観察時期				18 点以上	
		症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
HAM-D 合計評点	投与時	357	20.8±6.38	247	23.9±5.03
	4 週後	248	13.7±7.14	170	15.7±7.31
	8 週後	225	10.8±7.68	152	13.0±7.75
	12 週後	155	10.9±8.98	110	13.1±9.27
	24 週後	120	8.7±7.97	89	10.2±8.46
	52 週後	91	6.6±6.76	66	7.8±7.37
変化量	4 週後	243	-6.8±6.16	170	-7.6±6.68
	8 週後	221	-10.0±6.94	152	-10.9±7.36
	12 週後	152	-10.1±7.87	110	-10.6±8.59
	24 週後	119	-12.9±7.85	89	-14.0±8.28
	52 週後	91	-15.0±7.04	66	-16.4±7.46

QOL (SF-8 下位尺度)：有効性解析対象症例 365 例を対象とし、QOL の推移を SF-8 下位尺度を用いて評価した。その結果、投与開始時の SF-8 スコアの平均値は、「体の痛み」(SF-8 スコア：46.03) 以外の 7 項目では 30 点台 (32.64~37.37 点) であったが、最終評価時では 40 点台 (42.18~46.40 点) に上昇した。また、QOL (SF-8 下位尺度) の推移では、いずれの項目においても本剤投与後に改善傾向を示しており、投与期間が長くなるに従って、国民標準値 (SF-8 スコア：50.00) に近づく傾向が認められた。

重点調査項目：性別・年齢、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、高齢者、妊婦、小児における有効性について、CGI-I の改善率を用いて検討したが、特段の問題は認められなかった。

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。

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は 38 件、研究報告は 82 件であった。それらの概要を表 11 に示す。

外国措置報告等を踏まえ、QT 延長については平成 24 年 6 月に、閉塞隅角緑内障については令和 3 年 1 月に、それぞれ「使用上の注意」を改訂し注意喚起を行った。その他についても情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 薬物相互作用に関する措置報告 (9 件) ② Medication Guide (米国) の改訂情報 (2 件*) ③ QT 延長のリスクに関する措置報告 (16 件*) ④ 新生児遷延性肺高血圧症のリスクに関する措置報告 (平成 23 年 12 月) ⑤ 閉塞隅角緑内障のリスクに関する措置報告 (4 件) ⑥ セロトニン症候群のリスクに関する措置報告 (2 件) ⑦ 横紋筋融解症のリスクに関する措置報告 (平成 29 年 4 月) ⑧ 持続的な性機能不全のリスクに関する措置報告 (2 件) ⑨ 分娩後出血のリスクに関する措置報告 (2 件)
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 子宮内曝露による、胎児、出産及び出生児への影響に関する研究報告 (35 件**)

	② 有効性欠如に関する研究報告 (3 件) ③ 脳血管障害関連事象の発現リスクに関する研究報告 (10 件**) ④ 高齢者における有害事象発現リスクに関する研究報告 (7 件**) ⑤ 心臓関連有害事象発現リスクに関する研究報告 (7 件**) ⑥ 出血関連事象発現リスクに関する研究報告 (12 件**) ⑦ 自殺関連事象発現リスクに関する研究報告 (6 件) ⑧ 動物試験による有害事象発現リスクに関する研究報告 (5 件**) ⑨ 白内障手術のリスクに関する研究報告 (平成 26 年 7 月) ⑩ 死亡リスクに関する研究報告 (9 件**) ⑪ 発癌リスクに関する研究報告 (2 件) ⑫ 認知症発現リスクに関する研究報告 (平成 29 年 7 月)
備考	*重複あり **重複あり

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。

以上