

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. <u>社会不安障害</u>
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. 平成 23 年 4 月 22 日 ①-2. <u>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）</u> 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. : 10 年* (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	<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	*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。 **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。

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

レキサプロ 10 mg 及び同錠 20 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、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
痙攣 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) セロトニン症候群 QT延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)	自殺行動/自殺念慮 敵意/攻撃性 離脱症状/反跳現象 糖尿病 妊婦への投与による児への影響 (新生児遷延性肺高血圧症)	なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下での社会不安障害に対する有効性 長期投与時の社会不安障害に対する有効性		

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
特定使用成績調査A、B (社会不安障害患者対象)	特定使用成績調査A、B (社会不安障害患者対象)	患者向け資材 (レキサプロ錠 10 mg、20 mg を服用される 社交不安症 (SAD) の患者さまとご家族の方へ) の作成、改訂、配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 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 A の概要

特定使用成績調査 A	
目的	日常の診療下において、本剤が投与された「社会不安障害」の患者を対象に、①使用実態下における副作用の発現状況を把握すること、②安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を検討することにより、本剤の安全性及び有効性に関する情報の検出及び確認を行う。
安全性検討事項	痙攣、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、セロトニン症候群、QT延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、自殺行動/自殺念慮、敵意/攻撃性、離脱症状/反跳現象、糖尿病、妊婦への投与による児への影響 (新生児遷延性肺高血圧症)
有効性に関する検討事項	使用実態下での社会不安障害に対する有効性 長期投与時の社会不安障害に対する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	「社会不安障害」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。使用目的にかかわらず、過去に本剤が投与された患者は対象外とする。
実施期間	平成 28 年 1 月～令和元年 7 月
目標症例数	1,000 例 [安全性解析対象症例] (特定使用成績調査 A と B の合計例数として)
観察期間	原則として、投与開始日から最終投与日まで (最長 52 週間) を投与期間とし、投与 52 週までに投与を中止した場合は、最終投与日から 2 週

	間を離脱症状の確認のための経過観察期間とする。投与期間から経過観察期間までを観察期間とする。
実施施設数	167 施設
収集症例数	854 例
安全性解析対象症例数	761 例
有効性解析対象症例数	761 例
備考	

表 4 特定使用成績調査 B (LSAS-J・QOL) の概要

特定使用成績調査 B (LSAS-J・QOL)	
目的	本調査は日常の診療下において、本剤が投与された「社会不安障害」の患者を対象に、①使用実態下における副作用の発現状況を把握すること、②安全性及び有効性に影響を与えられ得る要因を検討することにより、本剤の安全性及び有効性に関する情報の検出及び確認を行う。なお、有効性については LSAS-J (Liebowitz Social Anxiety Scale 日本語版) 及び QOL についても評価する。
安全性検討事項	痙攣、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、セロトニン症候群、QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、自殺行動/自殺念慮、敵意/攻撃性、離脱症状/反跳現象、糖尿病、妊婦への投与による児への影響 (新生児遷延性肺高血圧症)
有効性に関する検討事項	使用実態下での社会不安障害に対する有効性 長期投与時の社会不安障害に対する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	「社会不安障害」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。使用目的にかかわらず、過去に本剤が投与された患者は対象外とする。
実施期間	平成 28 年 1 月～令和元年 7 月
目標症例数	① 150 例 [LSAS-J 評価対象症例] ② 1,000 例 [安全性解析対象症例] (特定使用成績調査 A と B の合計例数として)
観察期間	原則として、投与開始日から最終投与日まで (最長 52 週間) を投与期間とし、投与 52 週までに投与を中止した場合は、最終投与日から 2 週間を離脱症状の確認のための経過観察期間とする。投与期間から経過観察期間までを観察期間とする。
実施施設数	70 施設
収集症例数	442 例
安全性解析対象症例数	416 例
有効性解析対象症例数	416 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

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 5 患者向け資材の作成、配布の概要

活動の名称：患者向け資材 (レクサプロ錠 10 mg、20 mg を服用される社交不安症 (SAD) の患者さまとご家族の方へ) の作成、配布	
目的	患者及びその家族に、本剤服用前の注意点 [QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)] 及び本剤服用中の注意点 (自殺行動/自殺念慮、敵意/攻撃性、離脱症状/反跳現象) 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、患者向け資材を医療機関に配布する。
安全性検討事項	QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) 、自殺行動/自殺念慮、敵意/攻撃性、離脱症状/反跳現象
具体的な方法	医療機関納入時に適宜医薬情報担当者が配布、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 27 年 11 月 20 日～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 A 及び特定使用成績調査 B (LSAS-J・QOL)

本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査 A 及び特定使用成績調査 B (LSAS-J・QOL) における発現状況は、それぞれ表 6 及び表 7 のとおりであり、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 6 特定使用成績調査 A における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	761	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	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
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) ^{※2}	0	0
セロトニン症候群 ^{※3}	0	0
QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) ^{※4}	0	1 (0.1%)
重要な潜在的リスク		
自殺行動/自殺念慮 ^{※5}	0	0
敵意/攻撃性 ^{※6}	1 (0.1%)	9 (1.2%)
離脱症状/反跳現象 ^{※7}	0	1 (0.1%)
糖尿病 ^{※8}	0	0
妊婦への投与による児への影響 (新生児遷延性肺高血圧症) ^{※9}	0	0

MedDRA/J version (24.0)

表 7 特定使用成績調査 B (LSAS-J・QOL) における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	416	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	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
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) ^{※2}	0	0
セロトニン症候群 ^{※3}	0	0
QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) ^{※4}	0	3 (0.7%)
重要な潜在的リスク		
自殺行動/自殺念慮 ^{※5}	0	0
敵意/攻撃性 ^{※6}	0	6 (1.4%)
離脱症状/反跳現象 ^{※7}	0	0

糖尿病 ^{※8}	0	0
妊婦への投与による児への影響 (新生児遷延性肺高血圧症) ^{※9}	0	0

MedDRA/J version (24.0)

※1 痙攣：MedDRA PT が MedDRA SMQ で「痙攣（狭域）」に該当する事象。

※2 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）：MedDRA SMQ で「低ナトリウム血症/SIADH」に該当する全ての PT、MedDRA SMQ で「低ナトリウム血症/SIADH（狭域）」に該当する PT のうち、「ナトリウム」が含まれている全ての PT。

※3 セロトニン症候群：MedDRA PT が「セロトニン症候群」に該当する事象。

※4 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。

※5 MedDRA PT が MedDRA SMQ で「自殺/自傷」に該当する事象。

※6 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」）。

※7 医師が離脱症状と判断した事象。

※8 糖尿病：MedDRA PT が MedDRA SMQ で「高血糖/糖尿病の発症（狭域）」に該当する事象。

※9 妊婦への投与による児への影響（新生児遷延性肺高血圧症）：MedDRA PT で「新生児遷延性肺高血圧症」、「胎児循環遺残」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

4.2 副作用及び感染症

適応症：社会不安障害において、調査期間中¹⁾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 3 例 3 件、未知・非重篤な副作用は 34 例 41 件、既知・重篤な副作用は 3 例 4 件であった。なお、感染症報告の対象となるような報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は、36 例 44 件であり、基本語で複数件発現した副作用は、筋攣縮（3 件）、下肢静止不能症候群及び薬剤離脱症候群（各 2 件）であった（いずれの副作用も非重篤）。これら未知の副作用については、いずれも症例数が少ないこと、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。

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、2 調査を併合して検討した結果を示す。また、LSAS-J 及び QOL については、特定使用成績調査 B（LSAS-J・QOL）の症例を対象に検討した結果を示す。

¹⁾ 調査期間（「社会不安障害」の承認日の平成 27 年 11 月 20 日から「うつ病・うつ状態」の再審査期間満了日の令和 3 年 4 月 21 日）：「社会不安障害」の再審査申請は、本剤の主たる効能・効果である「うつ病・うつ状態」の再審査期間満了日（令和 3 年 4 月 21 日）に併せて行うことが、厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課に了承されている。また、その際に、「社会不安障害」の自発報告の収集等は、「うつ病・うつ状態」の再審査期間満了日まで継続するように指示されている。

臨床全般改善度 (CGI-I) : 有効性解析対象症例 1,177 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 10 に示す。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 51.8% (605/1,168 例) であった (CGI-I 最終評価値がない症例等 9 例を除く)。

表 10 臨床全般改善度 (CGI-I) の推移

観察時期	症例数	臨床全般改善度 (CGI-I)							改善率 (%)
		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	
4 週後	1,121	44	165	465	422	20	4	1	18.6
8 週後	812	133	277	274	110	11	7	0	50.5
52 週後	535	170	186	131	43	4	1	0	66.5
最終評価時 (52 週まで)	1,168	282	323	295	243	19	6	0	51.8

臨床全般重症度 (CGI-S) : 有効性解析対象症例 1,177 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 11 に示す (投与開始時の CGI-S の評価値がない症例 9 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、36 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 4.9 ± 0.89 (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 -2.2 ± 1.28 (126 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 11 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		全体		投与開始時 CGI-S 4 点以上	
		症例数	平均値 \pm 標準偏差	症例数	平均値 \pm 標準偏差
CGI-S	投与時	1,168	4.3 ± 0.88	1,009	4.5 ± 0.73
	4 週後	1,121	3.7 ± 1.04	966	3.8 ± 0.99
	8 週後	854	3.2 ± 1.05	744	3.4 ± 1.03
	12 週後	812	3.0 ± 1.06	698	3.1 ± 1.05
	24 週後	725	3.2 ± 1.02	624	3.3 ± 1.02
	36 週後	633	2.8 ± 1.00	550	2.9 ± 1.01
	52 週後	535	2.5 ± 0.99	462	2.6 ± 1.00
変化量	4 週後	1,113	-0.7 ± 0.74	966	-0.7 ± 0.75
	8 週後	846	-1.2 ± 0.86	744	-1.2 ± 0.86
	12 週後	804	-1.4 ± 0.99	698	-1.5 ± 0.97
	24 週後	717	-1.2 ± 1.03	624	-1.3 ± 1.00
	36 週後	626	-1.6 ± 1.06	550	-1.7 ± 1.01
	52 週後	530	-1.9 ± 1.13	462	-2.1 ± 1.09

LSAS-J 合計点 : 有効性解析対象症例 416 例を対象とし、LSAS-J (24 項目で構成され、社会的状況について恐怖や不安の程度と回避の程度を 0~3 の 4 段階で評価し、その合計点で評価) を用いて、社会不安障害の重症度や治療効果を評価した (LSAS-J 合計点を評価された症例は 406 例)。

LSAS-J 合計点及び投与開始時からの変化量の推移を表 12 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 LSAS-J 合計点 60 点以上の症例についても併せて示す。

投与 52 週後の LSAS-J 合計点（平均値±標準偏差、以下同様）は、51.7±34.91 点で、投与開始時からの変化量は-40.9±35.75 点であった。承認時までの国内長期投与試験の投与 52 週後の LSAS-J 合計点は 49.9±27.99 点（126 例）、投与開始時からの変化量は-44.8±28.78 点（126 例）であり、本調査の結果は国内長期投与試験の結果と同程度であった。

表 12 LSAS-J 合計点及び投与開始時からの変化量の推移

観察時期		全体		投与開始時 LSAS-J 合計点 60 点以上	
		症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
LSAS-J 合計点	投与時	406	84.3±27.81	316	95.2±20.50
	4 週後	257	78.0±31.08	201	86.8±27.14
	8 週後	206	73.3±30.57	169	80.6±26.93
	12 週後	233	65.8±30.97	190	72.9±28.18
	24 週後	143	58.9±31.4	122	64.9±29.63
	36 週後	125	54.7±32.97	106	60.4±31.93
	52 週後	123	51.7±34.91	111	55.2±34.56
	変化量	4 週後	253	-9.3±18.30	201
8 週後		203	-15.7±21.21	169	-16.9±21.86
12 週後		231	-21.8±22.37	190	-23.6±22.55
24 週後		142	-33.0±26.85	122	-35.2±27.88
36 週後		123	-37.9±32.02	106	-40.7±33.18
52 週後		122	-40.9±35.75	111	-42.7±36.89

QOL (SF-8 下位尺度)：有効性解析対象症例 416 例を対象とし、QOL の推移について 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、「身体機能」(SF-8 スコア：41.25) 及び「体の痛み」(SF-8 スコア：50.36) 以外の 6 項目では 30 点台 (34.61～38.98 点) であったが、投与 52 週時までの最終評価時では 40 点台 (43.70～48.73 点) に上昇した。また、すべての項目について、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結果、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、調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。

調査期間中に、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 11 件、研究報告は 42 件であった。それらの概要を表 13 に示す。

外国措置報告等を踏まえ、閉塞隅角緑内障については、令和 3 年 1 月に、「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可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 13 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 (4 件) ② 閉塞隅角緑内障のリスクに関する措置報告 (2 件) ③ 横紋筋融解症のリスクに関する措置報告 (平成 29 年 4 月) ④ 持続的な性機能不全のリスクに関する措置報告 (2 件) ⑤ 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 (17 件*) ② 有効性欠如に関する研究報告 (2 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 (3 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 (2 件*) ⑤ 心臓関連有害事象発現リスクに関する研究報告 (4 件*) ⑥ 出血関連事象発現リスクに関する研究報告 (6 件*) ⑦ 自殺関連事象発現リスクに関する研究報告 (3 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 (3 件*) ⑨ 死亡リスクに関する研究報告 (7 件*) ⑩ 認知症発現リスクに関する研究報告 (平成 29 年 7 月) ⑪ 発癌リスクに関する研究報告 (平成 31 年 4 月)
備考	*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。

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