

原 著

小児強迫性障害患者を対象とした  
フルボキサミンマレイン酸塩錠  
(デプロメール<sup>®</sup>錠/ルボックス<sup>®</sup>錠) の  
使用実態下における安全性および有効性の検討

— 製造販売後調査 —

Meiji Seika ファルマ株式会社 安全管理統括部

小 菅 典 子  
北 村 有 紀  
富 永 泰 史  
松 井 大 介

---

抄 録

フルボキサミンマレイン酸塩錠の使用実態下における安全性および有効性を検討する  
目的で、小児強迫性障害患者を対象とした製造販売後調査を実施した。135例の調査票を  
回収し、安全性解析対象症例132例、有効性解析対象症例118例について検討した。

副作用の発現割合は11.4% (15/132例) であり、承認時の副作用発現割合44.1% (15/34  
例) と比較して本調査の方が副作用発現割合は低かった。本調査で認められた主な副作  
用は「傾眠」が3.8%、次いで「悪心」が3.0%、「易刺激性」が1.5%であった。使用上の  
注意に記載されていない未知の副作用として「企図的過量投与」が0.8%、重篤な副作用  
として「うつ病」が0.8%認められたが、いずれも回復した。

全般改善度による改善率は、最終評価時で87.3% (103/118例) であった。「非改善」  
であった12.7% (15/118例) の内訳は、「悪くなった」が1例、残りの14例は全て「変化  
なし」であり、本剤の有効性に問題はないと考えられた。また、JCY-BOCS変化量 (平  
均值±標準偏差) は、最終評価時で $-14.0 \pm 10.9$ であった。

以上の結果より、本剤の安全性および有効性に特筆すべき問題点は認められず、本剤  
は使用実態下で小児強迫性障害患者に対して有用な薬剤であると考えられる。

## はじめに

フルボキサミンマレイン酸塩は、セロトニンの再取り込みを選択的に阻害するSSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) である。本邦では、明治製菓株式会社 (現・Meiji Seika ファルマ株式会社) およびソルベイ製薬株式会社 (現・アヅヴィ合同会社) が1989年4月より開発を開始し、フルボキサミンマレイン酸塩錠 (以下、本剤) のうつ病およびうつ状態、強迫性障害に対する有用性が認められ、1999年4月に承認を取得した。また、本剤は海外で社会不安障害に対する有効性が示されたことから、国内でもプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。その結果、国内で初めて社会不安障害に対する有効性が認められ、2005年10月に社会不安障害の治療薬として承認された<sup>1)2)</sup>。

その後、小児に対しては、2011年4月に開催された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で、小児の強迫性障害の治療において本剤は医療上の必要性が高いと判断され、2013年から小児の強迫性障害患者を対象とした二重盲検比較試験を開始した。その結果に基づき承認事項一部変更承認申請を行い、2017年7月に小児の強迫性障害に対する用法・用量の追加が承認された<sup>1)2)</sup>。

Meiji Seika ファルマ株式会社およびアヅヴィ合同会社は、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および有効性を検討するため、製造販売後調査 (以下、本調査) を実施した。本調査では、Meiji Seika ファルマ株式会社はデプロメール<sup>®</sup>錠について、アヅヴィ合同会社はルボックス<sup>®</sup>錠について、それぞれ情報を収集した。以下、両社の調査結果をまとめた合算の結果を報告する。

## I 対象と方法

本調査は、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(平成16年12月20日厚生労働省令第171号) およびその他関連法令を遵守して実施した。

### 1. 調査対象および方法

本調査では、強迫性障害と診断され、本剤を初めて使用する小児患者を対象とし、対象年齢を8歳以上18歳未満とした。安全性解析対象症例として100症例を目標に収集し、症例登録は中央登録方式、症例登録期間を2017年7月～2019年6月、調査期間を2017年7月～2020年6月とした。1症例の観察期間は本剤投与開始後最長104週間とした。なお、2018年6月までに本剤投与開始した症例は104週間、2018年7月以降に本剤投与開始した症例は52週間観察した。観察期間内に本剤を中止した症例は、中止時点までを観察期間とした。調査担当医師は、投与対象となる患者およびその法的保護者に対し、本調査開始前に本調査について十分説明し、本調査に参加することの同意を得た。15歳未満の患者の場合は法的保護者から、15歳以上の患者の場合は、患者本人もしくは法的保護者のどちらかから、調査同意を取得した。

### 2. 調査項目

調査項目は、患者背景 (誕生年月、性別、受診区分、使用理由、強迫性障害の発症時期、強迫性障害の発症区分、自殺念慮有無、自殺企図有無、既往歴・合併症等)、本剤の投与方法 (1日投与量、1日投与回数、投与開始日、投与終了日、投与変更理由、中止例については中止理由)、直前・併用薬剤 (薬剤名、投与期間等)、直前・併用療法の有無、有害事象 (有害事象名、重篤性、本剤との因果関係、転帰等)、臨床検査値 (身長・体重測定の有無、臨床検査実施の有無)、有効性 (全般改善度、Japanese version of the Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale : JCY-BOCS) とした。

### 3. 安全性および有効性の評価方法

#### 1) 安全性評価方法

有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できない事象を副作用とし、発現した副作用の発現割合（副作用発現症例数/安全性解析対象症例数×100）を算出した。副作用の種類は「ICH国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J）」の器官別大分類および基本語を使用し、MedDRA/Jバージョンは23.1を用いた。

#### 2) 有効性評価方法

全般改善度の評価は、本剤投与開始前と比較して「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」、「非常に悪くなった」の7段階で、医師が患者の状態を総合的に観察し評価した。

また、全般改善度改善率（以下、改善率）は、「非常に良くなった」、「良くなった」、「やや良くなった」と評価された症例を「改善」、「変化なし」、「やや悪くなった」、「悪くなった」、「非常に悪くなった」と評価された症例を「非改善」に分類し、「改善」症例数/（「改善」症例数+「非改善」症例数）×100の計算式で算出した。全般改善度は、本剤投与10週後、28週後、52週後、104週後、最終評価時について集計した。なお、最終評価時は、本剤投与中止症例も含め、各症例の最終評価を集計した。

JCY-BOCSは、6～17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、強迫症状の数や種類に左右されずに重症度を評価できるスケールである。強迫観念5項目、強迫行為5項目の合計10項目からなり、5項目ずつの得点を合計して強迫観念および強迫行為のサブスコアを算出し、さらに10項目の合計スコアを算出する。各項目は0～4点の5段階評価で、合計スコアは0～40点となる<sup>3)</sup>。JCY-BOCSはトレーニングを受講した医師が評価した。本調査では、JCY-BOCSを、本剤投与開始前、投与10週後、28週後、52週後、104

週後、最終評価時に集計した。なお、最終評価時は、本剤投与中止症例も含め、各症例の最終評価を集計した。

#### 3) 統計解析

本剤投与量やスコアなどの要約統計量は、平均値および標準偏差で示した。年齢別の副作用発現割合は、 $\chi^2$ 検定を用いた。検定の有意水準を両側0.05とし、検定の結果をp値で示した。

## II 結果

### 1. 症例構成

症例構成を図1に示す。登録症例136例中、本剤が投与されなかった1例を除く135例の調査票を回収し、安全性解析対象症例を132例、有効性解析対象症例を118例とした。また、有効性解析対象症例118例のうち、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。なお、安全性解析対象除外症例3例中、「再調査不可能」の1例に「悪心」「眼球回転発作」の副作用が認められた。

### 2. 患者背景

安全性解析対象症例132例における患者背景を表1に示す。患者背景について、性別は男性52.3%（69/132例）、女性47.7%（63/132例）と同程度であった。平均年齢（平均値±標準偏差）は13.0±2.5歳、最低年齢は8歳、最高年齢は17歳であった。また、15歳未満が69.7%（92/132例）と約7割を占め、15歳以上は30.3%（40/132例）であった。強迫性障害の発症区分は、初発が91.7%（121/132例）、再発が6.1%（8/132例）であり、初発の占める割合が高かった。本剤投与直前に向精神薬が40.2%（53/132例）に使用されていた。また、薬物療法以外の前治療法の実施は17.4%（23/132例）であった。本剤投与開始前にJCY-BOCS評価を実施した62例の本剤投与開始前JCY-BOCSの合計点（平均値±標準偏差）は、23.7±8.2点であった。

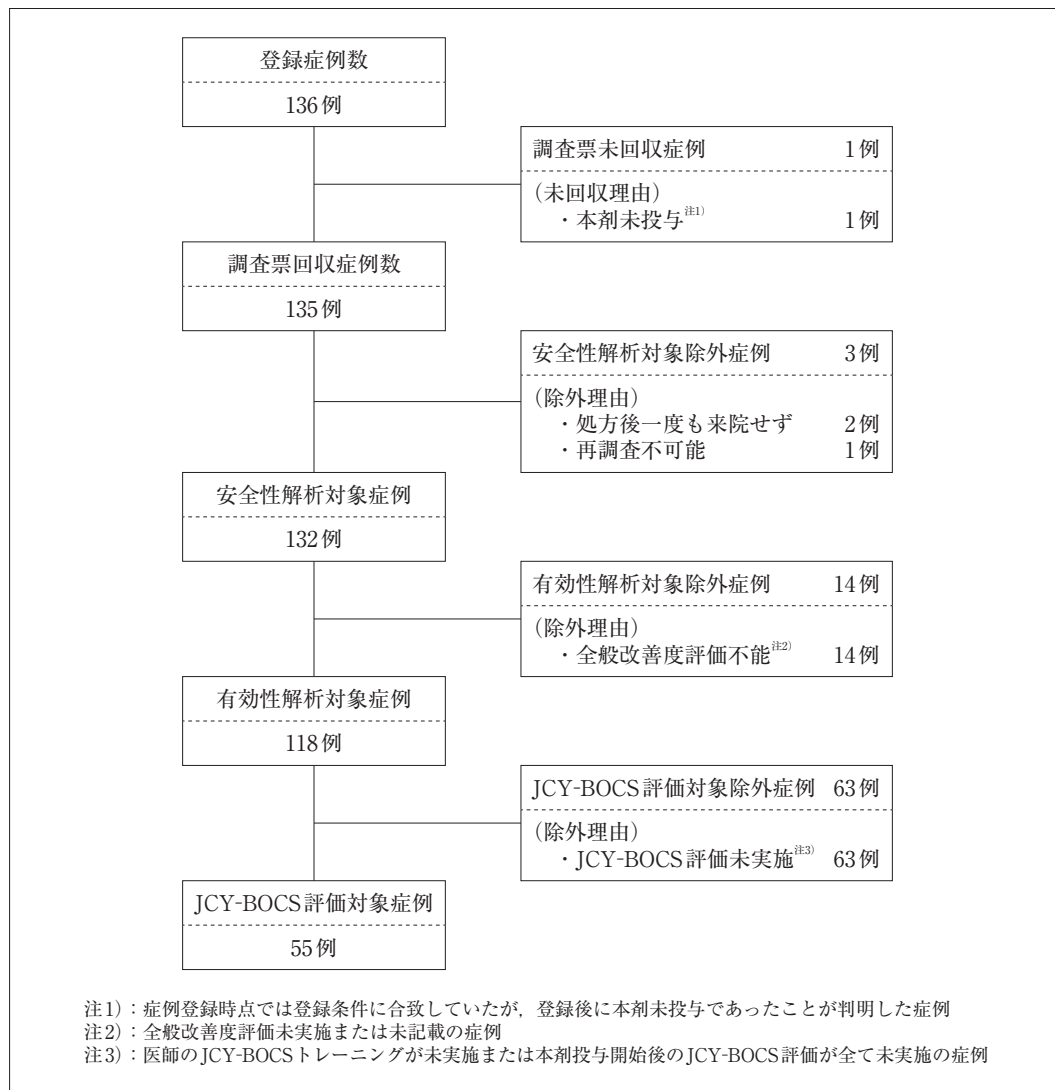


図1 症例構成

### 3. 本剤の投与状況

本剤の投与状況を表2に示す。本剤の投与状況について、初回投与量（平均値±標準偏差）は29.1±11.9mg，平均1日投与量は54.3±38.2mg，最大1日投与量は65.3±48.4mg，最終1日投与量は56.5±46.2mgであった。

投与52週および104週時点の本剤投与状況、中止理由を表3に示す。52週時点では「継続」が50.0%（66/132例）、「中止」が50.0%（66/132

例）であり、半数が継続していた。52週時点の中止理由は「途中から来院せず（転院，転居等）」が24件と最も多く，次いで「治癒または寛解」が16件であった。104週時点では「継続」が68.2%（15/22例）、「中止」が31.8%（7/22例）であった。104週時点の中止理由は「治癒または寛解」が4件と最も多く，次いで「途中から来院せず（転院，転居等）」が2件，「患者の希望」が1件であった。

表1 安全性解析対象症例の患者背景

項目		例数 (%)	項目		例数 (%)	
安全性解析対象症例		132	安全性解析対象症例		132	
使用理由	強迫性障害	132 (100)		無	131 (99.2)	
性別	男	69 (52.3)	自殺念慮	有	1 ( 0.8)	
	女	63 (47.7)		不明	0 -	
妊娠・授乳の有無	無	63 (47.7)	自殺企図	無	131 (99.2)	
	有	0 -		有	0 -	
	範囲外	69 (52.3)		不明	1 ( 0.8)	
人種	アジア人	132 (100)	既往歴	無	107 (81.1)	
	その他	0 -		有	21 (15.9)	
受診区分	入院	2 ( 1.5)		不明	4 ( 3.0)	
	外来	130 (98.5)	合併症 (肝機能障害)	無 有	131 (99.2) 1 ( 0.8)	
年齢	8歳未満	0 -	合併症 (腎機能障害)	無 有	131 (99.2) 1 ( 0.8)	
	8歳以上15歳未満	92 (69.7)		合併症 (その他)	無 有	64 (48.5) 68 (51.5)
	15歳以上	40 (30.3)	前治療薬 (向精神薬)		無 有	79 (59.8) 53 (40.2)
	平均値±標準偏差 (歳)	13.0±2.5			前治療法 (薬物療法以外)	無 有 不明
	最小値～最大値 (歳)	8～17	併用薬	無 有		50 (37.9) 82 (62.1)
罹病期間	1年未満	72 (54.5)	併用療法 (薬物療法以外)	無 有	91 (68.9) 41 (31.1)	
	1年以上6年未満	37 (28.0)		本剤投与開始前 JCY-BOCS (合計点)	症例数	62
	6年以上11年未満	3 ( 2.3)	平均値±標準偏差 (点)		23.7±8.2	
	11年以上	0 -	最小値～最大値 (点)	5～39		
	欠測値	20 (15.2)				
	症例数	112				
	平均値±標準偏差 (年)	0.8±1.5				
最小値～最大値 (年)	0.0～7.0					
発症区分	初発	121 (91.7)				
	再発	8 ( 6.1)				
	不明	3 ( 2.3)				

表2 本剤の投与状況

項目		例数 (%)	項目		例数 (%)
安全性解析対象症例		132	安全性解析対象症例		132
初回 投与量	125mg	5 ( 3.8)	最終1日 投与量 <sup>注1)</sup>	~25mg/日	61 (46.2)
	25mg	106 (80.3)		~50mg/日	37 (28.0)
	50mg	19 (14.4)		~75mg/日	9 ( 6.8)
	75mg	1 ( 0.8)		~100mg/日	11 ( 8.3)
	100mg	1 ( 0.8)		~125mg/日	0 -
	平均値±標準偏差 (mg)	29.1±11.9		~150mg/日	12 ( 9.1)
	最小値~最大値 (mg)	12.5~100		150mg/日超	2 ( 1.5)
平均1日 投与量 <sup>注1)</sup>	~25mg/日	48 (36.4)	本剤 投与期間 <sup>注2)</sup>	平均値±標準偏差 (mg/日)	56.5±46.2
	~50mg/日	38 (28.8)		最小値~最大値 (mg/日)	12.5~300
	~75mg/日	20 (15.2)		~10週	23 (17.4)
	~100mg/日	12 ( 9.1)		~28週	24 (18.2)
	~125mg/日	6 ( 4.5)		~52週	19 (14.4)
	~150mg/日	7 ( 5.3)		~76週	48 (36.4)
	150mg/日超	1 ( 0.8)		~104週	3 ( 2.3)
	平均値±標準偏差 (mg/日)	54.3±38.2		104週超	15 (11.4)
最小値~最大値 (mg/日)	16.9~285.1	平均値±標準偏差 (日)	309.1±227.5		
最大1日 投与量 <sup>注1)</sup>	~25mg/日	48 (36.4)	最小値~最大値 (日)	1~967	
	~50mg/日	35 (26.5)			
	~75mg/日	16 (12.1)			
	~100mg/日	14 (10.6)			
	~125mg/日	0 -			
	~150mg/日	17 (12.9)			
	150mg/日超	2 ( 1.5)			
	平均値±標準偏差 (mg/日)	65.3±48.4			
	最小値~最大値 (mg/日)	25~300			

注1)：本剤投与期間を基に算出した

注2)：本剤の投与を継続した症例は、「最終診察日」を投与終了日と定義し、休薬期間を除いて算出した

表3 投与52週および104週時点の本剤投与状況、中止理由

項目		52週時点	104週時点 <sup>(注1)</sup>
安全性解析対象症例		132	22
本剤投与状況	継続	66 (50.0)	15 (68.2)
	中止	66 (50.0)	7 (31.8)
中止理由 (重複あり)	有害事象発現のため	8	0
	効果不十分	7	0
	治癒または寛解	16	4
	途中から来院せず (転院, 転居等)	24	2
	患者の希望	10	1
	その他	5	0

例数 (%)

注1) : 104週時点の症例 (22例) は, 2017年7月~2018年6月までに本剤投与開始した症例

#### 4. 安全性

##### 1) 副作用の発現状況

安全性解析対象症例132例の副作用の発現状況を表4に示す。副作用の発現割合は11.4% (15/132例) であった。主な副作用の内訳は、「傾眠」が3.8% (5/132例) と最も多く、次いで「悪心」が3.0% (4/132例), 「易刺激性」が1.5% (2/132例) であった。副作用の転帰は、「激越」「傾眠」「悪心」の各1例が軽快, その他の副作用は全て回復した。

発現した副作用のうち, 使用上の注意に記載されていない未知の副作用として「企図的過量投与」が0.8% (1/132例) 認められた。「企図的過量投与」が報告された症例は, 14歳女児の外來患者であり, 自殺念慮や自殺企図歴を有しておらず, 合併症として「上気道の炎症」および「自閉症スペクトラム障害」を有し, 「企図的過量投与」以外にも「傾眠」の副作用が発現していた。本剤投与開始約9カ月後に「企図的過量投与」が発現し, 同日本剤の投与を中止し, その4日後に回復した。報告医は, 本剤以外の要因として学校等でのストレスを挙げ, 本剤との因果関係はないと報告

したが, 企業は, 本剤の関与を否定できないと判断した。

重篤な副作用として「うつ病」が0.8% (1/132例) 認められた。「うつ病」が報告された症例は, 9歳男児の外來患者であり, 合併症として「自閉症スペクトラム障害」および「社交不安障害」を有し, 「うつ病」以外にも「アクティベーション症候群」, 「嘔吐」, 「性欲過剰」, 「体重増加」の副作用が発現していた。本剤投与開始約2カ月半後に「うつ病」が発現し, 気力が落ち, 学校に行けなくなってしまったため重篤と報告されたが, 本剤の投与は継続され, 約2週間後に回復した。

なお, 年齢別での副作用の発現割合は, 「8歳以上15歳未満」が12.0% (11/92例), 「15歳以上」が10.0% (4/40例) であった (p=0.7448)。

##### 2) 「成長および体重増加」に関連する副作用の発現状況

本調査は8歳以上18歳未満の患者を対象とし, 「成長および体重増加」に関連する副作用についても確認した。「成長および体重増加」に関連する副作用として「体重増加」が0.8% (1/132例) 認められた。「体重増加」が

表4 副作用の発現状況

安全性解析対象症例数		132		
副作用発現症例数（発現割合）		15（11.4）		
副作用の種類		副作用の種類別 発現症例数（発現割合）	副作用の転帰	
SOC <sup>注1)</sup>	PT <sup>注2)</sup>		回復	軽快
精神障害	激越	1（0.8）	—	1
	うつ病	1（0.8）	1	—
	多幸気分	1（0.8）	1	—
	初期不眠症	1（0.8）	1	—
	不眠症	1（0.8）	1	—
	易刺激性	2（1.5）	2	—
	性欲過剰	1（0.8）	1	—
	アクティベーション症候群	1（0.8）	1	—
神経系障害	頭痛	1（0.8）	1	—
	傾眠	5（3.8）	4	1
胃腸障害	腹痛	1（0.8）	1	—
	悪心	4（3.0）	3	1
	嘔吐	1（0.8）	1	—
臨床検査	体重増加	1（0.8）	1	—
傷害，中毒および処置合併症	企図的過量投与	1（0.8）	1	—

注1)：MedDRA/J version23.1の器官別大分類

注2)：MedDRA/J version23.1の基本語

報告された症例は、1) 副作用の発現状況に記載した重篤な副作用「うつ病」が発現した症例と同一症例であった。本剤投与開始約1カ月後に「体重増加」が発現したが、本剤の投与は継続され、約4カ月に回復した。

## 5. 有効性

### 1) 全般改善度

有効性解析対象症例118例における全般改善度を図2に示す。改善率は、本剤投与10週後、28週後、52週後、104週後、最終評価時の順にそれぞれ、87.1%（88/101例）、96.1%（73/76例）、100%（55/55例）、100%（12/12例）、87.3%（103/118例）であった。最終評価時では、「変化なし」が11.9%（14/118例）、

「悪くなった」が0.8%（1/118例）であり、非改善は12.7%（15/118例）であった。なお、「非常に良くなった」、「良くなった」と評価された症例の割合は、本剤投与10週後、28週後、52週後、104週後、最終評価時の順にそれぞれ、31.7%（32/101例）、76.3%（58/76例）、90.9%（50/55例）、91.7%（11/12例）、72.0%（85/118例）であった。

### 2) JCY-BOCS

JCY-BOCS評価対象症例55例のJCY-BOCSスコアを表5に示す。JCY-BOCSスコア（平均値±標準偏差）は、本剤投与開始前、投与10週後、28週後、52週後、104週後、最終評価時の順にそれぞれ24.7±8.1点、18.5±7.8点、



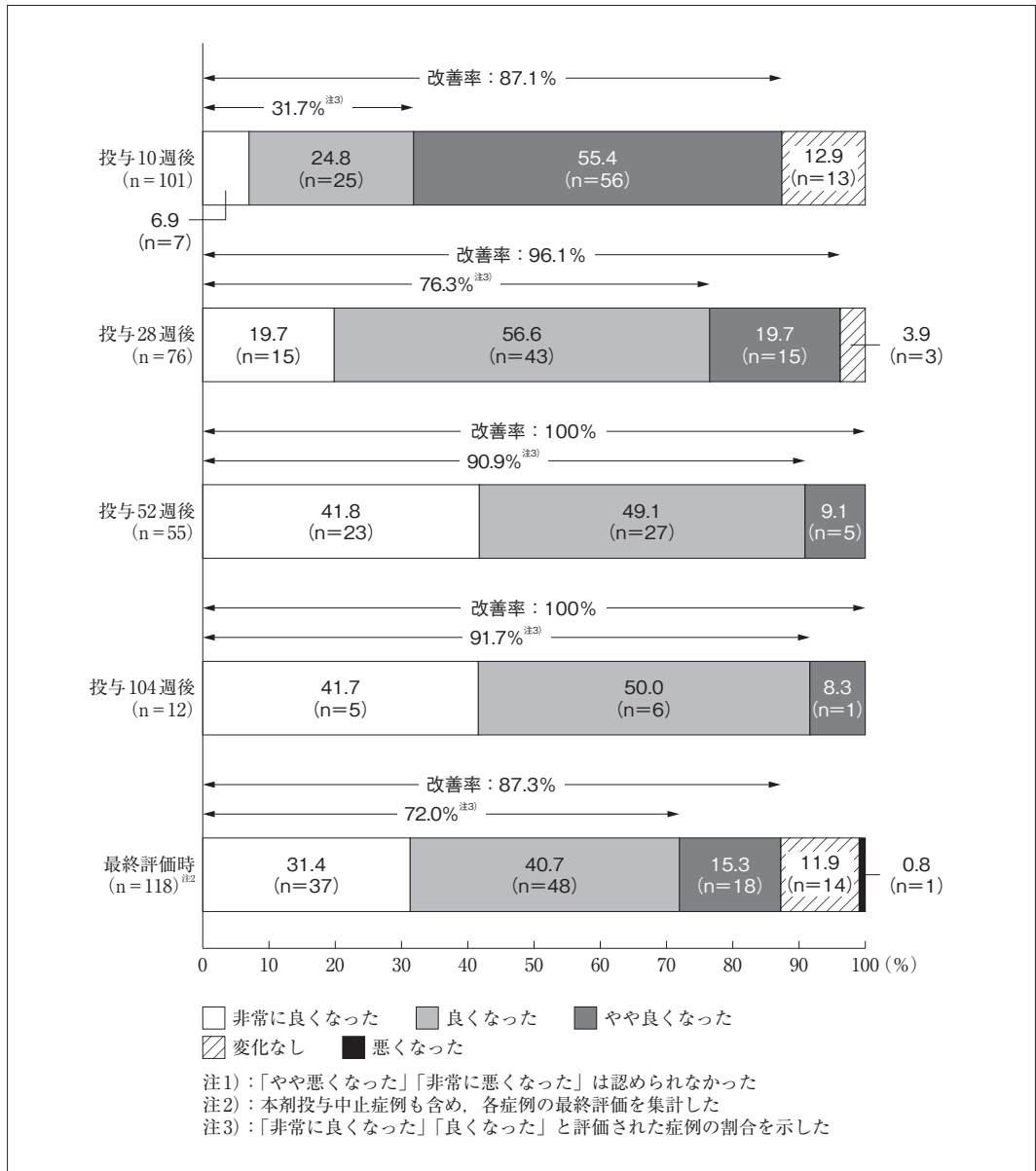


図2 全般改善度

14.7±7.2点, 10.7±7.4点, 10.2±7.9点, 10.7±8.9点であった。

また、本剤投与開始前にJCY-BOCS評価を実施した49例のJCY-BOCS変化量を図3に示す。JCY-BOCS変化量(平均値±標準偏差)は、本剤投与10週後, 28週後, 52週後, 104週後, 最終評価時の順にそれぞれ-7.5±7.4点,

-11.5±8.5点, -15.1±10.7点, -23.2±9.3点, -14.0±10.9点であった。

### III 考察

本調査は、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

表5 JCY-BOCSスコア

項目	強迫観念	強迫行為	合計
	例数 平均値±標準偏差 (点)	例数 平均値±標準偏差 (点)	例数 平均値±標準偏差 (点)
本剤投与開始前	49 12.2±4.5	49 12.5±4.1	49 24.7±8.1
投与10週後	40 9.4±4.0	40 9.1±4.2	40 18.5±7.8
投与28週後	33 7.5±4.0	34 7.0±3.8	33 14.7±7.2
投与52週後	27 5.3±3.8	27 5.4±3.8	27 10.7±7.4
投与104週後	6 5.0±4.9	6 5.2±3.3	6 10.2±7.9
最終評価時 <sup>注1)</sup>	55 5.5±4.6	55 5.2±4.4	55 10.7±8.9

注1)：本剤投与中止症例も含め、各症例の最終評価を集計した

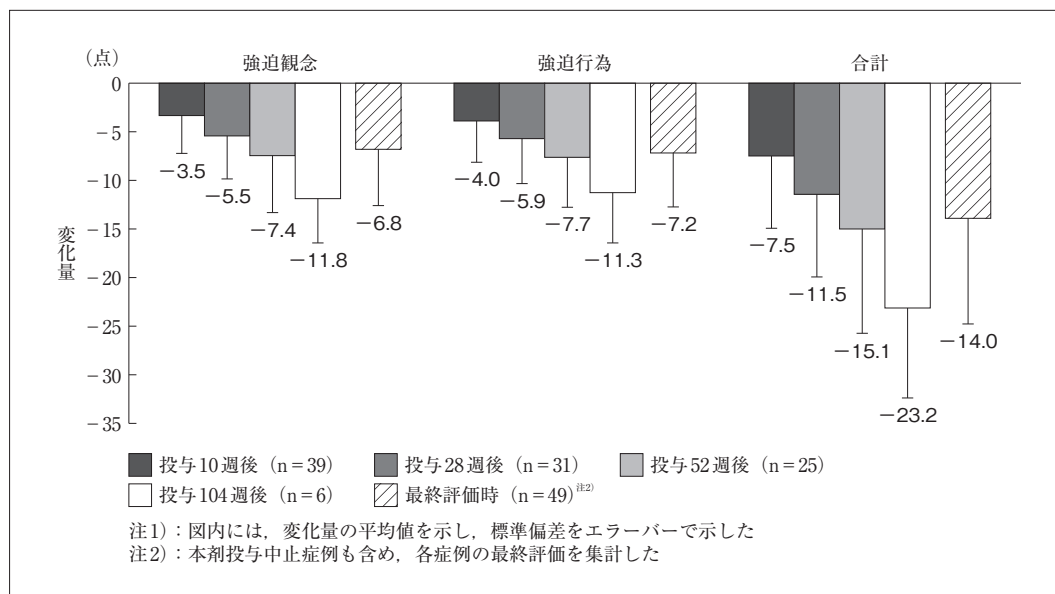


図3 JCY-BOCS変化量

および有効性を検討することを目的として実施した。登録症例136例中、本剤が投与されなかった1例を除く135例の調査票を回収し、安全性解析対象症例を132例、有効性解析対象症例を118例とした。

### 1. 患者背景および本剤の投与状況

安全性解析対象症例132例の平均年齢（平均値±標準偏差）は13.0±2.5歳であり、承認時のプラセボ比較試験の平均年齢は、フルボキサミン群13.7±2.83歳、プラセボ群13.3±2.72歳<sup>1)</sup>であった。承認時と本調査の解析対象の年齢は、同程度と考えられた。また、本剤投与開始前にJCY-BOCS評価を実施した62例の本剤投与開始前JCY-BOCSの合計点（平均値±標準偏差）は、23.7±8.2点であり、承認時のプラセボ比較試験におけるJCY-BOCSのベースラインは、フルボキサミン群26.6±5.51点、プラセボ群27.3±5.26点であった<sup>2)</sup>。承認時と本調査の解析対象の重症度は、同程度と考えられた。

本剤の用法・用量は、「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<sup>3)</sup>」である。本調査の本剤の投与状況は、初回投与量25mgが80.3%（106/132例）と最も多く、本剤投与期間中に150mg/日超で治療した患者は1.5%（2/132例）であった。本調査結果から、約8割の患者が初回投与量を遵守し、最大1日投与量150mg/日超で治療した患者は1.5%（2/132例）のみであったため、小児強迫性障害の治療において本剤が適正に使用されていると考えられた。なお、最大1日投与量150mg/日超で治療した2例は、本剤投与開始時に16歳であり、副作用は報告されなかった。

### 2. 安全性

本調査で認められた副作用の発現割合は11.4%（15/132例）であった。主な副作用の内訳は、「傾眠」が3.8%（5/132例）と最も多く、次いで「悪心」が3.0%（4/132例）、「易刺激性」が1.5%（2/132例）であった。副作用の転帰は、「激越」「傾眠」「悪心」の各1例が軽快、その他の副作用は全て回復した。使用上の注意に記載されていない未知の副作用は「企図的過量投与」が0.8%（1/132例）、重篤な副作用は「うつ病」が0.8%（1/132例）認められたが、いずれも回復した。また、本調査は8歳以上18歳未満の患者を対象とし、「成長および体重増加」に関連する副作用についても確認し、「体重増加」が0.8%（1/132例）認められたが、本剤投与継続中に回復した。

一方、承認時のプラセボ比較試験とそれに続いて実施した長期投与試験で認められた副作用の発現割合は44.1%（15/34例）であった。主な副作用の内訳は「悪心」が14.7%（5/34例）と最も多く、次いで「傾眠」が11.8%（4/34例）、「便秘」が8.8%（3/34例）、「易刺激性」「食欲減退」「下痢」が5.9%（2/34例）であった<sup>6)</sup>。承認時と比較して本調査の方が副作用の発現割合は低く、また本調査で発現割合が増加した副作用は認められなかった。以上の結果より、本調査で発現した副作用について、特に問題となる事項はないと考えられた。

### 3. 有効性

本調査では、医師が患者の症状を評価する全般改善度およびJCY-BOCSの2つの有効性評価指標を使用した。JCY-BOCSは、強迫性障害の重症度評価尺度で、トレーニングを受講した医師が評価した。

全般改善度による改善率は、最終評価時で87.3%（103/118例）であった。最終評価時に「非改善」であった12.7%（15/118例）の内訳は、「悪くなった」が1例、残りの14例は全て「変化なし」であり、本剤の有効性に問題となる事項はないと考えられた。一方、承認時の

プラセボ比較試験および長期投与試験における全般改善度の評価は、「非常に良くなった」、「良くなった」と評価された症例を「かなり良くなった」に分類し、「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」と評価された症例を「あまり良くならなかった」に分類して集計された<sup>4)</sup>。

観察期間最長14週間の承認時のプラセボ比較試験における全般改善度で「かなり良くなった」に分類された割合は、最終評価時ではフルボキサミン群が52.6%、プラセボ群が38.9%であった (M13-970試験第1部)<sup>1)</sup>。また、観察期間最長56週間の承認時の長期投与試験における全般改善度で「かなり良くなった」に分類された割合は、投与1週後では15.6%、28週後では61.5%、52週後では48.0%、最終評価時では44.1%であった (M13-970試験第2部)<sup>2)</sup>。なお、承認時の長期投与試験はプラセボ比較試験を完了した患者を対象としており、長期投与試験開始時点をベースラインと定義している<sup>4)</sup>。

本調査での「非常に良くなった」、「良くなった」と評価された症例の割合は、投与28週後では76.3% (58/76例)、52週後では90.9% (50/55例)、最終評価時では72.0% (85/118例)であり、承認時の試験と比較して本調査の方が高かった。

JCY-BOCSスコア (平均値±標準偏差) は、本剤投与開始前で $24.7 \pm 8.1$ 点であり、JCY-BOCS変化量 (平均値±標準偏差) は、最終評価時で $-14.0 \pm 10.9$ 点であった。

一方、観察期間最長14週間の承認時のプラセボ比較試験におけるJCY-BOCSのベースラインはフルボキサミン群では $26.6 \pm 5.51$ 点、プラセボ群では $27.3 \pm 5.26$ 点、JCY-BOCSベースラインからの変化量は、フルボキサミン群では $-10.5 \pm 5.25$ 点、プラセボ群では $-6.6 \pm 7.52$ 点であった (M13-970試験第1部)<sup>1)2)</sup>。

また、観察期間最長56週間の承認時の長期投与試験におけるJCY-BOCSのベースライン

(平均値±標準偏差) は $17.3 \pm 8.57$ 点、JCY-BOCSベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、最終評価時では $-4.6 \pm 7.68$ 点であった (M13-970試験第2部)<sup>1)2)4)</sup>。なお、承認時の長期投与試験はプラセボ比較試験を完了した患者を対象としており、長期投与試験開始時点をベースラインと定義している<sup>4)</sup>。

本調査と承認時の試験では調査の条件が異なるため調査結果を直接比較することはできないが、本調査の全般改善度およびJCY-BOCSの結果について、特に問題はないと考えられた。以上の結果より、本剤の有効性について特に問題となる事項はないと考えられた。

以上の考察より、使用実態下で収集した135例を検討した結果、安全性および有効性に特筆すべき問題点は認められず、本剤は使用実態下で小児強迫性障害患者に対して有用な薬剤であると考えられる。

#### IV 本報告の限界

本報告は、以下の限界を考慮する必要がある。

- ・本報告の解析対象症例に限定された結果である
- ・患者の選択バイアスの可能性を除外できない

#### <謝辞>

本調査にご参加・ご協力いただき、貴重なデータをご提供いただいた全国の医療機関の先生方に心より感謝申し上げます。また、本調査を共同実施したアヅヴィ合同会社の小川洋平氏、川縁岳志氏に感謝申し上げます。

#### 利益相反

筆者らは本剤の製造販売を日本で行うMeiji Seikaファルマ株式会社の社員である。

## 参 考 文 献

- 1) アヅヴィ合同会社. ルボックス<sup>®</sup>錠25, ルボックス<sup>®</sup>錠50, ルボックス<sup>®</sup>錠75 医薬品インタビューフォーム, 2021年5月改訂 (第35版).
- 2) Meiji Seikaファルマ株式会社. デプロメール<sup>®</sup>錠25, デプロメール<sup>®</sup>錠50, デプロメール<sup>®</sup>錠75 医薬品インタビューフォーム, 2021年3月改訂 (第29版).
- 3) 齊藤万比古, 金生由紀子編. 子どもの強迫性障害診断・治療ガイドライン. 星和書店:2012.
- 4) 社内資料:フルボキサミンの小児強迫性障害患

者を対象とした国内臨床試験のまとめ.

- 5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書:フルボキサミンマレイン酸塩 (平成29年5月23日).  
[https://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170704001/112130000\\_21100AMZ00427\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170704001/112130000_21100AMZ00427_A100_1.pdf)
- 6) 社内資料:デプロメール/ルボックス錠25mg, デプロメール/ルボックス錠50mg, デプロメール/ルボックス錠75mg 製造販売後調査等の報告書. 特定使用成績調査に関する資料.

## Evaluation of The Safety and Efficacy with Fluvoxamine Tablets (Depromel<sup>®</sup>/Luvox<sup>®</sup>) in Actual Clinical Settings in Pediatric Patients with Obsessive-compulsive Disorder — Post-marketing Surveillance Study —

Noriko Kosuge, Yuki Kitamura, Yasufumi Tominaga and Daisuke Matsui

*Safety Vigilance & Management Dept. Meiji Seika Pharma Co.,Ltd.*

Corresponding author : Noriko Kosuge  
Safety Vigilance & Management Dept. Meiji Seika Pharma Co., Ltd.  
2-4-16, Kyobashi, Chuo-ku, Tokyo 104-8002, Japan

### Abstract

A post-marketing surveillance study was conducted among pediatric patients with obsessive-compulsive disorder, to evaluate the safety and efficacy of fluvoxamine maleate tablets in actual clinical settings. Responses to our questionnaire were collected from 135 patients, and the safety and efficacy were evaluated based on the data of 132 and 118 patients, respectively.

The incidence of adverse reactions in this study was 11.4% (15/132 patients), which was lower than the incidence of adverse reactions reported at the time of approval of the drug (44.1%, 15/34 patients). The most common adverse reaction observed in this study was “somnolence” (3.8%), followed by “nausea” (3.0%) and “irritability” (1.5%). “Intentional overdose” was observed as an unknown adverse reaction not listed in precautions (0.8%), and “depression” was found as a serious adverse reaction (0.8%). However, both patients recovered with appropriate attention.

The overall improvement rate at the final assessment was 87.3% (103/118 patients). Of the “unimproved” patients (12.7%, 15/118 patients), 1 patient “worsened,” and 14

patients “unchanged,” suggesting that there were no concerns about the efficacy of this drug. The change in the score on the Japanese version of the Children’s Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (JCY-BOCS) (mean  $\pm$  standard deviation) at the final assessment was  $-14.0 \pm 10.9$ .

The above results confirm the absence of any safety or efficacy issues with this drug, suggesting that this drug is useful in the treatment of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder in actual clinical settings.

(受理日：2022年1月25日)