

うつ病・うつ状態の患者を対象とした エスシタロプラムの使用成績調査 および特定使用成績調査

持田製薬株式会社 信頼性保証本部 安全管理室

河 田 裕 治 杉 浦 仁 美
櫛 谷 千 奈 津 浅 川 佳 代 子

要 約

エスシタロプラムはデンマークのルンドベック社が開発した選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) であり、海外においては「大うつ病性障害」、「パニック障害」、「社会不安障害」、「全般性不安障害」、「強迫性障害」および「月経前不快気分障害」の適応を取得している。わが国においては2011年4月に「うつ病・うつ状態」、2015年11月に「社会不安障害」の適応を取得した (国内販売名: レキサプロ[®]錠 10 mg またはレキサプロ[®]錠 20 mg)。今回、「うつ病・うつ状態」の患者を対象に本剤の使用実態下における安全性および有効性の検討を目的とした使用成績調査、特定使用成績調査を実施した。本調査においては医薬品リスク管理計画に基づく安全性検討事項についてあわせて検討した。本調査の副作用発現割合は16.30% (630/3866例) で、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の副作用発現症例割合74.36% (409/550例) と比較し、低値であった。本調査で認められたおもな副作用 (1%以上) は、悪心187例 (4.84%)、傾眠115例 (2.97%) および倦怠感39例 (1.01%) であり、承認時までの国内臨床試験で認められた事象と大きく異

ならなかった。医薬品リスク管理計画書で設定した安全性検討事項のうち、「QT延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)」について検討した結果、副作用発現割合は0.62% (24/3866例) であり、その中で死亡に至った症例はなかった。本調査で収集された心電図データより、QT/QTc間隔測定値の絶対値の閾値、およびベースラインからの変化量の閾値を確認し、承認時までの臨床試験時の評価を超えるリスクは認められないと判断した。「自殺行動/自殺念慮」に該当する副作用は0.23% (9/3866例) で認められ、自殺既遂3例は死亡に至った症例であった。自殺既遂の3例に共通する患者背景因子は認められず、いずれも報告医師によって原疾患や併用被疑薬の交絡が疑われた症例であった。本調査において、24歳以下の患者における「自殺行動/自殺念慮」の発現割合は295例中3例 (1.02%) であり、25歳以上の患者の発現割合3571例中6例 (0.17%) と比較して高くなる傾向が認められた。この結果は、すでに記載し注意喚起している傾向と異ならなかった。

有効性については臨床全般改善度 (CGI-I) により評価した結果、52週までの最終評価の改善率が52.82% (2005/3796例) であり、投与52週時 (OC) の改善率は、71.68% (1078/1504例)

Key words: うつ病, エスシタロプラム, 使用成績調査

であった。また本調査において、国内長期投与試験の対象患者と重症度が同程度となる開始時臨床全般重症度 (CGI-S) 4 点以上の集団における CGI-S を評価したところ、投与開始時から投与 52 週時 (OC) の変化量 (-2.2 ± 1.24 , 1237 例) は、国内長期投与試験の投与開始時から投与 52 週時 (OC) の CGI-S の変化量 (-2.4 ± 1.0 , 66 例) と同程度であった。

以上、本調査において、承認時までの国内臨床試験結果と比べ安全性および有効性に関して新たに懸念となる事項は認められなかった。

はじめに

エスシタロプラム (レキサプロ[®]錠 10 mg またはレキサプロ[®]錠 20 mg, 以下「本剤」) は、デンマークのルンドベック社が開発した選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) である。ルンドベック社はエスシタロプラムの開発に先立ち、ラセミ体であるシタロプラム (国内未発売) を開発し、1989 年にデンマークで承認された。その後シタロプラムの活性本体が S-エナンチオマーであることを見だし、光学分割された S-エナンチオマーがエスシタロプラムである。エスシタロプラムはセロトニントランスポーターへの選択性が高く、セロトニン以外の神経伝達系への影響が少ないと考えられる。エスシタロプラムは 2001 年にスウェーデンにおいて「大うつ病性障害」および「パニック障害」で承認取得し、続いて「社会不安障害」、「全般性不安障害」、「強迫性障害」、「月経前不快気分障害」の適応を取得した¹⁾。2022 年 12 月現在、97 カ国で承認されている。わが国においては 2001 年より開発が開始され、用量反応非劣性試験、長期投与試験、高齢者長期投与試験により有効性、安全性が確認された^{2~4)}。これらの試験結果をふまえ、2011 年 4 月に「うつ病・うつ状態」の適応を取得し⁵⁾、2011 年 8 月に販売を開始した。

なお本剤は 2015 年 11 月に「社会不安障害」に対する効能・効果の追加にかかわる製造販売承認事項一部変更承認を取得している。

今回、「うつ病・うつ状態」の患者を対象に、2012 年 1 月～2015 年 6 月にかけて実施した使用成績調査の結果を報告する。本調査は『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安全性および有効性に影響を与えると考えられる要因を検討する』ことを目的に実施した。本剤は「社会不安障害」に対する効能・効果の追加にかかわる製造販売承認事項一部変更承認時に医薬品リスク管理計画 (RMP) を策定したことから、安全性検討事項に関する結果についても検討した。

I 対象と方法

1 調査の構成

本剤の使用成績調査として、安全性および有効性の評価を目的とした使用成績調査 A (以下「使用 A」) および、使用 A の項目に加え Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) および QOL データを取得する使用成績調査 B (以下「使用 B」) を実施した。調査担当医師が治療上、8 週間を超える投与が望ましいと判断した場合は、それぞれ長期投与による特定使用成績調査 A および B (以下「特定 A」、「特定 B」) (最長 52 週間投与) に移行した。

2 調査対象および予定症例数

「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して中央登録方式により調査を行った。調査予定症例数は、「使用 A」として 2750 例 (安全性解析対象症例)、「使用 B」として 250 例 (安全性解析対象症例)、「特定 A」として 550 例 (52 週投与時安全性解析対象症例)、「特定 B」として 50 例 (52 週投与時安全性解析対象症例) とした。

3 観察期間

「使用 A」および「使用 B」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 週間とした。なお、8 週間を超えて投与を継続する症例については、「特定 A」および「特定 B」(最

長 52 週間投与)に移行した。

4 調査項目 (安全性・有効性)

1) 患者背景

性別, 生年月日または年齢, 入院・外来の別, 妊娠の有無, 既往歴, 併存症, 身長, 体重, アレルギー歴, うつ病・うつ状態の詳細 (現在のうつ病・うつ状態の発現時期, これまでのうつ病・うつ状態の回数, 最初のうつ病・うつ状態の発現時期, 現在のうつ病・うつ状態に対する前治療薬 [本剤の投与開始日から 6 ヶ月前までに使用した抗うつ薬]), CYP2C19 遺伝子型に関する情報 (過去に検査を実施した場合や, 今回の調査において診療上検査が必要と判断された場合)^{注)}。

2) 本剤の使用状況

使用目的, 投与期間, 1 日投与量, 処方変更理由, 本剤使用中止理由。

3) 併用薬

併用薬剤名, 投与経路, 1 日投与量, 使用目的, 投与期間。

4) 併用療法 (うつ病・うつ状態に対する併用療法のみ)

併用療法名, 治療期間。

5) 安全性調査項目

(1) 有害事象

有害事象名, 発現日, 重篤性, 本剤の処置, 転帰日, 転帰, 因果関係。

(2) 離脱症状

評価項目は (1) 有害事象と同様とした。

(3) 臨床検査値 (測定した場合)

有害事象に関連する臨床検査値。

(4) 心電図 (測定した場合)

異常所見の内容, QT 間隔, RR 間隔または心拍数。

なお, 心血管系の副作用が発現した場合には, 心電図の測定を可能なかぎり実施するよう調査担当医師に依頼した。また必要に応じて, 可能な場合は, 心電図チャート (写) を入手した。

6) 有効性調査項目

(1) 臨床全般改善度 (CGI-I)

投与 4 週時, 投与 8 週時, 投与 12 週時, 投与 24 週時, 投与 52 週時または投与中止時に, 症状の改善度を 7 段階 (1: 著明改善, 2: 中等度改善, 3: 軽度改善, 4: 不変, 5: やや悪化, 6: 悪化, 7: 重篤に悪化) で評価した。改善率の算出では, 「著明改善」および「中等度改善」の症例を改善として集計した。

(2) 臨床全般重症度 (CGI-S)

投与開始時, 投与 4 週時, 投与 8 週時, 投与 12 週時, 投与 24 週時, 投与 52 週時または投与中止時に, 症状の重症度を 7 段階 (1: 症状なし・正常, 2: 正常と病的状態の境界の状態, 3: 軽度の病的状態, 4: 中等度の病的状態, 5: やや重度の病的状態, 6: 重度な病的状態, 7: 最も重度な病的状態) で評価した。

(3) HAM-D (17 項目) (使用 B・特定 B のみ)⁸⁾

投与開始時, 投与 4 週時, 投与 8 週時, 投与 12 週時, 投与 24 週時, 投与 52 週時または投与中止時に, 「HAM-D 構造化面接 SIGH-D 日本語版」を用いて評価した。

(4) QOL (使用 B・特定 B のみ)⁹⁾

投与開始時, 投与 8 週時, 投与 24 週時, 投与 52 週時または投与中止時に, 患者に SF-8TMスタンダード版 (1 ヶ月) (The Mos 8-Item Short-Form Health Survey) への記入を依頼し, 下位尺度の推移を評価した。

7) 安全性検討事項

(1) 重要な特定されたリスク

「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)」について検討した。

(2) 重要な潜在的リスク

「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)」につ

^{注)}アリの組合せが, *1/*1 を EM (extensive metabolizer), *1/*2, *1/*3 を IM (Intermediate Metabolizer), *2/*2, *2/*3, *3/*3 を PM (poor metabolizer) とした^{6,7)}。

いて検討した。

5 安全性および有効性の評価

安全性については、安全性解析対象症例における副作用(因果関係が否定されない有害事象)の発現状況を主たる解析項目とした。副作用の種類はICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J (ver. 24.0) を用いて集計した。

有効性については、有効性解析対象症例について、CGI-I の改善率、CGI-S の変化量、HAM-D 合計点の変化量(使用 B, 特定 B のみ)、QOL (SF-8 下位尺度の国民標準値に基づく得点) の変化量(使用 B, 特定 B のみ) の評価を行った。

変化量を算出した項目については前後の値があるものを評価可能症例とした。最終評価時のデータを評価に用いる場合、投与終了日以前で最も遅い測定日、または投与中止時のデータを採用した。

解析方法については設定した項目の特性に応じ、Fisher の正確検定、 χ^2 検定、Cochran-Mantel-Haenszel 検定(対立仮説：相関統計量)を用いた。有意水準はすべて5%とした。

6 省令の遵守

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)」に則り実施した。

II 結 果

1 症例構成

本調査では607施設と調査委受託契約を締結し、調査を実施した。登録例数は4217例(使用 A・特定 A: 3810例, 使用 B・特定 B: 407例)であった。

本調査の症例構成を図1に示す。535施設から4180例(使用 A: 3774例 [うち特定 A への移行: 2450例], 使用 B: 406例 [うち特定 B への移行: 265例])の調査票が回収された。

安全性解析対象症例は、初回処方以降来院がなかった303例、登録違反9例および服薬なし2例を除いた3866例(使用 A: 3498例 [うち特定 A への移行: 2447例], 使用 B: 368例 [うち特定 B への移行: 264例])とした。

有効性解析対象症例は、適用外使用症例3例、双極性障害症例36例および有効性評価(CGI-I, HAM-D, QOL)未評価症例9例(重複あり)の計47例を除いた3819例(使用 A: 3454例 [うち特定 A への移行: 2422例], 使用 B: 365例 [うち特定 B への移行: 261例])とした。

2 本剤の投与状況

安全性解析対象症例3866例について、投与期間別の本剤投与継続状況および本剤投与中止・終了理由を表1に示す。

総調査期間(52週)での本剤投与継続割合は36.68%(1418/3866例)であった。本剤投与終了・中止理由として最も多かったのが、「来院せず(25.33%)」、次いで「症状改善(21.16%)」、「効果不十分(19.40%)」、「有害事象(14.75%)」、「患者の希望(10.50%)」であった。また、投与期間別の本剤投与終了・中止理由では、投与1週以内では「有害事象(69.44%)」が多く、16週超では「症状改善」が多かった。

3 安全性

1) 副作用発現状況

使用 A, B, 特定 A, B の4調査併合のおもな副作用の発現状況を表2に示す。安全性解析対象症例3866例中630例(16.30%)832件の副作用が認められた。主な副作用(1%以上)は、悪心187例(4.84%)、傾眠115例(2.97%)および倦怠感39例(1.01%)であった。

使用 A, B, 特定 A, B の4調査併合の重篤な副作用の発現状況を表3に示す。重篤な副作用は、安全性解析対象症例3866例中19例(0.49%)に20件認められた。その内訳は、自殺既遂、躁病、自殺企図各3例、うつ病(の悪化)2例、低カリウム血症、意識変容状態、セロトニン症候群、徐脈、良性前立腺肥大症、無力症、心電図QT延長、転倒および各種物質毒性各1例であった。これらの事象の転帰は、死亡3例(自殺既遂)および不明2例(うつ病、徐脈)を除き、いずれも軽快または回復であった。

2) 「使用上の注意」から予測できない副作用の発現状況

「使用上の注意」から予測できない副作用は、

使用・特定(長期)登録症例数	4217 例		
①使用A	3810 例		
②使用B	407 例		
③特定A*	2455 例		
④特定B*	265 例		

* 特定(長期)移行症例数
(特定使用成績調査の調査票が発行された症例)

調査票未回収症例数	37 例		
	①	36 例	
	②	1 例	
	③	5 例	
	④	0 例	

調査票回収症例数	4180 例		
①	3774 例		
②	406 例		
③	2450 例		
④	265 例		

安全性解析除外症例数	314 例		
登録違反	9 例		
	①	7 例	
	②	2 例	
	③	3 例	
	④	1 例	
初回処方以降来院せず	303 例		
	①	267 例	
	②	36 例	
	③	0 例	
	④	0 例	
前治療薬にエスシタロプラムあり	0 例		
	①	0 例	
	②	0 例	
	③	0 例	
	④	0 例	
その他	2 例		
	①	2 例	
	②	0 例	
	③	0 例	
	④	0 例	

安全性解析対象症例	3866 例		
①	3498 例		
②	368 例		
③	2447 例		
④	264 例		

有効性解析除外症例数	47 例		
適応外使用症例	3 例		
	①	3 例	
	②	0 例	
	③	1 例	
	④	0 例	
双極性障害	36 例		
	①	33 例	
	②	3 例	
	③	23 例	
	④	3 例	
有効性評価(CGI-I, HAM-D17, QOL)未評価症例	9 例		
	①	9 例	
	②	0 例	
	③	1 例	
	④	0 例	
その他	0 例		
	①	0 例	
	②	0 例	
	③	0 例	
	④	0 例	

有効性解析対象症例	3819 例		
①	3454 例		
②	365 例		
③	2422 例		
④	261 例		

同一症例が複数の除外理由に該当した場合、該当理由すべてに加算した。

図1 症例構成図

表 1 本剤投与継続状況および本剤投与中止・終了理由 (1)

投与期間	継続 症例数	投与 終了・中止 症例数	継続 割合 (%)	投与 終了・中止 理由	投与 終了・中止 理由別 症例数	投与 終了・中止 理由別構成 比 (%)
総期間 (52 週)	1418	2448	36.68	症状改善 有害事象 効果不十分 患者の希望 来院せず その他	518 361 475 257 620 217	21.16 14.75 19.40 10.50 25.33 8.86
1 週以内	3722	144	96.28	症状改善 有害事象 効果不十分 患者の希望 来院せず その他	2 100 5 19 14 4	1.39 69.44 3.47 13.19 9.72 2.78
1 週超 2 週以内	3533	189	91.39	症状改善 有害事象 効果不十分 患者の希望 来院せず その他	6 62 22 32 62 5	3.17 32.80 11.64 16.93 32.80 2.65
2 週超 4 週以内	3230	303	83.55	症状改善 有害事象 効果不十分 患者の希望 来院せず その他	28 69 58 50 80 18	9.24 22.77 19.14 16.50 26.40 5.94
4 週超 8 週以内	2835	395	73.33	症状改善 有害事象 効果不十分 患者の希望 来院せず その他	55 57 101 37 119 26	13.92 14.43 25.57 9.37 30.13 6.58
8 週超 12 週以内	2436	399	63.01	症状改善 有害事象 効果不十分 患者の希望 来院せず その他*	78 17 92 37 90 85	19.55 4.26 23.06 9.27 22.56 21.30

*特定使用成績調査の分冊が回収不能となっており投与終了・中止時期が不明の症例を含む。

表 1 本剤投与継続状況および本剤投与中止・終了理由 (2)

投与期間	継続症例数	投与終了・中止症例数	継続割合 (%)	投与終了・中止理由	投与終了・中止理由別症例数	投与終了・中止理由別構成比 (%)
12 週超 16 週以内	2245	191	58.07	症状改善	43	22.51
				有害事象	14	7.33
				効果不十分	53	27.75
				患者の希望	13	6.81
				来院せず	49	25.65
				その他	19	9.95
16 週超 24 週以内	1954	291	50.54	症状改善	98	33.68
				有害事象	19	6.53
				効果不十分	57	19.59
				患者の希望	21	7.22
				来院せず	72	24.74
				その他	24	8.25
24 週超 52 週以内	1422	532	36.78	症状改善	205	38.53
				有害事象	22	4.14
				効果不十分	87	16.35
				患者の希望	48	9.02
				来院せず	134	25.19
				その他	36	6.77
52 週超	1418	4	36.68	症状改善	3	75.00
				有害事象	1	25.00
				効果不十分	0	0.00
				患者の希望	0	0.00
				来院せず	0	0.00
				その他	0	0.00

安全性解析対象症例 3866 例中 51 例 (1.32%) に 59 件認められ、おもな副作用 (複数例発現事象) は、怒り 6 例 (0.16%)、薬剤離脱症候群 (医師記載名: 内耳神経異常, めまい・頭痛・しびれ・電気が走るような悪寒, 後頸部の違和感・聴覚過敏), 高カリウム血症および白血球数減少 各 3 例 (0.08%), 下肢静止不能症候群, 故意の自傷行為, 低血圧および良性前立腺肥大症 各 2 例 (0.05%) であった。51 例のうち重篤な副作用は、低カリウム血症, 意識変容状態, 転倒および良性前立腺肥大症 各 1 例であった。

「使用上の注意」から予測できない副作用の転帰は、白血球数減少 2 例, 腎障害, 糖尿病, 血中クレアチニン増加, 下肢静止不能症候群 各 1

例の不明, および血中コリンエステラーゼ減少, 譫妄各 1 例の未回復を除いて, いずれも軽快または回復であった。

3) 安全性に影響を及ぼす患者背景因子

患者背景因子別の副作用発現状況を表 4 に示す。患者背景因子の各項目について, それぞれカテゴリ間で副作用発現割合を比較した。有意差が認められた患者背景因子は, 性別, 併存症の有無, アレルギー歴の有無, 罹病期間, 双極性障害の有無, 開始時 CGI-S, 開始時 HAM-D (調査 B のみ) であった。

これらの患者背景因子において, 発現した副作用の種類はカテゴリ間で大きく異ならず, 重篤な副作用の発現状況や転帰についても特記す

表 2 4 調査併合のおもな副作用・感染症の発現状況

	承認時までの状況 ^a			本調査の状況		
調査症例数	550			3866		
発現症例数	409			630		
発現割合	74.36%			16.30%		
	副作用の種類	副作用の種類別発現症例数	発現割合 (%)	副作用の種類	副作用の種類別発現症例数	発現割合 (%)
	悪心	131	(23.82)	悪心	187	(4.84)
	傾眠	129	(23.45)	傾眠	115	(2.97)
	頭痛	55	(10.00)	倦怠感	39	(1.01)
	口渇	53	(9.64)	浮動性めまい	31	(0.80)
	浮動性めまい	48	(8.73)	頭痛	29	(0.75)
	倦怠感	39	(7.09)	食欲減退 [*]	27	(0.70)
	下痢	34	(6.18)	下痢	27	(0.70)
	腹部不快感	32	(5.82)	不眠症 [*]	25	(0.65)
	便秘	25	(4.55)	躁病 [*]	21	(0.54)
	あくび	20	(3.64)	腹部不快感	20	(0.52)

MedDRA/J version (24.0)

^{*}承認時までの発現状況：食欲減退 17 例 (3.09%)，不眠症 8 例 (1.45%)，躁病 1 例 (0.18%)。

^a大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験(試験番号 MLD55-11MDD21, MLD5511M31, MLD55-11MDD51, MLD55-11MDD52)

べき事項はなかった。

4) 安全性検討事項

本剤は「社会不安障害」に対する効能・効果の追加にかかわる製造販売承認事項一部変更承認時に RMP を策定し、海外および国内臨床試験の発現状況をふまえ重要な特定されたりリスクを、抗うつ剤共通の懸念事項である、発現機序は不明であるが発現するおそれがある等の理由により重要な潜在的リスクとして設定した。そこで、本調査における安全性検討事項に関する副作用の発現状況等を検討した。

安全性検討事項について、使用 A, B, 特定 A, B の 4 調査併合の副作用の定義および発現状況を表 5 に示す。

本調査において、「痙攣」および「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）」に該当する副作用は認められなかった。

「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)」, 「セロトニン症候群」, 「離脱症状/反跳現象」,

「糖尿病」に関して、死亡に至った症例はなかった。

本調査において 20 例以上の副作用が認められた「QT 延長, 心室頻拍 (torsades de pointes を含む)」、「敵意/攻撃性」、および死亡に至った症例が認められた「自殺行動/自殺念慮」についてその詳細を述べる。

なお本剤は海外の Thorough QT 試験において QTc 間隔延長が認められ、製造販売後調査においても検討が必要とされたことから、あわせて「QT 延長, 心室頻拍 (torsades de pointes を含む)」の項において心電図測定データの詳細を述べる。

(1) QT 延長, 心室頻拍 (torsades de pointes を含む)

a 副作用

「QT 延長, 心室頻拍 (torsades de pointes を含む)」の副作用は、安全性解析対象症例 3866 例中 24 例 (0.62%) に認められ、その内訳は動

表 3 4 調査併合の重篤な副作用・感染症の発現状況 (1)

時期	承認時までの状況 ^a	本調査の状況
調査施設数	112	536
調査症例数	550	3866
男性	252	1758
女性	298	2108
発現症例数	11	19
発現件数	16	20
発現割合	2.00%	0.49%
副作用の種類	副作用の種類別発現割合 (%)	
代謝および栄養障害	1 (0.18)	1 (0.03)
低カリウム血症*	—	1 (0.03)
食欲減退	1 (0.18)	—
精神障害	5 (0.91)	11 (0.28)
自殺既遂	—	3 (0.08)
錯乱状態	1 (0.18)	—
うつ病	1 (0.18)	2 (0.05)
故意の自傷行為*	1 (0.18)	—
躁病	—	3 (0.08)
精神運動制止遅滞*	1 (0.18)	—
自殺念慮	1 (0.18)	—
自殺企図	1 (0.18)	3 (0.08)
神経系障害	—	2 (0.05)
意識変容状態*	—	1 (0.03)
セロトニン症候群	—	1 (0.03)
心臓障害	—	1 (0.03)
徐脈	—	1 (0.03)
胃腸障害	1 (0.18)	—
出血性胃潰瘍*	1 (0.18)	—
生殖系および乳房障害	—	1 (0.03)
良性前立腺肥大症**	—	1 (0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.55)	1 (0.03)
無力症	—	1 (0.03)
死亡*	1 (0.18)	—
薬剤離脱症候群	1 (0.18)	—
突然死*	1 (0.18)	—

MedDRA/J version (24.0)

*使用上の注意から予測できない重篤な副作用

**性別特有事象

^a大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験 (試験番号 MLD55-11MDD21, MLD5511M31, MLD55-11MDD51, MLD55-11MDD52)

表 3 4 調査併合の重篤な副作用・感染症の発現状況 (2)

時期	承認時までの状況 ^a	本調査の状況
調査施設数	112	536
調査症例数	550	3866
男性	252	1758
女性	298	2108
発現症例数	11	19
発現件数	16	20
発現割合	2.00%	0.49%
副作用の種類	副作用の種類別発現割合 (%)	
臨床検査	3 (0.55)	1 (0.03)
血中カリウム減少*	2 (0.36)	—
血中ナトリウム減少	1 (0.18)	—
心電図 QT 延長	—	1 (0.03)
体重減少	1 (0.18)	—
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.18)	2 (0.05)
転倒*	—	1 (0.03)
企図的過量投与	1 (0.18)	—
各種物質毒性	—	1 (0.03)

MedDRA/J version (24.0)

*使用上の注意から予測できない重篤な副作用

^a大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験 (試験番号 MLD55-11MDD21, MLD5511M31, MLD55-11MDD51, MLD55-11MDD52)

悸 13例 (0.34%), 心電図 QT 延長 5例 (0.13%), 徐脈および頻脈 各 2例 (0.05%), 第一度房室ブロックおよび上室性期外収縮 各 1例 (0.03%) であった。副作用 24例のうち、重篤な副作用は徐脈および心電図 QT 延長 各 1例 (0.03%) であった。

b 心電図による各種パラメータの要約統計量

本調査では心電図結果 (異常所見の有無, 異常所見の内容, QT 間隔, RR 間隔または心拍数) を調査票にて収集するとともに, 提供可能な医療機関からは心電図チャート (写) を収集した。収集した心電図チャート (写) は, 中央測定機関にて各種パラメータ測定 (RR 間隔, PQ 間隔, QRS 間隔, QT 間隔, QTcF 間隔, QTcB 間隔, 心拍数) を実施した。

中央測定データにおける QTc 間隔の要約統計量を表 6 に示した。安全性解析対象症例 3866 例中, 中央測定のための心電図チャートが回収され, 測定できた症例は 180 例であった。180 例中, 最終評価時のデータをもつ症例は 171 例であった。そのうち, 投与前の心電図が測定されていた症例は 171 例中 22 例であった。

投与開始時から最終評価時までの QTcF 間隔および QTcB 間隔の変化量 (平均値 ± 標準偏差) は, それぞれ 8.0 ± 18.0 msec, 7.7 ± 19.4 msec であった。

c 心電図のアウトライヤーの検討

ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」¹⁰⁾において, QT/QTc 間隔の絶対値の閾値として 450 msec, 480

表 4 患者背景因子別の副作用発現状況 (1)

要因項目	層別	調査症例数	構成比 (%)	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現割合 (%)	有意差検定 ^a p 値
安全性解析対象		3866	100.00	630	832	16.30	
性別	男	1758	45.47	254	331	14.45	Fisher 0.0045**
	女	2108	54.53	376	501	17.84	
妊娠 ^b	なし	2029	96.25	367	487	18.09	Fisher 0.5113
	あり	16	0.76	4	7	25.00	
	不明	63	2.99	5	7	7.94	
年齢	15 歳未満	3	0.08	1	1	33.33	χ^2 CMH 0.2202 0.1073
	15 歳以上 65 歳未満	3288	85.05	548	724	16.67	
	65 歳以上	575	14.87	81	107	14.09	
診療区分	入院	279	7.22	32	43	11.47	
	外来	3587	92.78	598	789	16.67	
既往歴	なし	3204	82.88	515	678	16.07	Fisher 0.4185
	あり	662	17.12	115	154	17.37	
併存症	なし	2499	64.64	353	442	14.13	Fisher <0.0001**
	あり	1367	35.36	277	390	20.26	
肝機能障害	なし	3818	98.76	620	819	16.24	Fisher 0.4292
	あり	48	1.24	10	13	20.83	
腎機能障害	なし	3832	99.12	625	824	16.31	Fisher 1.0000
	あり	34	0.88	5	8	14.71	
精神障害	なし	3279	84.82	529	687	16.13	Fisher 0.5051
	あり	587	15.18	101	145	17.21	
アレルギー歴	なし	3209	83.01	501	667	15.61	Fisher <0.0001**
	あり	249	6.44	65	88	26.10	
	不明	408	10.55	64	77	15.69	
病相回数	初回	2358	60.99	396	512	16.79	χ^2 CMH 0.9720 0.8350
	2 回	548	14.17	92	125	16.79	
	3 回以上	483	12.49	79	110	16.36	
	不明	477	12.34	63	85	13.21	
初発・再発	初発	2358	60.99	396	512	16.79	Fisher 0.5750
	再発	1278	33.06	205	279	16.04	
	不明	230	5.95	29	41	12.61	
初発年齢	20 歳未満	146	3.78	27	35	18.49	χ^2 CMH 0.9632 0.4189
	20 歳以上 30 歳未満	723	18.70	127	161	17.57	
	30 歳以上 40 歳未満	846	21.88	150	196	17.73	
	40 歳以上 50 歳未満	686	17.74	113	156	16.47	
	50 歳以上 65 歳未満	526	13.61	90	121	17.11	
	65 歳以上	337	8.72	54	74	16.02	
	不明	602	15.57	69	89	11.46	

^a有意差検定 Fisher : Fisher の正確検定, χ^2 : χ^2 検定, CMH : Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (相関統計量) * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

^b性別 (女性) を対象とした

表 4 患者背景因子別の副作用発現状況 (2)

要因項目	層別	調査症例数	構成比 (%)	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現割合 (%)	有意差検定 ^a <i>p</i> 値	
安全性解析対象		3866	100.00	630	832	16.30		
罹病期間	6 ヶ月未満	2562	66.27	391	490	15.26	χ^2 0.0515	CMH 0.0479*
	6 ヶ月以上 1 年未満	417	10.79	75	102	17.99		
	1 年以上 3 年未満	502	12.98	100	148	19.92		
	3 年以上	385	9.96	64	92	16.62		
	不明	0	0.00	—	—	—		
前治療薬の有無	なし	2635	68.16	423	537	16.05	Fisher 0.5439	
	あり	1231	31.84	207	295	16.82		
CYP2C19 遺伝子型	不明	3866	100.00	630	832	16.30	χ^2 —	
	EM	0	0.00	—	—	—		
	IM	0	0.00	—	—	—		
	PM	0	0.00	—	—	—		
	その他	0	0.00	—	—	—		
対象疾患	うつ病・うつ状態	3794	98.14	607	803	16.00		
	その他	39	1.01	13	19	33.33		
	うつ病・うつ状態・その他	33	0.85	10	10	30.30		
双極性障害	なし	3830	99.07	617	813	16.11	Fisher 0.0046**	
	あり	36	0.93	13	19	36.11		
開始時 CGI-S	症状なし・正常	0	0.00	—	—	—	χ^2 <0.0001**	CMH <0.0001**
	正常と病的状態の境界の状態	27	0.70	3	3	11.11		
	軽度の病的状態	747	19.32	152	205	20.35		
	中等度の病的状態	2078	53.75	352	463	16.94		
	やや重度の病的状態	761	19.68	101	130	13.27		
	重度な病的状態	208	5.38	16	22	7.69		
	最も重度な病的状態	22	0.57	3	6	13.64		
	未実施	23	0.59	3	3	13.04		
開始時 HAM-D (調査 B のみ)	正常 (7 点以下)	4	1.09	4	8	100.00	χ^2 0.0008**	CMH 0.1167
	軽症 (8~13 点)	35	9.51	10	16	28.57		
	中等度 (14~18 点)	95	25.82	15	28	15.79		
	重症 (19~22 点)	106	28.80	27	47	25.47		
	最重症 (23 点以上)	120	32.61	22	31	18.33		
	未実施	8	2.17	1	2	12.50		
併用薬の有無 (有害事象処置薬を除く)	なし	931	24.08	134	180	14.39	Fisher 0.0747	
	あり	2935	75.92	496	652	16.90		
併用向精神薬の有無 (有害事象処置薬を除く)	なし	1058	27.37	166	224	15.69	Fisher 0.5579	
	あり	2808	72.63	464	608	16.52		
併用療法の有無	なし	3093	80.01	506	650	16.36	Fisher 0.8703	
	あり	773	19.99	124	182	16.04		

^a有意差検定 Fisher: Fisher の正確検定, χ^2 : χ^2 検定, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (相関統計量) * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

表5 安全性検討事項における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	3866	
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）
重要な特定されたりリスク	—	—
痙攣	0 (0.00)	0 (0.00)
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）	0 (0.00)	2 (0.05)
セロトニン症候群	1 (0.03)	2 (0.05)
QT延長, 心室頻拍 (torsades de pointes を含む)	2 (0.05)	22 (0.57)
重要な潜在的リスク	—	—
自殺行動/自殺念慮	6 (0.16)	3 (0.08)
敵意/攻撃性	3 (0.08)	79 (2.04)
離脱症状/反跳現象	0 (0.00)	11 (0.28)
糖尿病	0 (0.00)	2 (0.05)
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)	0 (0.00)	0 (0.00)

MedDRA/J version (24.0)

痙攣：MedDRA SMQで「痙攣（狭域）」に該当する事象。

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」に該当するすべての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」が含まれているすべてのPT。

セロトニン症候群：MedDRA PTで「セロトニン症候群」に該当する事象。

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）」および「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」, 「全身性強直性間代性発作」, 「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」および「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」および「難治性の部分てんかん」に該当する事象。

自殺行動/自殺念慮：MedDRA SMQで「自殺/自傷」に該当する事象。

敵意/攻撃性：MedDRA SMQで「敵意/攻撃性」および「アカシジア」に該当する事象ならびに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」および「躁病」）。

離脱症状/反跳現象：医師が離脱症状と判断した事象。

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

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が「新生児遷延性肺高血圧症」, 「胎児循環遺残」に該当する事象。

msec および 500 msec, ベースラインからの変化量の閾値として 30 msec および 60 msec があげられており, QT/QTc 間隔の絶対値の閾値として 500 msec, ベースラインからの変化量の閾値として 60 msec は特に懸念すべき基準値であ

ると記載されている。上記に基づき, アウトライヤーに関して検討した。

中央測定データにおける全体の QTcF 間隔および QTcB 間隔のアウトライヤーの集計結果を表 7 に示す。

表 6 中央測定データにおける QTc 間隔の要約統計量

	観察時期	RR [msec]						QT [msec]					
		症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
全体	投与開始時	22	895.3	141.2	637	885.0	1195	22	372.3	26.8	330	376.0	434
	最終評価時	22	897.5	142.8	648	929.0	1172	22	381.0	36.9	319	382.8	431
	投与開始時からの 変化量	22	2.2	142.0	-383	30.5	235	22	8.7	26.3	-37	6.7	49

	観察時期	QTcF [msec]						QTcB [msec]					
		症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
全体	投与開始時	22	387.5	24.3	342	387.9	441	22	395.9	28.5	331	395.6	451
	最終評価時	22	395.5	25.2	346	401.6	434	22	403.6	23.9	358	403.6	440
	投与開始時からの 変化量	22	8.0	18.0	-20	11.4	44	22	7.7	19.4	-22	9.7	41

	観察時期	HR [bpm]					
		症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
全体	投与開始時	22	68.5	10.8	50	67.5	94
	最終評価時	22	68.6	11.7	51	65.0	93
	投与開始時からの 変化量	22	0.1	9.7	-13	-2.0	26

表 7 QTc 間隔異常の集計

	項目	観察時期	症例数	測定値					症例数	変化量			
				≦450	450<					≦30	30<		
						450< ≦480	480< ≦500	500<				30< ≦60	60<
全体	QTcF 間隔 (msec)	投与開始時	26	26	0	0	0	0					
		投与 8 週時	124	122	2	2	0	0	17	17	0	0	0
		投与 24 週時	51	49	2	2	0	0	8	7	1	1	0
		投与 52 週時	20	18	2	2	0	0	3	2	1	1	0
		最終評価時	171	166	5	5	0	0	22	20	2	2	0
	QTcB 間隔 (msec)	投与開始時	26	25	1	1	0	0					
		投与 8 週時	124	117	7	7	0	0	17	15	2	2	0
		投与 24 週時	51	51	0	0	0	0	8	7	1	1	0
		投与 52 週時	20	17	3	3	0	0	3	2	1	1	0
		最終評価時	171	161	10	10	0	0	22	19	3	3	0

QTcF 間隔において、投与開始後の測定値が 500 msec を超えた症例、変化量が 60 msec 超延長した症例は認められなかった。投与開始後の

測定値が 450 msec を超えた症例は 5 例認められたが、470 msec 以内の延長であり、かつ報告医師は QT 延長の副作用とは判断しなかった。変

表 8 年齢別自殺関連の副作用発現状況

要因項目	層別	調査 症例数	構成比 (%)	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 割合 (%)	有意差検定 ^a
安全性解析対象		3866	100.00	9	9	0.23	
年齢	24 歳以下	295	7.63	3	3	1.02	$p=0.0261^*$
	25 歳以上	3571	92.37	6	6	0.17	

^a有意差検定：Fisher の正確検定 *： $p<0.05$

化量が 30 msec 超延長した症例が 2 例 (38.8～43.5 msec) 認められたが、投与開始後の QTcF 間隔の測定値は、いずれも 450 msec 以内の延長であった。

QTcB 間隔において、投与開始後の測定値が 500 msec を超えた症例、変化量が 60 msec 超延長した症例は認められなかった。測定値 450 msec を超えた症例が 10 例認められたが、いずれも 480 msec 以内の延長であり、かつ報告医師は QT 延長の副作用とは判断しなかった。これら 10 例中 9 例が女性であった。変化量が 30 msec 超延長した症例が 3 例 (36.3～40.5 msec) 認められたが、投与後の QTcB 間隔の値は、いずれも 450 msec 以内の延長であった。

なお、承認時までの国内臨床試験では、長期投与試験にて QTcF 間隔測定値 500 msec、およびベースラインからの変化量の閾値 60 msec を超えた症例が 1 例のみ認められた。

(2) 自殺行動/自殺念慮

「自殺行動/自殺念慮」の副作用は、安全性解析対象症例 3866 例中 9 例 (0.23%) で認められ、その内訳は、自殺既遂および自殺企図 各 3 例 (0.08%)、故意の自傷行為 2 例 (0.05%)、希死念慮を有するうつ病 1 例 (0.03%) であった。このうち、自殺既遂および自殺企図の各 3 例は重篤な副作用であり、転帰が死亡に至った副作用は自殺既遂の 3 例であった。また、自殺企図 3 例はいずれも本剤投与が中止され、転帰はすべて回復であった。自殺既遂に至った症例は、いずれも報告医師により原疾患や併用被疑薬の交絡が疑われた症例であった。

添付文書で注意喚起を行っているとおおり、抗

うつ剤投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため^{11,12)}、本調査における 24 歳以下および 25 歳以上での自殺関連の副作用発現状況を確認した。24 歳以下で 295 例中 3 例 (1.02%)、25 歳以上で 3571 例中 6 例 (0.17%) に自殺に関連する事象が認められ、24 歳以下での副作用発現割合が有意に高かった (Fisher の正確検定： $p=0.0261$) (表 8)。なお 24 歳以下の患者における自殺既遂は認められなかった。

(3) 敵意/攻撃性

「敵意/攻撃性」の副作用は、安全性解析対象症例 3866 例中 82 例 (2.12%) に認められ、その内訳(上位 3 事象)は、不眠症 25 例 (0.65%)、躁病 21 例 (0.54%) および易刺激性 13 例 (0.34%) であり、このうち、躁病の 3 例 (0.08%) は重篤であった。転帰は、不眠症および躁病 各 1 例の未回復と、アカシジア、不眠症、躁病 各 1 例の不明を除き、いずれの事象も軽快または回復であった。本剤の海外の添付文書において、若年者に対する注意喚起が記載されていることから、「敵意/攻撃性」についても、「自殺行動/自殺念慮」の年齢別検討と同様に 24 歳以下と 25 歳以上での発現割合について検討した。年齢別では、24 歳以下で 6 例 (2.03%)、25 歳以上で 76 例 (2.13%) に「敵意/攻撃性」に該当する副作用が認められたが、有意差はなかった (Fisher の正確検定： $p=1.0000$)。

4 有効性

1) 臨床全般改善度 (CGI-I)

有効性解析対象症例 3819 例を対象とし、CGI-I を「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改

表 9 観察時期別の臨床全般改善度 (CGI-I)

観察時期	調査症例数		臨床全般改善度						改善症例数* (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週時	3581	内訳	315 (8.80%)	768 (21.45%)	1389 (38.79%)	1029 (28.73%)	58 (1.62%)	18 (0.50%)	4 (0.11%)	1083 (30.24%)
		累計	315 (8.80%)	1083 (30.24%)	2472 (69.03%)	3501 (97.77%)	3559 (99.39%)	3577 (99.89%)	3581 (100.00%)	
8週時	2761	内訳	635 (23.00%)	903 (32.71%)	796 (28.83%)	379 (13.73%)	34 (1.23%)	12 (0.43%)	2 (0.07%)	1538 (55.70%)
		累計	635 (23.00%)	1538 (55.70%)	2334 (84.53%)	2713 (98.26%)	2747 (99.49%)	2759 (99.93%)	2761 (100.00%)	
52週時	1504	内訳	594 (39.49%)	484 (32.18%)	292 (19.41%)	114 (7.58%)	14 (0.93%)	6 (0.40%)	0 (0.00%)	1078 (71.68%)
		累計	594 (39.49%)	1078 (71.68%)	1370 (91.09%)	1484 (98.67%)	1498 (99.60%)	1504 (100.00%)	1504 (100.00%)	
最終評価時 (52週まで)	3796	内訳	1104 (29.08%)	901 (23.74%)	791 (20.84%)	850 (22.39%)	104 (2.74%)	39 (1.03%)	7 (0.18%)	2005 (52.82%)
		累計	1104 (29.08%)	2005 (52.82%)	2796 (73.66%)	3646 (96.05%)	3750 (98.79%)	3789 (99.82%)	3796 (100.00%)	

*「著明改善」および「中等度改善」の症例を改善として集計。

善」、「不変」、「やや悪化」、「悪化」、「重篤に悪化」の7段階で評価した。

このうち、各観察時期における CGI-I を評価した症例数、CGI-I およびその改善率を表 9 に示す。

投与 52 週までの最終評価時の改善率は、52.82% (2005/3796 例) であり、投与 52 週時 (observed case, 以下 OC) の改善率は、71.68% (1078/1504 例) であった。

2) 臨床全般重症度 (CGI-S)

有効性解析対象症例 3819 例を対象とし、CGI-S を「症状なし・正常」、「正常と病的状態の境界の状態」、「軽度の病的状態」、「中等度の病的状態」、「やや重度の病的状態」、「重度な病的状態」、「最も重度な病的状態」の 7 段階で評価した。各観察時期において CGI-S を評価した症例数、および投与開始時からの変化量を表 10 に示す。

投与開始時の CGI-S (平均値±標準偏差) は 4.1±0.82 であった。投与 52 週時 (OC) の CGI-S は 2.2±1.03 であった。また、CGI-S の投与開始時から投与 52 週時 (OC) の変化量は -2.0±

1.25 であった。CGI-S は、本剤投与後速やかに低下し、8 週以降は 3.0 以下で推移した。

また国内長期投与試験 (試験番号: MLD55-11MDD51) の選択基準に相当する CGI-S が 4 点以上の 3036 例については投与開始時の CGI-S は 4.4±0.64、投与 52 週時 (OC) の CGI-S は 2.3±1.06、投与 52 週時 (OC) の変化量は -2.2±1.24 であった。

3) HAM-D 変化量

使用 B、特定 B において、有効性解析対象症例 365 例を対象とし、17 項目で構成された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 例であり、各観察時期において HAM-D 合計評点を評価した症例数とその合計評点、および投与開始時からの変化量を評価した症例数と変化量を表 11 に示す。

投与開始時の HAM-D 合計評点 (平均値±標準偏差) は 20.8±6.38 であった。投与 52 週時 (OC) の HAM-D 合計評点は 6.6±6.76 であり、投与開始時からの変化量は -15.0±7.04 であった。HAM-D 合計評点は、本剤投与後徐々に低

表 10 臨床全般重症度 (CGI-S) の変化量

観察時期			全体		開始時 CGI-S 4 点以上 ^a	
			症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
CGI-S	投与開始時		3802	4.1±0.82	3036	4.4±0.64
	OC ^b	4 週後	3581	3.2±0.99	2852	3.4±0.98
		8 週後	2761	2.7±1.06	2304	2.8±1.08
		12 週後	2211	2.8±1.07	1858	2.9±1.08
		24 週後	1845	2.5±1.09	1536	2.5±1.12
		52 週後	1504	2.2±1.03	1237	2.3±1.06
変化量	OC ^b	4 週後	3565	-0.9±0.91	2852	-1.0±0.93
		8 週後	2746	-1.5±1.11	2304	-1.6±1.11
		12 週後	2201	-1.4±1.11	1858	-1.5±1.12
		24 週後	1836	-1.7±1.22	1536	-1.9±1.21
		52 週後	1496	-2.0±1.25	1237	-2.2±1.24

評価指標ごとに下記のスコアを設定し、そのスコアで変化量を算出した。

1：症状なし・正常，2：正常と病的状態の境界の状態，3：軽度の病的状態，4：中等度の病的状態，5：やや重度の病的状態，6：重度な病的状態，7：最も重度な病的状態

^a国内長期投与試験の選択基準に対応する重症度，^bOC：Observed Cases

表 11 HAM-D 合計評点の投与開始時からの変化量

観察時期			全体		投与開始時 HAM-D 合計評点 18 点以上 ^a	
			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	投与開始時		357	20.8±6.38	247	23.9±5.03
	OC ^b	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	OC ^b	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

^a国内長期投与試験の対象患者に対応する重症度，^bOC：Observed Cases

表 12 各観察時期における SF-8 の国民標準値に基づく得点

観察時期		SF-8 (下位尺度) の国民標準値に基づく得点							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
国民標準値		50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
投与開始時	症例数	298	298	298	298	298	298	298	298
	平均値	37.37	34.03	46.03	35.46	34.82	32.71	32.64	34.97
	標準偏差	11.06	9.88	9.96	6.44	6.44	7.17	8.00	6.32
投与 8 週時	症例数	223	223	223	223	223	223	223	223
	平均値	42.10	40.68	50.43	43.71	43.35	39.66	40.65	43.91
	標準偏差	10.13	10.35	9.13	8.22	8.02	9.26	9.53	7.89
投与 24 週時	症例数	138	138	138	138	138	138	138	138
	平均値	45.45	44.11	51.60	47.37	46.46	42.64	44.59	46.09
	標準偏差	8.18	9.09	8.84	8.76	8.12	9.30	7.98	7.67
投与 52 週時	症例数	88	88	88	88	88	88	88	88
	平均値	47.67	46.42	53.33	49.80	47.85	44.01	46.09	48.50
	標準偏差	7.65	8.99	8.07	8.61	9.02	9.71	9.25	7.77
最終評価時 (52 週まで)	症例数	240	240	240	240	240	240	240	240
	平均値	44.72	43.80	51.64	46.40	45.90	42.18	43.80	46.10
	標準偏差	9.37	10.02	9.02	9.39	9.10	9.95	9.51	8.23

PF: 身体機能, RP: 日常役割機能 (身体), BP: 体の痛み, GH: 全体的健康感, VT: 活力, SF: 社会生活機能, RE: 日常役割機能 (精神), MH: 心の健康

下し, 24 週以降は 10 未満で推移した。

HAM-D 合計評点 18 点以上 (国内用量反応試験, および国内用量反応非劣性試験の選択基準に相当) の患者 247 例の投与開始時の HAM-D 合計評点は 23.9 ± 5.03 で, 投与 52 週時 (OC) の HAM-D 合計評点は 7.8 ± 7.37 , 投与 52 週時 (OC) の変化量は -16.4 ± 7.46 であった。

4) QOL

有効性解析対象症例 365 例 (使用 B, 特定 B) を対象とし, QOL の推移を各観察時期 (投与開始時, 投与 8 週時, 投与 24 週時, 投与 52 週時, 最終評価時) で SF-8 (下位尺度) を用いて評価した。SF-8 には, 国民の性, 年齢, 地域, 都市規模等の分布と同じとなるようにサンプリングして行った全国調査による平均値を 50 点とした国民標準値に基づく得点が設定されている。SF-8 の結果を評価する際に, 国民標準値に基づく得点が, 50 点よりどの程度高いか低いかを

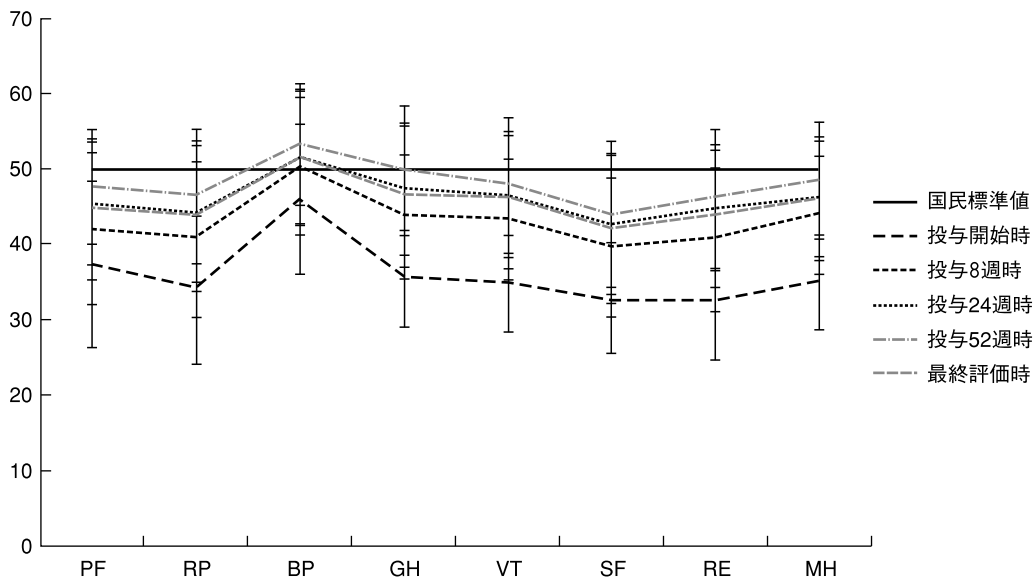
検討することで, その対象の健康状態を評価することが可能である。本調査の各観察時期において SF-8 を評価した症例数および国民標準値に基づく得点 (平均値, 標準偏差) を表 12, その推移を図 2 に示す。

投与開始時の SF-8 の得点の平均値は, BP (体の痛み: 46.03 点) 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。

5) 有効性に影響を及ぼす患者背景因子

患者背景因子の各項目について, それぞれカテゴリ間で CGI-I の改善率を比較した。患者背景因子別の CGI-I の改善率を表 13 に示す。

統計学的な有意差が認められた患者背景因子は, 年齢区分②, 性別, 併存症の有無, 精神障害の併存症の有無, 病相回数, 初発・再発, 初発年齢, 罹病期間, 前治療薬の有無, 開始時 CGI-S, 併用薬の有無 (有害事象処置薬を除



PF：身体機能、RP：日常役割機能(身体)、BP：体の痛み、GH：全体的健康感、VT：活力、SF：社会生活機能、RE：日常役割機能(精神)、MH：心の健康

図2 SF-8の国民標準値に基づく得点の推移

く)、向精神薬の併用の有無(有害事象処置薬を除く)であった。

このうち、カテゴリ間でCGI-Iの改善率が10%以上異なる集団は、年齢区分②、病相回数、初発・再発、初発年齢、罹病期間、前治療薬の有無、開始時CGI-Sであった。

III 考 察

「うつ病・うつ状態」の患者を対象に本剤の使用実態下における安全性および有効性の検討を目的とした本調査では、初回処方以降来院がなかった症例、登録違反症例および服薬なし症例を安全性解析対象除外として、適応外使用症例、双極性障害症例および有効性評価(CGI-I, HAM-D, QOL)未評価症例を有効性解析対象除外として取り扱ったが、その他に登録に関する制限は行っておらず、日常診療下での使用実態が反映されているものと考えられた。

安全性解析対象症例3866例中630例(16.30%)832件の副作用が認められた。本調査の副作用発現割合(16.30%)は、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試験併合成績)の副作用発現症例割合74.36%(409/550例)と比較し、低値であった。本調査で認められた主な副作用(1%以上)は、悪心187例(4.84%)、傾眠115例(2.97%)および倦怠感39例(1.01%)であった。本調査で認められた副作用の上位10事象のうち、7事象が国内臨床試験(4試験併合成績)の副作用の上位10事象と共通しており、承認時までの発現傾向と大きく異ならなかった。

重篤な副作用は、安全性解析対象症例3866例中19例(0.49%)20件の発現が認められた。重篤な副作用の発現割合(0.49%)は、承認時までの国内臨床試験(4試験併合成績)の発現割合2.00%(11/550例)と比較し、低値であった。複数例発現した重篤な副作用は、自殺既遂、躁病、自殺企図各3例、うつ病(の悪化)2例であった。これらの副作用はいずれも添付文書で注意喚起済みであり、本調査では、重篤な副作用について特筆すべきリスクは認められないと判断した。

表 13 患者背景因子別の臨床全般改善度 (CGI-I) の改善率 (1)

要因項目	層別	調査 症例数	構成比 (%)	改善 症例数	改善率 (%)	有意差検定 ^a <i>p</i> 値	
有効性解析対象		3796	100.00	2005	52.82		
性別	男 女	1734 2062	45.68 54.32	974 1031	56.17 50.00	Fisher 0.0002**	
妊娠 ^b	なし あり 不明	1984 16 62	96.22 0.78 3.01	990 9 32	49.90 56.25 51.61	Fisher 0.6274	
年齢①	15 歳未満 15 歳以上 65 歳未満 65 歳以上	3 3222 571	0.08 84.88 15.04	2 1716 287	66.67 53.26 50.26	χ^2 0.3719	CMH 0.1740
年齢②	20 歳未満 20 歳以上 30 歳未満 30 歳以上 40 歳未満 40 歳以上 50 歳未満 50 歳以上 65 歳未満 65 歳以上	61 628 935 867 734 571	1.61 16.54 24.63 22.84 19.34 15.04	26 313 509 443 427 287	42.62 49.84 54.44 51.10 58.17 50.26	χ^2 0.0050**	CMH 0.2201
診療区分	入院 外来	274 3522	7.22 92.78	156 1849	56.93 52.50		
既往歴	なし あり	3151 645	83.01 16.99	1684 321	53.44 49.77	Fisher 0.0914	
併存症	なし あり	2461 1335	64.83 35.17	1332 673	54.12 50.41	Fisher 0.0294*	
肝機能障害	なし あり	3749 47	98.76 1.24	1984 21	52.92 44.68	Fisher 0.3039	
腎機能障害	なし あり	3763 33	99.13 0.87	1990 15	52.88 45.45	Fisher 0.4843	
精神障害	なし あり	3228 568	85.04 14.96	1731 274	53.62 48.24	Fisher 0.0201*	
アレルギー歴	なし あり 不明	3157 244 395	83.17 6.43 10.41	1685 138 182	53.37 56.56 46.08	Fisher 0.3514	
病相回数	初回 2 回 3 回以上 不明	2325 538 470 463	61.25 14.17 12.38 12.20	1275 312 213 205	54.84 57.99 45.32 44.28	χ^2 0.0001**	CMH 0.0040**
初発・再発	初発 再発 不明	2325 1247 224	61.25 32.85 5.90	1275 630 100	54.84 50.52 44.64	Fisher 0.0138*	

^a有意差検定 Fisher : Fisher の正確検定, χ^2 : χ^2 検定, CMH : Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (相関統計量)

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

^b性別 (女性) を対象とした。

表 13 患者背景因子別の臨床全般改善度 (CGI-I) の改善率 (2)

要因項目	層別	調査 症例数	構成比 (%)	改善 症例数	改善率 (%)	有意差検定 ^a <i>p</i> 値	
有効性解析対象		3796	100.00	2005	52.82		
初発年齢	20 歳未満	142	3.74	56	39.44	χ^2 0.0002**	CMH 0.0012**
	20 歳以上 30 歳未満	711	18.73	366	51.48		
	30 歳以上 40 歳未満	829	21.84	454	54.76		
	40 歳以上 50 歳未満	678	17.86	371	54.72		
	50 歳以上 65 歳未満	513	13.51	312	60.82		
	65 歳以上	336	8.85	180	53.57		
	不明	587	15.46	266	45.32		
罹病期間	6 ヶ月未満	2517	66.31	1445	57.41	χ^2 <0.0001**	CMH <0.0001**
	6 ヶ月以上 1 年未満	410	10.80	202	49.27		
	1 年以上 3 年未満	491	12.93	219	44.60		
	3 年以上	378	9.96	139	36.77		
	不明	0	0.00	—	—		
前治療薬の有無	なし	2581	67.99	1481	57.38	Fisher <0.0001**	
	あり	1215	32.01	524	43.13		
開始時 CGI-S	症状なし・正常	0	0.00	—	—	χ^2 <0.0001**	CMH <0.0001**
	正常と病的状態の境界の状態	26	0.68	9	34.62		
	軽度の病的状態	731	19.26	322	44.05		
	中等度の病的状態	2049	53.98	1087	53.05		
	やや重度の病的状態	749	19.73	443	59.15		
	重度な病的状態	205	5.40	123	60.00		
	最も重度な病的状態	19	0.50	10	52.63		
	未実施	17	0.45	11	64.71		
開始時 HAM-D (調査 B のみ)	正常 (7 点以下)	4	1.10	2	50.00	χ^2 0.2037	CMH 0.1134
	軽症 (8~13 点)	35	9.67	18	51.43		
	中等度 (14~18 点)	94	25.97	59	62.77		
	重症 (19~22 点)	102	28.18	56	54.90		
	最重症 (23 点以上)	119	32.87	55	46.22		
	未実施	8	2.21	4	50.00		
併用薬の有無 (有害事象処置薬を除く)	なし	918	24.18	524	57.08	Fisher 0.0031**	
	あり	2878	75.82	1481	51.46		
併用向精神薬の有無 (有害事象処置薬を除く)	なし	1043	27.48	604	57.91	Fisher 0.0001**	
	あり	2753	72.52	1401	50.89		
併用療法の有無	なし	3038	80.03	1581	52.04	Fisher 0.0560	
	あり	758	19.97	424	55.94		
開始時投与量	5 mg	218	5.74	115	52.75	χ^2 0.7996	CMH 0.7614
	10 mg	3518	92.68	1859	52.84		
	15 mg	1	0.03	1	100.00		
	20 mg	47	1.24	26	55.32		
	その他	12	0.32	4	33.33		

^a有意差検定 Fisher : Fisher の正確検定, χ^2 : χ^2 検定, CMH : Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (相関統計量)

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

「使用上の注意」から予測できない副作用は、安全性解析対象症例 3866 例中 51 例 (1.32%) 59 件認められた。最も多く認められた事象は怒り (6 例, 0.16%) であり、また 2 例以上集積した重篤な副作用はなかった。

患者背景因子別の副作用発現割合について有意差が認められた患者背景因子は、性別、併存症の有無、アレルギー歴の有無、罹病期間、双極性障害の有無、開始時 CGI-S、開始時 HAM-D (調査 B) であった。それぞれの患者背景因子ごとにおもな副作用の種類や重篤性等について検討したが、各カテゴリ間の発現状況で問題となるような傾向は認められず、特筆すべきリスクはないと考えられた。

本剤は「社会不安障害」に対する効能・効果の追加にかかわる製造販売承認事項一部変更承認時に RMP を策定し、「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)」を安全性検討事項に設定したことから、これらについても検討を行った。本調査において、「痙攣」および「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)」に該当する副作用は認められず、「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)」, 「セロトニン症候群」, 「離脱症状/反跳現象」, 「糖尿病」に関して、死亡に至った症例は認められず、国内臨床試験の発現状況を上回るリスクは検出されなかった。

「QT 延長, 心室頻拍 (torsades de pointes を含む)」に該当する副作用は安全性解析対象症例 3866 例中 24 例 (0.62%) に認められ、そのうち重篤な副作用は徐脈, 心電図 QT 延長各 1 例 (0.03%) であった。死亡に至った副作用の報告はなかった。発現割合において、大うつ病性障害の国内臨床試験 (4 試験併合成績) の発現状況を上回る知見は得られなかった。本調査で収集された心電図データのうち、投与開始前およ

び最終評価時のデータがそろっている症例は 22 例と少なかったものの、ICH E14 ガイドラインに特に懸念すべき基準値として記載された QT/QTc 間隔測定値の絶対値の閾値、およびベースラインからの変化量の閾値を超えた症例はなく、承認時までの臨床試験時の評価を超えるリスクは認められないと考えられた。以上、「QT 延長, 心室頻拍 (torsades de pointes を含む)」について、本調査での発現状況より、承認時を上回るリスクは検出されず、臨床上の懸念となる事項は認められなかった。

「自殺行動/自殺念慮」に該当する副作用は、安全性解析対象症例 3866 例中 9 例 (0.23%) で認められた。自殺既遂および自殺企図の各 3 例は重篤な副作用であった。発現割合において、大うつ病性障害の国内臨床試験 (4 試験併合成績) の発現状況を上回る知見は得られなかった。死亡に至った 3 例に共通する患者背景因子は認められず、いずれも報告医師によって原疾患や併用被疑薬の交絡が疑われた症例であった。本調査において、24 歳以下の患者における「自殺行動/自殺念慮」の発現割合は 295 例中 3 例 (1.02%) であり、25 歳以上の患者の発現割合 3571 例中 6 例 (0.17%) と比較して有意に高かった。この結果は、添付文書にすでに記載し注意喚起している内容と異ならなかった。なお 24 歳以下の患者における自殺既遂は認められなかった。以上、「自殺行動/自殺念慮」について、本調査での発現状況より、承認時を上回るリスクは検出されず、臨床上の懸念となる事項は認められなかった。

「敵意/攻撃性」に該当する副作用は、安全性解析対象症例 3866 例中 82 例 (2.12%) に認められ、重篤例は躁病の 3 例 (0.08%) であった。発現割合において、大うつ病性障害の国内臨床試験 (4 試験併合成績) の発現状況を上回る知見は得られなかった。本調査において、24 歳以下の患者における「敵意/攻撃性」の発現割合は 295 例中 6 例 (2.03%) であり、25 歳以上の患者の発現割合 3571 例中 76 例 (2.13%) とくらべて有意差はなかった (Fisher の正確検定: $p =$

1.0000)。本調査の「敵意/攻撃性」に該当する副作用の発現状況において、年齢で特筆すべきリスクは認められなかった。以上、「敵意/攻撃性」について、本調査での発現状況より、承認時を上回るリスクは検出されず、臨床上の懸念となる事項は認められなかった。

以上、本剤の安全性に関して、未知の副作用の検出、使用実態下における副作用の発生状況、安全性に影響を与えると考えられる要因、安全性検討事項等の検討を実施し、臨床上の懸念となる事項は見いだされなかった。

有効性解析対象症例 3819 例を対象とし、CGI-I を評価した結果、52 週までの最終評価の改善率が 52.82% (2005/3796 例) であり、投与 52 週時 (OC) の改善率は、71.68% (1078/1504 例) であった。CGI-S は投与開始時が 4.1 ± 0.82 (3802 例)、投与 52 週時 (OC) が 2.2 ± 1.03 (1504 例) であった。投与開始時から投与 52 週時 (OC) の変化量は -2.0 ± 1.25 (1496 例) であった。CGI-S は、本剤投与後速やかに低下し、8 週以降は 3.0 以下で推移した。CGI-S の評価は、4 点が「中等度の病的状態」、2 点が「正常と病的状態の境界の状態」にあたるため、本剤投与開始時の平均値 4.1 ± 0.82 と投与 52 週時 (OC) の平均値 2.2 ± 1.03 より、本剤の 52 週間投与では、おおむね「中等度の病的状態」から「正常と病的状態の境界の状態」への改善が認められたと考えられた。また、本調査において、国内長期投与試験の対象患者と重症度が同程度である「投与開始時 CGI-S 4 点以上」の集団での投与開始時から投与 52 週時 (OC) の変化量は -2.2 ± 1.24 (1237 例) であり、国内長期投与試験の投与開始時から投与 52 週時 (OC) の CGI-S の変化量 (-2.4 ± 1.0 [66 例]) と同程度であった。

使用 B、特定 B において、有効性解析対象症例 365 例における HAM-D 合計評点は、投与開始時が 20.8 ± 6.38 (357 例) であり、投与 52 週時 (OC) が 6.6 ± 6.76 (91 例) であった。本調査において、国内臨床試験の対象患者と重症度が同程度である「投与開始時 HAM-D 合計評点 18 点以上」の 247 例での投与開始時から投与 52

週時 (OC) の変化量は -16.4 ± 7.46 (66 例) であり、国内臨床試験での HAM-D 合計評点の投与開始時から投与 52 週時 (OC) の変化量 (-15.2 ± 5.5 [66 例] [国内長期投与試験]、 -13.6 ± 6.3 [13 例] [国内高齢者長期投与試験]) と同程度であった。

使用 B、特定 B において、有効性解析対象症例 365 例における QOL の推移を SF-8 を用いて評価したところ、いずれの項目においても本剤投与後に改善しており、投与期間が長くなるにつれて、国民標準値の基準である 50 点に近づく傾向が認められた。

CGI-I の改善率に有意差が認められた患者背景因子は、年齢区分②、性別、併存症の有無、精神障害の併存症の有無、病相回数、初発・再発、初発年齢、罹病期間、前治療薬の有無、開始時 CGI-S、併用薬の有無 (有害事象処置薬を除く)、向精神薬の併用の有無 (有害事象処置薬を除く) であった。改善率に有意差が認められ、カテゴリ間で改善率が 10% 以上異なっていた患者背景因子のうち、病相回数、初発・再発、初発年齢、罹病期間、前治療薬の有無はうつ病、うつ状態の治療抵抗性に関連があると報告されている患者背景因子であり、また、投与開始時と最終評価時の CGI-S の変化量では、各カテゴリにおいて改善傾向が認められない患者背景因子はなかったことから、本調査において、新たに本剤の有効性が懸念される集団はないものとする。

以上、本剤の有効性に関し、製造販売後調査において臨床試験結果と同程度の有効性が認められた。また有効性に影響を与える患者背景因子について検討し、新たな懸念は認められないと判断した。

結 論

「うつ病・うつ状態」の患者を対象に本剤の使用実態下における安全性および有効性の検討を目的として使用成績調査を実施した。安全性については、副作用の発現状況、安全性検討事項、特定の背景を有する患者への投与等の観点で検

討し、特段の懸念は認められなかった。有効性については、臨床試験の選択基準に相当する重症度の集団において、臨床試験結果と同程度の有効性が認められた。また有効性に影響を与える患者背景因子において、新たな懸念は認められないと判断した。

以上、本調査において、承認時までの国内臨床試験結果とくらべ安全性および有効性に関して新たに懸念となる事項は認められなかった。

【利益相反】 本調査にあたり持田製薬株式会社は H. Lundbeck A/S 社によって資金提供を受けた。本調査は持田製薬株式会社、および持田製薬株式会社より委託を受けた田辺三菱製薬株式会社、吉富薬品株式会社が実施した。

論文作成は持田製薬株式会社が実施したものであり、河田裕治、杉浦仁美、榎谷千奈津、浅川佳代子は持田製薬株式会社の社員である。

【謝 辞】 本調査にご協力を賜り、貴重なデータをご提供いただきました全国の調査担当医師の方々に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 持田製薬株式会社. レクサプロ®錠 10 mg/20 mg 医薬品インタビューフォーム. 2021 年 1 月改訂 (改訂第 11 版). https://med.mochida.co.jp/interview/lex_n18.pdf (2023 年 5 月 17 日閲覧)
- 2) 平安良雄. Escitalopram の大うつ病性障害患者を対象とした用量反応・非劣性試験による有効性と安全性の検証: プラセボおよび paroxetine を対照とした二重盲検比較試験. 臨精薬理 2011;14:883-99.
- 3) 平安良雄. Escitalopram の大うつ病性障害患者を

- 対象とした長期投与試験. 臨精薬理 2011;14:901-12.
- 4) 平安良雄. Escitalopram の高齢の大うつ病性障害患者を対象とした長期投与試験. 臨精薬理 2011; 14:913-23.
 - 5) 医薬品医療機器総合機構. レクサプロ®錠 10 mg 審査報告書. https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100076/79000500_22300AMX00517_A100_1.pdf (2023 年 5 月 17 日閲覧)
 - 6) Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. Clin Pharmacol Ther 1996;60:661-6.
 - 7) Jukić MM, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Impact of CYP2C19 genotype on escitalopram exposure and therapeutic failure: A retrospective study based on 2,087 patients. A m J Psychiatry 2018;175:463-70.
 - 8) 中根允文, Williams JBW. HAM-D 構造化面接 SIGH-D. 星和書店. 2000.
 - 9) 福原俊一, 鈴鴨よしみ. 健康関連 QOL 尺度: SF-8 と SF-36. 医のあゆみ 2005;213:133-6.
 - 10) 厚生労働省. 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価. <https://www.pmda.go.jp/files/000156160.pdf> (2023 年 5 月 17 日閲覧)
 - 11) 持田製薬株式会社. レクサプロ®錠 10 mg/20 mg 添付文書 2022 年 11 月改訂 (第 4 版). [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/790005_1179054F1022_1_18\(2023 年 5 月 17 日閲覧\)](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/790005_1179054F1022_1_18(2023年5月17日閲覧))
 - 12) Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. BMJ 2009;339:b2880.

Drug Use Results Survey and Specified Drug Use Results Survey of Escitalopram in Patients with Major Depressive Disorder

Yuji Kawada, Hitomi Sugiura, Chinatsu Kushiya and Kayoko Asakawa

Pharmacovigilance Department, Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.

Background: In Japan, escitalopram was approved for use in patients with major depressive disorder (MDD) in April 2011.

Objective: We administered the Drug Use Results Survey and Specified Drug Use Results Survey in patients with depression and depressive disorder to evaluate the safety and efficacy of escitalopram.

Method: The study was conducted using a central registry of patients with depression and depressive state who were newly administered escitalopram. We administered Drug Use Results Survey A to evaluate the safety and efficacy of the drug, as well as Drug Use Results Survey B which incorporates HAM-D and QOL data in addition to Survey A. A subset of patients were also evaluated for the long-term effects of the treatment using Specified Drug Use Results Survey A and B.

Results: The incidence of adverse drug reactions (ADRs) was 16.3% (630/3866). The most common ADRs were nausea (4.84%, $n=187$), somnolence (2.97%, $n=115$), and malaise (1.01%, $n=39$). Serious ADRs were observed in 19 patients (0.49%). CGI-I improved by 52.82% (2005/3796) at the time of the final evaluation. The change in CGI-S was -2.2 ± 1.24 (mean \pm SD) in patients with a CGI-S of 4 or higher at the start of treatment.

Conclusion: Compared to the result of clinical trials, we did not identify any new concerns regarding the safety and efficacy of escitalopram.

<2023年6月30日 受稿>