

# 社会不安障害の患者を対象とした エスシタロプラムの特定使用成績調査

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<sup>®</sup>錠 10 mg またはレキサプロ<sup>®</sup>錠 20 mg)。今回、「社会不安障害」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を設定し検討した。

安全性解析対象症例 1177 例中 177 例 (15.04%) 241 件の副作用が認められ、承認時までの社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験 (2 試験併合成績) の副作用発現割合 56.10% (308/549 例) と比較し、低値であった。おもな副作用 (1% 以上) は、悪心 70 例 (5.95%)、傾眠 41 例 (3.48%)、倦怠感 14 例 (1.19%)、下痢 13 例 (1.10%) であった。また、本調査で認められた副作用は、上位 10 事象について承認時までの国内臨床試験結果 (2 試験併合成績) 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 0.34% (4/1177 例) であり、その中で死亡に至った症例はなかった。

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、投与 52 週までの最終評価時の改善率が 51.80% (605/1168 例) であり、投与 52 週時 (OC) の改善率は、66.54% (356/535 例) 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 点以上の集団での 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 ( $-2.1 \pm 1.09$ , 462 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 ( $-2.2 \pm 1.28$ , 126 例) と同程度であった。

国内臨床試験の結果より、十分な有効性が得られない可能性があると考えられた社会不安障害の重症度が高い患者集団、SSRI または SNRI による社会不安障害の治療歴がある患者集団、および社会不安障害以外の精神疾患の併存がある患者集団における有効性について検討を行い、承認時の状況を上回る懸念は認められないものの、一部の患者集団については有効性が低くな

**Key words** : 社会不安障害, エスシタロプラム, 特定使用成績調査

る傾向が認められた。

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<sup>®</sup>錠 10 mg またはレキサプロ<sup>®</sup>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」で承認を取得し、続いて「社会不安障害」<sup>注1)</sup>、「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<sup>1)</sup>。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、2011年4月に「うつ病・うつ状態」の適応を取得し、2011年8月に販売を開始した。その後、国内における「社会不安障害」の適応追加を目的としたプラセボ対照試験、長期投与試験を実施した結果<sup>2)</sup>、有効性および安全性が認められ、本剤は2015年11月に「社会不安障害」に対する適応を取得した。

今回、「社会不安障害」の患者を対象に、2016年1月～2019年7月にかけて実施した特定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「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により、本剤の安全性および有効性に関する情報の検出および確認を行う』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最小化計画（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

本剤の特定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特定使用成績調査A（以下「特定A」）および特定Aの項目に加え、Liebowitz Social Anxiety Scale 日本語版（LSAS-J）およびQOLデータを取得する特定使用成績調査B（以下「特定B」）を実施した。

### 2 調査対象および予定症例数

「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、本調査の目的の検討が可能な症例数としてLSAS-J評価対象症例150例（特定B）、安全性解析対象症例1000例（特定Aと特定Bの合計例数）とした。

### 3 観察期間

原則として、本剤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した。なお、投与期間から経過観察期間までを観察期間とした。

### 4 調査項目（安全性・有効性）

#### 1) 患者背景

患者識別情報（患者イニシャル、患者コー

注1) 2008年に日本精神神経学会により社交不安障害と表記されること、および2014年5月30日に日本不安症学会より社交不安症と表記されることになったものの、本稿においては本剤の効能・効果にあわせて、社会不安障害と表記する。

ド)、性別、生年月日または年齢、本剤投与開始日、入院・外来の別、妊娠の有無、出産予定日、既往歴、併存症、身長、体重、アレルギー歴、CYP2C19 遺伝子型に関する情報(判明している場合)<sup>注2)</sup>。

## 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、休薬の有無・期間、休薬理由、投与中止日、本剤投与中止理由。

## 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

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、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。

### 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36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36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) LSAS-J(特定Bのみ)<sup>5)</sup>

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36週時、投与52週時または投与中止時に、患者の症状を評価しLSAS-J合計点を算出した。寛解率の算出では、合計評点が30点以下の場合、寛解症例とした。

### (4) QOL(特定Bのみ)<sup>6)</sup>

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36週時、投与52週時または投与中止時に、患者にSF-8<sup>TM</sup>スタンダード版(1ヵ月)(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、LSAS-J合計点の変化量(特定Bのみ)、QOLの変化量(特定Bのみ)の評価を行った。

注2) アリルの組合せが、\*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<sup>3,4)</sup>。



※ ①はCGI-Iのみ

図 1 症例構成図

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。最終評価時は投与開始時以外の実施日が最も遅い日付とした。

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、 $\chi^2$ 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 214 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 1303 例 (特定 A : 860 例, 特定 B : 443 例) であった。

本調査の症例構成を図 1 に示す。199 施設か

ら 1296 例（特定 A：854 例，特定 B：442 例）の調査票が回収された。

安全性解析対象症例は，登録違反 7 例，初回処方以降来院がなかった 109 例，前治療薬に本剤投与歴あり 1 例，およびその他 2 例を除いた 1177 例（特定 A：761 例，特定 B：416 例）とした。

有効性解析除外症例はなかった。

## 2 本剤の投与状況

安全性解析対象症例 1177 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 46.22%（544/1177 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（45.34%）」，次いで「症状改善（15.32%）」，「患者の希望（12.80%）」，「有害事象（12.16%）」，「効果不十分（8.85%）」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（45.45%）」が多く，16 週超ではいずれの時点でも多かった「来院せず」を除き，「症状改善」が多かった。

## 3 安全性

### 1) 副作用発現状況

特定 A，B の 2 調査併合のおもな副作用発現状況を表 2 に示す。安全性解析対象症例 1177 例中 177 例（15.04%）241 件の副作用が認められた。主な副作用（1% 以上）は，悪心 70 例（5.95%），傾眠 41 例（3.48%），倦怠感 14 例（1.19%），下痢 13 例（1.10%）であった。2 調査併合の重篤な副作用発現状況を表 3 に示す。重篤な副作用は，安全性解析対象症例 1177 例中 2 例（0.17%）2 件に認められ，その内訳は，幻聴および躁病 各 1 例（0.08%）であった。これらの事象の転帰は，軽快（幻聴）および入院のため不明（躁病）であった。なお，転帰が判明している副作用のうち，死亡に至った副作用は認められなかった。

### 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，

安全性解析対象症例 1177 例中 13 例（1.10%）13 件に認められ，発現した事象は，怒り，多幸気分，緊張，感情不安定，錯乱性覚醒，レム睡眠行動障害，鎮静，下肢静止不能症候群，眼痛，胃酸過多，筋緊張，心電図異常および尿量減少各 1 例（0.08%）であり，複数例認められた事象はなかった。転帰は，心電図異常を除き，いずれも回復または軽快であった。心電図異常については，心電図再検査未実施のため，転帰は不明であった。

「使用上の注意」の記載から予測できない副作用のうち，重篤な副作用は認められなかった。

### 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。有意差が認められた患者背景因子は，既往歴の有無，併存症の有無，精神障害の併存症の有無，罹病期間，前治療薬の有無，併用薬の有無および向精神薬の併用の有無であった。

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他の集団と大きく異ならず，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特定 A，B の 2 調査併合の副作用・感染症の発現状況を表 5 に示す。

本調査において，「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」，「自殺行動/自殺念慮」，「糖尿病」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。

本調査において副作用の発現が認められた

表 1 本剤投与継続状況および本剤投与終了・中止理由 (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 症例数	投与 終了・中止構成 比 (%)
総期間 (52 週)	544	633	46.22	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	97 77 56 81 287 35	15.32 12.16 8.85 12.80 45.34 5.53
1 週以内	1155	22	98.13	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	0 10 0 9 2 1	0.00 45.45 0.00 40.91 9.09 4.55
1 週超 2 週以内	1115	40	94.73	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	0 8 1 8 23 0	0.00 20.00 2.50 20.00 57.50 0.00
2 週超 4 週以内	1021	94	86.75	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 25 7 15 40 1	6.38 26.60 7.45 15.96 42.55 1.06
4 週超 8 週以内	889	132	75.53	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	12 20 11 16 66 7	9.09 15.15 8.33 12.12 50.00 5.30
8 週超 12 週以内	826	63	70.18	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 4 6 10 33 4	9.52 6.35 9.52 15.87 52.38 6.35

表 1 本剤投与継続状況および本剤投与終了・中止理由 (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・中止理由症例数	投与終了・中止構成比 (%)
12 週超 16 週以内	760	66	64.57	症状改善	8	12.12
				有害事象	2	3.03
				効果不十分	10	15.15
				患者の希望	4	6.06
				来院せず	31	46.97
				その他 <sup>※</sup>	11	16.67
16 週超 24 週以内	707	53	60.07	症状改善	17	32.08
				有害事象	0	0.00
				効果不十分	6	11.32
				患者の希望	6	11.32
				来院せず	21	39.62
				その他	3	5.66
24 週超 52 週以内	545	162	46.30	症状改善	48	29.63
				有害事象	8	4.94
				効果不十分	15	9.26
				患者の希望	13	8.02
				来院せず	71	43.83
				その他	7	4.32
52 週超	544	1	46.22	症状改善	0	0.00
				有害事象	0	0.00
				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	1	100.00

※「その他」には投与終了・中止時期不明症例含む。

「QT 延長, 心室頻拍 (torsades de pointes を含む)」、「敵意/攻撃性」、「離脱症状/反跳現象」について以下にその詳細を述べる。

「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 1177 例中 4 例 (0.34%) に認められ, その内訳は動悸 2 例 (0.17%), 心電図異常および洞性徐脈 各 1 例 (0.08%) であり, 重篤な副作用はなかった。

「敵意/攻撃性」に該当する副作用は, 安全性解析対象症例 1177 例中 16 例 (1.36%) に認められ, その内訳は不眠症 4 例 (0.34%), 易刺激性および躁病 各 3 例 (0.25%), 不安およびア

クティベーション症候群 各 2 例 (0.17%), 怒り, 軽躁および感情不安定 各 1 例 (0.08%) であった。このうち重篤な副作用は躁病が 1 例 (0.08%) であった。本剤の添付文書において, 24 歳以下の患者に対して自殺行動に関する注意喚起が記載されていることから<sup>7)</sup>, 「敵意/攻撃性」の 24 歳以下の患者における発現状況を確認した。本調査での年齢別では, 24 歳以下で 1.08% (3/277 例), 25 歳以上で 1.44% (13/900 例) 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:  $p=0.7753$ )。

「離脱症状/反跳現象」に該当する副作用は,

表 2 2 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 <sup>a</sup>			本調査の状況		
調査症例数	549			1177		
発現症例数	308			177		
発現割合	56.10%			15.04%		
	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 (%)
	傾眠	119	(21.68)	悪心	70	(5.95)
	悪心	97	(17.67)	傾眠	41	(3.48)
	浮動性めまい	45	(8.20)	倦怠感	14	(1.19)
	頭痛	34	(6.19)	下痢	13	(1.10)
	倦怠感	24	(4.37)	頭痛	11	(0.93)
	腹部不快感	21	(3.83)	腹部不快感	8	(0.68)
	下痢	19	(3.46)	食欲減退 <sup>*</sup>	6	(0.51)
	口渇	16	(2.91)	浮動性めまい	6	(0.51)
	不眠症	14	(2.55)	便秘 <sup>*</sup>	6	(0.51)
	上腹部痛	11	(2.00)	不眠症	4	(0.34)

MedDRA/J version (24.0)

<sup>\*</sup>承認時までの発現状況：食欲減退 9 例 (1.64%)，便秘 7 例 (1.28%)。

<sup>a</sup>社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験 (試験番号 MLD5511S31, MLD5511S41)

表 3 2 調査併合の重篤な副作用・感染症の発現状況

時 期	承認時までの状況 <sup>a</sup>	本調査の状況
安全性解析対象症例数	549	1177
重篤な副作用等の発現症例数	2	2
重篤な副作用等の発現件数	2	2
重篤な副作用等の発現割合	0.36%	0.17%
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)	—
糖尿病 <sup>*</sup>	1 (0.18)	—
精神障害	—	2 (0.17)
幻聴	—	1 (0.08)
躁病	—	1 (0.08)
神経系障害	1 (0.18)	—
痙攣発作	1 (0.18)	—

MedDRA/J version (24.0)

<sup>\*</sup>使用上の注意から予測できない重篤な副作用

<sup>a</sup>社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験 (試験番号 MLD5511S31, MLD5511S41)



表 4 患者背景因子別の副作用発現状況 (1)

背景因子	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 (%)	両側 95% 信頼区間	有意差検定 <sup>a</sup> p 値
安全性解析対象		1177	100.00	177	241	15.04	13.04~17.21	
性別	男	577	49.02	78	93	13.52	10.83~16.58	Fisher 0.1658
	女	600	50.98	99	148	16.50	13.62~19.72	
妊娠 <sup>b</sup>	なし	587	97.83	96	143	16.35	13.45~19.60	Fisher 1.0000
	あり	3	0.50	0	0	0.00	0.00~70.76	
	不明	10	1.67	3	5	30.00	6.67~65.25	
年齢	15 歳未満	6	0.51	1	2	16.67	0.42~64.12	$\chi^2$ CMH 0.4275 0.2408
	15 歳以上 65 歳未満	1125	95.58	166	226	14.76	12.73~16.96	
	65 歳以上	46	3.91	10	13	21.74	10.95~36.36	
診療区分	入院	4	0.34	1	1	25.00	0.63~80.59	Fisher 0.4794
	外来	1173	99.66	176	240	15.00	13.01~17.18	
既往歴	なし	1086	92.27	156	202	14.36	12.33~16.59	Fisher 0.0320*
	あり	91	7.73	21	39	23.08	14.89~33.09	
併存症	なし	786	66.78	95	127	12.09	9.89~14.57	Fisher <0.0001*
	あり	391	33.22	82	114	20.97	17.04~25.35	
肝機能障害	なし	1174	99.75	176	239	14.99	13.00~17.16	Fisher 0.3870
	あり	3	0.25	1	2	33.33	0.84~90.57	
腎機能障害	なし	1174	99.75	177	241	15.08	13.08~17.25	Fisher 1.0000
	あり	3	0.25	0	0	0.00	0.00~70.76	
精神障害	なし	898	76.30	118	158	13.14	11.00~15.53	Fisher 0.0015*
	あり	279	23.70	59	83	21.15	16.51~26.41	
アレルギー歴	なし	1015	86.24	147	196	14.48	12.37~16.80	Fisher 0.5064
	あり	43	3.65	8	16	18.60	8.39~33.40	
	不明	119	10.11	22	29	18.49	11.96~26.64	
発症年齢	18 歳未満	163	13.85	32	38	19.63	13.83~26.57	$\chi^2$ CMH 0.1900 0.1657
	18 歳以上 30 歳未満	268	22.77	34	44	12.69	8.95~17.27	
	30 歳以上 40 歳未満	128	10.88	16	19	12.50	7.32~19.50	
	40 歳以上	171	14.53	23	36	13.45	8.72~19.50	
	不明	447	37.98	72	104	16.11	12.82~19.85	
罹病期間	6 ヶ月未満	220	18.69	17	21	7.73	4.57~12.08	$\chi^2$ CMH 0.0035* <0.0001*
	6 ヶ月以上 1 年未満	67	5.69	8	8	11.94	5.30~22.18	
	1 年以上 3 年未満	132	11.21	18	32	13.64	8.29~20.69	
	3 年以上 4 年未満	34	2.89	6	7	17.65	6.76~34.53	
	4 年以上 5 年未満	27	2.29	4	6	14.81	4.19~33.73	
	5 年以上 10 年未満	91	7.73	15	18	16.48	9.53~25.73	
	10 年以上 20 年未満	95	8.07	19	24	20.00	12.49~29.46	
	20 年以上	64	5.44	18	21	28.13	17.60~40.76	
	不明	447	37.98	72	104	16.11	12.82~19.85	

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

<sup>b</sup>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)

背景因子	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 (%)	両側 95% 信頼区間	有意差検定 <sup>a</sup> p 値
安全性解析対象		1177	100.00	177	241	15.04	13.04~17.21	
前治療薬の有無	なし	931	79.10	118	146	12.67	10.60~14.98	Fisher <0.0001*
	あり	246	20.90	59	95	23.98	18.79~29.82	
SSRI・SNRI の前治療薬の有無	なし	1111	94.39	165	221	14.85	12.81~17.08	Fisher 0.4775
	あり	66	5.61	12	20	18.18	9.76~29.61	
SSRI の前治療薬の有無	なし	1123	95.41	167	223	14.87	12.84~17.09	Fisher 0.4380
	あり	54	4.59	10	18	18.52	9.25~31.43	
CYP2C19 遺伝子型	不明	1177	100.00	177	241	15.04	13.04~17.21	$\chi^2$ CMH —            —
	EM	0	0.00	—	—	—	—	
	IM	0	0.00	—	—	—	—	
	PM	0	0.00	—	—	—	—	
	その他	0	0.00	—	—	—	—	
対象疾患	社会不安障害	1119	95.07	162	212	14.48	12.47~16.68	
	その他	0	0.00	—	—	—	—	
	社会不安障害・その他	58	4.93	15	29	25.86	15.26~39.04	
開始時対象疾患重症度 (CGI-S)	症状なし・正常	1	0.08	0	0	0.00	0.00~97.50	$\chi^2$ CMH 0.6924    0.9418
	正常と病的状態の境界の状態	7	0.59	0	0	0.00	0.00~40.96	
	軽度の病的状態	151	12.83	19	21	12.58	7.75~18.95	
	中等度の病的状態	599	50.89	97	134	16.19	13.33~19.39	
	やや重度の病的状態	283	24.04	44	64	15.55	11.53~20.30	
	重度な病的状態	117	9.94	14	19	11.97	6.70~19.26	
	最も重度な病的状態	10	0.85	1	1	10.00	0.25~44.50	
未実施	9	0.76	2	2	22.22	2.81~60.01		
開始時対象疾患重症度 (LSAS-J 合計評点) (調査 B のみ)	20 点未満	2	0.48	0	0	0.00	0.00~84.19	$\chi^2$ CMH 0.9328    0.3422
	20 点以上 40 点未満	18	4.33	4	4	22.22	6.41~47.64	
	40 点以上 60 点未満	70	16.83	12	14	17.14	9.18~28.03	
	60 点以上 80 点未満	85	20.43	14	19	16.47	9.31~26.09	
	80 点以上 100 点未満	101	24.28	15	19	14.85	8.56~23.31	
	100 点以上 120 点未満	87	20.91	11	15	12.64	6.48~21.50	
	120 点以上	43	10.34	6	8	13.95	5.30~27.93	
未実施	10	2.40	4	5	40.00	12.16~73.76		
ひきこもりの有無	なし	977	83.01	148	205	15.15	12.96~17.55	Fisher 0.5447
	あり	151	12.83	26	33	17.22	11.57~24.20	
	不明	49	4.16	3	3	6.12	1.28~16.87	
併用薬の有無 (有害事象処置薬を除く)	なし	502	42.65	58	72	11.55	8.89~14.68	Fisher 0.0039*
	あり	675	57.35	119	169	17.63	14.83~20.72	
併用向精神薬の有無 (有害事象処置薬を除く)	なし	555	47.15	70	88	12.61	9.97~15.67	Fisher 0.0335*
	あり	622	52.85	107	153	17.20	14.32~20.40	
併用療法の有無	なし	949	80.63	138	191	14.54	12.36~16.95	Fisher 0.3530
	あり	228	19.37	39	50	17.11	12.46~22.63	

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

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	1177	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	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%)	0 (0.00%)
セロトニン症候群	0 (0.00%)	0 (0.00%)
QT 延長, 心室頻拍 (torsades de pointes を含む)	0 (0.00%)	4 (0.34%)
重要な潜在的リスク	—	—
自殺行動/自殺念慮	0 (0.00%)	0 (0.00%)
敵意/攻撃性	1 (0.08%)	15 (1.27%)
離脱症状/反跳現象	0 (0.00%)	1 (0.08%)
糖尿病	0 (0.00%)	0 (0.00%)
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。

安全性解析対象症例 1177 例中 1 例 (0.08%) に認められ, 発現した事象は薬剤離脱症候群 (医師記載名: めまい) であった。本事象は非重篤な副作用であった。

#### 4 有効性

##### 1) 臨床全般改善度 (CGI-I)

有効性解析対象症例 1177 例を対象とし,

CGI-I を「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」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 6 に示した。

投与 52 週までの最終評価時の改善率は, 51.80% (605/1168 例) であった。なお, 投与

表 6 観察時期別の臨床全般改善度 (CGI-I)

観察時期	評価 症例数		臨床全般改善度							改善 症例数 <sup>a</sup> (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	
投与 4 週時	1121	内訳	44 (3.93%)	165 (14.72%)	465 (41.48%)	422 (37.64%)	20 (1.78%)	4 (0.36%)	1 (0.09%)	209 (18.64%)
		累計	44 (3.93%)	209 (18.64%)	674 (60.12%)	1096 (97.77%)	1116 (99.55%)	1120 (99.91%)	1121 (100.00%)	
投与 12 週時	812	内訳	133 (16.38%)	277 (34.11%)	274 (33.74%)	110 (13.55%)	11 (1.35%)	7 (0.86%)	0 (0.00%)	410 (50.49%)
		累計	133 (16.38%)	410 (50.49%)	684 (84.24%)	794 (97.78%)	805 (99.14%)	812 (100.00%)	812 (100.00%)	
投与 52 週時	535	内訳	170 (31.78%)	186 (34.77%)	131 (24.49%)	43 (8.04%)	4 (0.75%)	1 (0.19%)	0 (0.00%)	356 (66.54%)
		累計	170 (31.78%)	356 (66.54%)	487 (91.03%)	530 (99.07%)	534 (99.81%)	535 (100.00%)	535 (100.00%)	
最終評価時 (投与 52 週時 まで)	1168	内訳	282 (24.14%)	323 (27.65%)	295 (25.26%)	243 (20.80%)	19 (1.63%)	6 (0.51%)	0 (0.00%)	605 (51.80%)
		累計	282 (24.14%)	605 (51.80%)	900 (77.05%)	1143 (97.86%)	1162 (99.49%)	1168 (100.00%)	1168 (100.00%)	

<sup>a</sup>「著明改善」および「中等度改善」の症例を改善として集計。

52 週までの最終評価時に「やや悪化」, 「悪化」および「重篤に悪化」であった患者は 2.14% (25/1168 例) であった。

### 2) 臨床全般重症度 (CGI-S)

有効性解析対象症例 1177 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。このうち, 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 7 に示す。

投与開始時の CGI-S (平均値±標準偏差) は 4.3±0.88 (1168 例) であり, 投与 52 週時 (observed case, 以下 OC) の CGI-S は 2.5±0.99 (535 例) であった。投与 52 週時 (OC) の変化量は -1.9±1.13 (530 例) であった。CGI-S は, 本剤投与後速やかに低下し, 36 週以降は 3.0 以下で推移した。

### 3) LSAS-J 合計点 (特定 B)

特定 B において, 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

的状况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 例であり, 観察時期別の LSAS-J 合計評点の変化量を表 8 に示す。

投与開始時の LSAS-J 合計評点 (平均値±標準偏差) は 84.3±27.81 点 (406 例) であった。投与 52 週時 (OC) の LSAS-J 合計評点は, 51.7±34.91 点 (123 例) で, 投与開始時との変化量は -40.9±35.75 点 (122 例) であった。本調査における国内長期投与試験対象患者の選択基準 (投与開始時 LSAS-J 合計評点 60 点以上) に対応する症例での投与 52 週時 (OC) の LSAS-J 合計評点は 55.2±34.56 点 (111 例) であり, 投与開始時からの変化量は -42.7±36.89 点 (111 例) であった。また, 本調査の観察時期別の寛解率 (OC) は, 投与 12 週時 15.02% (35/233 例), 投与 24 週時 25.17% (36/143 例), 投与 52 週時 30.08% (37/123 例) であった (表 9)。

### 4) QOL (特定 B)

有効性解析対象症例 416 例 (特定 B) を対象

表 7 臨床全般重症度 (CGI-S) の変化量

観察時期			全体		投与開始時 CGI-S 4 点以上 <sup>a</sup>	
			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		1168	4.3±0.88	1009	4.5±0.73
	OC <sup>b</sup>	投与 4 週時	1121	3.7±1.04	966	3.8±0.99
		投与 8 週時	854	3.2±1.05	744	3.4±1.03
		投与 12 週時	812	3.0±1.06	698	3.1±1.05
		投与 24 週時	725	3.2±1.02	624	3.3±1.02
		投与 36 週時	633	2.8±1.00	550	2.9±1.01
		投与 52 週時	535	2.5±0.99	462	2.6±1.00
変化量	OC <sup>b</sup>	投与 4 週時	1113	-0.7±0.74	966	-0.7±0.75
		投与 8 週時	846	-1.2±0.86	744	-1.2±0.86
		投与 12 週時	804	-1.4±0.99	698	-1.5±0.97
		投与 24 週時	717	-1.2±1.03	624	-1.3±1.00
		投与 36 週時	626	-1.6±1.06	550	-1.7±1.01
		投与 52 週時	530	-1.9±1.13	462	-2.1±1.09

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

<sup>a</sup>国内長期投与試験の選択基準に対応する重症度，<sup>b</sup>OC：Observed Cases

表 8 観察時期別の LSAS-J 合計点の変化量

観察時期			全体		投与開始時 LSAS-J 60 点以上 <sup>a</sup>	
			症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
LSAS-J 合計評点	投与開始時		406	84.3±27.81	316	95.2±20.50
	OC <sup>b</sup>	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±31.40	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	OC <sup>b</sup>	4 週後	253	-9.3±18.30	201	-11.3±17.78
		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

<sup>a</sup>国内長期投与試験の選択基準に対応する重症度，<sup>b</sup>OC：Observed Cases

表9 観察時期別の LSAS-J 合計点での寛解率

観察時期		評価症例数	寛解率 (寛解例数 <sup>a</sup> )
OC <sup>b</sup>	投与 4 週時	257	7.00 (18)
	投与 8 週時	206	8.74 (18)
	投与 12 週時	233	15.02 (35)
	投与 24 週時	143	25.17 (36)
	投与 36 週時	125	27.20 (34)
	投与 52 週時	123	30.08 (37)
最終評価時	投与 52 週時まで	337	24.04 (81)

<sup>a</sup>LSAS-J 合計評点が 30 点以下の場合、寛解症例とした。

<sup>b</sup>OC : Observed Cases

表10 各観察時期における SF-8 の国民標準値に基づく得点

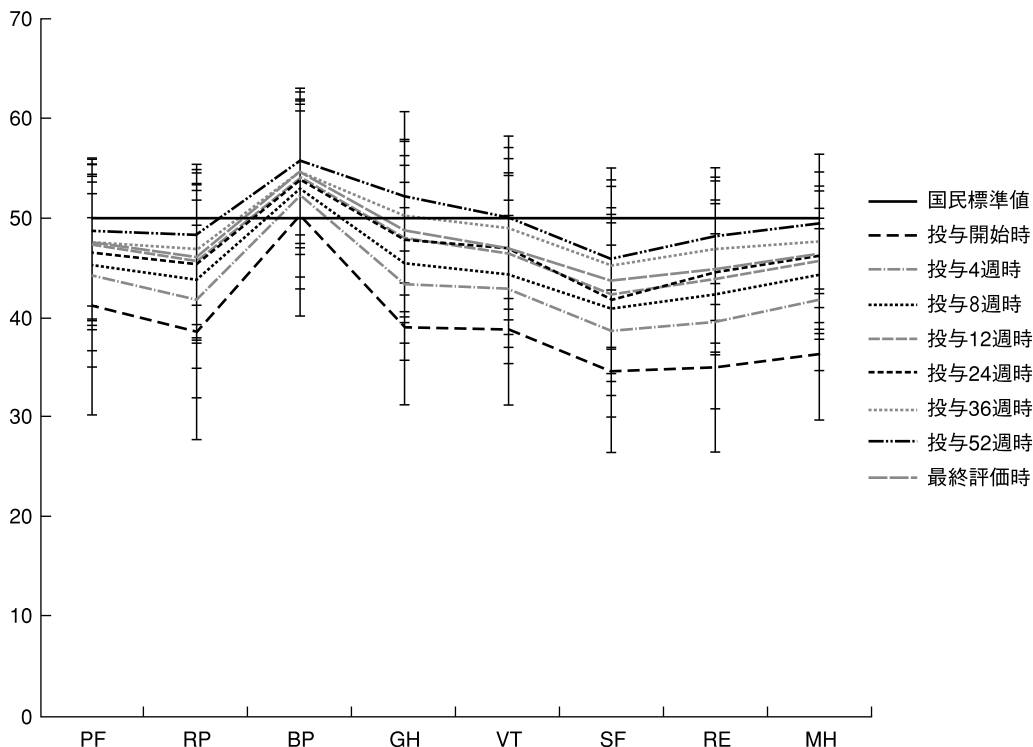
観察時期		SF-8 (下位尺度) の国民標準値に基づく得点							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
国民標準値		50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
投与開始時	症例数	329	329	329	329	329	329	329	329
	平均	41.25	38.49	50.36	38.98	38.75	34.61	34.92	36.30
	標準偏差	11.11	10.78	10.30	7.77	7.61	8.18	8.48	6.62
投与 12 週時	症例数	223	223	223	223	223	223	223	223
	平均	47.40	45.62	54.33	48.09	46.44	42.25	43.96	45.76
	標準偏差	7.81	7.73	7.30	8.07	7.74	8.74	7.45	6.93
投与 24 週時	症例数	159	159	159	159	159	159	159	159
	平均	46.54	45.48	53.86	47.94	47.09	41.89	44.55	46.28
	標準偏差	7.76	7.77	7.48	7.28	7.35	8.45	7.18	6.78
投与 52 週時	症例数	123	123	123	123	123	123	123	123
	平均	48.62	48.25	55.65	52.08	50.02	45.91	48.18	49.43
	標準偏差	7.34	6.98	7.31	8.56	8.07	8.98	6.78	6.92
最終評価時 (投与 52 週時 まで)	症例数	315	315	315	315	315	315	315	315
	平均	47.50	46.09	54.49	48.73	47.09	43.70	44.94	46.47
	標準偏差	8.34	8.67	8.13	9.12	8.78	9.39	8.73	8.05

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

とし、QOL の推移を各観察時期で 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



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

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10，その推移図を図2に示す。

投与開始時のSF-8の得点の平均値は，PF（身体機能：41.25点）およびBP（体の痛み：50.36点）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。

#### 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（評価症例数に占める「著明改善」および「中等度改善」の患者割合）を比較した。患者背景因子別のCGI-Iの改善率を表11に示す。

統計学的な有意差が認められた患者背景因子は，精神障害の併存症の有無，発症年齢，開始時CGI-S，ひきこもりの有無，併用薬の有無，

SNRIの併用の有無，催眠鎮静剤の併用の有無（いずれも有害事象処置薬を除く），併用療法の有無であった。

有意差が認められた各カテゴリにおいて，改善率が最も低かった集団のCGI-Sの変化量を確認したところ，いずれの集団においても65%以上の患者で「-1」以上の変化が認められた。

6) 社会不安障害の重症度が高い患者集団，SSRIまたはSNRIによる社会不安障害の治療歴がある患者集団，および社会不安障害以外の精神疾患の併存がある患者集団における有効性の検討

本剤の社会不安障害の承認時において，社会不安障害の重症度が高い患者集団，SSRIまたはSNRIによる社会不安障害の治療歴がある患者集団，および社会不安障害以外の精神疾患の併存がある患者集団では，本剤の十分な有効性が

表 11 患者背景因子別の臨床全般改善度 (CGI-I) の改善率 (1)

背景因子	層別	評価 症例数	構成比 (%)	改善 症例数	改善率 (%)	両側 95% 信頼区間	有意差検定 <sup>a</sup> p 値	
有効性解析対象		1168	100.00	605	51.80	48.89~54.70		
性別	男	575	49.23	295	51.30	47.13~55.46	Fisher 0.7697	
	女	593	50.77	310	52.28	48.17~56.36		
年齢①	15 歳未満	6	0.51	3	50.00	11.81~88.19	$\chi^2$ 0.9746	CMH 0.8207
	15 歳以上 65 歳未満	1117	95.63	578	51.75	48.77~54.71		
	65 歳以上	45	3.85	24	53.33	37.87~68.34		
年齢②	20 歳未満	91	7.79	42	46.15	35.64~56.92	$\chi^2$ 0.6705	CMH 0.1395
	20 歳以上 30 歳未満	345	29.54	176	51.01	45.61~56.41		
	30 歳以上 40 歳未満	273	23.37	139	50.92	44.82~56.99		
	40 歳以上 50 歳未満	282	24.14	148	52.48	46.48~58.44		
	50 歳以上 65 歳未満	132	11.30	76	57.58	48.68~66.13		
	65 歳以上	45	3.85	24	53.33	37.87~68.34		
診療区分	入院	4	0.34	3	75.00	19.41~99.37	Fisher 0.6253	
	外来	1164	99.66	602	51.72	48.80~54.62		
既往歴	なし	1079	92.38	560	51.90	48.87~54.92	Fisher 0.8261	
	あり	89	7.62	45	50.56	39.75~61.33		
併存症	なし	779	66.70	415	53.27	49.70~56.82	Fisher 0.1717	
	あり	389	33.30	190	48.84	43.77~53.93		
精神障害の併存症	なし	889	76.11	484	54.44	51.10~57.75	Fisher 0.0016*	
	あり	279	23.89	121	43.37	37.47~49.41		
肝機能障害	なし	1165	99.74	602	51.67	48.76~54.58	Fisher 0.2503	
	あり	3	0.26	3	100.00	29.24~100.00		
腎機能障害	なし	1165	99.74	603	51.76	48.85~54.66	Fisher 1.0000	
	あり	3	0.26	2	66.67	9.43~99.16		
妊娠 <sup>b</sup>	なし	580	97.81	304	52.41	48.26~56.54	Fisher 0.6077	
	あり	3	0.51	1	33.33	0.84~90.57		
	不明	10	1.69	5	50.00	18.71~81.29		
アレルギー歴	なし	1006	86.13	535	53.18	50.04~56.30	Fisher 0.8763	
	あり	43	3.68	22	51.16	35.46~66.69		
	不明	119	10.19	48	40.34	31.45~49.72		
発症年齢	18 歳未満	163	13.96	82	50.31	42.38~58.22	$\chi^2$ 0.1691	CMH 0.0357*
	18 歳以上 30 歳未満	266	22.77	134	50.38	44.20~56.54		
	30 歳以上 40 歳未満	127	10.87	70	55.12	46.04~63.95		
	40 歳以上	169	14.47	102	60.36	52.56~67.78		
	不明	443	37.93	217	48.98	44.24~53.75		
罹病期間	6 ヶ月未満	219	18.75	122	55.71	48.86~62.40	$\chi^2$ 0.4283	CMH 0.3163
	6 ヶ月以上 1 年未満	67	5.74	40	59.70	47.00~71.51		
	1 年以上 3 年未満	130	11.13	70	53.85	44.89~62.62		
	3 年以上 4 年未満	33	2.83	17	51.52	33.54~69.20		
	4 年以上 5 年未満	27	2.31	11	40.74	22.39~61.20		
	5 年以上 10 年未満	91	7.79	45	49.45	38.80~60.14		
	10 年以上 20 年未満	94	8.05	44	46.81	36.44~57.39		
	20 年以上	64	5.48	39	60.94	47.93~72.90		
	不明	443	37.93	217	48.98	44.24~53.75		

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

<sup>b</sup>性別 (女性) を対象とした。



表 11 患者背景因子別の臨床全般改善度 (CGI-I) の改善率 (2)

背景因子	層別	評価 症例数	構成比 (%)	改善 症例数	改善率 (%)	両側 95% 信頼区間	有意差検定 <sup>a</sup> p 値
有効性解析対象		1168	100.00	605	51.80	48.89~54.70	
前治療薬の有無	なし	924	79.11	487	52.71	49.43~55.97	Fisher 0.2492
	あり	244	20.89	118	48.36	41.94~54.82	
SSRI・SNRI の前治療薬の有無	なし	1102	94.35	574	52.09	49.09~55.07	Fisher 0.4483
	あり	66	5.65	31	46.97	34.56~59.66	
SSRI の前治療薬の有無	なし	1114	95.38	578	51.89	48.90~54.86	Fisher 0.8893
	あり	54	4.62	27	50.00	36.08~63.92	
開始時対象疾患重症度 (CGI-S)	症状なし・正常	1	0.09	1	100.00	2.50~100.00	$\chi^2$ CMH 0.0185* 0.4878
	正常と病的状態の境界の状態	7	0.60	4	57.14	18.41~90.10	
	軽度の病的状態	146	12.50	76	52.05	43.64~60.38	
	中等度の病的状態	596	51.03	287	48.15	44.08~52.25	
	やや重度の病的状態	282	24.14	171	60.64	54.67~66.38	
	重度な病的状態	117	10.02	53	45.30	36.08~54.77	
	最も重度な病的状態 未実施	10 9	0.86 0.77	6 7	60.00 77.78	26.24~87.84 39.99~97.19	
開始時対象疾患重症度 (LSAS-J 合計評点) (調査 B のみ)	20 点未満	2	0.48	1	50.00	1.26~98.74	$\chi^2$ CMH 0.3056 0.6892
	20 点以上 40 点未満	18	4.36	10	55.56	30.76~78.47	
	40 点以上 60 点未満	69	16.71	29	42.03	30.24~54.52	
	60 点以上 80 点未満	84	20.34	51	60.71	49.45~71.20	
	80 点以上 100 点未満	101	24.46	48	47.52	37.49~57.70	
	100 点以上 120 点未満	87	21.07	42	48.28	37.42~59.25	
	120 点以上	43	10.41	25	58.14	42.13~72.99	
	未実施	9	2.18	4	44.44	13.70~78.80	
ひきこもりの有無	なし	970	83.05	527	54.33	51.13~57.50	Fisher 0.0001*
	あり	149	12.76	56	37.58	29.79~45.88	
	不明	49	4.20	22	44.90	30.67~59.77	
併用薬の有無 (有害事象処置薬を除く)	なし	498	42.64	279	56.02	51.54~60.44	Fisher 0.0130*
	あり	670	57.36	326	48.66	44.81~52.51	
SSRI の有無	なし	1126	96.40	589	52.31	49.34~55.26	Fisher p=0.0834
	あり	42	3.60	16	38.10	23.57~54.36	
SNRI の有無	なし	1130	96.75	592	52.39	49.43~55.34	Fisher p=0.0316*
	あり	38	3.25	13	34.21	19.63~51.35	
抗不安薬の有無	なし	759	64.98	401	52.83	49.21~56.43	Fisher p=0.3573
	あり	409	35.02	204	49.88	44.93~54.83	
催眠鎮静剤の有無	なし	871	74.57	473	54.31	50.93~57.65	Fisher p=0.0038*
	あり	297	25.43	132	44.44	38.71~50.30	
併用療法の有無	なし	940	80.48	514	54.68	51.43~57.90	Fisher <0.0001*
	あり	228	19.52	91	39.91	33.50~46.59	
開始時投与量	5 mg	302	25.86	154	50.99	45.20~56.76	$\chi^2$ CMH 0.4728 0.3961
	10 mg	846	72.43	438	51.77	48.35~55.19	
	15 mg	2	0.17	1	50.00	1.26~98.74	
	20 mg	9	0.77	7	77.78	39.99~97.19	
	その他	9	0.77	5	55.56	21.20~86.30	

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

表 12 特定の前治療薬の有無・種類別の臨床全般改善度 (CGI-I)

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 <sup>a</sup>
有効性解析対象		1168	100.00	605	51.80	
前治療薬の有無	なし	924	79.11	487	52.71	$p=0.2492$
	あり	244	20.89	118	48.36	
SSRIの有無	なし	1114	95.38	578	51.89	$p=0.8893$
	あり	54	4.62	27	50.00	
SNRIの有無	なし	1155	98.89	601	52.03	$p=0.1650$
	あり	13	1.11	4	30.77	

前治療薬：本剤の投与開始日から6ヵ月前までに使用した抗うつ薬

SSRI：フルボキサミン，パロキセチン，セルトラリン

SNRI：デュロキセチン，ミルナシプラン，ベンラファキシン

<sup>a</sup>有意差検定：Fisherの正確検定 \*： $p<0.05$

得られない可能性があるとして、これらの患者背景が本剤の有効性に影響を与える可能性は否定できないことから、資材等を通して医療現場に適切に情報提供するとともに、本調査においても引き続き情報収集し、社会不安障害の重症度別、SSRIまたはSNRIによる前治療の有無別、社会不安障害以外の精神疾患の併存別の有効性についての検討を行った。

#### (1) 社会不安障害の重症度別の有効性

5) 有効性に影響を及ぼす患者背景因子で述べたとおり、開始時 CGI-S のカテゴリ間で、CGI-I の改善率に有意差が認められた。開始時 CGI-S 別の CGI-I の改善率は、「症状なし・正常」が 100.00% (1/1 例)、「正常と病的状態の境界の状態」が 57.14% (4/7 例)、「軽度の病的状態」が 52.05% (76/146 例)、「中等度の病的状態」が 48.15% (287/596 例)、「やや重度の病的状態」が 60.64% (171/282 例)、「重度な病的状態」が 45.30% (53/117 例)、「最も重度な病的状態」が 60.00% (6/10 例) であった。症例数が少なかった「症状なし・正常」、「正常と病的状態の境界の状態」および「最も重度な病的状態」を除いて、「重度な病的状態」が最も低い改善率を示した一方で、「やや重度の病的状態」では、最も高い改善率を示した。また、「最も重度な病的状態」

は前述のとおり症例数は少ないものの 60.00% (6/10 例) の改善率を示しており、開始時 CGI-S 別の改善率に一定の傾向は認められなかった (CMH 検定： $p=0.4878$ )。

#### (2) 特定の前治療薬の有無・種類別 (SSRI, SNRI) の有効性

前治療薬の有無・種類別 (SSRI, SNRI) の CGI-I を表 12 に示す。SSRI の有無別では、改善率に有意差は認められなかった (Fisher の正確検定： $p=0.8893$ )。SNRI の有無別では、改善率に 10% 以上の差がみられたが (「あり」：30.77%、「なし」：52.03%)、有意差は認められなかった (Fisher の正確検定： $p=0.1650$ )。なお SNRI 「あり」は症例数が 13 例であり、症例数が限られていた。

#### (3) 社会不安障害以外の精神障害の併存別の有効性

5) 有効性に影響を及ぼす患者背景因子で述べたとおり、精神障害の併存症の有無別の CGI-I 改善率は、「なし」54.44% (484/889 例)、「あり」43.37% (121/279 例) であり、併存症「なし」と比較し、「あり」で有意に低かった (Fisher の正確検定： $p=0.0016$ )。なお、補足的に CGI-S の変化量で確認したところ、改善率の低かった精神障害の併存「あり」においても、「-1」

以上変化している患者割合が 67.38% (188/279 例) で、65%以上の患者の CGI-S が改善していた。

### Ⅲ 考 察

「社会不安障害」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、登録違反症例等を安全性解析対象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 1177 例中 177 例 (15.04%) 241 件の副作用が認められた。本調査の副作用発現割合 (15.04%) は、承認時までの社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験 (2 試験併合成績) の副作用発現割合 56.10% (308/549 例) と比較し、低値であった。おもな副作用 (1%以上) は、悪心 70 例 (5.95%)、傾眠 41 例 (3.48%)、倦怠感 14 例 (1.19%)、下痢 13 例 (1.10%) 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、8 事象が国内臨床試験 (2 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 1177 例中 2 例 (0.17%) 2 件に認められ、その内訳は、幻聴および躁病 各 1 例 (0.08%) であった。本調査における重篤な副作用の発現割合 (0.17%) は、承認時までの国内臨床試験 (2 試験併合成績) における発現割合 0.36% (2/549 例) を上回らず、転帰が判明している副作用のうち、死亡に至った副作用は認められなかった。

「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 1177 例中 13 例 (1.10%) 13 件に認められ、発現した事象はいずれも各 1 例 (0.08%) であり、複数例認められた事象はなかった。重篤な副作用は認められなかった。

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、既往歴の有無、併存症の有無、精神障害の併存症の有無、罹病期間、前治療薬の有無、併用薬の有無およ

び向精神薬の併用の有無であった。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それぞれの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べき事項はなかった。

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、これらについて検討を行った。本調査において、「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」、「自殺行動/自殺念慮」、「糖尿病」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。「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 1177 例中 4 例 (0.34%) に認められたが、重篤な副作用はなかった。発現割合において、社会不安障害を対象とした国内臨床試験 (2 試験併合成績) を上回る結果は得られなかった。

「敵意/攻撃性」に該当する副作用は、安全性解析対象症例 1177 例中 16 例 (1.36%) に認められ、重篤な副作用は躁病 1 例 (0.08%) であった。発現割合において、社会不安障害を対象とした国内臨床試験 (2 試験併合成績) の発現状況を上回る結果は得られなかった。また、年齢別の検討において、24 歳以下の患者での発現割合の有意な上昇は認められず、年齢で特筆すべきリスクは認められなかった。

「離脱症状/反跳現象」に該当する副作用は、安全性解析対象症例 1177 例中 1 例 (0.08%) に認められ、重篤な副作用はなかった。なお、「離脱症状/反跳現象」については国内臨床試験と本調査で異なる基準を用いて集計したため、発現状況の直接的な比較は困難であった。

以上、本剤の安全性に関して、使用実態下における副作用の発現状況の把握、安全性に影響を与えると考えられる患者背景因子、安全性検討事項等の検討を実施し、臨床問題となる事項は見いだされなかった。

有効性解析対象症例 1177 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 51.80% (605/1168 例) であった。

有効性解析対象症例 1177 例を対象とした CGI-S は投与開始時が  $4.3 \pm 0.88$  (1168 例)、投与 52 週時 (OC) が  $2.5 \pm 0.99$  (535 例) であった。投与 52 週時 (OC) の変化量は  $-1.9 \pm 1.13$  (530 例) であった。CGI-S は、本剤投与後速やかに低下し、投与 36 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  $4.3 \pm 0.88$  と投与 52 週時 (OC) の平均値  $2.5 \pm 0.99$  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。本調査において、国内長期投与試験対象患者の選択基準である「投与開始時 CGI-S 4 点以上」の集団での CGI-S の投与開始時からの変化量は  $-2.1 \pm 1.09$  (462 例) であり、承認時までの国内長期投与試験の投与 52 週時 (OC) の投与開始時からの CGI-S 変化量  $-2.2 \pm 1.28$  (126 例) と同程度であった。

有効性解析対象 416 例 (特定 B) を対象とした LSAS-J 合計評点は、投与開始時は  $84.3 \pm 27.81$  点 (406 例)、投与 52 週時 (OC) は  $51.7 \pm 34.91$  点 (123 例) で、投与開始時からの変化量は  $-40.9 \pm 35.75$  点 (122 例) であった。本調査において、国内長期投与試験対象患者の選択基準である「投与開始時 LSAS-J 合計評点 60 点以上」の集団での投与 52 週時 (OC) の LSAS-J 合計評点は  $55.2 \pm 34.56$  点 (111 例) で、投与開始時からの変化量は  $-42.7 \pm 36.89$  点 (111 例) であり、承認時までの国内長期投与試験の投与 52 週時 (OC) の投与開始時からの LSAS-J 合計評点変化量  $-44.8 \pm 28.78$  点と同程度であった。

また、観察時期別の寛解率 (OC) は、投与 12 週時 15.02% (35/233 例)、投与 24 週時 25.17% (36/143 例)、投与 52 週時 30.08% (37/123 例) であった。国内長期投与試験での LSAS-J 合計点での寛解率 (OC) は、投与 12 週時 4.96% (7/141 例)、投与 24 週時 18.12% (25/138 例)、52 週時 26.98% (34/126 例) であり、LSAS-J 合計点での寛解率は承認時と同程度と考えられた。

有効性解析対象 416 例 (特定 B) を対象とした投与開始時の SF-8 の国民標準値に基づく得点の平均値は、PF (身体機能: 41.25 点) および BP (体の痛み: 50.36 点) 以外の 6 項目では 30 点台 (34.61~38.98 点) であったが、最終評価時 (投与 52 週時まで) では 40 点台 (43.70~48.73 点) に上昇した。また、QOL の推移では、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、精神障害の併存症の有無、発症年齢、開始時 CGI-S、ひきこもりの有無、併用薬の有無、SNRI の併用の有無、催眠鎮静剤の併用の有無、併用療法の有無であった。改善率に有意差が認められた患者背景因子のうち、精神障害の併存症の有無、開始時 CGI-S については、国内プラセボ対照試験においても本剤の有効性に影響を与えた患者背景因子であった。また、投与開始時と最終評価時の CGI-S の変化量の検討より、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、本調査において国内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、有効性に関する新たな懸念は認められないと判断した。

本剤は、承認時に、社会不安障害の重症度が高い患者集団、SSRI または SNRI による社会不安障害の治療歴がある患者集団、および社会不安障害以外の精神疾患の併存がある患者集団で

は十分な有効性が得られない可能性があると考えられた国内プラセボ対照試験の結果から、本調査において、社会不安障害の重症度別、SSRI または SNRI による前治療の有無別、および社会不安障害以外の精神疾患の併存別の有効性について、検討を行った。社会不安障害の重症度別の検討では、開始時 CGI-S 別に、CGI-I の改善率を検討した結果、症例数の少ない重症度の患者集団はあったものの、開始時が重症の患者においても効果が認められた。SSRI または SNRI による前治療の有無別の有効性の検討では、SSRI の前治療の有無による CGI-I の改善率について有意差は認められなかった。SNRI については、「あり」の症例数が少なく評価は困難であった。社会不安障害以外の精神障害の併存別の検討では、精神障害の併存症の有無による CGI-I の改善率は、併存症「なし」54.44% (484/889 例) と比較して併存症「あり」43.37% (121/279 例) で有意に低値であり、国内臨床試験の結果と同様の傾向であった。精神障害の併存については、うつ病における治療抵抗性に関連する患者背景因子の分析を行った研究にて社会不安障害、不安障害、およびパニック障害の併存がある場合には治療抵抗性が高まるという報告がある<sup>8,9)</sup>。本調査は社会不安障害を対象とした調査であるが、本調査においてもうつ病と同様に精神障害の併存「あり」の患者での改善率が低いという結果となったと考えられる。

以上の結果から、本調査において社会不安障害の重症度が高い患者、SSRI または SNRI による社会不安障害の治療歴がある患者、および社会不安障害以外の精神疾患の併存がある患者の有効性について検討を行った結果、承認時の状況を上回る懸念は認められないものの、一部の患者集団については有効性が低くなる傾向が認められることから、今後も十分な有効性が得られない可能性がある集団について、医療現場に情報提供を継続する必要があると考える。

## 結 論

「社会不安障害」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特定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、国内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、社会不安障害の重症度が高い患者、SSRI または SNRI による社会不安障害の治療歴がある患者、および社会不安障害以外の精神疾患の併存がある患者において、有効性に関して承認時を上回る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な懸念となる事項は認められなかった。

**【利益相反】** 本調査および論文作成は持田製薬株式会社が行ったものであり、河田裕治、杉浦仁美、櫛谷千奈津、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<sup>®</sup>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](https://med.mochida.co.jp/interview/lex_n18.pdf) (2023年5月17日閲覧)
- 2) 医薬品医療機器総合機構: レクサプロ<sup>®</sup>錠10 mg 申請資料概要. <https://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20151112001/index.html> (2023年5月17日閲覧)
- 3) Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:661-6.
- 4) 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. *Am J Psychiatry* 2018;175:463-70.
- 5) 朝倉聡, 井上誠士郎, 佐々木史, 佐々木幸哉, 北

- 川信樹, 井上猛ほか. Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) 日本語版の信頼性および妥当性の検討. 精神医 2002;44:1077-84.
- 6) 福原俊一, 鈴嶋よしみ. 健康関連 QOL 尺度 : SF-8 と SF-36. 医のあゆみ 2005;213:133-6.
- 7) 持田製薬株式会社. レクサプロ<sup>®</sup>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](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/790005_1179054F1022_1_18)(2023 年 5 月 17 日閲覧)
- 8) Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, et al, Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. J Clin Psychiatry 2007;68:1062-70.
- 9) Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K, Cleare AJ. The Maudsley staging method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. J Clin Psychiatry 2009;70:952-7.

## Specified Drug Use Results Survey of Escitalopram in Patients with Social Anxiety 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 social anxiety disorder (SAD) in November 2015.

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

**Method :** The study was conducted using a central registry of patients with social anxiety disorder 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 the Japanese version of the LSAS-J and QOL data in addition to Survey A.

**Results :** The incidence of adverse drug reactions (ADRs) was 15.04% (177/1177). The most common ADRs were nausea (5.95%,  $n=70$ ), somnolence (3.48%,  $n=41$ ), malaise (1.19%,  $n=14$ ), and diarrhoea (1.10%,  $n=13$ ). Serious ADRs were observed in 2 patients (0.17%). Of the 1177 patients included in the efficacy analysis, CGI-I improved by 51.80% at the time of the final evaluation. The change in CGI-S was  $-2.1 \pm 1.09$  (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>