パキシル錠 10mg 20mg

輸入承認事項一部変更承認申請書添付資料

第2部 各の概要（サマリー）

緒言
薬理試験の概要文
薬理試験の概要表

グラクソ・スミスクライン株式会社
非臨床概要 薬理試験の目次

2.6.1．緒言 ........................................................................................................... 1
2.6.2．薬理試験の概要文 .................................................................................. 2
   2.6.2.1．まとめ .......................................................................................... 2
   2.6.2.2．効力を裏付ける試験 ...................................................................... 3
      2.6.2.2.1．OCD治療薬を評価するための薬理試験 .................................. 3
      2.6.2.2.1.1．マウスガラス玉覆い隠し行動試験 .................................... 3
   2.6.2.3．副次的薬理試験 .......................................................................... 4
   2.6.2.4．安全性薬理試験 .......................................................................... 4
   2.6.2.5．薬力学的薬物相互作用試験 .......................................................... 4
   2.6.2.6．考察及び結論 .............................................................................. 4
   2.6.2.7．図表 ............................................................................................. 4
   2.6.2.8．参考文献 ...................................................................................... 5
2.6.3．薬理試験概要表 .................................................................................. 6
   2.6.3.1．薬理試験：一覧表 ....................................................................... 6
   2.6.3.2．効力を裏付ける試験 .................................................................... 6
   2.6.3.3．副次的薬理試験 .......................................................................... 6
   2.6.3.4．安全性薬理試験 .......................................................................... 6
   2.6.3.5．薬力学的薬物相互作用試験 .......................................................... 6
2.6. 非臨床の概要

2.6.1. 緒言

強迫性障害（OCD）は強迫観念と強迫行為を主症状とする不安障害であり、反復される思考や衝動により増強された不安を軽減させるため、不合理な行為を過剰に繰り返すという臨床的特徴を有する1)。OCDの病態としては前頭眼窩皮質－尾状核－視床の神経回路の異常であると考えられており2)、5-HT受容体作動薬であるm-CPPをOCD患者に投与すると強迫症状が増悪すること3)、5-HTの主要代謝物である5-HIAAの髄液中濃度がOCD患者において上昇していること、OCDの改善が5-HIAAの髄液中濃度の減少と相関していることから4)、5-HT神経系の機能異常によるものと考えられている。更に、OCD治療においてクロミプラミン及びフルボキサミン等の5-HT再取り込み阻害薬がノルアドレナリン再取り込み阻害薬よりも有効であることからも、OCDの病態における5-HT仮説が支持されている5)。

塩酸パロキセチン水和物はSSRIであり、既に本邦において「うつ病・うつ状態、パニック障害」を効能効果として承認されている。また、海外においてはうつ病・うつ状態、パニック障害に加え、OCDを効能・効果として90ヵ国以上で既に承認されている。本邦における「強迫性障害」を効能・効果としての申請用法・用量は「通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は1回20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日50mgを超えない範囲で適宜増減する。」である。
2.6.2. 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ
塩酸パロキセチン水和物の効力を裏付けるために実施した試験項目及び試験成績の概要を表2.6.2-1に示す。なお、投与量は遊離塩基（パロキセチン）換算量として表示した。

表2.6.2-1 効力を裏付ける試験成績一覧表

<table>
<thead>
<tr>
<th>試験項目</th>
<th>動物種</th>
<th>投与量 (mg/kg)</th>
<th>試験成績</th>
<th>資料番号</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1. マウスのガラス玉覆い隠し行動に及ぼす影響</td>
<td>マウス (10)</td>
<td>1, 3, 10 (経口, 単回)</td>
<td>10mg/kgでガラス玉覆い隠し行動の有意な抑制作用</td>
<td>4.2.1.1.2</td>
</tr>
<tr>
<td>2. m-CPP誘発自発運動活性減少に対する拮抗作用</td>
<td>ラット (11～12)</td>
<td>10 (経口, 22日間)</td>
<td>m-CPP誘発自発運動活性減少に対して拮抗作用</td>
<td>初回承認時添付資料ホー8</td>
</tr>
<tr>
<td>3. 抗不安作用</td>
<td>ラット (14)</td>
<td>1, 3, 10 (経口, 21日間)</td>
<td>3mg/kg以上でsocial interaction時間の有意な増加作用</td>
<td>初回承認時添付資料ホー3</td>
</tr>
<tr>
<td>(1) Social interaction試験</td>
<td>ラット (13～14)</td>
<td>1, 3, 10 (経口, 23日間)</td>
<td>3mg/kg以上で被ショック数の有意な増加作用</td>
<td>初回承認時添付資料ホー3</td>
</tr>
<tr>
<td>(2) Vogel型コンフリクト試験</td>
<td>ラット (6)</td>
<td>3 (経口, 21日間)</td>
<td>3mg/kgでopen armにおける滯在時間及び進入回数を有意に増加</td>
<td>初回承認時参考資料参ホー2</td>
</tr>
</tbody>
</table>

塩酸パロキセチン水和物はOCD治療薬を評価するための試験系であるマウスガラス玉覆い隠し行動試験において、単回投与によりガラス玉覆い隠し行動を抑制した。また、OCD患者の強迫症状を増悪することが知られているm-CPPによって誘発されるラットの自発運動低下を反復投与により抑制した。更に、ラットのSocial interaction試験、Vogel型コンフリクト試験及び高架式十字迷路試験において、反復投与により抗不安作用を示した。
以上のことから塩酸パロキセチン水和物はOCD治療薬としての高い有用性が示唆された。
2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1. OCD治療薬を評価するための薬理試験

2.6.2.2.1.1. マウスガラス玉覆い隠し行動試験

添付資料 4.2.1.1.2

方法

試験は Njung’e らの方法7)に準じて行った。プラスチックケージ（32.0×22.0×13.5cm）におがくずを深さ 5cm とするように敷き、その上に 24 個のガラス玉（直径 15mm）を均等に並べ、4 週齢の雄性 ICR マウスを 1 匹入れた。30 分後におがくずに覆い隠されたガラス玉の数を測定した。被験物質は経口投与し、投与 60 分後に試験を行った。また、自発運動量は別試験として被験物質投与 60 分後から 30 分間測定した。

結果

塩酸パロキセチン水和物は 10mg/kg の経口投与によりマウスガラス玉覆い隠し行動を有意に抑制した（p<0.05）。フルボキサミン及びクロミプラミンもそれぞれ 30mg/kg 及び 100mg/kg の経口投与によりマウスガラス玉覆い隠し行動を有意に抑制した（p<0.05 及び p<0.01）。

一方、自発運動量に対しては、塩酸パロキセチン水和物（1〜10mg/kg）、フルボキサミン（3〜30mg/kg）及びクロミプラミン（3〜100mg/kg）のいずれも影響を示さなかった。

図 2.6.2-1 マウスガラス玉覆い隠し行動に及ぼす塩酸パロキセチン水和物、フルボキサミン及びクロミプラミンの影響

添付資料 4.2.1.1.2 より転載
表 2.6.2-2 マウスガラス玉覆い隠し行動に及ぼす塩酸パロキセチン水和物、フルボキサミン及びクロミプラミンの影響
添付資料 4.2.1.1.2 より転載

<table>
<thead>
<tr>
<th>被験物質名</th>
<th>用量 (mg/kg, p.o.)</th>
<th>例数</th>
<th>覆い隠したガラス玉の数(コ)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>媒体 (5%アラビアゴム溶液)</td>
<td>0</td>
<td>10</td>
<td>23.5 ± 0.3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>1</td>
<td>10</td>
<td>21.3 ± 1.6</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3</td>
<td>10</td>
<td>23.0 ± 0.3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>10</td>
<td>10</td>
<td>16.3 ± 3.0*</td>
</tr>
<tr>
<td>塩酸パロキセチン</td>
<td>3</td>
<td>10</td>
<td>23.3 ± 0.3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>10</td>
<td>10</td>
<td>20.0 ± 2.1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>30</td>
<td>10</td>
<td>19.8 ± 1.5*</td>
</tr>
<tr>
<td>塩酸クロミプラミン</td>
<td>3</td>
<td>10</td>
<td>20.6 ± 2.0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>10</td>
<td>10</td>
<td>22.0 ± 1.2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>30</td>
<td>10</td>
<td>19.2 ± 2.4</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>100</td>
<td>10</td>
<td>17.0 ± 2.1**</td>
</tr>
</tbody>
</table>

平均値±標準誤差、*: p<0.05, **: p<0.01 vs 媒体群(Kruskal Wallis and Dunnett test)

2.6.2.3 副次的薬理試験
効力を裏付ける試験以外の薬理試験は新たに実施していない。

2.6.2.4 安全性薬理試験
効力を裏付ける試験以外の薬理試験は新たに実施していない。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験
効力を裏付ける試験以外の薬理試験は新たに実施していない。

2.6.2.6 考察及び結論
塩酸パロキセチン水和物は SSRI であり、OCD 治療薬を評価するための試験系であるマウスガラス玉覆い隠し行動試験において、単回投与によりガラス玉覆い隠し行動を抑制した①。また、OCD 患者の強迫症状を増悪することが知られている m-CPP によって誘発されるラットの自発運動低下を反復投与により抑制した②。更に、ラットの Social interaction 試験、Vogel 型コンフリクト試験及び高架式十字迷路試験において、反復投与により抗不安作用を示した。
以上のことから、塩酸パロキセチン水和物は OCD 治療薬としての高い有用性が期待された。

2.6.2.7 図表
図表は本文中に記載した。
2.6.2.8 参考文献

### 2.6.3. 薬理試験概要表

#### 2.6.3.1 薬理試験：一覧表

<table>
<thead>
<tr>
<th>試験の種類</th>
<th>試験系</th>
<th>投与方法</th>
<th>実施施設</th>
<th>資料番号</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>効力を裏付ける試験</td>
<td>マウスのガラス玉覆い隠し行動に及ぼす影響</td>
<td>経口</td>
<td>4.2.1.1.2</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### 2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被験物質：塩酸パロキセチン水和物

<table>
<thead>
<tr>
<th>試験項目</th>
<th>動物種 (数)</th>
<th>投与量 (mg/kg) (投与經路)</th>
<th>試験成績</th>
<th>資料番号</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>マウスのガラス玉覆い隠し行動に及ぼす影響</td>
<td>マウス (10)</td>
<td>1, 3, 10 (経口)</td>
<td>10mg/kg でガラス玉覆い隠し行動の有意な抑制作用</td>
<td>4.2.1.1.2</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### 2.6.3.3 副次的薬理試験

効力を裏付ける試験以外の薬理試験は新たに実施していない。

#### 2.6.3.4 安全性薬理試験

効力を裏付ける試験以外の薬理試験は新たに実施していない。

#### 2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

効力を裏付ける試験以外の薬理試験は新たに実施していない。