

## 審議結果報告書

平成 21 年 8 月 25 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] パキシル錠 10 mg 及び同錠 20 mg  
[一 般 名] パロキセチン塩酸塩水和物  
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 平成 19 年 9 月 14 日

### [審 議 結 果]

平成 21 年 7 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

## 審査報告書

平成 21 年 7 月 8 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	パキシル錠 10 mg、同錠 20 mg
[一 般 名]	パロキセチン塩酸塩水和物
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 9 月 14 日
[剤型・含量]	1 錠中にパロキセチン塩酸塩水和物 11.38 又は 22.76 mg（パロキセチンとして 10 又は 20 mg）を含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

## 審査結果

平成 21 年 7 月 8 日

[販 売 名]                   パキシル錠 10 mg、同錠 20 mg  
[一 般 名]                   パロキセチン塩酸塩水和物  
[申 請 者 名]                グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日]                平成 19 年 9 月 14 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の社会不安障害に対する有効性及び安全性は示されたと判断する。なお、本剤長期投与時の有効性及び安全性、既承認効能・効果との有害事象発現状況の差異、自殺リスク、性功能障害の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要であると考えます。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]                うつ病・うつ状態  
                                パニック障害  
                                強迫性障害  
                                社会不安障害  
                                (下線部今回追加)

[用法・用量]                うつ病・うつ状態  
                                通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 20～40 mg を経口投与する。投与は 1 回 10～20 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 40 mg を超えない範囲で適宜増減する。  
                                パニック障害  
                                通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 30 mg を経口投与する。投与は 1 回 10 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 30 mg を超えない範囲で適宜増減する。  
                                強迫性障害  
                                通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 40 mg を経口投与する。投与は 1 回 20 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 50 mg を超えない範囲で適宜増減する。  
                                社会不安障害  
                                通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 20 mg を経口投与する。  
                                投与は 1 回 10 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。  
                                なお、症状により 1 日 40 mg を超えない範囲で適宜増減する。  
                                (下線部今回追加)

## 審査報告 (1)

平成 21 年 6 月 2 日作成

### I. 申請品目

[販 売 名]	パキシル錠 10 mg、同錠 20 mg
[一 般 名]	パロキセチン塩酸塩水和物
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 9 月 14 日
[剤型・含量]	1 錠中にパロキセチン塩酸塩水和物 11.38 又は 22.76 mg (パロキセチンとして 10 又は 20 mg) を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	うつ病・うつ状態 パニック障害 強迫性障害 <u>社会不安障害</u> (下線部今回追加)
[申請時用法・用量]	うつ病・うつ状態、 <u>社会不安障害</u> 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 20~40 mg を経口投与する。投与は 1 回 10~20 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 40 mg を超えない範囲で適宜増減する。 パニック障害 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 30 mg を経口投与する。投与は 1 回 10 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 30 mg を超えない範囲で適宜増減する。 強迫性障害 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 40 mg を経口投与する。投与は 1 回 20 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 50 mg を超えない範囲で適宜増減する。 (下線部今回追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるパロキセチン塩酸塩水和物は、英国 SmithKline Beecham Pharmaceuticals 社（現 GlaxoSmithKline 社）で開発された選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI）である。本邦では「うつ病・うつ状態」及び「パニック障害」を効能・効果として 2000 年 9 月に承認され、その後「強迫性障害」の適応が 2006 年 1 月に承認されている。

本剤は、2009 年 4 月現在、うつ病に対して 112 ケ国、パニック障害に対して 110 ケ国、強迫性障害に対して 106 ケ国で承認されており、社会不安障害についても、102 ケ国で承認されており、その他、全般性不安障害に対して 86 ケ国、外傷後ストレス障害に対して 81 ケ国で承認されている。なお、本邦に

においては本剤と同様の作用機序（SSRI）を有するフルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス<sup>®</sup>錠、デプロメール<sup>®</sup>錠）が社会不安障害に対し承認されている。

本邦においては、20■年■月より社会不安障害に対する臨床試験が開始され、今般申請者は、社会不安障害に対する有効性及び安全性が確認されたとして、当該効能・効果を追加するための承認事項一部変更承認申請を行った。

本申請は、新効能に係るものであるが、社会不安障害患者では、主にセロトニン機能の低下に起因すると考えられるシナプス後セロトニン受容体の感受性の上昇が生じていることが示唆されているものの（Tancer ME et al, *Anxiety*, 1: 216-223, 1994-1995）、その病態は明確になっておらず、適切な疾患動物モデルが確立されていないと考えられたことから、新たな薬理試験は実施されておらず、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」については提出されていない。なお、うつ病・うつ状態、パニック障害及び強迫性障害の効能・効果に関する承認申請時に、各種不安動物モデル試験（Social interaction 試験、Vogel 型コンフリクト試験、高架式十字迷路試験）及び mCPP（m-chlorophenylpiperadine）による自発運動減少に対する本薬の作用を検討した試験の成績等が提出されている。

## 2. 臨床に関する資料

### (i) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験 3 試験（5.3.5.1.1: 776 試験、5.3.5.1.2: 661 試験及び 5.3.5.2.1: 777 試験）の成績が提出された。また、海外で実施された臨床試験（5.3.5.1.3: 382 試験、5.3.5.1.4: 502 試験、5.3.5.1.5: 454 試験、5.3.5.1.6: 470 試験及び 5.3.5.1.7: 595 試験）の成績が評価資料として提出された。

### (1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 661 試験<20■年■月～20■年■月>）

DSM-IV により社会不安障害と診断された患者（目標症例数 315 例: 各群 105 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、観察期としてプラセボを 1 日 1 回、7 日間夕食後に経口投与し、その後治療期として、本剤 20 及び 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後に経口投与することと設定された。なお、治療期開始時において、20 mg 群では 10 mg から、40 mg 群では 20 mg から投与を開始し、1 週間ごとに 10 mg ずつ漸増投与することが規定されており、投与期間は、漸増期間を含め 12 週間と設定された。また、本剤投与終了後又は中止後には、2 週間の漸減期があり、1 週間ごとに 10 mg ずつ漸減することと設定された。

観察期から治療期へ移行し、治験薬が投与された 355 例（プラセボ群 120 例、20 mg 群 118 例、40 mg 群 117 例）のうち、他の治験薬を併用した 1 例を除外した 354 例（プラセボ群 120 例、20 mg 群 117 例、40 mg 群 117 例）が安全性解析対象であり、有効性評価項目の測定がすべて未実施であった 1 例を除外した 353 例（プラセボ群 120 例、20 mg 群 117 例、40 mg 群 116 例）が FAS（Full Analysis Set）であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である FAS における治療期 12 週時におけるベースライン（治療期開始時）からの LSAS（Liebowitz Social Anxiety Scale）合計点の変化量（調整平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群で  $-20.3 \pm 2.00$ 、本剤 20 mg 群で  $-21.1 \pm 2.02$ 、本剤 40 mg 群で  $-24.9 \pm 2.03$  であり、プラセボ群と本剤 20 mg 群及び 40 mg 群との群間差（調整平均値）とその 95 %信頼区間は、それぞれ  $-0.8 [-7.1, 5.5]$  及び  $-4.6 [-10.9, 1.7]$  で、

いずれもプラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった ( $p = 0.947$  及び  $p = 0.186$ , Dunnett の多重比較)。また、各評価時期における LSAS 合計点及びそのベースラインからの変化量の経時推移は下表のとおりであった。

表 各評価時期における LSAS 合計点及びベースラインからの LSAS 合計点の変化量の推移 (FAS, LOCF)

評価時期	LSAS 合計点			ベースラインからの LSAS 合計点の変化量		
	プラセボ群 (120 例)	20 mg 群 (117 例)	40 mg 群 (116 例)	プラセボ群 (120 例)	20 mg 群 (117 例)	40 mg 群 (116 例)
ベースライン	68.6 ± 24.0	67.1 ± 25.0	64.3 ± 19.2	—	—	—
1 週	66.0 ± 25.6 <sup>a)</sup>	64.8 ± 27.6	62.1 ± 22.2	-2.8 ± 10.9 <sup>a)</sup>	-2.3 ± 10.5	-2.3 ± 12.9
2 週	59.9 ± 25.2	61.2 ± 27.8	55.4 ± 23.4	-8.7 ± 14.1	-5.9 ± 12.9	-8.9 ± 13.8
3 週	57.5 ± 25.5	57.6 ± 28.0	53.4 ± 23.6	-11.1 ± 15.5	-9.4 ± 15.7	-11.0 ± 14.8
4 週	54.5 ± 25.8	54.6 ± 28.2	49.2 ± 23.3	-14.2 ± 17.7	-12.5 ± 16.8	-15.2 ± 16.1
6 週	52.6 ± 24.4	51.6 ± 28.6	46.0 ± 24.3	-16.1 ± 18.8	-15.5 ± 17.7	-18.3 ± 18.0
8 週	50.8 ± 25.8	48.7 ± 29.2	43.1 ± 24.5	-17.8 ± 20.1	-18.4 ± 18.2	-21.3 ± 18.9
10 週	49.9 ± 26.4	47.1 ± 29.4	41.3 ± 24.6	-18.7 ± 21.9	-19.9 ± 19.6	-23.0 ± 19.7
12 週 (最終評価時)	48.4 ± 26.7	46.0 ± 29.7	39.4 ± 24.8	-20.3 ± 23.7	-21.1 ± 20.8	-24.9 ± 21.0

平均値 ± 標準偏差 a) 119 例

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 84.2 % (101/120 例)、20 mg 群 90.6 % (106/117 例) 及び 40 mg 群 96.6 % (113/117 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 3 例 (鎖骨骨折、気胸 NOS 及び自殺念慮各 1 例)、20 mg 群 1 例 (突発性難聴 NOS)、40 mg 群 2 例 (上部消化管出血及び結腸ポリープ各 1 例) に認められ、プラセボ群の自殺念慮、20 mg 群の突発性難聴 NOS 及び 40 mg 群の上部消化管出血については因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 63.3 % (76/120 例)、20 mg 群 79.5 % (93/117 例) 及び 40 mg 群 94.9 % (111/117 例) に認められ、主な事象は、傾眠 (プラセボ群 10 例、20 mg 群 39 例及び 40 mg 群 47 例)、悪心 (プラセボ群 4 例、20 mg 群 28 例及び 40 mg 群 39 例)、浮動性めまい (プラセボ群 4 例、20 mg 群 23 例及び 40 mg 群 29 例)、頭痛 (プラセボ群 20 例、20 mg 群 17 例及び 40 mg 群 25 例)、便秘 (プラセボ群 8 例、20 mg 群 18 例及び 40 mg 群 15 例)、不眠症 (プラセボ群 5 例、20 mg 群 12 例及び 40 mg 群 18 例)、倦怠感 (プラセボ群 3 例、20 mg 群 8 例及び 40 mg 群 21 例)、腹痛 NOS (プラセボ群 11 例、20 mg 群 17 例及び 40 mg 群 9 例)、多汗 (プラセボ群 1 例、20 mg 群 7 例及び 40 mg 群 13 例) 及び食欲減退 NOS (プラセボ群 0 例、20 mg 群 6 例及び 40 mg 群 13 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍及び体重) において、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本試験では社会不安障害患者に対する本剤 20 mg 及び 40 mg の有効性は示されなかったものの、安全性は他の適応疾患に対する臨床試験において認められた事象と同様であったことを説明した。

## (2) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 776 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

DSM-IV-TR により社会不安障害と診断された患者 (目標症例数 390 例: 各群 130 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、観察期としてプラセボを 1 日 1 回、14 日間夕食後に経口投与し、その後治療期として、本剤 20 及び 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後に経口投与することと設定された。なお、治療期開始時において、本剤群 (20 mg 群及び 40 mg 群) は 10 mg から投与を開始し、1 週ごとに 10 mg ずつ増量することと規定され、治療期の投与期間は、漸増期も含め 12 週間と設定された。また、本剤投与終了後又は中止後には、3 週間の漸減期があり、20mg 群では 10 mg を 3 週間、40 mg 群では 1 週間ごとに

10 mg ずつ漸減することと設定された。

観察期から治療期へ移行し、治験薬が投与された 399 例（プラセボ群 133 例、20 mg 群 132 例及び 40 mg 群 134 例）全例が安全性解析対象であり、投与開始後に観測値がない 4 例を除外した 395 例（プラセボ群 130 例、20 mg 群 132 例及び 40 mg 群 133 例）が FAS であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である治療期 12 週時におけるベースライン（治療期開始時）からの LSAS 合計点の変化量（調整平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群で $-20.4 \pm 1.75$ 、20 mg 群で $-27.6 \pm 1.74$ 、40 mg 群で $-26.5 \pm 1.73$  であり、プラセボ群と 20 mg 群及び 40 mg 群の群間差（調整平均値）とその 95 % 信頼区間は、それぞれ $-7.2$  [ $-12.7, -1.7$ ] 及び $-6.2$  [ $-11.6, -0.7$ ] で、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められた（ $p = 0.007$  及び  $p = 0.025$ 、Dunnnett の多重比較）。各評価時期における LSAS 合計点及びそのベースラインからの変化量の経時推移は下表のとおりであった。

表 各評価時期における LAS 合計点及びベースラインからの LSAS 合計点の変化量の推移（FAS、LOCF）

評価時期	LSAS 合計点			ベースラインからの LSAS 合計点の変化量		
	プラセボ群 (130 例)	20 mg 群 (132 例)	40 mg 群 (133 例)	プラセボ群 (130 例)	20 mg 群 (132 例)	40 mg 群 (133 例)
ベースライン	$80.2 \pm 15.3$	$80.8 \pm 14.2$	$81.6 \pm 14.5$	—	—	—
2 週	$74.7 \pm 17.7^a)$	$74.9 \pm 16.0$	$76.4 \pm 17.7$	$-5.5 \pm 9.1^a)$	$-5.8 \pm 9.0$	$-5.2 \pm 11.6$
3 週	$71.2 \pm 17.8$	$70.0 \pm 17.5$	$72.7 \pm 18.7$	$-9.1 \pm 11.3$	$-10.8 \pm 12.1$	$-8.9 \pm 13.6$
4 週	$68.3 \pm 19.1$	$66.7 \pm 18.0$	$69.4 \pm 19.0$	$-11.9 \pm 13.9$	$-14.0 \pm 12.6$	$-12.2 \pm 14.5$
6 週	$66.9 \pm 19.1$	$61.4 \pm 20.1$	$65.2 \pm 19.8$	$-13.3 \pm 14.9$	$-19.4 \pm 16.1$	$-16.4 \pm 16.4$
8 週	$64.2 \pm 20.5$	$58.0 \pm 21.2$	$61.3 \pm 21.0$	$-16.0 \pm 16.0$	$-22.8 \pm 18.2$	$-20.3 \pm 19.0$
10 週	$62.5 \pm 21.0$	$55.7 \pm 21.9$	$58.4 \pm 21.1$	$-17.8 \pm 17.8$	$-25.0 \pm 19.3$	$-23.3 \pm 20.4$
12 週（最終評価時）	$60.1 \pm 22.0$	$53.2 \pm 23.1$	$54.8 \pm 21.3$	$-20.1 \pm 19.5$	$-27.5 \pm 20.5$	$-26.8 \pm 21.8$

平均値 ± 標準偏差 a) 129 例

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 63.2 %（84/133 例）、20 mg 群 84.8 %（112/132 例）及び 40 mg 群 94.0 %（126/134 例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、40 mg 群 1 例（指切断）に認められたが、因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 42.1 %（56/133 例）、20 mg 群 75.0 %（99/132 例）及び 40 mg 群 82.8 %（111/134 例）に認められ、主な事象は、傾眠（プラセボ群 11 例、20 mg 群 55 例及び 40 mg 群 52 例）、浮動性めまい（プラセボ群 5 例、20 mg 群 24 例及び 40 mg 群 41 例）、悪心（プラセボ群 7 例、20 mg 群 25 例及び 40 mg 群 29 例）、頭痛（プラセボ群 5 例、20 mg 群 15 例及び 40 mg 群 21 例）、倦怠感（プラセボ群 9 例、20 mg 群 13 例及び 40 mg 群 14 例）、便秘（プラセボ群 2 例、20 mg 群 4 例及び 40 mg 群 21 例）、射精障害（プラセボ群 0/72 例、20 mg 群 2/57 例及び 40 mg 群 9/59 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍及び体重）において、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、社会不安障害患者に対する本剤 20 及び 40 mg の有効性が検証され、本剤 40 mg までの安全性についても他の適応疾患に対する臨床試験において認められた事象と同様であり、忍容性が確認されたことを説明した（661 試験との差異については、下記の審査の概略「(2) 本剤の有効性について、2) 661 試験と 776 試験における有効性の差異について」の項参照）。

### (3) 長期投与試験 (5.3.5.2.1: 777 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

DSM-IV-TR により社会不安障害と診断された患者（目標症例数 50 例）を対象に、本剤長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、観察期としてプラセボを 1 日 1 回、14 日間夕食後に経口投与し、その後、治療期として、1 週目は本剤 10 mg、2 週目は 20 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与すると設定された。その後は、20

mg で十分な有効性が認められず、患者の安全性に問題がないと判断した場合、2 週間以上の間隔をあけて 30 又は 40 mg まで増量可能と規定され、十分な有効性が認められた場合にはその用量を継続投与することと設定された。また、有害事象の発現により減量が必要な場合には、10 mg ずつ 20 mg まで減量することとされ、投与期間は、漸増期間を含め 52 週間と設定された。

観察期から治療期へ移行し、本剤が投与された 57 例全例が安全性解析対象であり、治療期の投与開始後に観測値がない 1 例を除外した 56 例が FAS であり、有効性解析対象であった。

最終評価時の本剤の 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は 33.3 ± 9.32 mg であり、最終評価時の投与量分布は、10 mg 3.5 %（2/57 例）、20 mg 21.1 %（12/57 例）、30 mg 14.0 %（8/57 例）、40 mg 61.4 %（35/57 例）であった。

有効性評価項目である FAS での LSAS 合計点及びベースライン（治療期開始時）からの変化量の推移は、下表のとおりであった。

表 各評価時期の LSAS 合計点及びベースラインからの LSAS 合計点の変化量（FAS、LOCF）

評価時期	例数	LSAS 合計点	変化量
ベースライン	56	95.6 ± 16.5	
4 週	55	84.1 ± 17.8	-11.4 ± 11.4
8 週	55	73.5 ± 20.1	-21.9 ± 16.1
12 週	55	66.7 ± 22.4	-28.8 ± 19.2
24 週	55	59.2 ± 25.6	-36.2 ± 21.9
36 週	55	55.1 ± 27.6	-40.3 ± 24.3
52 週	55	48.7 ± 31.3	-46.8 ± 28.4

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、87.7 %（50/57 例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、1 例（悪心）に認められ、因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 78.9 %（45/57 例）に認められ、主な事象は傾眠 26 例、悪心 17 例、浮動性めまい 7 例、胃不快感及び便秘各 6 例等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍及び体重）において、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 40 mg までの長期投与における有効性及び安全性に特に問題はないと考えることを説明した。

## <審査の概略>

### （1）社会不安障害の治療における本剤の臨床的位置付けについて

機構は、国内外での社会不安障害に対する治療について、精神療法と薬物療法の関係も含めて説明した上で、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、社会不安障害に対する治療法として、主に精神療法と薬物療法があること、精神療法としては認知行動療法、ソーシャル・スキル・トレーニング、暴露療法等があるが（Stravynski A et al, *Acta Psychiatr Scand*, 98: 171-181, 1998）、薬物療法と比較して治療効果を得られるまで長期間を要すること、精神療法実施者が十分な訓練を受けなければならないこと、患者のコンプライアンスが低く費用が高いこと等が問題となっていること（Sareen J et al, *Drugs*, 59: 497-509, 2000）を説明した。また申請者は、薬物療法としては、近年、社会不安障害に対する SSRI の治療効果について、多くの臨床試験成績が報告されており（Stein DJ et al, *Psychopharmacology*, 158: 267-272, 2001、Liebowitz MR et al, *J Clin Psychiatry*, 63: 66-74, 2002、Asakura S et al, *Int J Neuropsychopharmacol*, 10: 263-274, 2007 等）、海外では SSRI が社会不安障害治療の第一選択薬として推奨されていること（Ballenger JC et al, *J Clin Psychiatry*, 59: 54-60, 1998、Bandelow B et al, *World J Biol Psychiatry*, 3: 171-199, 2002、Blanco C et al, *Int J Neuropsychopharmacol*, 6 :



427-442, 2003、Muller JE et al, *CNS Drugs*, 19: 377-391, 2005、Baldwin DS et al, *J Psychopharmacol*, 19: 567-596, 2005) を説明した。さらに申請者は、海外ではSNRI (Selective Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor) であるベンラファキシンが社会不安障害に対して承認されており、本剤と同程度の有効性が認められたとの報告があるが (Liebowitz MR et al, *Arch Gen Psychiatry*, 62: 190-198, 2005)、うつ病患者を対象とした臨床試験では、用量依存的な血圧上昇及び脈拍増加が認められ、心血管系に影響を与えることが報告されていること (Thase ME, *Expert Rev Neurotherapeutics*, 6: 269-282, 2006)、三環系抗うつ薬は社会不安障害の治療において有用性が認められないとの報告があること (Pollack MH, *J Clin Psychiatry*, 60: 20-26, 1999、Bandelow B et al, *World J Biol Psychiatry*, 3: 171-199, 2002)、ベンゾジアゼピン系薬剤は短期間に効果が認められるが、SSRIと比べて社会不安障害患者を対象とした検討は少なく (Davidson JRT, *J Clin Psychiatry*, 59: 47-51, 1998)、長期投与における依存の可能性もあることから、これらの薬剤については、海外ガイドラインでも社会不安障害治療の第一選択薬とは位置付けられていない (Baldwin DS et al, *J Psychopharmacol*, 19: 567-596, 2005) ことを説明した。その上で申請者は、国内でも海外同様にSSRIが社会不安障害に対する第一選択薬として位置付けられているが (小山司ら, *分子精神医学*, 3: 55-61, 2003)、国内で社会不安障害に対して承認されている薬剤はフルボキサミンマレイン酸塩 (ルボックス<sup>®</sup>錠及びデプロメール<sup>®</sup>錠) のみであり、本剤は社会不安障害の治療の選択肢を増加させ、第一選択薬ともなりうる薬剤であると考えていることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は社会不安障害の治療における選択肢の一つになるものとする。

## (2) 本剤の有効性について

### 1) 社会不安障害の診断、評価方法の妥当性について

機構は、国内臨床試験において社会不安障害の診断及び有効性評価が適切に行われていたかについて、試験実施時期も考慮した上で説明するよう申請者に求めた。

申請者は、社会不安障害は、米国精神医学会により 1980 年に出版された「精神障害の分類と診断の手引き第 3 版 (DSM-III)」において、「社会恐怖」という診断名で最初に示された概念であり、その後、1994 年に出版された「精神障害の分類と診断の手引き第 4 版 (DSM-IV)」において、診断名が社会恐怖 (社会不安障害) と変更されたこと、国内で社会不安障害患者を対象とした臨床試験 (5.3.5.1.2: 661 試験) を 20██ 年 █ 月より開始したが、DSM-IVは本邦の精神科及び心療内科領域で認知された診断基準であったことを説明した。また申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.2: 661 試験、5.3.5.1.1: 776 試験及び 5.3.5.2.1: 777 試験) における社会不安障害の診断は、精神疾患簡易構造化面接法 (The MINI International Neuropsychiatric Interview: M.I.N.I.) を用い、DSM-IVに基づいて実施したこと、試験の開始に際し、治験担当医師が適切に診断できるように、M.I.N.I.の使用及びDSM-IVの診断基準について説明を行ったことを説明し、国内臨床試験では社会不安障害の診断が適切に実施されていたと考えることを説明した。さらに申請者は、主要評価項目として用いたLSASについて、社会不安障害の臨床症状や治療反応性の評価尺度として海外で広く使用されており、日本語版についてもその信頼性と妥当性が確認され (朝倉聡ら, *精神医学*, 44: 1077-1084, 2002)、フルボキサミンマレイン酸塩 (ルボックス<sup>®</sup>錠及びデプロメール<sup>®</sup>錠) の社会不安障害患者を対象とした臨床試験において有効性の評価尺度として使用されていること (Asakura S et al, *Int J Neuropsychopharmacol*, 10: 263-274, 2007)、治験担当医師を対象にLSASの評価方法について事前に研修を実施したことから、本指標を用いて本剤の有効性を評価したことは適切と考えていることを説明した。

機構は、国内臨床試験における社会不安障害の診断について、DSM-IVに基づく診断がなされており、

特に大きな問題はないと考えるが（各試験における評価の適切性については「2）661 試験と 776 試験における有効性の差異について」の項参照）、本邦において社会不安障害に対し適応を有する薬剤は、フルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス<sup>®</sup>錠及びデプロメール<sup>®</sup>錠）のみであり、臨床現場において必ずしも社会不安障害の診断及び評価が浸透していないと考えられることから、本剤の適正使用を推進するには、対象となる患者を適切に診断することが重要であり、社会不安障害の診断基準等について、今後も継続的に啓発や情報提供を行っていく必要があると考える。

## 2) 661 試験と 776 試験における有効性の差異について

機構は、661 試験（5.3.5.1.2）では本剤の有効性が検証されず、776 試験（5.3.5.1.1）において有効性が検証されたことに関し、計画時の検討内容も含めて理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、661 試験（5.3.5.1.2）は、海外で強制漸増法にて実施された 454 試験（5.3.5.1.5）を参考に計画された試験デザインを用いており、両試験（661 試験と 454 試験）における患者背景を比較した結果は下表のとおりであり、性別、年齢、罹病期間、精神疾患の合併の有無等に大きな差異は認められなかったが、661 試験では投与開始時の LSAS 合計点及び CGI-SI（CGI Severity of Illness）が 454 試験よりも低かったことを説明した。その上で申請者は、投与開始時 LSAS 合計点が 30 点未満であった症例は、454 試験と比較して 661 試験で多く（プラセボ群、20 mg 群及び 40 mg 群での該当症例: 661 試験でそれぞれ 4、7 及び 3 例、454 試験でそれぞれ 1、0、1 及び 2 例）、661 試験では軽症の患者が多く組み入れられたため、計画時に想定していた LSAS 合計点の変化量（本剤群で最大 30 点）が得られず、このことが 661 試験でプラセボ群に対する優越性が示せなかった要因の一つであると考えていることを説明した。

表 国内外臨床試験（国内: 661 試験、海外: 454 試験）における患者背景

		661 試験 (FAS)			454 試験 (ITT) <sup>a)</sup>			
		プラセボ群	20 mg 群	40 mg 群	プラセボ群	20 mg 群	40 mg 群	60 mg 群
評価例数		120	117	116	92	89	88	91
性別	男性	49.2 % (59)	50.4 % (59)	47.4 % (55)	57.9 % (55)	52.6 % (51)	66.3 % (63)	57.7 % (56)
	女性	50.8 % (61)	49.6 % (58)	52.6 % (61)	42.1 % (40)	47.4 % (46)	33.7 % (32)	42.3 % (41)
年齢		36.6 ± 9.7	37.7 ± 10.6	36.7 ± 10.3	34.7 ± 10.4	39.2 ± 10.2	37.9 ± 9.9	36.0 ± 9.7
罹病期間 (年) <sup>b)</sup>	0.5 未満	0.8 % (1)	0.9 % (1)	0.0 % (0)	0.0 % (0)	1.0 % (1)	0.0 % (0)	0.0 % (0)
	0.5 以上 1 未満	2.5 % (3)	0.0 % (0)	0.9 % (1)				
	1 以上 2 未満	0.8 % (1)	1.7 % (2)	3.4 % (4)	5.3 % (5)	4.1 % (4)	7.4 % (7)	1.0 % (1)
	2 以上 3 未満	0.8 % (1)	4.3 % (5)	3.4 % (4)				
	3 以上	90.0 % (108)	88.9 % (104)	89.7 % (104)	94.7 % (90)	94.8 % (92)	92.6 % (88)	99.0 % (96)
	不明	5.0 % (6)	4.3 % (5)	2.6 % (3)	0.0 % (0)	0.0 % (0)	0.0 % (0)	0.0 % (0)
精神疾患 の合併	有	17.5 % (21)	17.1 % (20)	13.8 % (16)	16.3 % (15)	15.7 % (14)	14.8 % (13)	13.2 % (12)
	無	82.5 % (99)	82.9 % (97)	86.2 % (100)	83.7 % (77)	84.3 % (75)	85.2 % (75)	86.8 % (79)
投与開始時 LSAS 合計点		68.6 ± 24.0	67.1 ± 25.0	64.3 ± 19.2	73.3 ± 23.1	79.8 ± 22.8	77.5 ± 23.0	76.9 ± 23.0
投与開始時 CGI-SI		4.1 ± 0.8	4.0 ± 0.8	4.0 ± 0.6	4.4 ± 0.6	4.4 ± 0.6 <sup>c)</sup>	4.4 ± 0.6	4.3 ± 0.6

平均値 ± 標準偏差

a) 454 試験における性別、年齢及び罹病期間は、本試験に組み入れられ、無作為化された患者集団における集計。その他（評価例数、精神疾患の合併、投与開始時の LSAS 合計点及び投与開始時 CGI-SI）は、ITT 集団における集計。

b) 454 試験では、「1 年以上 3 年以下」及び「3 年より大きい」で分類した。

c) 90 例

また申請者は、上記以外にも以下のような要因が考えられたことを説明した。

- ① 454 試験では観察期間中に CGI-SI 及び CGI Global Improvement を評価し、投与開始時に CGI Global Improvement スコアが著明改善及び中等度改善となった患者を除外することとしていたが、661 試験では観察期間中の症状変動の有無を確認しておらず、投与 12 週時の CGI Global Improvement が著明改善又は中等度改善を示した症例のうち、投与 1 週目に CGI Global Improvement が著明改善又は中等度改善を示した症例が、プラセボ群で 4 例、20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 6 例が存在し、これらの症例では本剤の投与に係わらず症状の変動が大きかった可能性があること。

- ② 454 試験ではすべての向精神薬の併用を禁止していたが、661 試験ではゾピクロン（XXXXXXXXXX）及び酒石酸ゾルピデム（XXXXXXXXXX）の併用が可能と設定されており、これらの催眠鎮静剤を使用した症例における 12 週時LSAS合計点の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ群、20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ  $-30.9 \pm 25.6$ （7 例）、 $-21.6 \pm 26.7$ （8 例）及び  $-32.2 \pm 20.8$ （5 例）であり、少数例ではあるものの、非使用症例（それぞれ  $-19.6 \pm 23.5$ （113 例）、 $-21.0 \pm 20.5$ （109 例）及び  $-24.6 \pm 21.0$ （111 例））よりも LSAS 合計点の変化量が大きく、これらの催眠鎮静剤が有効性評価に影響を及ぼした可能性があること。
- ③ 1 施設あたりの実施症例数が 661 試験で 5.9 例、454 試験で 17.5 例であり、661 試験では少数例であったことから施設間で評価結果にバラツキが生じた可能性があること。
- ④ 661 試験では評価者全体への LSAS 評価の研修を実施後、その約 4 ヶ月後に症例の組入れが開始されたが、その間、評価者に対する LSAS 評価の再確認を積極的に実施していなかったこと。
- ⑤ 661 試験では投与 12 週後の LSAS 合計点の変化量において、FAS では 20 mg 群及び 40 mg 群ともにプラセボ群との統計学的な有意差は認められなかったが、40 mg 群では初回投与量が 20 mg であり、有害事象発現による早期脱落が多く、40 mg 群での早期脱落例（治験薬投与後 3 週間以内）を除外した場合にはプラセボ群に対する有意差（ $p = 0.020$ 、Dunnnett の多重比較）が認められており、早期脱落例が有効性評価に影響を及ぼした可能性があること。

その上で申請者は、661 試験（5.3.5.1.2）の実施後に立案した 776 試験（5.3.5.1.1）では、患者の組入れにあたり、軽症患者を除外するために選択基準を LSAS 合計点 60 点以上と設定したこと、症状の変動が大きい患者を除外するために 2 週間の観察期を設定し、治療期開始 1 週間前の時点から LSAS 合計点減少率が 25 % 以上変動又は CGI-SI が 2 段階以上変動した症例を除外したこと、催眠鎮静剤による影響を排除するために全ての催眠鎮静剤を使用禁止としたこと、LSAS 評価のバラツキを小さくするために、1 施設あたりの実施症例数を多くしたこと、評価者に対する LSAS の評価に関する研修の受講を必須とし、症例の組み入れ直前にも各医療機関に評価のポイントや注意事項を伝達することで、LSAS 評価の均質化を図ったこと、40 mg 群での初期脱落例を少なくするために、開始用量を 10 mg と設定したことを説明し、これらの対策を講じた 776 試験では、本剤の有効性を評価する上でより適切な患者集団が組入れられたと考えており、有効性の評価も適切に実施されたことから、776 試験では本剤のプラセボに対する優越性が検証できたと考えていることを説明した。

機構は、661 試験（5.3.5.1.2）では本剤のプラセボに対する優越性は示されていないが、その要因を検討した上で実施された 776 試験（5.3.5.1.1）では、本剤のプラセボに対する優越性が検証されていることから、本剤の社会不安障害に対する有効性は示されていると考える（なお、本剤の開始用量については、「(3) 用法・用量について」の項参照）。また機構は、本剤の投与に際し、患者の重症度を適切に診断することは適正使用を推進する上で重要であり、臨床現場において、LSAS を用いた評価が実施できるよう、評価のトレーニングや教育資材等の普及を推進する必要があると考える。

### 3) 本剤の有効性に影響を及ぼす要因について

機構は、他の精神疾患の合併が本剤の有効性に及ぼす影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、社会不安障害患者では他の精神疾患を併存することが多く（Schneier FR et al, *Arch Gen Psychiatry*, 49: 282-288, 1992）、776 試験（5.3.5.1.1）及び 661 試験（5.3.5.1.2）においては、臨床試験の実施可能性を考慮し、統合失調症、双極性障害、身体醜形障害及び物質依存・乱用以外の精神疾患を併存している場合においても、主診断が社会不安障害であれば組入れ可能と規定していたことを説明した。また申請者は、776 試験における精神疾患の併存の有無別の投与開始時及び最終評価時の LSAS 合計点

並びにその変化量と 95 %信頼区間は下表のとおりであり、776 試験における精神疾患の併存例ではプラセボ群と比べ本剤群で悪化傾向が認められたが、少数例での検討であり、有効性評価への影響を判断することは困難と考えていることを説明した。

表 精神疾患の併存の有無別の投与開始時及び最終評価時の LSAS 合計点及びその変化量 (776 試験、FAS)

精神疾患の併存	投与群	例数	LSAS 合計点		変化量	プラセボとの差 [95 %信頼区間]
			投与開始時	最終評価時		
有	プラセボ群	12	77.0 ± 11.4	55.3 ± 17.4	-21.7 ± 17.9	—
	20 mg 群	9	89.2 ± 13.4	71.2 ± 21.8	-18.0 ± 15.5	3.9 [-15.7, 23.4]
	40 mg 群	3	89.7 ± 22.2	80.3 ± 34.1	-9.3 ± 12.1	12.6 [-14.8, 40.0]
無	プラセボ群	118	80.6 ± 15.6	60.6 ± 22.4	-20.0 ± 19.7	—
	20 mg 群	123	80.1 ± 14.2	51.9 ± 22.7	-28.2 ± 20.7	-8.4 [-14.1, -2.7]
	40 mg 群	130	81.4 ± 14.4	54.2 ± 20.8	-27.2 ± 21.8	-6.9 [-12.4, 1.7]

平均値 ± 標準偏差

機構は、患者の背景因子が本剤の有効性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、776 試験 (5.3.5.1.1) における最終評価時の LSAS 合計点及びその変化量について、患者背景別 (性別、年齢、罹病期間及び LSAS 合計点) の解析結果は下表のとおりであり、LSAS 合計点については、79 点以上の患者層で変化量大きいものの、プラセボ群との差は小さく、その理由は不明であったこと、性別については、男性で変化量大きい傾向が認められたが、454 試験 (5.3.5.1.5) では女性で変化量大きく性別の影響は一定していないこと、罹病期間についても 776 試験における中央値である 19 年で層別した結果、影響が認められなかったことを説明した。なお申請者は、年齢について、35 歳以下で変化量が大きく、454 試験でも同様であったことから、投与開始時の年齢が有効性に影響を与える可能性があると考えられることを説明した。

表 患者背景別の投与開始時及び最終評価時の LSAS 合計点及びその変化量 (776 試験、FAS)

	投与群	例数	LSAS 合計点		変化量	プラセボとの差 [95 %信頼区間]
			投与開始時	最終評価時		
性別						
男性	プラセボ群	71	80.9 ± 17.5	60.4 ± 22.6	-20.5 ± 21.0	—
	20 mg 群	57	78.6 ± 15.5	49.3 ± 22.1	-29.3 ± 21.0	-9.7 [-17.7, -1.7]
	40 mg 群	58	79.2 ± 12.7	52.5 ± 21.2	-26.7 ± 21.1	-6.9 [-14.8, 1.1]
女性	プラセボ群	59	79.4 ± 12.1	59.7 ± 21.4	-19.7 ± 17.7	—
	20 mg 群	75	82.4 ± 13.1	56.2 ± 23.5	-26.2 ± 20.1	-5.6 [-13.4, 2.1]
	40 mg 群	75	83.5 ± 15.6	56.7 ± 21.4	-26.9 ± 22.4	-6.0 [-13.8, 1.8]
年齢						
35 歳以下	プラセボ群	67	82.2 ± 16.0	61.0 ± 24.3	-21.2 ± 19.1	—
	20 mg 群	55	79.6 ± 12.7	49.3 ± 23.2	-30.3 ± 23.7	-9.9 [-18.7, -1.0]
	40 mg 群	57	81.0 ± 14.1	53.2 ± 24.2	-27.8 ± 23.4	-7.0 [-15.7, 1.8]
36 歳以上	プラセボ群	63	78.1 ± 14.2	59.1 ± 19.4	-19.0 ± 19.9	—
	20 mg 群	77	81.5 ± 15.3	56.0 ± 22.8	-25.5 ± 17.7	-5.1 [-12.2, 1.9]
	40 mg 群	76	82.1 ± 15.0	56.1 ± 19.0	-26.0 ± 20.6	-5.4 [-12.4, 1.7]
罹病期間						
19 年未満	プラセボ群	74	82.0 ± 16.0	60.8 ± 22.9	-21.2 ± 18.1	—
	20 mg 群	64	80.1 ± 14.7	53.2 ± 24.7	-26.9 ± 21.3	-5.7 [-13.6, 2.2]
	40 mg 群	57	82.9 ± 14.3	52.9 ± 23.1	-30.0 ± 22.8	-8.8 [-16.9, -0.7]
19 年以上	プラセボ群	56	77.9 ± 14.0	59.1 ± 20.9	-18.8 ± 21.2	—
	20 mg 群	68	81.4 ± 13.9	53.2 ± 21.6	-28.1 ± 19.8	-9.4 [-17.6, -1.1]
	40 mg 群	76	80.7 ± 14.7	56.3 ± 20.0	-24.4 ± 20.8	-5.6 [-13.7, 2.4]
LSAS 合計点						
60~78 点	プラセボ群	67	68.7 ± 5.3	52.7 ± 17.6	-16.0 ± 17.5	—
	20 mg 群	63	68.9 ± 5.2	44.4 ± 16.7	-24.5 ± 17.0	-8.4 [-15.1, -1.6]
	40 mg 群	65	69.4 ± 5.6	48.2 ± 17.6	-21.2 ± 17.7	-4.8 [-11.5, 1.9]
79 点以上	プラセボ群	63	92.5 ± 12.6	68.0 ± 23.5	-24.5 ± 20.6	—
	20 mg 群	69	91.6 ± 10.7	61.3 ± 25.2	-30.3 ± 23.0	-6.1 [-14.8, 2.7]
	40 mg 群	68	93.3 ± 10.0	61.2 ± 22.8	-32.1 ± 24.0	-7.4 [-16.2, 1.4]

平均値 ± 標準偏差

機構は、本剤の有効性について、本試験で精神疾患を併存した症例数は少なく、精神疾患を併存した社会不安障害患者における本剤の有効性は明確になっていないと考える。また、その他の患者背景について、投与開始時の年齢が本剤の有効性に影響を与える可能性が示唆されているが、少数例での検討であり、本剤の有効性に及ぼす影響については明確になっていないと考えており、本剤の有効性に及ぼす患者背景の影響については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

#### 4) 本剤の長期投与時の有効性及び安全性について

機構は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 777 試験) において、LSAS 合計点が投与 12 週後以降も大きく減少していることから、定常状態に達する時期を説明し、本剤の至適投与期間について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外で実施された再発率を検討するための臨床試験 (5.3.5.1.7: 595 試験) において、本剤 20~50 mg を単盲検下で 12 週間投与した後に、CGI-SI が 2 点以上減少した患者に対して二重盲検下で同用量の本剤又はプラセボを 24 週間投与したとき、全期間に渡って本剤を投与された患者の LSAS 合計点及び投与開始時からの変化量は下表のとおりであり、投与 12 週後以降ほぼ安定して推移していたことを説明した。

表 海外臨床試験 (5.3.5.1.7: 595 試験) の本剤群における各評価時期の LSAS 合計点 (ITT、OC)

評価時期	開始時	1 週	2 週	3 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週
例数	161	157	159	151	162	161	162	158	154	146	139	134	133
LSAS 合計点	83.3 ± 1.81	82.0 ± 1.93	78.3 ± 1.98	73.4 ± 1.98	66.2 ± 2.09	53.8 ± 2.03	42.3 ± 1.80	39.8 ± 1.84	37.5 ± 1.84	34.8 ± 1.75	33.9 ± 1.93	34.7 ± 2.10	33.4 ± 2.10
変化量	—	-1.1 ± 0.77	-5.1 ± 1.20	-9.2 ± 1.29	-17.0 ± 1.69	-29.3 ± 1.89	-40.9 ± 1.98	-43.2 ± 2.23	-45.4 ± 2.29	-48.7 ± 2.28	-48.3 ± 2.48	-47.7 ± 2.59	-48.8 ± 2.64

平均値 ± 標準誤差

その上で申請者は、777 試験 (5.3.5.2.1) においても 595 試験と同様に、投与 12 週後における症状の改善度 (CGI-SI の減少が 2 点以上又は未満) により層別した結果は下表のとおりであり、投与 12 週後に症状の改善が認められた (CGI-SI の減少が 2 点以上であった) 患者層では、投与 12 週後以降に大きな変化はなく、LSAS 合計点は投与 12 週以降ほぼ安定して推移していたのに対し、投与 12 週後に症状の改善が認められなかった (CGI-SI の減少が 2 点未満であった) 患者層では、投与 12 週以降も投与 52 週後まで引き続き LSAS 合計点の減少が認められたこと、しかしながら、これら 2 つの患者集団における背景因子について、大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、社会不安障害の治療戦略として SSRI 又は SNRI の投与開始 8~12 週後に患者の回復状況を確認し、反応が良好な場合にはその後少なくとも 1 年間は治療を継続し、反応が不十分な場合には投与量を増量することを検討すべきとの報告があること (樋口輝彦ら, *社会不安障害*, 日本評論社, 2002、小山司ら, *分子精神医学*, 4: 323-329, 2003) を踏まえると、本剤投与 12 週後に改善は認められるものの十分な改善に至っていないような場合には、その後も本剤の投与を 1 年程度継続して症状を観察しながら増量することで、改善が認められる可能性があると考えられることを説明した。

表 777 試験 (5.3.5.2.1) における CGI-SI 変化量別の LSAS 合計点 (FAS)

	投与 12 週時の CGI-SI の減少量			
	2 点以上		2 点未満	
	LSAS 合計点	変化量	LSAS 合計点	変化量
投与開始時	97.3 ± 7.3 (7)		94.5 ± 17.2 (42)	
12 週	36.6 ± 10.8 (7)	-60.7 ± 14.28 (7)	68.3 ± 18.5 (42)	-26.2 ± 14.16 (42)
24 週	34.7 ± 13.2 (7)	-62.6 ± 17.99 (7)	56.4 ± 21.7 (39)	-38.4 ± 16.11 (39)
36 週	35.3 ± 10.5 (7)	-62.0 ± 13.25 (7)	47.6 ± 22.9 (35)	-45.3 ± 20.52 (35)
52 週	31.6 ± 15.8 (7)	-65.7 ± 18.30 (7)	39.2 ± 25.6 (30)	-53.7 ± 24.97 (30)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

機構は、本剤投与時の再発予防を検討することを目的として、海外臨床試験（595 試験（5.3.5.1.7）及び470 試験（5.3.5.1.6））が実施されており、595 試験（5.3.5.1.7）ではプラセボに対し本剤群で再発率の低下が認められているが、470 試験（5.3.5.1.6）では本剤群でプラセボ群よりも再発率が高かった要因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、595 試験（5.3.5.1.7）においては、本剤 20～50 mgを単盲検下で 12 週間投与した後に二重盲検下で同用量の本剤又はプラセボを 24 週間投与したとき、本剤群においてプラセボ群と比較して再発率<sup>1)</sup>が低く（本剤群: 13.8 % (22/160 例)、プラセボ群 38.6 % (61/158 例))、統計学的な有意差が認められたこと ( $p < 0.001$ 、投与群、施設、二重盲検期間開始時のHAM-Dを因子としたロジスティック回帰分析)、一方で、470 試験（5.3.5.1.6）では、本剤 20～50 mgを非盲検下で 24 週間投与した後に二重盲検下で同用量の本剤又はプラセボを 16 週間投与したとき、本剤群での再発率<sup>2)</sup>はプラセボ群よりも高い傾向にあり（本剤群 29.6 % (8/27 例)、プラセボ群 18.5 % (5/27 例)、 $p = 0.526$ 、Fisher's Exact検定)、再発までの時間（平均値）も短い傾向であったが（本剤群: 17.6 日、プラセボ群 46.2 日）、470 試験では二重盲検期に組入れられた症例は各群 27 例と少なかったこと、プラセボ群で試験中止例が多かったこと（本剤群 5 例、プラセボ群 14 例）が試験結果に影響を与えている可能性があることを説明した。また申請者は、470 試験での二重盲検期の開始時点におけるLSAS合計点（平均値 ± 標準誤差）は、本剤群で  $30.67 \pm 3.98$ 、プラセボ群で  $28.27 \pm 3.98$  であり、595 試験での二重盲検期開始時のLSAS合計点（本剤群で  $42.3 \pm 1.80$ 、プラセボ群で  $38.6 \pm 1.79$ ）よりも低く、LSAS合計点が 30 点以下の場合が寛解の目安になるとの報告（Ballenger JC et al, *J Clin Psychiatry*, 62: 5-9, 2001）も踏まえると、470 試験に組入れられた患者の多くは本剤 24 週間の投与で既に寛解状態となっていたため、二重盲検期で差が認められなかった可能性もあると考えられることを説明した。その上で申請者は、470 試験の成績から再発率を検討することは困難と考えているが、投与 40 週後時点のLSAS合計点の変化量は、本剤群  $2.64 \pm 3.14$ 、プラセボ群  $9.26 \pm 3.94$  であり、本剤の投与継続により症状の再発が増加しているわけではないと考えていることを説明した。

機構は、本剤長期投与時の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: 777 試験）における有害事象発現率は 86.0 % (49/57 例) であり、投与 12 週後までの発現率（78.9 % (45/57 例)）と比較して投与 12 週後以降（68.8 % (33/48 例)）で高くなる傾向は認められなかったこと、認められた有害事象の種類についても、投与 12 週後以降に体重増加の発現率が高くなった（投与 12 週後まで 1.8 % (1/57 例)、投与 12 週後以降 16.7 % (8/48 例)）ことを除きほぼ同様であったことを説明した。また申請者は、強迫性障害を対象とした国内長期投与試験では、体重増加の有害事象は認められていないが、当該試験は 25 例と少数例であったことから比較は困難であることを説明した。なお申請者は、海外長期投与試験における本剤と体重増加に関する検討結果（参考 5.3.5.3.2）から、対象疾患（社会不安障害、うつ病、パニック障害及び強迫性障害）の種類は体重増加に影響しないと考えられていることを併せて説明した。

機構は、国内長期投与試験（777 試験）で体重増加の有害事象が多く認められ、症例によっては大幅な体重増加が認められていることから、本剤の長期投与に際しては、体重の変動に注意することが必要と考える。また、本剤を長期に継続して投与するか否かについては、各患者の症状を慎重に観察した上で判断すべきであり、本剤を漫然と投与することは避けるべきであると考え。なお、本剤の長期投与

<sup>1)</sup> CGI-SI又は治療効果不十分による治験の中止を指標とした。

<sup>2)</sup> CGI Global Improvementが来院時に 2 回連続して軽度改善以下と判定された場合。

時の有効性及び安全性については、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

### (3) 用法・用量について

機構は、本剤の初期用量の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1.2: 661 試験、5.3.5.1.1: 776 試験）における本剤の時期別投与量、有害事象発現率及び有害事象による投与中止率は下表のとおりであり、有害事象は 661 試験の 40 mg 群における初期用量（20 mg）投与時に多く認められ、主な事象は悪心 22.2 %（26/117 例）、傾眠 19.7 %（23/117 例）及び倦怠感 12.8 %（15/117 例）等であったこと、また両試験で初期用量が異なる本剤 40 mg 群において有害事象により投与を中止した症例のうち、投与開始 14 日以内に中止した症例の割合は、661 試験で 7.7 %（9/117 例）であり、776 試験（3.7 %（5/134 例））よりも高かったことを説明した。

表 国内臨床試験（661 試験及び 776 試験）における時期別投与量、有害事象発現率及び有害事象による投与中止率（%）

	評価時期	661 試験			776 試験			
		1 週目	2 週目	全投与期間	1 週目	2 週目	3 週目	全投与期間
プラセボ群	投与量	—	—	—	—	—	—	—
	評価例数	120	119	120	133	129	128	133
	有害事象	30.8 (37)	12.6 (15)	84.2 (101)	11.3 (15)	14.0 (18)	10.2 (13)	63.2 (84)
	中止例	0.8 (1)	0.0 (0)	5.8 (7)	0.8 (1)	0.8 (1)	0.8 (1)	5.3 (7)
20 mg 群	投与量	10 mg	20 mg	10~20 mg	10 mg	20 mg	20 mg	10~20 mg
	評価例数	117	116	117	132	131	124	132
	有害事象	39.3 (46)	43.1 (50)	90.6 (106)	28.0 (37)	32.1 (42)	15.3 (19)	84.8 (112)
	中止例	0.0 (0)	0.0 (0)	5.1 (6)	0.8 (1)	4.6 (6)	1.6 (2)	9.1 (12)
40 mg 群	投与量	20 mg	40 mg	20~40 mg	10 mg	20 mg	30 mg	10~40 mg
	評価例数	117	111	117	134	131	127	134
	有害事象	70.1 (82)	39.6 (44)	96.6 (113)	35.8 (48)	35.1 (46)	21.3 (27)	94.0 (126)
	中止例	3.4 (4)	4.5 (5)	15.4 (18)	1.5 (2)	2.3 (3)	1.6 (2)	9.7 (13)

評価例数は各評価時期における服薬例数、( ) 発現例数

以上を踏まえ申請者は、661 試験で有効性を検証できなかった要因の一つは、40 mg 群の初期用量（20 mg）が他の群の初期用量（10 mg）よりも高く、投与開始早期の有害事象発現率が高くなり、有害事象による投与中止例が多かったためと考えており、776 試験ではすべての本剤群で初期用量を 10 mg から開始すると設定した結果、投与開始早期の有害事象及び投与中止例が減少し、当該試験で有効性が検証されたことから、本剤の初期用量を 10 mg と設定することが適切と判断したことを説明した。

機構は、本剤の最高用量を 40 mg と設定したことについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外臨床試験（5.3.5.1.3: 382 試験及び 5.3.5.1.4: 502 試験）では、任意漸増により本剤 20~50 mg までを投与すると規定されており、主要評価項目である投与 12 週後の LSAS 合計点の変化量において、本剤のプラセボに対する優越性が示されているが、当該試験では任意漸増法により投与されていることから用量別の有効性評価は困難であることを説明した。また申請者は、本剤 20、40 及び 60 mg 群及びプラセボ群を設定して固定用量で実施した 454 試験（5.3.5.1.5）において、60 mg 群は忍容性に大きな問題はなかったものの、主要評価項目である LSAS 合計点の変化量及び副次評価項目のいずれにおいてもプラセボに対する統計学的な有意差が認められなかったことを踏まえ、国内臨床試験（5.3.5.1.2: 661 試験及び 5.3.5.1.1: 776 試験）では最高用量として 40 mg を設定したことを説明した。その結果、776 試験（5.3.5.1.1）において、主要評価項目である投与 12 週時の LSAS 合計点の変化量（調整平均値 ± 標準誤差）はプラセボ群-20.4 ± 1.75、20 mg 群-27.6 ± 1.74 及び 40 mg 群-26.5 ± 1.73 であり、20 及び 40 mg 群はプラセボに対する統計学的な有意差が認められたこと（それぞれ p = 0.007 及び p = 0.025、Dunnnett の多重比較）、投与 12 週時の CGI Global Improvement レスポンダー率（「著明改善」及び「中等度改善」の割合）は、プラセボ群、20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 37.0 %（47/127 例）、53.5 %（69/129 例）

及び 51.2 % (66/129 例) であり、本指標においてもプラセボに対する統計学的な有意差が認められたことを説明した (p = 0.008 及び p = 0.023、ロジスティック回帰分析)。

さらに申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 777 試験) では、本剤 20~40 mg を安全性に問題がない限り有効性が認められるまで増量すると設定しており、1 日平均投与量 (平均値 ± 標準偏差) は 33.3 ± 9.32 mg、治療期開始時からの LSAS 合計点の変化量 (平均値 ± 標準偏差) は最終評価時で -46.8 ± 28.4 (55 例) であったこと、最終評価時の用量別では、20 mg で -51.8 ± 27.6 (11 例)、30 mg で -41.1 ± 33.0 (8 例) 及び 40 mg で -48.2 ± 26.9 (35 例) であり、20 mg で維持可能な症例もあったが、40 mg までの増量が必要であった症例も 63.6 % (35/55 例) で認められたことを説明した。その上で申請者は、最終評価時に 40 mg が投与されていた症例における 20 mg 最終投与時点及び最終評価時の CGI-SI を比較した結果は下表のとおりであり、増量により CGI-SI が 1 段階以上改善した割合は 77.1 % (27/35 例)、不変であった割合は 22.9 % (8/35 例) であり、悪化した症例は認められなかったことから、本剤 40 mg までの増量により症状の改善効果が示唆されると考えることを説明し、本剤の最高用量を 40 mg と設定することは妥当と考えることを説明した。

表 最終評価時に 40 mg が投与されていた症例における 20 mg 投与時点及び最終評価時の CGI-SI (777 試験)

		最終評価時							計
		1	2	3	4	5	6	7	
20 mg 最終投 与時点	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	1
	3	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	0	1
	4	2 (5.7%)	4 (11.4%)	4 (11.4%)	5 (14.3%)	0	0	0	15
	5	3 (8.6%)	3 (8.6%)	6 (17.1%)	3 (8.6%)	0	0	0	15
	6	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	3
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
計		5	8	12	9	0	1	0	35

1: 症状なし、2: 疾患の存在が否定できない程度、3: 軽症、4: 中等症、5: 重症、6: 非常に重症、7: 極めて重症  
太枠部分: 改善例、網掛け部分: 悪化例、それ以外: 不変例

機構は、本剤の投与量と安全性の関係について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内プラセボ対照試験 (5.3.5.1.2: 661 試験及び 5.3.5.1.1: 776 試験) において認められた有害事象のうち、用量の増加に伴って発現率が増加した有害事象は下表のとおりであったが、このうち倦怠感及び食欲減退については、40 mg 投与時の発現例数がそれぞれ 1 例及び 0 例であったこと、射精障害、多汗症、不眠症及びリビドー減退については、40 mg 投与時の発現例数がそれぞれ 7 例、14 例、10 例、7 例と多く認められたが、ほとんどが軽度であり、投与中に回復が認められていることから、本剤 40 mg の忍容性に問題はないと考えることを説明した。

表 国内プラセボ対照試験 (661 試験及び 776 試験の併合) で用量の増加に伴って発現率 (%) の増加が認められた有害事象

		プラセボ (253 例)	20 mg (249 例)	40 mg (251 例)
性別	男性	131	116	114
	女性	122	133	137
総発現率		73.1 (185)	87.6 (218)	95.2 (239)
倦怠感		5.5 (14)	8.4 (21)	14.7 (37)
射精障害 <sup>a)</sup>		0 (0)	3.4 (4)	10.5 (12)
不眠症		2.0 (5)	6.0 (15)	9.2 (23)
多汗症		0.4 (1)	4.4 (11)	8.4 (21)
食欲減退		0.4 (1)	4.8 (12)	7.2 (18)
リビドー減退		0.4 (1)	2.8 (7)	5.6 (14)

発現率 (%), ( ): 発現例数

a) 性別特異的な事象の発現頻度は性別を考慮して算出した。

機構は、本剤の開始用量を 10 mg、維持用量を 20~40 mg、最高用量を 40 mg とすることについて、特に問題はないと考えるが、投与開始早期並びに最高用量である 40 mg 投与時の有効性及び安全性につ



いては、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

#### (4) 本剤の安全性について

##### 1) 社会不安障害及び既承認効能・効果における安全性プロファイルの差異について

機構は、今回の申請効能・効果である社会不安障害と既承認効能・効果であるうつ病、パニック障害及び強迫性障害との間で、本剤の安全性プロファイルに差異がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、各疾患における試験デザイン、患者背景が異なることから厳密な比較は困難であるが、社会不安障害、うつ病・うつ状態、パニック障害及び強迫性障害の患者を対象に、海外で実施されたプラセボ対照比較試験 91 試験<sup>3)</sup>における有害事象において、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が 5 % 以上高値を示した有害事象は下表のとおりであり、社会不安障害患者では無力症、悪心、浮動性めまい、不眠症、リビドー減退、あくび及び射精異常の発現率が他の適応症と比較して若干高い傾向が認められたが、重症度は他の適応症と同程度であったことを説明した。

表 海外臨床試験における各適応疾患ごとの有害事象発現率 (%)

	社会不安障害		うつ病・うつ状態		パニック障害		強迫性障害		
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	
評価例数	522	339	6145 <sup>a)</sup>	1226	469	324	542	265	
性別	男性	284	180	2113	499	166	111	330	158
	女性	238	159	4031	727	303	213	212	107
総発現率	85.6 (447)	73.2 (248)	76.0 (4672)	70.3 (862)	84.2 (395)	74.4 (241)	87.8 (476)	84.5 (224)	
無力症	23.4 (122)	14.2 (48)	11.9 (731)	5.6 (69)	13.6 (64)	4.6 (15)	21.8 (118)	13.6 (36)	
便秘	6.5 (34)	1.8 (6)	9.4 (578)	5.5 (67)	7.9 (37)	5.2 (17)	15.7 (85)	6.4 (17)	
食欲減退	8.0 (42)	1.5 (5)	4.8 (294)	2.0 (25)	7.0 (33)	2.8 (9)	9.0 (49)	3.4 (9)	
下痢	9.8 (51)	6.5 (22)	9.2 (563)	6.9 (85)	11.7 (55)	6.5 (21)	10.3 (56)	9.8 (26)	
口内乾燥	9.2 (48)	2.9 (10)	14.1 (867)	6.8 (83)	18.1 (85)	10.8 (35)	18.1 (98)	8.7 (23)	
悪心	26.6 (139)	8.0 (27)	22.0 (1349)	11.3 (139)	22.8 (107)	17.3 (56)	23.2 (126)	9.8 (26)	
浮動性めまい	20.1 (105)	7.1 (24)	10.2 (626)	6.4 (79)	14.1 (66)	9.9 (32)	12.4 (67)	6.0 (16)	
不眠症	25.1 (131)	16.5 (56)	13.1 (806)	10.0 (123)	17.9 (84)	10.2 (33)	23.8 (129)	13.2 (35)	
リビドー減退	11.5 (60)	0.9 (3)	3.3 (201)	0.5 (6)	8.5 (40)	1.2 (4)	7.2 (39)	3.8 (10)	
傾眠	23.6 (123)	5.6 (19)	15.9 (974)	6.1 (75)	18.8 (88)	10.8 (35)	24.4 (132)	7.2 (19)	
振戦	9.8 (51)	1.2 (4)	8.7 (536)	2.1 (26)	8.5 (40)	1.2 (4)	10.5 (57)	1.1 (3)	
あくび	6.7 (35)	0.3 (1)	1.6 (98)	0.2 (3)	1.9 (9)	0.0 (0)	1.7 (9)	0.4 (1)	
多汗症	10.9 (57)	2.1 (7)	10.6 (651)	2.6 (32)	14.3 (67)	5.9 (19)	8.9 (48)	3.0 (8)	
射精異常 <sup>b)</sup>	32.7 (93)	1.7 (3)	10.5 (222)	0.6 (3)	20.5 (34)	0.9 (1)	23.3 (77)	1.3 (2)	
女性の生殖器障害 <sup>b)</sup>	8.4 (20)	0.6 (1)	2.2 (88)	0.0 (0)	8.9 (27)	0.5 (1)	3.3 (7)	0.0 (0)	
勃起不全 <sup>b)</sup>	6.0 (17)	1.1 (2)	3.6 (77)	0.4 (2)	5.4 (9)	0.0 (0)	8.2 (27)	1.3 (2)	

( ) : 発現例数

a) 性別不明 1 例を含む。

b) 性別特異的な事象の発現頻度は性別を考慮して算出した。

また申請者は、上記の有害事象について、社会不安障害及び強迫性障害患者を対象として実施された国内のプラセボ対照試験のうち、安全性情報が有害事象として集計されている臨床試験成績をまとめると下表のとおりであり、強迫性障害患者を対象とした臨床試験成績と比較して社会不安障害患者特有の有害事象は認められなかったことを説明した。なお申請者は、うつ病・うつ状態患者を対象とした国内プラセボ対照比較試験は実施されておらず、安全性情報については副作用として集計されていること、パニック障害患者を対象とした国内プラセボ対照試験は実施されているものの、安全性情報が副作用として集計されていることから、厳密な比較は困難であるが、うつ病・うつ状態及びパニック障害患者を対象とした臨床試験で認められた副作用は社会不安障害患者を対象とした臨床試験で認められた有害

<sup>3)</sup> 社会不安障害: 3 試験、うつ病・うつ状態: 81 試験、パニック障害: 4 試験、強迫性障害: 3 試験

事象と共通しており、社会不安障害患者と有害事象のプロファイルに差異はないと考えることを併せて説明した。

表 国内臨床試験における各適応疾患（社会不安障害及び強迫性障害）における有害事象発現率（%）

		社会不安障害		強迫性障害	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
評価例数		500	253	95	94
性別	男性	230	131	32	39
	女性	270	122	63	55
総発現率		87.2 (436)	70.0 (177)	82.1 (78)	63.8 (60)
無力症		1.0 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
便秘		12.2 (61)	4.0 (10)	13.7 (13)	3.2 (3)
食欲減退 <sup>a)</sup>		5.2 (26)	0.0 (0)	10.5 (10)	2.1 (2)
下痢		6.2 (31)	4.3 (11)	3.2 (3)	7.4 (7)
口内乾燥		0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
悪心 <sup>a)</sup>		19.0 (95)	4.3 (11)	29.5 (28)	7.4 (7)
浮動性めまい <sup>a)</sup>		4.0 (20)	1.2 (3)	11.6 (11)	4.3 (4)
不眠症		5.2 (26)	2.0 (5)	8.4 (8)	0.0 (0)
リビドー減退		4.2 (21)	0.4 (1)	1.1 (1)	1.1 (1)
傾眠		38.2 (191)	7.9 (20)	23.2 (22)	16.0 (15)
振戦		1.6 (8)	0.0 (0)	5.3 (5)	0.0 (0)
あくび		1.4 (7)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
多汗症		5.2 (26)	0.0 (0)	2.1 (2)	0.0 (0)
射精異常 <sup>b)</sup>		7.0 (16)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
女性の生殖器障害 <sup>b)</sup>		0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
勃起不全 <sup>a)b)</sup>		1.7 (4)	0.0 (0)	3.1 (1)	0.0 (0)

( ) : 発現例数、社会不安障害 (661 試験及び 776 試験)、強迫性障害 (660 試験)

a) 強迫性障害では、食欲不振 (食欲減退)、嘔気 (悪心)、めまい (浮動性めまい)、インポテンス (勃起不全) として集計。

b) 性別特異的な事象の発現頻度は性別を考慮して算出した。

機構は、海外臨床試験成績では社会不安障害患者で一部の有害事象の発現率が高い傾向が認められるものの、重症度は同程度であり、国内臨床試験成績では他の適応疾患で観察された安全性情報と発現した有害事象に大きな差異は認められないと考えられることから、現時点では特に大きな問題はないと考えるが、社会不安障害患者に対する本剤投与時の安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

## 2) 社会不安障害患者における本剤投与時の自殺リスクについて

機構は、社会不安障害患者に本剤を投与した際の自殺リスクについて、社会不安障害の発症は 10 代に多いと報告されていることも踏まえ (井上令一ら監訳, *カプラン臨床精神医学テキスト 第2版*, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2004)、国内外臨床試験成績、海外市販後調査結果及び公表文献等を精査した上で、他の適応疾患の場合と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外で実施された 18 歳以上 (16 歳以上を一部含む) の各適応疾患を対象とした本剤のプラセボ対照試験<sup>4)</sup> 57 試験の併合解析 ([http://www.gsk.com/media/par\\_current\\_analysis.htm](http://www.gsk.com/media/par_current_analysis.htm), 2006: 参考 5.3.5.3.1) において、本剤群及びプラセボ群における年齢及び各適応疾患別の自殺関連有害事象 (自殺行動 (自殺既遂、自殺のための準備行動及び自殺企図) 及び自殺念慮) の発現率は下表のとおりであり、年齢別では、18~24 歳の患者における自殺関連有害事象の発現率について、オッズ比 [mid-p値に基づく 95 %信頼区間] は 2.0 [0.8, 4.8] であり、差は認められなかったものの、プラセボ群と比較して本剤

<sup>4)</sup> 18 歳以上 (16 歳以上を一部含む) の成人を対象とし、総症例 30 例以上、投与期間 16 週以下のプラセボ対照試験 57 試験 (適応疾患及び試験数: 大うつ病性障害 19 試験、パニック障害 9 試験、月経前不快気分障害 6 試験、強迫性障害及び社会不安障害各 5 試験、全般性不安障害 4 試験、外傷後ストレス症候群 3 試験、間欠性短期うつ病 2 試験、気分変調性障害、双極性障害、アルコール依存症及び線維筋痛症各 1 試験)。

群で高い傾向が認められたこと、適応疾患別では、大うつ病性障害患者における自殺関連有害事象の発現率はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、社会不安障害患者における自殺関連有害事象の発現率は、プラセボ群で0.47% (3/643例、自殺念慮2例、自殺企図1例)、本剤群で0.32% (3/943例、自殺既遂、自殺企図及び自殺念慮各1例)であり、オッズ比 [mid-p値に基づく95%信頼区間] は0.8 [0.1, 4.7] であり、差は認められなかったことを説明した。また申請者は、性別における自殺関連有害事象の発現率についても本剤群とプラセボ群を比較したが、特にいずれの性別でも有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかったことを併せて説明した。

表 海外臨床試験 (成人)<sup>4)</sup> における年齢及び適応疾患別の自殺関連有害事象 (自殺行動及び自殺念慮) の発現率 (例数) (%)

		本剤群	プラセボ群	オッズ比 [95%信頼区間]
全症例		0.93 (83/8958)	1.09 (65/5953)	0.9 [0.7, 1.3]
18歳未満		10.00 (1/10)	0.00 (0/6)	N.D.
18～24歳		2.58 (20/776)	1.29 (7/542)	2.0 [0.8, 4.8]
25～64歳		0.78 (59/7543)	1.14 (57/5000)	0.7 [0.5, 1.0]
65歳以上		0.48 (3/629)	0.25 (1/405)	1.9 [0.2, 18.7]
MDD	全体	0.90 (31/3455)	0.56 (11/1978)	1.3 [0.7, 2.8]
	18～24歳	2.17 (5/230)	0.00 (0/104)	Inf [0.6, Inf]
	25～64歳	0.85 (23/2713)	0.64 (10/1567)	1.3 [0.6, 2.9]
OCD	全体	0.72 (5/698)	0.96 (4/416)	0.7 [0.2, 3.0]
	18～24歳	1.15 (1/87)	0.00 (0/51)	Inf [0.0, Inf]
	25～64歳	0.53 (3/568)	1.16 (4/346)	0.5 [0.1, 2.2]
PD	全体	0.27 (3/1092)	0.33 (3/903)	0.7 [0.1, 4.2]
	18～24歳	0.83 (1/121)	0.00 (0/117)	Inf [0.1, Inf]
	25～64歳	0.21 (2/962)	0.38 (3/782)	0.5 [0.1, 3.6]
SAD	全体	0.32 (3/943)	0.47 (3/643)	0.8 [0.1, 4.7]
	18～24歳	1.75 (2/114)	0.00 (0/89)	Inf [0.2, Inf]
	25～64歳	0.12 (1/825)	0.55 (3/542)	0.2 [0.0, 2.1]
GAD	全体	0.22 (2/904)	0.29 (2/697)	1.0 [0.1, 9.6]
	18～24歳	0.97 (1/103)	0.00 (0/68)	Inf [0.0, Inf]
	25～64歳	0.13 (1/748)	0.34 (2/580)	0.4 [0.0, 5.1]
PTSD	全体	0.43 (3/698)	1.18 (6/510)	0.4 [0.1, 1.5]
	18～24歳	0.00 (0/51)	1.96 (1/51)	0.0 [0.0, 19.0]
	25～64歳	0.47 (3/634)	1.12 (5/447)	0.4 [0.1, 1.8]

( ) 発現例数/評価例数

Inf: 無限大、N.D: 算出不可能、オッズ比の95%信頼区間はmid-p値に基づき算出

p値: 試験を層とした正確確率計算法

MDD: 大うつ病性障害、OCD: 強迫性障害、PD: パニック障害、SAD: 社会不安障害、GAD: 全般性不安障害、PTSD: 外傷後ストレス障害

また申請者は、海外臨床試験において、小児及び青年期を対象とした年齢及び各適応疾患におけるプラセボ対照比較試験<sup>5)</sup> 5試験での自殺関連事象 (自殺念慮、自殺のふり、おどし、自殺企図) の発現率は下表のとおりであり、自殺関連事象の発現率はプラセボ群と比較して本剤群で高く、特に12歳以上の集団で有意に高かったが、この要因として大うつ病性障害を対象とした臨床試験における青年期の患者で自殺関連の有害事象が多く認められたことが影響していると考えられることを説明した。その上で申請者は、小児期及び青年期の社会不安障害患者を対象としたプラセボ対照比較試験においては、本剤群では1.8% (3/165例) に自殺関連有害事象 (自殺念慮、自傷及び自殺のおそれ各1例) が認められたが、プラセボ群 (157例) では自殺関連有害事象の報告は認められなかったことを説明し、社会不安障害患者については、評価例数が少なく自殺関連事象の発現リスク又は患者背景等による危険因子の違いを推定することは困難であるが、現段階では社会不安障害患者における自殺関連事象の発現率は、大う

<sup>5)</sup> 小児及び青年期を対象としたプラセボ対照比較試験5試験: 社会不安障害1試験、大うつ病性障害3試験及び強迫性障害1試験。

うつ病障害患者における自殺関連事象の発現率を上回るものではないと考えられることを説明した。

表 海外臨床試験（小児及び青年期）における年齢及び適応疾患別の自殺関連有害事象（自殺念慮、自殺のふり、おどし、自殺企図）の発現率（%）

		本剤群	プラセボ群	オッズ比 [95%信頼区間]
全症例		3.4 (22/642)	0.9 (5/549)	3.86 [1.45, 10.26]
12歳未満		0.6 (1/156)	0.0 (0/148)	N.D.
12歳以上		4.3 (21/486)	1.2 (5/401)	3.58 [1.34, 9.57]
MDD	全体	4.8 (18/378)	1.8 (5/285)	2.80 [1.03, 7.63]
	12歳未満	2.0 (1/51)	0.0 (0/46)	N.D.
	12歳以上	5.2 (17/327)	2.1 (5/239)	2.57 [0.93, 7.06]
OCD	全体	1.0 (1/99)	0.0 (0/107)	N.D.
	12歳未満	0.0 (0/58)	0.0 (0/57)	N.D.
	12歳以上	2.4 (1/41)	0.0 (0/50)	N.D.
SAD	全体	1.8 (3/165)	0.0 (0/157)	N.D.
	12歳未満	0.0 (0/47)	0.0 (0/45)	N.D.
	12歳以上	2.5 (3/118)	0.0 (0/112)	N.D.

( ) 発現例数/評価例数

N.D: 算出不可、オッズ比の95%信頼区間はmid-p値に基づき算出

p値: 試験を層とした正確確率計算法

MDD: 大うつ病性障害、OCD: 強迫性障害、SAD: 社会不安障害

さらに申請者は、不安障害（パニック障害、社会不安障害、全般性不安障害、外傷後ストレス障害及び強迫性障害を含む）の患者を対象としたメタアナリシスにおいて、各種抗うつ薬<sup>6)</sup>を投与したときの自殺リスクは、各不安障害で特に異なった傾向は認められなかったと報告されていること（Khan A et al, *J Affect Disord*, 68: 183-190, 2002）、SSRI及びSNRIを投与した小児又は青年期のうつ病性障害、強迫性障害、全般性不安障害及び社会不安障害患者を対象としたメタアナリシス（Bridge JA et al, *JAMA*, 297: 1683-1696, 2007、Hammad TA et al, *Arch Gen Psychiatry*, 63: 332-339, 2006、Wohlfarth TD et al, *Eur Neuropsychopharmacol*, 16: 79-83, 2006）において、各疾患で自殺リスクに差異はないと考察されていることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、24歳以下及び大うつ病性障害を有する患者において、本剤投与時に自殺関連有害事象の発現リスクが高くなる可能性があるが、本剤の添付文書において24歳以下の若年成人及びうつ病症状を有する患者について、自殺リスクに関する注意喚起が既に記載されており、他の疾患と比べ社会不安障害患者における自殺関連有害事象の発現リスクが増加するデータは得られていないことから、さらなる注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

機構は、社会不安障害患者における大うつ病性障害の併存率について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験3試験において、主診断が社会不安障害であった場合、うつ病（大うつ病性障害、うつ病、うつ状態及び抑うつ状態等）を併存していた患者も組入れ可能としており、うつ病を併存していた患者の組入れ状況は下表のとおりであったが、公表文献（永田利彦ら、*精神医学*, 46: 381-387, 2004、小山司ら、*分子精神医学*, 4: 55-61, 2003）において、社会不安障害患者のうち40~50%でうつ病を併存しているとの報告があることを説明した。

<sup>6)</sup> 臨床試験で使用された薬剤は、アルプラゾラム、クロナゼパム、Busiprone、クロミプラミン、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、Fluoxetine、Venlafaxineが投与されている（対照薬を含む）。

表 国内臨床試験におけるうつ病を併存していた症例の割合 (%)

	プラセボ群	本剤群	
		20 mg 群	40 mg 群
661 試験	3.5 (4/112)	3.4 (4/117)	4.2 (5/117)
776 試験	4.5 (6/133)	1.5 (2/132)	1.5 (2/134)
777 試験	—	10.5 (6/57)	

( ) うつ病併存例数/評価例数

機構は、これまでに得られている国内外の臨床試験成績から、本剤を社会不安障害患者に投与した際の自殺リスクは、既に承認されている適応（うつ病・うつ状態、パニック障害及び強迫性障害）と比較して高い傾向は認められておらず、現時点で新たな注意喚起は特に必要ないと考えるが、社会不安障害患者は若年での発症が多く、大うつ病性障害の併存率が高い等の報告もあることから、本剤投与時の自殺リスクについては、患者及びその家族に十分に説明し、患者の状態を慎重に観察しながら投与することが必要と考える。なお、社会不安障害における自殺リスクについては、製造販売後調査の中でさらに検討が必要と考える。

### 3) 本剤投与による性機能障害について

機構は、海外臨床試験において、社会不安障害患者における性機能障害の発現率が高値を示していることから、国内外での発現状況の差異も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、性機能障害に関連する有害事象<sup>7)</sup>の発現率は、国内臨床試験 3 試験（5.3.5.1.2: 661 試験、5.3.5.1.1: 776 試験及び 5.3.5.2.1: 777 試験）では 0.9～15.3 %、海外臨床試験 5 試験（5.3.5.1.3: 382 試験、5.3.5.1.4: 502 試験、5.3.5.1.5: 454 試験、5.3.5.1.6: 470 試験及び 5.3.5.1.7: 595 試験）では 1.6～53.6 % と海外で発現率が高かったが、臨床試験に組入れられた患者の年齢及び性別は、国内外で特に差異は認められなかったこと、本剤の既承認の効能・効果であるうつ病・うつ状態、パニック障害及び強迫性障害患者を対象とした臨床試験においても、試験デザインが異なることから厳密な比較は困難であるが、性機能障害に関連する有害事象の発現率は、国内臨床試験で 0.3～9.4 %、海外臨床試験で 3～23 % と海外で発現率が高かったこと、類薬であるフルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス<sup>®</sup>錠及びデプロメール<sup>®</sup>錠）及び塩酸セルトラリン（ジェイゾロフト<sup>®</sup>錠）の臨床試験においても、対象疾患にかかわらず、性機能障害に関連する有害事象（射精障害、リビドー減退）の発現率は、フルボキサミンマレイン酸塩で国内 0 %、海外 1.4～8.7 %、塩酸セルトラリンでは国内 0.1～1.0 %、海外 1～19 % と、海外で高かったことを説明した（ルボックス<sup>®</sup>錠及びデプロメール<sup>®</sup>錠並びにジェイゾロフト<sup>®</sup>錠の新薬の承認審査に関する情報）。その上で申請者は、性機能障害はデリケートな問題と考えられ、特に本邦では医師から患者に問うこと及び患者から医師に訴えることのいずれも少なく、見逃しやすいと報告されていること（高橋一志ら、*精神科治療学*, 22: 1133-1138, 2007、長田賢一、*精神科治療学*, 22: 1265-1270, 2007、勝瀬大海ら、*精神科治療学*, 22: 1271-1277, 2007）を踏まえると、国内外臨床試験において発現率に差異が認められた要因として、性機能障害の報告頻度が海外よりも国内で低かった可能性があると考えられることを説明した。

機構は、性機能障害の報告頻度の国内外における差異が、国内外における性機能障害の発現率の差異に寄与している可能性は十分にあると考えられるが、性機能障害は患者の生活の質に影響する問題であり、社会不安障害では若年での発症が多いことから、当該事項については、製造販売後調査の中で積極的に調査し、検討することが必要と考える。

<sup>7)</sup> 性機能障害の定義:

国内試験: 射精障害、リビドー減退、勃起不全、射精遅延、男性性機能不全、女性の性的興奮障害、射精不能及び性機能不全。

海外試験: 射精障害、リビドー減退及び勃起不全。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1: 776 試験、5.3.5.1.2: 661 試験、5.3.5.2.1: 777 試験）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、副作用に係る情報により改訂された説明文書を用いて被験者の再同意を文書により得ていなかった事例、治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報入手から治験責任医師及び実施医療機関の長に速やかに通知されていない事例が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の社会不安障害に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。なお、本剤の長期投与時の有効性及び安全性、既に承認されている効能・効果との有害事象発現状況の差異、自殺リスク等については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 21 年 7 月 6 日作成

専門協議では、医薬品医療機器総合機構（機構）の判断は概ね支持された。専門協議における検討を踏まえ、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

### （1）社会不安障害の適切な診断について

機構は、本剤の適正使用を推進するためには、社会不安障害の適切な診断並びに本剤の有効性及び安全性を適切に評価することが重要と考えており、DSM-IV に基づく診断基準、LSAS による評価等を医師に対して教育するとともに、社会不安障害における薬物治療の位置付けについても、医師等の医療関係者及び患者に対し教育することが必要と考える。したがって機構は、これらの事項に関する承認取得後の対応について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、医療従事者向けに、DSM-IV に基づく社会不安障害の診断基準、薬物療法的位置付け、臨床的症状の適切な評価指標としての LSAS 等に関する説明を記載したパンフレットを作成し、医療機関に配布するとともに、関連学会と協力して教育セミナー等を実施すること、患者向けに、社会不安障害の病態、治療方法を記載したパンフレットを作成すること等を計画していることを説明し、これらの活動を通じて、社会不安障害と本剤による治療について、正確な理解を普及させたいと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承するが、医師が社会不安障害を正確に診断し、本剤投与の必要性を十分に検討した上で、本剤の投与を開始することが重要であり、本剤を安易に投与することがないように留意すべきであると考えている。また機構は、社会不安障害の疾患概念及び治療方法に対する患者や医師等の医療関係者の正しい理解を促進するためにも、本剤及び社会不安障害に関する適切な情報が、十分に提供されることが必要であると考えている。

### （2）製造販売後調査について

機構は、社会不安障害患者を対象として、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、1 症例あたり最低 1 年間の観察期間及び投与終了後 4 週間のフォローアップ期間を設定し、調査期間完了例として 300 例の使用成績調査を実施すること、当該調査において、患者背景（年齢、性別、罹病期間、精神疾患の併存状況等）と本剤の有効性及び安全性の関係、体重増加、精神神経系（自殺関連有害事象・他害行為を含む）、消化器系、性機能障害等の有害事象の発現状況、本剤投与中止後の離脱症状・反跳現象の発現状況等を調査するとともに、有効性の評価指標として LSAS を用い、定期的に社会不安障害の臨床的症状の評価を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の社会不安障害に対する有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考えている。

### (3) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量における維持用量について、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1.1: 776 試験）の結果から、有効性では本剤 20 mg 群及び 40 mg 群ともにプラセボ群に対する優越性が示されていたこと、安全性の観点からは、40 mg 群で有害事象発現率が高い傾向であったが、認められた事象のほとんどが軽度で投与中に回復しており、忍容性に問題はないと考えられたため、維持用量として 20～40 mg と設定することに特に問題はないと考えていたが（審査報告（1）、II. 提出された資料の概略及び審査の概略、2. 臨床に関する資料、（i）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（3）用法・用量についての項参照）、専門委員より、本剤投与時の有害事象発現率は、用量の増加に伴って上昇していることを踏まえると、本剤 40 mg は最大用量として設定し、必ずしも維持用量に含める必要はないのではないかとの意見が出された。専門協議での意見を踏まえ機構は、本剤の用法・用量について、「通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 20 mg を経口投与する。投与は 1 回 10 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 40 mg を超えない範囲で適宜増減する。」と設定することが適切と判断し、申請者に用法・用量を変更するよう求めたところ、申請者は了承した。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤の社会不安障害に関する適応を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 4 年と設定することが適当と判断する。

[効能・効果]	うつ病・うつ状態 パニック障害 強迫性障害 <u>社会不安障害</u> (下線部今回追加)
[用法・用量]	うつ病・うつ状態 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 20～40 mg を経口投与する。投与は 1 回 10～20 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 40 mg を超えない範囲で適宜増減する。 パニック障害 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 30 mg を経口投与する。投与は 1 回 10 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 30 mg を超えない範囲で適宜増減する。 強迫性障害 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 40 mg を経口投与する。投与は 1 回 20 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 50 mg を超えない範囲で適宜増減する。 <u>社会不安障害</u>



通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20 mgを経口投与する。  
投与は1回10 mgより開始し、原則として1週ごとに10 mg/日ずつ増量する。  
なお、症状により1日40 mgを超えない範囲で適宜増減する。

(下線部今回追加)