

再審査報告書

平成 25 年 10 月 30 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① パキシル錠 10 mg ② パキシル錠 20 mg ③ パキシル錠 5 mg
有 効 成 分 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
承 認 の 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
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	1. 平成 12 年 9 月 22 日: ①②において「うつ病・うつ状態」及び「パニック障害」に対する効能・効果及び用法・用量の承認取得 2. 平成 18 年 1 月 23 日: ①②において「強迫性障害」に対する効能・効果及び用法・用量の追加 3. 平成 21 年 10 月 16 日: ①②において「社会不安障害」に対する効能・効果及び用法・用量の追加 4. 平成 22 年 7 月 13 日: ③の剤形追加
再 審 査 期 間	1. 10 年* 2. 4 年: 再審査結果通知（平成 23 年 3 月 25 日） 3. 4 年 4. うつ病・うつ状態、パニック障害及び社会不安障害それぞれの残余期間
備 考	*「新医薬品の再審査期間の延長について」（平成 18 年 9 月 13 日付薬食第 0913044 号）に基づき、「パキシル錠 10 mg、同錠 20 mg」の再審査期間は、小児集団における使用経験の情報を集積するため、小児の用量設定に関する市販後臨床試験等を実施する必要があるとの理由により、10 年に延長された。

下線部: 今回の再審査対象

1. 製造販売後調査等全般について

再審査期間中に実施された、パキシル錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 5 mg（以下「本剤」という。）に関する製造販売後調査等の概要について表 1 に示す。

表 1 製造販売後調査等の概要

調査の種類	調査の目的	予定症例数	対象症例	観察期間	調査方法	実施期間	収集症例数
使用成績	未知の副作用、本剤の使用実態下における副作用の発現状況の把握等	3,000 例	うつ病・うつ状態及びパニック障害の患者	8 週間	連続中央登録方式	平成 13 年 3 月～平成 15 年 12 月	500 施設から 3,575 例

調 査								
特 定 使 用 成 績 調 査	長期使用に関する調査	長期使用時の有効性、安全性の把握	300 例	うつ病・うつ状態及びパニック障害の患者	1 年間	連続中央登録方式	平成 13 年 3 月～平成 17 年 2 月	58 施設から 322 例
	臨床症状の推移に関する調査	使用実態下における本剤の増量の有無別の有効性及び安全性の把握	400 例	うつ病・うつ状態を有する 18 歳以上の外来患者	12 週間	中央登録方式	平成 16 年 1 月～平成 16 年 8 月	109 施設から 385 例
	本剤 20 mg/日で開始した場合の安全性・有効性に関する調査	本剤を 20 mg/日で開始した場合の安全性及び有効性の把握等	1,200 例以上	うつ病・うつ状態の患者で、本剤を 20 mg/日から開始する外来患者	12 週間	中央登録方式	平成 18 年 3 月～平成 19 年 2 月	218 施設から 1,458 例
	小児パニック障害に対する有効性及び安全性に関する調査	使用実態下における有効性及び安全性に関する情報の収集・評価	50 例	小児（18 歳未満）のパニック障害患者	本剤の投与開始日から登録時点又は投与終了・中止時点まで	レトロスペクティブな期間限定全例調査方式	平成 19 年 4 月～平成 21 年 3 月	39 施設から 96 例
製 造 販 売 後 臨 床 試 験 試 験	イミプラミン塩酸塩を対照とした二重盲検比較	本剤と三環系抗うつ薬との副作用プロファイルの相違の検討	190 例（1 群 95 例）	うつ病又はうつ状態を有する患者	6～8 週間（漸減期を含む）	無作為化二重盲検並行群間比較試験	平成 14 年 7 月～平成 15 年 7 月	40 施設にて 211 例を組入れ
	本剤による健康関連 QOL 改善の検討	本剤投与による HRQOL 変化の SF-36（健康関連 QOL の尺度）を用いた検討	組入れ予定例数 200 例（解析対象例数 140 例）	うつ病又はうつ状態を有する患者	12 週間	多施設共同、非対照・非盲検試験	平成 15 年 6 月～平成 16 年 2 月	22 施設にて 217 例を組入れ
	ベンゾジアゼピン系抗不安薬との併用に関する検討	ベンゾジアゼピン系抗不安薬投与例に本剤を追加併用投与したときの有効性及び安全性の検討	150 例	ベンゾジアゼピン系抗不安薬を 4 週間以上投与されているうつ病又はうつ状態を有する患者	8～14 週間（漸減期等を含む）	多施設共同、非対照・非盲検試験	平成 17 年 6 月～平成 18 年 2 月	32 施設にて 170 例を組入れ
	児童・青年期大うつ病性障害に対する有効性及び安全性の臨床評価	本剤 10～40 mg/日（初期用量 10 mg/日）の 1 日 1 回夕食後、8 週間経口投	130 例（1 群 65 例）	児童・青年期の大うつ病性障害患者	12～15 週間（漸減期等を含む）	プラセボ対照・無作為化二重盲検並行群間比較試験	平成 21 年 3 月～平成 23 年 2 月	19 施設にて 56 例を組入れ

		与時の有効性及び安全性の把握						
--	--	----------------	--	--	--	--	--	--

本剤の承認時には、長期投与試験の症例数が十分ではなかったこと、三環系抗うつ薬との副作用プロファイルの相違に係るデータが十分とは言えなかったことから、長期使用に関する特定使用成績調査及びイミプラミン塩酸塩を対照とした製造販売後臨床試験がそれぞれ実施された。

本剤については、英国 GlaxoSmithKline 社が海外で実施した 7～18 歳の大うつ病性障害 (MDD) 患者を対象としたプラセボ対照試験において、有効性が確認されず、自殺念慮/自殺企図のリスクがプラセボと比較して高いことが平成 15 年 5 月に報告され、18 歳未満の MDD 患者に対する投与について、米国では推奨しない旨の勧告、英国では禁忌とする措置が講じられた。本邦では、平成 15 年 8 月に添付文書が改訂され、18 歳未満の MDD 患者に対する本剤の投与は禁忌とされた。しかしながら、その後の欧州医薬品庁における検討の結果を受け、英国では平成 17 年 4 月に禁忌から削除され、本邦においても平成 18 年 1 月、以下の理由により、本剤の 18 歳未満の MDD 患者に対する投与を禁忌とする必要はないが、国内での使用経験が少なく、安全性及び有効性が確認されるまでは厳重な注意喚起は必要であることから、警告の項に記載することが適当と判断された。

- 国内では、本剤の承認以降、18 歳未満の患者において自殺関連事象の報告はなかったこと。
- エビデンスレベルは低いものの、本剤を 18 歳未満の MDD 患者に投与したとき、有効性を示唆する症例が国内で報告されていたこと。
- 日本児童精神医学会から、治療の選択肢として本剤が必要である旨、要望書が提出されていたこと。
- 米国及び欧州においても、当時禁忌とはされていなかったこと。

その上で、18 歳未満の MDD 患者における安全性及び有効性に関するプロスペクティブ調査を実施することが望ましいとされたこと、本邦においては児童・青年期の MDD 患者に対する選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の有効性を検討した臨床試験は存在しなかったこと等を踏まえ、児童・青年期 MDD に対する有効性及び安全性を把握するための製造販売後臨床試験が実施された。また、児童・青年期のパニック障害に対する有効性及び安全性の情報収集についても検討され、当該適応については患者数が限られたことから、特定使用成績調査としてレトロスペクティブに情報が収集された。

なお、使用成績調査及び特定使用成績調査（長期使用に関する調査）においては、以下の 2 事項が重点調査項目として設定された。

- ① 本剤の投与中止・終了後 2 週間以内における CYP2D6 で代謝される薬剤の使用の有無及び使用時の安全性
- ② セント・ジョーンズ・ワート (SJW) 含有製品併用の有無及び併用時の安全性

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 3,575 例から計 350 例（初診日以降来院のない症例¹⁾337 例、本剤未投与症例 7 例、登録違反症例¹⁾ 4 例及び再調査不能症例 2 例）を除外した 3,225 例が解析対象とされた。副作用発現症例の割合（以下「副作用発現率」という。）は 15.5 %（501/3,225 例、716 件）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率 60.3 %（392/650 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、胃腸障害 7.0 %（225/3,225 例）、神経系障害 6.3 %（203/3,225 例）、全身障害及び投与局所様態 2.2 %（71/3,225 例）、代謝及び栄養障害 1.4 %（44/3,225 例）、精神障害 1.2 %（39/3,225 例）であった。発現した主な副作用（20 件以上）は、悪心 158 件、傾眠 119 件、食欲減退 41 件、浮動性めまい 40 件、便秘 30 件、倦怠感 26 件、頭痛 25 件、口渇 22 件、嘔吐 21 件であり、承認時までの試験と同様の傾向であった。重篤な副作用は 12 例 18 件（浮動性めまい 4 件、悪心 2 件、食欲減退、嘔吐、錯乱状態、譫妄、悪性症候群、胃潰瘍、怒り、激越、不眠症、躁病、幻覚、妄想各 1 件）が認められたが、転帰不明の 1 例 2 件（悪心及び食欲減退）を除き、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

安全性に影響を及ぼす因子として、性別、年齢（15 歳未満、15 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、使用理由（うつ病、パニック障害、うつ病・うつ状態及びパニック障害合併、その他）、入院・外来区分、投与前重症度（軽度、中等度、重度）、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、特記すべき体質・過敏性素因の有無、併用薬剤の有無、平均 1 日投与量、総投与量（累積）、総投与日数（累積）が検討された。その結果、年齢、入院・外来区分、合併症の有無、特記すべき体質・過敏性素因の有無、併用薬剤の有無及び平均 1 日投与量において副作用発現率に有意差が認められた。これらの有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

年齢については、「15 歳未満（小児）」、「15 歳以上 65 歳未満（成人）」及び「65 歳以上（高齢者）」における副作用発現率はそれぞれ 21.4 %（3/14 例、3 件）、16.4 %（413/2,525 例、598 件）及び 12.4 %（85/686 例、115 件）であり、他の 2 区分と比較して小児で高かった。小児における副作用発現症例が 3 例と少なく、有意差が認められた要因を明確にすることは困難であるが、小児で発現した副作用は傾眠、悪心及び発疹各 1 件で、小児に特有な副作用は認められず、いずれの副作用も非重篤であり転帰は回復又は軽快であったこと、また症例数の偏りが影響した可能性もあることから、特段の問題はないと考えられた。

入院・外来区分について、「入院」、「外来」及び「入院・外来」における副作用発現率はそれぞれ 12.4 %（21/170 例、24 件）、16.2 %（473/2,928 例、684 件）及び 5.5 %（7/127 例、8 件）であり、他の区分と比較して「入院・外来」で低かった。「入院・外来」における副作用発現症例が 7 例と少なく、有意差が認められた要因を明確にすることは困難であるが、各区分における副作用の種類、重篤性及び転帰等に特記すべき傾向は認められなかったこと、また症例数の偏りが影響した可能性もあることから、特段の問題はないと考えられた。

合併症の有無について、合併症「無」及び「有」における副作用発現率はそれぞれ 14.6 %（321/2,199

¹⁾ 副作用発現が認められていない症例。

例、440 件) 及び 17.6 % (180/1,025 例、276 件) であり、合併症「無」と比較して「有」で高かった(「不明」1 例を除く)。合併症「無」で発現した副作用は悪心 105 件、傾眠 88 件、便秘及び食欲減退各 24 件及び浮動性めまい 21 件等、合併症「有」で発現した副作用は悪心 53 件、傾眠 31 件、浮動性めまい 19 件、食欲減退 17 件及び倦怠感 14 件等であった。主な合併症は高血圧(症) 235 例、高脂血症 126 例及び糖尿病 85 例であり、それぞれの合併症例における副作用発現率は 11.5 % (27/235 例、34 件(悪心 10 件、浮動性めまい 3 件等))、19.8 % (25/126 例、40 件(傾眠 6 件、悪心 5 件等)) 及び 11.8 % (10/85 例、14 件(浮動性めまい及び口渴各 2 件等)) であった。合併症の有無で有意差が認められた要因は明確ではないが、合併症の有無別及び種類別に発現した副作用の種類、重篤性及び転帰等に特記すべき傾向は認められなかったことから、特段の問題はないと考えられた。

特記すべき体質・過敏性素因の有無について、特記すべき体質・過敏性素因「無」及び「有」における副作用発現率はそれぞれ 15.1 % (464/3,081 例、658 件) 及び 24.1 % (32/133 例、52 件) であり、特記すべき体質・過敏性素因「無」と比較して「有」で高かった(「不明」11 例除く)。特記すべき体質・過敏性素因「無」症例で発現した副作用は悪心 146 件、傾眠 108 件、食欲減退 39 件等、特記すべき体質・過敏性素因「有」症例で発現した副作用は悪心 12 件、傾眠 8 件、下痢 4 件等であった。主な併存疾患及び症例数はアレルギー性鼻炎 17 例、薬疹 14 例、アトピー性皮膚炎 13 例であり、それぞれの併存症例における副作用発現率は 23.5 % (4/17 例、4 件(悪心 2 件、傾眠及び頭痛各 1 件))、14.3 % (2/14 例、2 件(悪心及び食欲減退各 1 件)) 及び 30.8 % (4/13 例、4 件(射精障害、傾眠、頭痛及び悪心各 1 件)) であった。特記すべき体質・過敏性素因の有無で有意差が認められた要因は明確ではないが、特記すべき体質・過敏性素因の有無別及び種類別に発現した副作用の種類、重篤性及び転帰等に特記すべき傾向は認められず、特段の問題はないと考えられた。

併用薬剤の有無について、併用薬剤「無」及び「有」における副作用発現率はそれぞれ 11.1 % (33/297 例、44 件) 及び 16.0 % (468/2,927 例、672 件) であり、併用薬剤「無」と比較して「有」で高かった(「不明」1 例除く)。併用薬剤「無」症例で発現した副作用は傾眠 10 件、悪心 8 件、口渴、食欲減退及び浮動性めまい各 3 件等、併用薬剤「有」症例で発現した副作用は悪心 150 件、傾眠 109 件、食欲減退 38 件及び浮動性めまい 37 件等であった。主な併用薬及び症例数はエチゾラム 623 例、アルプラゾラム 579 例及びスルピリド 570 例であり、それぞれの併用症例における副作用発現率は 16.5 % (103/623 例、150 件(悪心 33 件及び傾眠 20 件等))、18.7 % (108/579 例、157 件(傾眠 34 件及び悪心 30 件等)) 及び 18.3 % (104/570 例、148 件(傾眠 26 件及び悪心 25 件等)) であった。併用薬剤の有無で有意差が認められた要因は明確ではないが、併用薬剤の有無別及び種類別に発現した副作用の種類、重篤性及び転帰等に特記すべき傾向は認められず、特段の問題はないと考えられた。

平均 1 日投与量について、「10 mg 以下」、「10 mg 超 20 mg 以下」、「20 mg 超 30 mg 以下」、「30 mg 超 40 mg 以下」及び「40 mg 超 60 mg 以下」における副作用発現率はそれぞれ 17.4 % (205/1,179 例、294 件)、15.2 % (233/1,538 例、332 件)、15.8 % (47/297 例、70 件)、7.8 % (16/206 例、20 件) 及び 0.0 % (0/4 例) であり、他の区分と比較して「30 mg 超 40 mg 以下」及び「40 mg 超 60 mg 以下」で低かった(不明 1 例を除く)。「30 mg 超 40 mg 以下」及び「40 mg 超 60 mg 以下」においては、有害事象による中止例が少なく、本剤の増量が順調に進んだ症例が多かった結果、他の平

均 1 日投与量の症例に比べて副作用発現率が低かったと推察された。また、副作用の種類、重篤度及び転帰等について検討したところ、発現した副作用はいずれの区分においても悪心、傾眠、浮動性めまい、食欲減退及び便秘等であり、特記すべき傾向は認められなかったことから、特段の問題はないと考えられた。

なお、総投与量及び総投与日数については累積にて集計され、検定は行われていないが、全体の副作用発現率が 15.5 % (501/3,225 例) であったのに対し、投与初期にあたる総投与量「140 mg 以下」及び総投与日数「8 日未満」で初発副作用が発現した症例の割合が 10.5 % (336/3,212²⁾例) 及び 9.2 % (295/3,213³⁾例) であり、その他の総投与量及び総投与日数で初発副作用が発現した症例と比較して多かった。投与開始から 1 週間以内に発現した副作用は悪心 111 件、傾眠 64 件、食欲減退 30 件及び浮動性めまい 29 件等で、ほとんどが非重篤であり、いずれの副作用も既に使用上の注意に記載し注意喚起が行われていることから、特段の問題はないと考えられた。

2-1-1 重点調査項目

①本剤の投与中止・終了後 2 週間以内における CYP2D6 で代謝される薬剤の使用の有無及び使用時の安全性

本剤は薬物代謝酵素 CYP2D6 の阻害作用を有し、CYP2D6 阻害効果の回復には本剤投与中止後約 1 週間を要する。したがって、その間に CYP2D6 により代謝される薬剤を投与する場合には注意が必要であることから、当該項目が重点調査項目として検討された。

安全性解析対象症例 3,225 例のうち、本剤の投与を中止・終了した症例は 895 例であり、このうち、本剤投与中止・終了後から 2 週間以内に CYP2D6 で代謝される薬剤が投与された症例は 45 例であった。使用された薬剤は、クロミプラミン塩酸塩 17 件、アミトリプチリン塩酸塩 9 件、イミプラミン塩酸塩 5 件等であった。

本剤投与中止・終了後から 2 週間以内に CYP2D6 で代謝される薬剤が投与された 45 例のうち、1 例において当該薬剤投与後に 2 件の副作用が認められた。当該症例は、本剤の投与を終了した翌日よりアミトリプチリン塩酸塩 60 mg/日が投与され、その 5 日後に振戦及び起立性低血圧が発現した。発現した事象はいずれも非重篤であり、アミトリプチリン塩酸塩の減量 (30 mg/日) により、事象発現 8 日後に回復した。申請者は、アミトリプチリン塩酸塩については、使用上の注意に振戦及び起立性低血圧の記載があること、副作用発現例は当該 1 例のみであったことから、新たな問題点は認められないと考える旨を説明した。

②セント・ジョーンズ・ワート (SJW) 含有製品併用の有無及び併用時の安全性

作用機序は明確ではないものの、SJW はセロトニン、ノルアドレナリン及びドーパミンの再取り込み阻害作用を有し、抗うつ作用を示すことが報告されている (北村正樹, 治療学, 34:1050-1051, 2000)。SJW 含有製剤を併用した場合は本剤のセロトニン再取り込み阻害作用に影響を及ぼすことが考えられることから、当該項目が重点調査項目として検討された。

安全性解析対象症例 3,225 例のうち、SJW 含有製品を併用した症例は 1 例であったが、当該症例において副作用は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構 (以下「機構」という。) は、以上の申請者の説明を了承し、本調査結

²⁾ 安全性解析対象 3,225 例から総投与量不明 13 例を除く。

³⁾ 安全性解析対象 3,225 例から総投与日数不明 12 例を除く。

果の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 345 例（効果判定不能症例 330 例⁴⁾、初診日以降来院のない症例 7 例⁵⁾、適応外使用症例 6 例⁶⁾、登録違反症例⁵⁾ 及び再調査不能症例各 1 例）を除いた 2,880 例（うつ病・うつ状態 2,357 例及びパニック障害 523 例⁷⁾）が解析対象とされた。有効性の評価は、うつ病・うつ状態については本剤投与開始後 6 週間後、パニック障害については本剤投与後 8 週間後、また本剤の投与を中止・終了した場合には投与中止・終了日に、調査担当医師により総合的に評価され、「改善、不変、悪化、判定不能」の 3 段階 4 区分で判定された。「改善」とされた症例を有効例、「不変」又は「悪化」とされた症例を無効例として集計された。なおパニック障害にうつ病・うつ状態を併発している場合には、パニック障害に対する有効性を判定することとされた。集計に際し「判定不能」とされた症例は除外されている。

承認時までの国内試験（二重盲検比較試験及び一般臨床試験）においては、最終全般改善度が 7 段階（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、著明悪化）で判定され、「中等度改善」以上の割合が有効率とされており、本調査とは有効性の評価方法等が異なる。そのため、有効性を直接比較することは困難であるが、本調査におけるうつ病・うつ状態及びパニック障害それぞれの有効率 75.9 %（1,788/2,357 例）及び 81.3 %（425/523 例）は、承認時までの国内試験におけるそれぞれの有効率 50.4 %（229/454 例）及び 60.2 %（106/176 例）、並びに「軽度改善」以上の割合 66.1 %（300/454 例）及び 71.0 %（125/176 例）と比較して、低くなる傾向は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす因子として、性別、年齢（15 歳未満、15 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、入院・外来区分、投与前重症度（軽度、中等度、重度）、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、特記すべき体質・過敏性素因の有無、併用薬剤の有無、平均 1 日投与量、総投与量及び総投与日数について、使用理由別に検討された。その結果、うつ病・うつ状態については、投与前重症度、総投与量及び総投与日において、一方パニック障害については、平均 1 日投与量、総投与量及び総投与日数において有効率に有意差が認められた。これらの有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

うつ病・うつ状態の投与前重症度について、「軽度」、「中等度」及び「重度」における有効率はそれぞれ 78.0 %（813/1,042 例）、74.7 %（888/1,189 例）及び 67.8 %（80/118 例）であり、他の区分と比較して「重度」で低かった（不明 8 例を除く）。「重度」で有効率が低かった要因は不明であったが、「重度」症例における有効率 67.8 %（80/118 例）は、うつ病・うつ状態を対象として実施した臨床試験における有効率 50.4 %（229/454 例）と比較して低くなる傾向は認められず、特段の問題はないと考えられた。

パニック障害の平均 1 日投与量について、「5 mg 以上 10 mg 以下」、「10 mg 超 20 mg 以下」、「20

⁴⁾ 「追跡調査不能」、「観察期間不十分」、「有害事象発現のため」、「コンプライアンス不良」等の理由により調査担当医師が効果判定不能とした症例。

⁵⁾ 副作用発現症例。

⁶⁾ 外傷後ストレス障害 2 例、強迫性障害、心因反応、妄想及び気管支喘息（当初、原因不明の右季肋部痛のためうつ病と判断されたが、後に気管支喘息が原因であることが判明した症例）各 1 例

⁷⁾ うつ病・うつ状態併発症例 78 例を含む。

mg 超 30 mg 以下」及び「30 mg 超 40 mg 以下」における有効率は、それぞれ 74.9 % (164/219 例)、83.6 % (194/232 例)、93.6 % (44/47 例) 及び 91.7 % (22/24 例) であり、他の区分と比較して「5 mg 以上 10 mg 以下」及び「10 mg 超 20 mg 以下」で低かった（不明 1 例を除く）。本剤の用法・用量はパニック障害に対して「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。…」としており、投与量が不十分であったことが原因と考えられた。

両効能ともに、総投与量及び総投与日数については、総投与量が少ない及び総投与日数が短い症例で有効率が低かった。本剤を含む SSRI は、うつ病・うつ状態及びパニック障害に対して最低 2 週間以上の投与期間が必要とされており（三浦ら、*薬理と治療*, 28: S119-S135, 2000、筒井ら、*薬理と治療*, 28: S253-S269, 2000）、本剤の投与期間が不十分であったことが原因と考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査結果の有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、長期使用患者については、別途特定使用成績調査が実施され検討されている（「3. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）」の項参照）。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 14 例（8～14 歳）が収集された（小児の安全性については、「2-1 安全性」の項参照）。また、有効性解析対象症例 12 例における使用理由の内訳は、うつ病・うつ状態 7 例及びパニック障害 5 例で、それぞれの有効率は 85.7 % (6/7 例) 及び 60.0 % (3/5 例) であり、成人（15 以上 65 歳未満）におけるそれぞれの有効率 75.1 % (1,322/1,760 例) 及び 82.1 % (394/480 例) との間に有意差は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 686 例（65～94 歳）が収集された。高齢者の副作用発現率は 12.4 % (85/686 例、115 件) であり、成人の 16.4 % (413/2,525 例、598 件) と比較して高くなる傾向は認められなかった。高齢者で発現した副作用は、悪心 19 件、浮動性めまい及び傾眠各 12 件、食欲減退 10 件等であり、成人と同様であった。重篤な副作用は 2 例 2 件（浮動性めまい 2 件）であった。転帰は、未回復 1 例 1 件（消化不良）、不明 9 例 10 件（上腹部痛、便秘、過敏性腸症候群、悪心、LDH 増加、食欲減退、浮動性めまい、頭痛、傾眠及び神経過敏各 1 件）以外はいずれも回復又は軽快であった。また、有効性解析対象症例 628 例における使用理由の内訳は、うつ病・うつ状態 590 例及びパニック障害 38 例で、それぞれの有効率は 78.0 % (460/590 例) 及び 73.7 % (28/38 例) であり、成人におけるそれぞれの有効率 75.1 % (1,322/1,760 例) 及び 82.1 % (394/480 例) との間に有意差は認められなかった。

妊産婦：安全性解析対象症例として 3 例が収集され、副作用は 2 例 2 件（非重篤な便秘及び悪心）に認められた。便秘が発現した症例は、本剤投与開始 7 日後に便秘が発現したが、その後患者の来院がなく、転帰及び出産後の母子の状態については確認されていない。その他の 2 症例は、いずれも本剤投与後に人工妊娠中絶が行われた症例であり、このうち 1 例では、本剤投与開始から約 2 週間後に悪心が発現したが、本剤の投与を中止することなく回復した。なお、いずれの症例も調査担当医師により人工妊娠中絶と本剤との関連性は否定されている。また、有効性解析対

象症例 3 例における使用理由の内訳は、うつ病・うつ状態 2 例及びパニック障害 1 例であり、いずれの症例も有効例であった。

腎機能障害を有する患者: 安全性解析対象症例として 26 例が収集された。副作用発現率は 11.5 % (3/26 例、6 件) であり、腎機能障害を有さない患者の 15.6 % (498/3,199 例、710 件) と比較して高くなる傾向は認められなかった。腎機能障害を有する患者で発現した副作用は、いずれも非重篤な錐体外路障害、筋固縮、激越、高カリウム血症、傾眠及び口渇各 1 件であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。また、有効性解析対象症例 24 例における使用理由の内訳は、うつ病・うつ状態 21 例及びパニック障害 3 例で、それぞれの有効率は 76.2 % (16/21 例) 及び 100.0 % (3/3 例) であり、腎機能障害を有さない患者におけるそれぞれの有効率 75.9 % (1,772/2,336 例) 及び 81.2 % (422/520 例) との間に有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者: 安全性解析対象症例として 114 例が収集された。副作用発現率は 21.1 % (24/114 例、39 件) であり、肝機能障害を有さない患者の 15.3 % (477/3109 例、677 件) との間に有意差は認められなかった (不明 2 例を除く)。肝機能障害を有する患者で発現した副作用は、悪心 5 件、浮動性めまい 4 件、躁病、傾眠、下痢及び倦怠感各 2 件等であり、うち重篤な副作用は 1 例 1 件 (譫妄) であったが、当該事象は本剤中止後に特に処置なく回復した。転帰は、不明 4 例 4 件 (躁病、肝機能異常、射精遅延及び神経過敏各 1 件) 以外はいずれも回復又は軽快であった。また、有効性解析対象症例 96 例における使用理由の内訳は、うつ病・うつ状態 85 例及びパニック障害 11 例で、それぞれの有効率は 75.3 % (64/85 例) 及び 72.7 % (8/11 例) であり、肝機能障害を有さない患者におけるそれぞれの有効率 75.9 % (1,723/2,270 例) 及び 81.4 % (417/512 例) との間に有意差は認められなかった (うつ病・うつ状態の不明 2 例を除く)。

機構は、小児及び妊産婦は少数例であり評価は困難であるものの、本調査における特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) の概要

3-1 安全性

安全性については、収集された 322 例から計 29 例 (初診日以降来院のない症例 26 例及び再調査不能症例 3 例) を除外した 293 例が解析対象とされた。本調査において、本剤が 180 日を超えて投与された症例は 154 例 (52.6 %)、365 日以上投与された症例は 107 例 (36.5 %) であった。本調査での副作用発現率は 21.8 % (64/293 例、70 件) であり、投与期間及び患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの試験の副作用発現率 60.3 % (392/650 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、胃腸障害 8.2 % (24/293 例)、神経系障害 5.5 % (16/293 例)、精神障害 3.4 % (10/293 例) で、2 件以上発現した副作用は、悪心 20 件、傾眠 13 件、倦怠感、肝機能異常及び躁病各 3 件、食欲亢進、食欲減退、腹部不快感及び口渇各 2 件であった。副作用の発現時期について検討したところ、本剤投与開始 180 日以降に初めて発現した副作用は衝動行為、離脱症候群及び便秘各 1 件で、いずれも本剤の投与を中止することなく回復又は軽快した。また、重篤な副作用は 3 例 3 件 (衝動行為、精神運動亢進及び被害妄想各 1 件) で、衝動行為の転帰は軽快であったが、

その他の2件は患者の来院がない等の理由により不明であった。

安全性に影響を及ぼす要因として、使用成績調査と同様の因子が検討された。その結果、年齢において副作用発現率に有意差が認められた。これについて、申請者は以下のように説明した。

「15歳未満（小児）」、「15歳以上 65歳未満（成人）」及び「65歳以上（高齢者）」における副作用発現率はそれぞれ0.0%（0/2例）、24.7%（60/243例、66件）及び8.3%（4/48例、4件）であり、他の区分と比較して成人で高かった。小児及び高齢者における副作用発現症例が少なく、有意差が認められた要因を明確にすることは困難であり、また症例数の偏りが影響した可能性もあることから、特段の問題はないと考えられた。

3-1-1 重点調査項目

①本剤の投与中止・終了後2週間以内におけるCYP2D6で代謝される薬剤の使用の有無及び使用時の安全性

安全性解析対象症例293例のうち、本剤の投与を中止・終了した症例は101例であり、このうち、本剤投与中止・終了後から2週間以内にCYP2D6で代謝される薬剤が投与された症例は6例であった。使用された薬剤は、ハロペリドール3件、クロミプラミン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩、リスペリドン及びクロルプロマジン塩酸塩・プロメタジン塩酸塩・フェノバルビタール配合錠各1件であった。これら6例において、本剤投与中止・終了後に副作用が発現した症例はなかった。

②SJW含有製品併用の有無及び併用時の安全性

安全性解析対象症例293例のうち、SJW含有製品を併用した症例はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査結果の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計3例（効果判定不能症例⁸⁾、初診日以降来院のない症例⁹⁾及び再調査不能症例各1例）を除いた290例（うつ病・うつ状態231例及びパニック障害59例¹⁰⁾）が解析対象とされた。有効性の評価は、調査担当医師により本剤の有効性が総合的に評価され、「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重度に悪化」の7段階で判定され、投与12ヶ月時点又は中止時の評価で「著明改善」及び「中等度改善」とされた症例を有効例、その他の5段階とされた症例を無効例として集計された。なおパニック障害にうつ病・うつ状態を併発している場合には、パニック障害に対する有効性を判定することとされた。うつ病・うつ状態及びパニック障害の本調査における有効率は、それぞれ61.9%（143/231例）及び67.8%（40/59例）であり、承認時までの国内試験におけるそれぞれの有効率50.4%（229/454例）及び60.2%（106/176例）と比較して低くなる傾向は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす因子として、使用成績調査と同様に検討された結果、うつ病・うつ状態については、総投与量及び総投与日数において、一方パニック障害については、肝機能障害の有

⁸⁾ 経口摂取不可能となったため、調査担当医師が効果判定不能とした症例。

⁹⁾ 副作用（ほてり）発現症例。

¹⁰⁾ うつ病・うつ状態併発症例6例を含む。

無、総投与量及び総投与日数において有意差が認められた。両効能の総投与量及び総投与日数で有意差が認められた要因については使用成績調査と同様と考えられた（「2-2 有効性」の項参照）。パニック障害において肝機能障害の有無別で有意差が認められたことについて、申請者は以下のように説明した。

肝機能障害の有無別の有効率は、肝機能障害「無」及び「有」症例においてそれぞれ 72.7 % (40/55 例) 及び 0.0 % (0/3 例) であり、肝機能障害「無」と比較して「有」で低かった。肝機能障害「有」3 例における判定の内訳は「軽度改善」2 例及び「不変」1 例であり、「不変」と判定された症例では、副作用（悪心）発現のため本剤の投与が中止されていた。無効症例が少なく、要因を特定することは困難であるが、本剤投与による悪化例は認められておらず、特段の問題はないと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査結果の有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

小児（15 歳未満）：小児症例は 2 例（13 歳及び 14 歳各 1 例）であり、副作用の発現は認められなかった。また、いずれもうつ病・うつ状態の症例であり、有効例であった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 48 例（65～93 歳）が収集された（高齢者の安全性については「3-1 安全性」の項参照）。有効性解析対象症例 47 例の使用理由の内訳は、うつ病・うつ状態 40 例及びパニック障害 7 例で、それぞれの有効率は 72.5 % (29/40 例) 及び 100.0 % (7/7 例) であり、成人におけるそれぞれの有効率 59.3 % (112/186 例) 及び 63.5 % (33/52 例) と比較して低くなる傾向は認められなかった。

妊産婦：安全性解析対象症例として 3 例が収集された。1 例においては本剤投与開始から 1 ヶ月後に非重篤な倦怠感が発現したが、投与開始 9 ヶ月後に患者が妊娠に気づき自己判断で本剤の投与を中止し、倦怠感は投与中止より 1 年後に回復した。なお本剤中止 4 ヶ月後、トキソプラズマ感染による胎児水頭症が判明したため妊娠 16 週で人工妊娠中絶したが、トキソプラズマ感染と本剤との関連性は否定されている。2 例目は妊娠判明後も 30 mg/日で本剤の投与を継続し、投与開始より 18 ヶ月半後に出産し、母子ともに副作用は認められず正常出生児であった。残る 1 例は調査担当医師の転勤により追跡調査不能であり、妊娠経過中の副作用発現の有無及び出産後の母子の状態は確認できなかった。また、有効性解析対象 3 例の使用理由はいずれもうつ病・うつ状態であり、有効率は 66.7 % (2/3 例) であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 5 例が収集されたが、副作用の発現は認められなかった。有効性解析対象症例 5 例における使用理由の内訳は、うつ病・うつ状態 4 例及びパニック障害 1 例で、有効率はそれぞれ 50.0 % (2/4 例) 及び 0.0 % (0/1 例、「軽度改善」1 例) であり、腎機能障害を有さない患者におけるそれぞれの有効率 62.1 % (141/227 例) 及び 70.2 % (40/57 例) と比較して低い値であったが、有意差は認められなかった（不明 1 例を除く）。

肝機能障害を有する患者: 安全性解析対象症例として 12 例が収集され、3 例 4 件の副作用（傾眠 2 件、離脱症候群及び悪心各 1 件）が発現した。いずれも非重篤であり、転帰は回復であった。有効性解析対象症例 12 例の使用理由の内訳は、うつ病・うつ状態 9 例及びパニック障害 3 例で、有効率はそれぞれ 88.9 % (8/9 例) 及び 0.0 % (0/3 例) であった。肝機能障害を有さない患者におけるそれぞれの有効率は 61.1 % (135/211 例) 及び 72.7 % (40/55 例) であり、うつ病・うつ状態について有意差は認められなかったが、パニック障害については、肝機能障害を有する患者で有効率が低かった（不明 1 例を除く。「3-2 有効性」の項参照）。

機構は、症例数は少ないものの、本調査における特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

4. 特定使用成績調査（臨床症状の推移に関する調査）の概要

うつ病・うつ状態を有する外来患者を対象に、本剤の増量の有無別の有効性及び安全性を把握することを目的として実施された。

4-1 安全性

安全性については、収集された 385 例から計 31 例（初診日以降来院のない症例 27 例、登録違反症例 2 例、本剤未投与症例及び再調査不能症例各 1 例）を除外した 354 例が解析対象とされた。本調査での副作用発現率は 25.4 % (90/354 例、147 件) であり、承認時までにはうつ病・うつ状態患者を対象に国内で実施された試験の副作用発現率 58.7 % (269/458 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、胃腸障害 14.1 % (50/354 例)、神経系障害 10.7 % (38/354 例) で、発現した主な副作用は、悪心 33 件、傾眠 24 件、便秘 12 件、頭痛 9 件、腹部不快感 6 件、肝機能異常 5 件等であった。重篤な副作用は 1 例 2 件（セロトニン症候群及び激越各 1 件）であったが、転帰はいずれも回復であった。なお、安全性解析対象除外症例において副作用の発現はみられなかった。

安全性に影響を及ぼす因子として、使用成績調査と同様の因子（ただし、使用理由、入院・外来区分及び特記すべき体質・過敏性素因の有無を除く）について検討された結果、副作用発現率に有意差が認められた要因はなかった。

4-1-1 本剤の投与量の推移と副作用発現状況

安全性解析対象症例 354 例における本剤の平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始時 11.9 ± 4.7 mg (354 例)、1 週後 13.0 ± 5.8 mg (340 例)、2 週後 17.0 ± 7.4 mg (308 例)、4 週後 20.9 ± 9.1 mg (277 例)、8 週後 24.1 ± 10.6 mg (233 例) 及び 12 週後 24.4 ± 11.1 mg (180 例) であった。一方、本調査において発現した 147 件の副作用のうち、本剤投与開始から 1 週間以内に 40.8 % (60 件) が発現していた。1 週間以内に発現した 60 件の副作用はいずれも非重篤で、主な副作用は悪心 16 件、傾眠 11 件、腹部不快感 6 件等であった。

以上より、本調査において副作用の発現は、本剤の投与量が低用量であった投与開始初期に多く、本剤の投与量が多くなるに従って副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。また、本剤を 10 mg/日で開始した 289 例のうち、観察期間内に増量した 211 例における副作用発現率は 26.1 % (55/211 例) であり、観察期間内に増量しなかった 78 例における副作用発現率 28.2 % (22/78

例)と同程度であった。

機構は、本調査結果から、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 354 例から、効果判定不能症例 9 例¹¹⁾を除いた 345 例が解析対象とされた。有効性の評価として、調査担当医師により患者来院ごとに、本剤投与開始前の状態と比較した全般改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重度に悪化、判定不能」の 7 段階 8 区分で判定された。最終来院時の全般改善度が最終全般改善度とされ、「著明改善」及び「中等度改善」が有効例、その他の 5 段階に該当する症例が無効例とされた。本調査における有効率は 65.2 % (225/345 例) であり、本剤の承認時までに国内で実施されたうつ病・うつ状態を対象とした臨床試験における有効率 50.4 % (229/454 例) と比較して低くなる傾向は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす因子として、使用成績調査と同様の因子（ただし、入院・外来区分及び特記すべき体質・過敏性素因を除く）について検討された結果、使用成績調査と同様に、総投与量及び総投与日数において有意差が認められた（「2-2 有効性」の項等参照）。

4-2-1 全般改善度の推移

本剤の増量有無別の有効性（全般改善度の推移）を把握するため、有効性解析対象症例 345 例のうち、初回 1 日投与量が 10 mg、かつ投与期間が 12 週以上であった 138 例について、観察期間中に増量されなかった症例 23 例（「10 mg 維持」）と増量された症例 115 例（「10 mg から増量」）に分け、全般改善度の推移が検討された。なお、「10 mg から増量」症例 115 例における本剤の平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始 1 週後 11.6 ± 3.7 mg、2 週後 16.4 ± 5.2 mg、4 週後 21.0 ± 6.9 mg、8 週後 25.2 ± 8.9 mg 及び 12 週後 25.6 ± 10.3 mg であった。

「10 mg から増量」における全般改善度による有効率は、本剤投与 1 週後 25.6 % (22/86 例)、2 週後 29.1 % (25/86 例)、4 週後 42.1 % (48/114 例)、8 週後 65.1 % (71/109 例) 及び 12 週後 77.2 % (88/114 例) であり、一方「10 mg 維持」では、本剤投与 1 週後 33.3 % (3/9 例)、2 週後 38.9 % (7/18 例)、4 週後 60.9 % (14/23 例) 8 週後 81.8 % (18/22 例) 及び 12 週後 69.6 % (16/23 例) であった。両群ともに投与開始直後と比較して投与開始 12 週後には有効率が増加していた。

4-2-2 症状別重症度の推移

本剤の有効性（症状別重症度の推移）を把握するため、安全性解析対象症例 354 例のうち、投与期間が 12 週以上、かつ全ての症状（抑うつ気分、不安、焦燥感、意欲の減退、身体症状及び睡眠障害）について本剤投与開始前後の重症度（なし、軽度、中等度、重度）の記載があった 180 例が症状別重症度解析対象症例として検討された。本剤投与開始時及び投与開始 12 週後における各症状の「なし」又は「軽度」の割合は、抑うつ気分 18.3 % (33/180 例) 及び 82.7 % (148/179 例)、不安 30.0 % (54/180 例) 及び 87.2 % (156/179 例)、焦燥感 39.4 % (71/180 例) 及び 89.4 % (160/179 例)、意欲の減退 15.6 % (28/180 例) 及び 81.6 % (146/179 例)、身体症状 46.1 % (83/180

¹¹⁾ 最終来院時の全般改善度が未記載 4 例、「コンプライアンス不十分」、「投与期間が短い」などの理由により調査担当医師が最終来院時の全般改善度を効果判定不能とした 5 例。

例) 及び 88.8 % (159/179 例)、睡眠障害 44.4 % (80/180 例) 及び 89.9 % (161/179 例) であり、全ての症状において「なし」又は「軽度」の症例は、投与開始 12 週後には投与開始前と比較して増加していた。

また、本剤の増量有無別の有効性（症状別重症度の推移）を把握するため、症状別重症度解析対象症例 180 例のうち、初回 1 日投与量が 10 mg であった 141 例について、「10 mg 維持」24 例と「10 mg から増量」117 例に分け、各症状の重症度の推移が検討された。「10 mg から増量」117 例における各症状の「なし」又は「軽度」症例の割合は、本剤投与開始時及び投与開始 12 週後では、抑うつ気分 20.5 % (24/117 例) 及び 86.2 % (100/116 例)、不安 29.1 % (34/117 例) 及び 87.1 % (101/116 例)、焦燥感 36.8 % (43/117 例) 及び 89.7 % (104/116 例)、意欲の減退 16.2 % (19/117 例) 及び 83.6 % (97/116 例)、身体症状 50.4 % (59/117 例) 及び 93.1 % (108/116 例)、睡眠障害 46.2 % (54/117 例) 及び 89.7 % (104/116 例) であり、一方「10 mg 維持」では、抑うつ気分 25.0 % (6/24 例) 及び 75.0 % (18/24 例)、不安 45.8 % (11/24 例) 及び 83.3 % (20/24 例)、焦燥感 62.5 % (15/24 例) 及び 87.5 % (21/24 例)、意欲の減退 20.8 % (5/24 例) 及び 87.5 % (21/24 例)、身体症状 41.7 % (10/24 例) 及び 87.5 % (21/24 例)、睡眠障害 50.0 % (12/24 例) 及び 87.5 % (21/24 例) であった。以上、両群ともに全ての症状において投与開始 12 週後には「なし」又は「軽度」症例の割合が投与開始前と比較して増加していた。

4-2-3 ベックうつ病尺度（Beck Depression Inventory-Second Edition: BDI-II）スコアの推移

本剤の有効性（BDI-II スコアの推移）を把握するため、安全性解析対象症例 354 例のうち、投与期間が 12 週以上、かつ本剤投与開始前後の BDI-II スコアが回収され記載に不備（未記載等）がなかった 170 例が BDI 解析対象症例として検討された。BDI 解析対象症例 170 例の BDI-II スコア（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始時 30.1 ± 9.8 点から投与開始 12 週後には 13.8 ± 11.6 点に減少した。

また、本剤の増量有無別の有効性（BDI-II スコアの推移）を把握するため、BDI 解析対象症例 170 例のうち、初回 1 日投与量が 10 mg であった 132 例について、「10 mg 維持」21 例と「10 mg から増量」111 例に分け、BDI-II スコアの推移が検討された。「10 mg から増量」の BDI-II スコアは、投与開始時 30.0 ± 9.8 点から投与開始 12 週後には 12.8 ± 10.5 点に減少し、一方、「10 mg 維持」についても、投与開始時 26.2 ± 6.8 点から投与開始 12 週後には 13.4 ± 11.5 点に減少した。

機構は、本調査結果から、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において小児症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 30 例（65～84 歳）が収集された。高齢者の副作用発現率は 20.0 % (6/30 例、10 件) であり、成人（15 歳以上 65 歳未満）の 25.9 % (84/324 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。高齢者で発現した副作用は、悪心及び傾眠各 2 件等であり、重篤な副作用の発現は認められなかった。また、有効性解析対象症例 29 例におけ

る有効率は 69.0 % (20/29 例) であり、成人の 64.9 % (205/316 例) と比較して低くなる傾向は認められなかった。

妊産婦: 妊産婦への投与例は 1 例であり、副作用として非重篤な腹部不快感が発現したが、転帰は軽快であった。当該症例は調査への協力が得られず、出産後の母子の状態等について確認できなかった。また、当該症例の最終全般改善度は「やや悪化」であり無効例であった。

腎機能障害を有する患者: 腎機能障害を有する患者への投与例は 2 例であったが、副作用の発現は認められなかった。また、いずれの症例も有効例であった。

肝機能障害を有する患者: 安全性解析対象症例として 7 例が収集され、3 例 8 件の副作用が認められた。発現した副作用は悪心 2 件等であり、重篤な副作用は認められず、転帰はいずれも回復又は軽快であった。また、有効性解析対象症例 7 例のうち 5 例 (71.4 %) が有効例であった。

機構は、症例数は少ないものの、本調査における特別な背景を有する患者（高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

5. 特定使用成績調査（本剤 20 mg/日で開始した場合の安全性・有効性に関する調査）の概要

うつ病・うつ状態を有する外来患者を対象に、本剤 20 mg/日で投与を開始したときの有効性及び安全性を把握することを目的として実施された。

5-1 安全性

安全性については、収集された 1,458 例から計 187 例（初診日以降来院のない症例 160 例、再調査不能症例 16 例、本剤未投与症例 6 例及び登録違反症例 5 例）を除いた 1,271 例が解析対象とされた。副作用発現率は 34.4 % (437/1,271 例、753 件) であり、本剤の承認時までにはうつ病・うつ状態患者を対象に国内で実施された臨床試験における副作用発現率 58.7 % (269/458 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。器官別大分類別の主な副作用及び副作用発現率は、胃腸障害 17.1 % (217/1,271 例)、神経系障害 16.1 % (204/1,271 例)、全身障害及び投与局所様態 6.0 % (76/1,271 例) で、発現した主な副作用は、悪心 174 件、傾眠 124 件、浮動性めまい 50 件、倦怠感 36 件、頭痛 34 件、便秘 29 件、食欲減退 24 件、振戦 17 件等であった。重篤な副作用は 20 例 29 件であり、複数認められた事象は自殺企図 4 件、自殺念慮及び自傷行為各 3 件、悪心、傾眠、不安及び躁病各 2 件であった。これら重篤な副作用の転帰は、追跡調査不能等の理由により不明であった 2 例 4 件（自殺念慮、不安、不眠症及び気分変化各 1 件）及び未回復 2 例 6 件（自殺念慮及び自殺企図各 2 件、易刺激性及び不安各 1 件）以外は、いずれも回復又は軽快であった。なお、登録違反症例 5 例において副作用の発現は認められなかった。

副作用発現に影響を及ぼす因子として、使用成績調査と同様の因子（ただし、使用理由、入院・外来区分及び特記すべき体質・過敏性素因の有無を除く）について検討された結果、性別及び平均 1 日投与量において副作用発現率に有意差が認められた。これらについて申請者は以下のように説明した。

性別について、男性及び女性の副作用発現率は 29.5 % (180/610 例) 及び 38.9 % (257/661 例) であり、男性と比較して女性で高かった。この要因は特定できなかったが、発現した主な副作用は男女ともに悪心、傾眠及び浮動性めまい等で、副作用の種類、重篤性及び転帰等に性別による

特記すべき傾向は認められなかった。

平均 1 日投与量について、「10 mg 以下」、「10 mg 超 20 mg 以下」、「20 mg 超 30 mg 以下」、「30 mg 超 40 mg 以下」及び「40 mg 超」（43.4 mg）における副作用発現率はそれぞれ 100.0 %（3/3 例）、36.6 %（256/699 例）、35.6 %（112/315 例）、26.2 %（66/252 例）及び 0.0 %（0/1 例）であり、他の区分と比較して「30 mg 超 40 mg 以下」で低かった。「30 mg 超 40 mg 以下」では有害事象による投与中止例の割合が低く、本剤の増量が順調に進んだ症例が多かった結果、平均 1 日投与量が少ない症例に比べて副作用発現率が低くなったものと推察された。なお、各区分の副作用の種類、重篤性及び転帰等について検討したところ、特記すべき傾向は認められなかった。

機構は、本調査結果から、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 1,271 例から計 40 例（初回 1 日投与量が 20 mg 以外の症例 16 例、効果判定なし症例 5 例¹²⁾、初診日以降来院のない症例 13 例¹³⁾、登録違反症例 5 例¹³⁾、契約期間外症例 1 例¹³⁾）を除いた 1,231 例が解析対象とされた。有効性の評価は、調査担当医師が患者来院ごとに本剤投与開始前 1 週間の状態と各来院前 1 週間の状態を比較し、「非常に良くなった、良くなった、やや良くなった、投与前と比べて変わらない、やや悪くなった、悪くなった、非常に悪くなった」の 7 段階で評価し、「非常に良くなった」又は「良くなった」に該当した症例が有効例、その他の 5 段階に該当した症例が無効例とされ集計された。本調査における有効率は 54.4 %（669/1,231 例）であり、本剤の承認時までに国内で実施されたうつ病・うつ状態を対象とした臨床試験における有効率 50.4 %（229/454 例）と比較して同程度であった。

有効性に影響を及ぼす因子として、使用成績調査と同様の因子（ただし、入院・外来区分及び特記すべき体質・過敏性素因の有無を除く）について検討された結果、性別、合併症の有無、総投与量及び総投与日数において有効率に有意差が認められた。これらについて申請者は以下のよう

に説明した。

性別について、男性及び女性の有効率はそれぞれ 58.6 %（351/599 例）及び 50.3 %（318/632 例）であり、女性と比較して男性の有効率が高かった。有効率に有意差を認めた性別以外の要因（合併症の有無、総投与量及び総投与日数）について、男女別に構成比を比較したところ、原疾患以外の精神疾患を有する症例の割合が男性（11.0 %、66/599 例）と比較して女性（18.2 %、115/632 例）で有意に高かった。また、観察期間中に本剤の投与を中止・終了した症例の割合は男性（20.7 %、124/599 例）と比較して女性（25.2 %、159/632 例）で高く、女性では本剤の投与が 1～2 週間と短期間であった症例の割合が 17.4 %（110/632 例）と男性の 11.4 %（68/599 例）に比べて高かった。以上より、女性では原疾患以外の精神疾患を有する患者が多かったこと、症状改善が期待される時期に達する前に本剤の投与を中止・終了した症例が多かったことが、本剤の有効率に影響した可能性が考えられた。

合併症の有無について、合併症「無」及び「有」における有効率はそれぞれ 56.9 %（482/847 例）及び 48.8 %（185/379 例）であり、合併症「無」と比較して「有」で低かった。合併症の種類

¹²⁾ 最終来院時の全般改善度が未記載の症例。

¹³⁾ 副作用発現症例。

別（原疾患以外の精神疾患、肝機能障害、腎機能障害、その他）に有無別の有効率を検討したところ、原疾患以外の精神疾患合併「有」の有効率は45.3 %（82/181 例）であり、「無」の55.9 %（587/1,050 例）と比較して低かった。主な原疾患以外の精神疾患はパニック障害 54 例、社会不安障害 32 例であり、これら不安障害の合併はうつ病の薬物治療抵抗性に大きな関連を示すとの報告（Souery D et al, *J Clin Psychiatry*, 68: 1062-70, 2007）があることから、有効性に影響を与えた可能性が考えられた。

総投与量及び総投与日数については、いずれも本剤の投与量や投与期間に比例して有効率が高くなっており、使用成績調査等の結果と同様であった（「2-2 有効性」の項等参照）。

5-2-1 全般改善度の推移

有効性解析対象症例 1,231 例のうち投与期間が 12 週以上であった 670 例について、全般改善度の推移が検討された。全般改善度による有効率は本剤投与開始 8 週後には 59.8 %（374/625 例）、12 週後には 64.6 %（432/669 例）と、本剤の投与期間が長くなるに従って増加した。

5-2-2 症状別重症度の推移

安全性解析対象症例 1,271 例から、初回 1 日投与量が 20 mg 以外の症例 16 例、初診日以降来院のない症例（副作用発現症例）13 例、登録違反症例（副作用発現症例）5 例、契約期間外症例（副作用発現症例）1 例及び本剤の投与期間が 12 週未満又は不明の症例 564 例を除き、かつ全ての症状（抑うつ気分、興味・関心の損失、不安、焦燥感、意欲の減退、身体症状及び睡眠障害）について本剤投与開始前後の重症度（なし、軽度、中等度、重度）の記載があった 672 例が症状別重症度解析対象症例とされた。本剤投与開始時及び投与開始 12 週後における各症状の「なし」又は「軽度」の症例の割合は、抑うつ気分 23.4 %（157/672 例）及び 88.2 %（591/670 例）、興味・関心の喪失 30.5 %（205/672 例）及び 85.2 %（571/670 例）、不安 33.6 %（226/672 例）及び 88.1 %（590/670 例）、焦燥感 50.9 %（342/672 例）及び 90.6 %（607/670 例）、意欲の減退 20.7 %（139/672 例）及び 81.6 %（547/670 例）、身体症状 50.2 %（337/672 例）及び 89.4 %（599/670 例）及び睡眠障害 48.7 %（327/672 例）及び 89.7 %（601/670 例）であり、全ての症状において投与開始 12 週後には「なし」又は「軽度」症例の割合が投与開始前と比較して増加していた。

また、各症状が消失するまでの日数（中央値）は抑うつ気分 56.5 日、興味・関心の喪失 57.0 日、不安 45.0 日、焦燥感 43.0 日、意欲の減退 57.0 日、身体症状 44.0 日及び睡眠障害 30.5 日であった。

5-2-3 BDI-II の推移

安全性解析対象症例 1,271 例から、初回 1 日投与量が 20 mg 以外の症例 16 例、初診日以降来院のない症例（副作用発現症例）13 例、登録違反症例（副作用発現症例）5 例、契約期間外症例（副作用発現症例）1 例及び本剤の投与期間が 12 週未満又は不明の症例 564 例を除き、かつ本剤投与開始後 BDI-II スコアが回収されたが記載に不備（未記載等）があった 141 例を除いた 531 例が BDI 解析対象症例とされた。BDI 解析対象症例 531 例のスコア（平均値 ± 標準偏差）は、本剤投与開始時 28.8 ± 10.7 点から投与開始 12 週後には 12.9 ± 11.7 点に減少した。

機構は、本調査結果から、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する

患者)については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において小児症例は収集されなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性解析対象症例として 104 例 (65~86 歳) が収集され、高齢者の副作用発現率は 41.4 % (43/104 例) であり、成人 (15 歳以上 65 歳未満) の 33.8 % (394/1,167 例) との間に有意差はなかった。高齢者で発現した副作用は、悪心 12 件、浮動性めまい 6 件、傾眠及び振戦各 5 件等であり、成人と同様であった。また、有効性解析対象症例 100 例における有効率は 58.0 % (58/100 例) であり、成人の 54.0 % (611/1,131 例) との間に有意差はなかった。

妊産婦: 妊産婦への使用例は 2 例収集された。うち 1 例に非重篤な悪心が発現したが、本剤を中止することなく翌日に回復した。なお、当該症例は調査への協力が得られず、出産後の母子の状態等については確認できなかった。他の 1 例は本剤投与後に人工妊娠中絶した症例であり、副作用の発現は認められなかった。また、これら 2 症例は、いずれも有効例であった。

腎機能障害を有する患者: 腎機能障害を有する患者への使用例は 4 例収集され、3 例 5 件の副作用 (便秘 2 件、胃障害、錐体外路障害及び口腔咽頭不快感各 1 件) が認められた。いずれの副作用も非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。また、4 例のうち 3 例が有効例であった。

肝機能障害を有する患者: 安全性解析対象症例として 35 例が収集された。肝機能障害「有」の副作用発現率は 28.6 % (10/35 例) であり、肝機能障害「無」の 34.6 % (427/1,236 例) との間に有意差はなかった。肝機能障害「有」で発現した副作用は、不眠症及び傾眠各 2 件等であり、肝機能障害「有」に特有な副作用は認められなかった。また、有効性解析対象症例 34 例における有効率は 55.9 % (19/34 例) であり、肝機能障害「無」の 54.3 % (650/1,197 例) との間に有意差はなかった。

機構は、症例数は少ないものの、本調査における特別な背景を有する患者 (高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者) について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

6. 特定使用成績調査 (小児パニック障害に対する有効性及び安全性に関する調査) の概要

小児 (18 歳未満) のパニック障害患者¹⁴⁾ に対して本剤を使用した症例の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報がレトロスペクティブに収集された。

6-1 安全性

安全性については、収集された 96 例全例が解析対象とされた。安全性解析対象症例 96 例において、性別は「男性」21.9 % (21/96 例) 及び「女性」78.1 % (75/96 例) であり、年齢別は「9 歳以上 15 歳未満」41.7 % (40/96 例) 及び「15 歳以上 17 歳以下」58.3 % (56/96 例) であった。本剤の平均 1 日投与量は「10 mg 以下」30.2 % (29/96 例)、「10 mg 超 20 mg 以下」45.8 % (44/96 例)、「20 mg 超 30 mg 以下」15.6 % (15/96 例) 及び「30 mg 超」(37.4 mg) 1.0 % (1/96 例) であり、20 mg/日以下の症例が 7 割以上であった。

本調査における副作用発現率は 8.3 % (8/96 例、11 件) であり、本剤の承認時まで国内で実施されたパニック障害を対象とした臨床試験における副作用発現率 64.1 % (123/192 例) と比較し

¹⁴⁾ パニック障害の診断時点及び本剤の投与開始日が 18 歳未満であった患者が調査対象とされた。

て高い傾向は認められなかった。本調査において発現した副作用は悪心 5 件、倦怠感、肥満、頭痛、錯感覚、傾眠及び躁病各 1 件で、躁病 1 件を除きいずれも非重篤であった。転帰は、未回復 1 件（肥満）以外はいずれも回復又は軽快であった。

副作用発現に影響を及ぼす因子として、性別、年齢（15 歳未満、15 歳以上）、パニック障害診断時の重症度（軽度、中程度、重度）、合併症の有無、併用薬剤の有無、平均 1 日投与量、総投与量（累積）及び総投与日数（累積）が検討された結果、副作用発現率に有意差が認められた要因はなかった。

6-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 96 例から効果判定不能症例 2 例¹⁵⁾を除いた 94 例が解析対象とされた。有効性の評価は、調査担当医師が本剤の投与開始日から観察期間終了まで患者の症状経過や問診などを総合的に評価し、全般改善度を「改善、不変、悪化、判定不能」の 3 段階 4 区分で判定し、「改善」とされた症例が有効例、「不変」又は「悪化」とされた症例が無効例とされた。

6-2-1 投与開始から 18 歳未満まで

有効性解析対象症例 94 例における投与開始から 18 歳未満までの有効率は 87.2 % (82/94 例) であり、本剤の承認時までに国内で実施されたパニック障害を対象とした臨床試験における有効率 60.2 % (106/176 例) と比較して低い傾向は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす因子として、性別、年齢、パニック障害診断時の重症度、合併症の有無、併用薬剤の有無、平均 1 日投与量、総投与量及び総投与日数が検討された結果、総投与量及び総投与日数において有意差が認められた。これらについて申請者は、使用成績調査等の結果と同様であったと説明した（「2-2 有効性」の項等参照）。

6-2-2 18 歳以降の投与継続例

有効性解析対象症例 94 例のうち、18 歳以降の時期についても本剤の投与が確認できた症例は 24 例であった。18 歳以降の投与継続例 24 例における有効率は 94.7 % (18/19 例) であった（判定不能又は不明症例 5 例を除く）。無効例であった 1 例は、本剤投与開始時 17 歳 9 ヶ月の社会不安障害を併発する軽度のパニック障害患者で、5 mg/日から本剤の投与が開始され約 1 ヶ月後に 10 mg/日に増量されたが、その後は増量されることなく、投与開始から約 3 ヶ月後に効果不十分で本剤の投与が中止された症例であった。

有効性に影響を及ぼす因子として、投与開始から 18 歳未満までと同様に検討されたが、有意差が認められた要因はなかった。

なお、特別な背景を有する患者（妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）の安全性及び有効性については、症例が収集されなかったため検討されていない。

機構は、小児パニック障害患者に対する特定使用成績調査は調査対象例数が限られたレトロスペクティブな調査であることから、現時点での類薬も含めた最新の知見を踏まえて、小児パニック障害に対する抗うつ薬投与のリスクベネフィットについて説明するよう求めた。

¹⁵⁾ 「環境要因の影響や来院不定期」、「虚言症を併発する症例であり、事実確認が困難」により調査担当医師が投与開始～18 歳未満までの有効性を効果判定不能とした症例。

申請者は、18 歳未満の児童・青年期のパニック障害を対象とする本剤の臨床試験は実施されておらず、8～18 歳の患者 18 例を対象としたレトロスペクティブな調査結果が報告されているのみ (Masi G et al, *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 11: 151-157, 2001) であり、当該調査での主な副作用は、嘔吐及び激越各 38.8% (7/18 例)、鎮静 33.3% (6/18 例)、不眠、動悸及び頭痛各 22.2% (4/18 例) であり、副作用による投与中止例はなかったことを説明した。また申請者は、本剤以外の SSRI、SNRI についても国内外を問わず無作為化比較試験の報告はないが、8～18 歳の患者 12 例を対象とした fluoxetine の海外非盲検非対照試験 (Renaud J et al, *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 9: 73-83, 1999) が報告されていることを説明した。その上で申請者は、米国精神医学会治療ガイドラインでは、児童・青年期のパニック障害の徴候は成人と同じであり、治療も成人に準じて行うことを推奨していること (American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. Second edition, 2009) 等から、臨床試験成績は限られるものの、本剤を含む抗うつ薬は、児童・青年期のパニック障害に対する治療の選択肢の一つと考えることを説明し、本調査からはこれまでの本剤及び他の SSRI の知見と異なる結果は示されていないこと、本剤の添付文書においては、対象疾患に関わらず 24 歳以下の患者に対する注意喚起を行っていることを踏まえると、新たな対応は不要と考えることを説明した。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

7. 製造販売後臨床試験（イミプラミン塩酸塩を対照とした二重盲検比較試験）の概要

DSM-IV 分類でうつ病性障害と診断され、うつ病又はうつ状態を有する患者を対象に、三環系抗うつ薬との副作用プロファイル (特に抗コリン性副作用) の相違を検討することを目的として、イミプラミン塩酸塩を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。主要評価項目は、抗コリン性副作用の発現率とされ、副次的評価項目として、有害事象の発現及び各検査項目における異常値の発現の有無、有効性の客観的指標であるハミルトンのうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D) 並びに承認時までの試験において主要評価項目とされた全般改善度が設定された。

用法・用量は、ダブルダミー法により、本剤群では 20 mg/日で投与を開始し、1 週ごとに医師の臨床的判断に基づき 10 mg/日ずつ 20～40 mg/日の範囲内で増減すること、イミプラミン群では 50 mg/日で投与を開始し、1 週ごとに医師の臨床的判断に基づき 50 mg/日ずつ 50～150 mg/日の範囲内で増減することとされ、投与期間 (治療期) は 6 週間と設定された。また、投与終了時又は中止時には 1～2 週間の漸減期が設定され、本剤群では 1 週間ごとに 10 又は 20 mg/日ずつ、イミプラミン群では 50 mg/日ずつ漸減することと設定された。

同意取得症例 211 例から計 6 例 (同意取得後、登録前に「選択基準から逸脱・除外基準に抵触」となった症例 1 例、試験薬が投与されなかった症例 2 例、意図的に複数回試験に参加した症例 5 例 (重複有り)) を除いた 205 例 (本剤群 101 例、イミプラミン群 104 例) が安全性解析対象集団とされた。このうち GCP 不適合症例 16 例 (安全性は可能な限り多くの症例数での検討が望ましいと判断され、安全性解析対象には含めた) を除いた 189 例が Full Analysis Set (FAS) として有効性解析対象集団とされた。試験中止例は本剤群 22 例、イミプラミン群 31 例であり、いずれも

有害事象の発現（本剤群 12 例、イミプラミン群 16 例）が主な理由であった。

7-1 安全性

7-1-1 有害事象

本試験における有害事象発現率は、本剤群 81.2 % (82/101 例) 及びイミプラミン群 85.6 % (89/104 例) であり、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった。抗コリン性有害事象以外の主な有害事象（5 %以上）は、本剤群では傾眠 28.7 % (29/101 例)、悪心 17.8 % (18/101 例)、鼻咽頭炎 9.9 % (10/101 例)、頭痛 7.9 % (8/101 例)、浮動性めまい 6.9 % (7/101 例) 及び無力症 5.0 % (5/101 例)、イミプラミン群では傾眠 15.4 % (16/104 例)、悪心 13.5 % (14/104 例)、鼻咽頭炎 12.5 % (13/104 例)、浮動性めまい 11.5 % (12/104 例)、頭痛 8.7 % (9/104 例) 及び食欲減退 NOS 6.7 % (7/104 例) であった。死亡例はなく、重篤な有害事象は、本剤群で 3 例 4 件（自傷行動 2 件、自殺企図及び気胸 NOS 各 1 件）及びイミプラミン群で 4 例 6 件（自殺企図 2 件、自傷行動、自殺念慮、無力症及び浮動性めまい各 1 件）認められたが、これらの重篤な有害事象と試験薬との関連性はいずれも否定されている。なお、安全性解析対象除外症例 6 例において、4 例 9 件の有害事象（口渇及び鼻咽頭炎各 2 件等）、3 例 7 件の副作用（口渇 2 件等）が認められたが、いずれの事象も軽度であった。

7-1-2 副作用

主要評価項目である抗コリン性副作用（口渇、便秘及び排尿困難）の発現率は、本剤群 47.5 % (48/101 例、70 件) 及びイミプラミン群 64.4 % (67/104 例、101 件) であり、本剤群の発現率はイミプラミン群と比較して低く（ $p = 0.017$, Fisher's exact test）、特に口渇の発現率において差が大きかった（本剤群 32.7 % (33/101 例)、イミプラミン群 61.5 % (64/104 例)）。抗コリン性副作用の重症度について検討したところ、本剤群では、口渇発現例 33 例中軽度 32 例及び中等度 1 例、便秘発現例 28 例中軽度 25 例及び中等度 3 例、排尿困難発現例 3 例中軽度 2 例及高度 1 例であったのに対し、イミプラミン群では、口渇発現例 64 例中軽度 48 例及び中等度 16 例、便秘発現例 30 例中軽度 24 例及び中等度 6 例、排尿困難発現例 6 例中軽度 5 例及び中等度 1 例であり、イミプラミン群と比較して本剤群では軽度に多く分布していた。なお、本剤群で認められた高度の排尿障害発現例は、試験薬投与開始 5 日目に発現し、症状が 10 日間継続した後に回復した症例であり、試験薬は投与開始から 13 日目に中止された。抗コリン性副作用の発現時期は、試験薬投与開始 7 日以内では本剤群 38.6 % (27/70 件) 及びイミプラミン群 60.4 % (61/101 件)、14 日以内では累計で本剤群 54.3 % (38/70 件) 及びイミプラミン群 78.2 % (79/101 件) であった。また、抗コリン性副作用による試験の中止率は、本剤群 3.0 % (3/101 例)、イミプラミン群 4.8 % (5/104 例) であった。

抗コリン性副作用を含むすべての副作用の発現率は、本剤群 74.3 % (75/101 例) 及びイミプラミン群 75.0 % (78/104 例) であった。抗コリン性副作用以外の主な副作用（5 %以上）は、本剤群では傾眠 26.7 % (27/101 例)、悪心 17.8 % (18/101 例)、頭痛 6.9 % (7/101 例) 及び浮動性めまい 5.9 % (6/101 例)、イミプラミン群では傾眠 15.4 % (16/104 例)、悪心 10.6 % (11/104 例)、浮動性めまい 9.6 % (10/104 例)、頭痛 8.7 % (9/104 例) 及び食欲減退 NOS 6.7 % (7/104 例) であった。また、発現率は 5 %未満であったが、イミプラミン群のみに心血管系の副作用として動悸 5 例及び心電図異常 NOS 2 例が認められ、一方、本剤群のみに性機能系の副作用としてリビドー減退 3 例、射精障害 NOS 2 例及び性的不能 NOS 2 例が認められた。なお、本試験における本剤群の

副作用発現率 74.3 % (75/101 例) が、承認時までうつ病・うつ状態を対象に国内で実施された臨床試験における副作用発現率 58.7 % (269/458 例) と比較して高かったことについて、申請者は、本試験は薬剤の安全性を主要評価項目として設定した試験であり、試験担当医師が患者の状態をより詳細に観察、問診した結果、特に抗コリン性副作用の発現状況に着目したためと考えられると説明している。

7-1-3 臨床検査値異常

臨床検査値の異常による有害事象のうち複数例に発現した事象は、本剤群では白血球数増加 2.0 % (2/101 例) で、イミプラミン群では、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 4.8 % (5/104 例)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP) 増加 3.8 % (4/104 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加、血中アルカリホスファターゼ (ALP) 増加及び白血球数増加各 1.9 % (2/104 例) であった。なお、本試験で認められた臨床検査値異常による有害事象で重症度が高度とされた事象はなかった。また、臨床検査値異常による副作用のうち、複数例に発現したものは、本剤群では白血球数増加 2.0 % (2/101 例) で、イミプラミン群では、ALT 増加 3.8 % (4/104 例)、 γ -GTP 増加 2.9 % (3/104 例)、AST 増加及び ALP 増加各 1.9 % (2/104 例) であった。

7-1-4 その他の安全性評価

体重、血圧、脈拍数の異常によるものとして、本剤群及びイミプラミン群において低血圧が各 1 例に認められた。また、心電図の異常による有害事象としてイミプラミン群において心電図異常 NOS が 2 例に認められたが、重症度はいずれも軽度であった。なお、これらの有害事象はいずれも試験薬との関連性が否定されなかった。

7-2 有効性

7-2-1 HAM-D 合計点の推移

本剤群及びイミプラミン群の HAM-D 合計点 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、試験薬投与前 18.0 ± 6.7 及び 18.3 ± 7.2 、投与 6 週時 7.9 ± 6.7 及び 9.4 ± 8.4 (Last Observation Carried Forward: LOCF) であった。試験薬投与前から最終評価時までの HAM-D 合計点減少率 (%) の平均値とその 95 % 信頼区間は、本剤群 -52.2 [-60.3, -44.0] 及びイミプラミン群 -48.3 [-56.0, -40.7] であった。群間差 (本剤群 - イミプラミン群) とその 95 % 信頼区間は -3.83 [-14.94, 7.28] であり、統計学的な有意差は認められなかった ($p = 0.4972$ 、分散分析)。なお、PPS を解析対象としたとき及び OC (Observed Cases) 解析においても同様の結果であった。

7-2-2 最終全般改善度

最終全般改善度は、試験担当医師が全般改善度を試験薬投与前と比較して「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、判定不能」の 7 段階 8 区分で評価し、「中等度改善」以上が改善例とされ、その症例の割合が改善率とされた。なお、解析に際して判定不能例 5 例 (本剤群 1 例、イミプラミン群 4 例) は除外された。本剤群及びイミプラミン群の改善率はそれぞれ 62.0 % (57/92 例) 及び 54.3 % (50/92 例) であり、両群間で有意差は認められなかった ($p = 0.3700$ 、Fisher's exact test)。

7-2-3 試験継続率

試験継続率について、未完了 (6 週未満の投与終了) をイベント、試験完了を打ち切りとした

Kaplan-Meier 法により検討した結果、本剤群及びイミプラミン群の試験継続率はそれぞれ 82.8 % (77/93 例) 及び 77.1 % (74/96 例) であり、両群間で有意差は認められなかった ($p = 0.2891$ 、Log-rank 検定)。

機構は、主要評価項目である抗コリン性副作用（口渇、便秘、排尿障害）の発現率は、イミプラミン群と比較して本剤群で有意に低い結果が示されているものの、本剤群においても抗コリン性副作用の発現は 47.5 % (48/101 例) に認められ、主要な副作用と考えられること、抗コリン性副作用を含むすべての副作用の発現率は両群で同程度であること、本剤群でのみリビドー減退等の性機能系の副作用が認められていること等を踏まえると、本剤及びイミプラミン投与時の副作用プロファイルに多少の相違は認められるものの、三環系抗うつ薬と比較して本剤が安全性に優れることを示すものではないと考える。

なお機構は、本試験において副作用の種類及び重篤性等において新たな対応が必要な問題は見出されなかったこと、本剤の有効性がイミプラミンを下回る傾向は認められなかったことから、本剤の有効性及び安全性について特段の問題はないものと判断した。

8. 製造販売後臨床試験（本剤による健康関連 QOL 改善の検討）の概要

DSM-IV 分類でうつ病性障害と診断され、うつ病又はうつ状態を有する患者を対象に、健康関連 QOL (Health-related Quality of Life: HRQOL) の包括的尺度である SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) を用いて、本剤投与による HRQOL の改善を検討することを主目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、パロキセチンとして 10 又は 20 mg/日より投与を開始し、症状により 20～40 mg/日の範囲内で適宜増減することとされた¹⁶⁾。なお、増量は原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ行い、いずれも 1 日 1 回夕食後投与、投与期間は 12 週間とされた。

同意取得症例 217 例から計 5 例（試験薬が投与されなかった症例 3 例、複数回試験に参加した症例 2 例）を除いた 212 例が安全性解析対象集団とされ、安全性解析対象集団から 34 例（投与開始 4 週以降の SF-36 の測定がない症例 34 例及び対象外疾患と判定された症例 1 例（重複あり））を除いた 178 例が主要な有効性解析対象集団とされた。同意取得症例 217 例のうち試験中止例は 63 例であり、中止の主な理由は被験者・代諾者の希望 25 例、有害事象 22 例等であった。

8-1 安全性

8-1-1 有害事象

本試験における有害事象発現率は 81.1 % (172/212 例) であり、認められた主な有害事象（10 % 以上）は、傾眠 23.6 % (50/212 例)、悪心 22.2 % (47/212 例)、鼻咽頭炎 16.0 % (34/212 例)、頭痛 11.8 % (25/212 例) 及び倦怠感 11.3 % (24/212 例) であった。死亡例はなく、重篤な事象は 4 例（臍癌、自傷行動、卵巣新生物及び意識レベルの低下各 1 例）に認められたが、これらの重篤な有害事象と本剤投与との関連性はいずれも否定されている。なお、安全性解析対象集団除外例のうち 1 例に 2 件の有害事象（悪心及び倦怠感）が認められたが、いずれの事象も軽度であった。

8-1-2 副作用

¹⁶⁾ 初回用量 10 mg/日の症例は必ず 1 週後に 20 mg/日まで増量することとされた。

本試験における副作用発現率は 63.7 % (135/212 例) であり、発現した主な副作用 (10 %以上) は、悪心 21.2 % (45/212 例)、傾眠 18.9 % (40/212 例) 及び倦怠感 10.8 % (23/212 例) であり、いずれも非重篤なものであった。

なお、本試験では試験薬投与開始 70 日後に妊娠が判明し、試験薬投与が中止された 1 例が認められた。当該被験者は本人の意志により人工流産し、追跡調査評価時点で容体の安定が確認されている。

8-2 有効性

8-2-1 12 週時 SF-36 下位尺度 (精神及び身体) の推移

主要評価項目である精神的健康度に関する SF-36 下位尺度 (活力、社会生活機能、日常の役割機能 (精神)、心の健康) の投与開始前と比較した投与 12 週時の変化量 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、それぞれ 28.0 ± 25.6 、 23.2 ± 29.2 、 44.0 ± 43.6 、 34.3 ± 23.2 (LOCF) であり、いずれの下位尺度においても有意な増加が認められた (いずれも $p < 0.0001$ 、1 標本 t 検定)。なお、OC 解析及び PPS における解析においても同様な結果であった。

機構は、以上の試験成績において、本剤の有効性及び安全性について特段の問題はないと判断した。

9. 製造販売後臨床試験 (ベンゾジアゼピン系抗不安薬との併用に関する検討) の概要

DSM-IV 分類でうつ病性障害 (大うつ病性障害、気分変調性障害) と診断され、ベンゾジアゼピン (BZD) 系抗不安薬を 4 週間以上投与されているうつ病又はうつ状態を有する患者を対象に、本剤を追加併用投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、パロキセチンとして 20 mg/日より投与を開始し、症状により 20~40 mg/日の範囲内で適宜増減することとされた。なお、増量は原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ行うこととされ、治療期は 8 週間と設定された。なお、本剤の投与開始後 4 週、6 週、8 週時点でうつ症状が軽快 (HAM-D 7 点以下) した被験者については BZD 系抗不安薬の減量が可とされ、BZD 系抗不安薬減量期が終了する最長 4 週間までの追加治療期を設定し、本剤投与を継続することとされた。また、投与終了時又は中止時には 1~2 週間の漸減期が設定された。なお本剤の投与は、いずれも 1 日 1 回夕食後とされた。

同意取得症例 170 例全例が安全性解析対象集団とされた (BZD 系不安薬減量: 未実施症例 125 例、実施症例 45 例)。また、安全性解析対象集団 170 例から治療期用被験薬投与開始後の観測値がない症例 1 例及び GCP 不適合症例 6 例 (安全性は可能な限り多くの症例数での検討が望ましいと判断され、安全性解析対象集団には含めた) を除いた 163 例 (BZD 系不安薬減量: 未実施症例 118 例、実施症例 45 例) が主要な有効性解析対象集団 (FAS) とされた。同意取得症例 170 例のうち試験中止例は 33 例であり、主な中止理由は有害事象 22 例、被験者・代諾者の希望 6 例等であった。

9-1 安全性

9-1-1 有害事象

本試験における有害事象発現率は84.7 % (144/170 例、340 件) であり、主な有害事象 (10 %以上) は、傾眠 27.6 % (47/170 例)、悪心 26.5 % (45/170 例)、鼻咽頭炎 22.9 % (39/170 例) 及び胃不快感 10.6 % (18/170 例) であった。本試験において死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

9-1-2 副作用

本試験における副作用発現率は64.7 % (110/170 例、212 件) であり、主な副作用 (10 %以上) は、傾眠 27.1 % (46/170 例)、悪心 25.9 % (44/170 例) 及び胃不快感 10.0 % (17/170 例) であった。

なお、本試験では本剤漸減期の検査で血清 HCG 値が高値 (131.9 mIU/mL) を示し、その 10 日後の再検査にて妊娠が確認された 1 例が認められた。当該被験者は本人の意志により再検査の 2 日後に人工妊娠中絶術が施行され、その後の最終観察時において婦人科的異常は認められていない。

9-2 有効性

9-2-1 HAM-D 合計点の推移

FAS における HAM-D 合計点 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、投与開始前 21.0 ± 5.1 、投与 8 週又は治療期中止時 8.9 ± 7.3 点 (LOCF) であり、主要評価項目である投与 8 週又は治療期中止時点での HAM-D 合計点減少度及び HAM-D 合計点減少率 (%) の平均値とその 95%信頼区間は $-12.1 [-13.3, -10.9]$ 及び $-57.4 [-62.6, -52.2]$ であった。なお、FAS-OC 解析及び PPS の解析においても同様な結果であった。

機構は、以上の試験成績において、本剤の有効性及び安全性について特段の問題はないと判断した。

10. 製造販売後臨床試験 (本剤の児童・青年期大うつ病性障害に対する有効性及び安全性の臨床評価—プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験—) の概要

DSM-IV 分類でうつ病性障害 (大うつ病性障害) と診断され、うつ病又はうつ状態を有する 7 歳以上 18 歳未満の患者を対象に、本剤の有効性を検証することを目的として、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は当初、目標症例数 130 例を平成 22 年 4 月までに収集することとして立案された。しかしながら、症例の組み入れが遅滞したことから、試験期間を平成 23 年 3 月まで延長することとされたが、その上でも目標症例数の集積は困難であったこと、試験長期化により症例及びデータの質に変化が生じ有効性の評価に影響を及ぼす可能性が高いと考えられたことから、62 例を組み入れた平成 22 年 11 月の時点で、さらなる試験期間の延長は行わず、試験を中止することが決定された。

用法・用量は、観察期 (2 週間) に単盲検下でプラセボを投与した後に、二重盲検下の治療期 (8 週間) へ移行し、初回用量として 10 mg/日又はプラセボを 2 週間投与した後、7～11 歳の被験者は本剤 10～20 mg/日又はプラセボ、12～17 歳の被験者は本剤 10～40 mg/日又はプラセボをいずれも 1 日 1 回夕食後に経口投与することとされた。なお、CGI-GI で中等度改善以上に至らない場

合、臨床的判断に基づき 2 週間以上の間隔をあけて 10 mg/日ずつ増量することとされ、有害事象の発現を目安に、臨床的判断に基づき 10 mg/日ずつ減量することとされたが、治療期の最終 2 週間は、安全性に問題があった場合の減量を除き用量を変更しないこととされた。また、投与終了時又は中止時には 1～3 週間の漸減期が設定され、1 週間ごとに 10 mg/日ずつ漸減することとされた。

同意取得例 62 例から、治療期移行前に中止した 6 例を除く 56 例（本剤群 29 例（12 歳未満 1 例、12 歳以上 28 例）、プラセボ群 27 例（12 歳未満 4 例、12 歳以上 23 例））が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団（FAS）とされた。治療期の中止例は本剤群 4 例、プラセボ群 3 例であり、複数例で認められた中止理由は、本剤群は同意撤回 2 例、プラセボ群は有害事象 2 例であった。

10-1 安全性

10-1-1 有害事象

本試験における有害事象発現率は、本剤群 55.2 % (16/29 例) 及びプラセボ群 74.1 % (20/27 例) であった。複数の症例に認められた有害事象は、本剤群では鼻咽頭炎 20.7 % (6/29 例) 及び頭痛 6.9 % (2/29 例)、プラセボ群では鼻咽頭炎 14.8 % (4/27 例)、自殺念慮 11.1 % (3/27 例)、インフルエンザ及び月経困難症各 7.4 % (2/27 例) であった。死亡例及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。

担当医師により試験薬との関連性があると判断された有害事象は、本剤群 1 例（射精遅延）及びプラセボ群 2 例（舌炎、傾眠及び過食各 1 例）であった。

10-1-2 自殺関連事象

自殺関連事象として、自殺念慮がプラセボ群において治療期に 3 例 4 件、フォローアップ期に 1 例 1 件認められたが、いずれも担当医師により試験薬との関連性が否定された。また本剤群では自殺関連事象の発現は認められなかった。

10-2 有効性

10-2-1 CDRS-R 合計点の推移

主要評価項目は FAS における Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R) 合計点減少度とされた。本剤群及びプラセボ群の CDRS-R (平均値 ± 標準偏差) は、投与開始時 55.4 ± 7.3 点及び 56.8 ± 8.5 点、投与 8 週又は投与中止時 39.1 ± 13.0 点及び 44.6 ± 14.8 点 (LOCF) であった。8 週時の CDRS-R 合計点減少度¹⁷⁾ (調整済み平均値 ± 標準誤差) は、本剤群 -16.5 ± 2.5、プラセボ群 -11.9 ± 2.5 (LOCF) であり、プラセボ群と比較して本剤群で減少度が大きい傾向が認められたものの、群間差の平均値とその 95 %信頼区間は -4.6 [-11.7, 2.5] であり、両群間に有意差は認められなかった ($p = 0.198$ 、投与開始時の CDRS-R 合計点を共変量とした共分散分析)。なお、FAS-OC 解析及び PPS の解析においても同様の結果であった。

10-2-2 CGI-GI レスポンス率

全般改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化、判定不能」の 7 段階 8 区分で判定され、評価時の「著明改善」及び「中等度改善」の割合が CGI-GI

¹⁷⁾ 8 週時の CDRS-R 合計点減少度 = 8 週時の観測値 - 0 週時の観測値

レスポonder率とされた。8 週時の CGI-GI レスポonder率は、本剤群 51.7 % (15/29 例)、プラセボ群 40.7 % (11/27 例) であり、プラセボ群に対する本剤群のオッズ比とその 95 %信頼区間は 1.56 [0.54, 4.49] であった。

10-2-3 CGI-SI 減少度

疾患の程度が「0. 判定不能、1. 正常（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」の 7 段階 8 区分（CGI-SI）で評価された。8 週時の CGI-SI 変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤群 -0.9 ± 0.88 、プラセボ群 -0.4 ± 0.75 であり、8 週時の群間差（本剤群－プラセボ群）の平均値は -0.4 であった（ $p = 0.063$ 、Wilcoxon 検定）。

10-3 薬物動態

本試験においては、治療期終了時（8 週時）又は中止時に薬物動態用に採血され、本剤群 29 例のうち 28 例の血漿中パロキセチン濃度が測定された。薬物動態の検討が可能な被験者は少数であり、日本人児童・青年期患者における薬物動態学的特徴について結論を導くことはできなかったが、日本人及び韓国人成人を対象とする臨床試験で得られた投与後時間-濃度データとの視覚的な比較において、小児及び成人での薬物動態の明確な差異は示唆されなかった。

機構は、本試験において症例組み入れが遅滞した原因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、通常のモニタリング活動に伴う症例組み入れ依頼に加え、臨床試験の実施を周知するための資材作成、実施施設内他診療科及び近隣施設との連携依頼、患者及び保護者を対象とした小児うつ病啓発のための資材作成、責任医師による講演等を実施したが、選択基準に合致する被験者が少なかったこと、また薬物治療に対する拒絶反応等のため同意取得が困難であったこと等により、症例組み入れが遅滞したことを説明した。

機構は、海外で児童・青年期 MDD 患者を対象に実施された本剤の臨床試験と本試験での、組み入れ患者の患者背景の異同を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外で児童・青年期 MDD を対象に実施された臨床試験 4 試験ではいずれも自殺リスクに関する除外基準が設定されていたものの、特に診断尺度等は明示されていなかったのに対し、本試験は国内外において小児及び若年成人での自殺リスクが注意喚起された（「11-2 自殺関連事象」及び「13. 重大な措置、海外からの情報」の項参照）後に実施されており、診断の際に CDRS-R 及び C-SSRS を用いることを明示していたことを説明した。その上で申請者は、これらの評価尺度の使用によって本試験において一定の自殺リスクを有する被験者が除外されたことにより、海外試験と比較して自殺リスクが過小評価された可能性は否定できないものの、本試験でこれらの評価尺度を用いた目的は評価のバラツキを抑えることであり、海外試験での問診と比較して自殺リスクの高い被験者の組み入れが大きく低下した可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、本試験は目標症例数を組み入れることなく中止されていることから、本試験の結果に基づき本剤の有効性について議論することは適切ではないと考える。また、本試験においては本剤群で自殺関連有害事象の発現は認められていないが、自殺リスクに係る除外基準、臨床試験の実施時期が海外臨床試験とは異なることを考慮すると、日本人の児童・青年期患者に対する本剤の自殺リスクを海外臨床試験との比較に基づき議論することは困難であり、リスクが否定されるものではないと考える。その上で、海外臨床試験において児童・青年期の MDD に対する本剤の

有効性が確認されていないこと、18歳未満の患者における自殺リスクの増加が示唆されたことについては既に「警告」において注意喚起されていること、本試験において安全性上の新たなリスクは示されていないことを踏まえ、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないものと判断するが、引き続き注意喚起を徹底することが重要と考える。

11. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された副作用（既知及び未知）は9,835例14,534件であった。このうち厚生労働省又は機構に報告された副作用は1,699例2,216件であり、その内訳は使用成績調査19例27件、特定使用成績調査28例39件、製造販売後臨床試験6例6件、パロキセチン塩酸塩水和物徐放性製剤の臨床試験からの報告2例2件、自発報告1,644例2,142件であった。厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は1,609例2,096件であり、報告数の多かった重篤な副作用の器官別大分類は、精神障害462例、神経系障害440例、内分泌障害144例、報告数の多かった事象（30件以上）は、抗利尿ホルモン不適合分泌139件、セロトニン症候群118件、自殺企図80件、低ナトリウム血症67件、躁病63件、肝機能異常及び自殺既遂各55件、悪性症候群54件、痙攣47件、肝障害46件、攻撃性44件、幻覚及びアクティベーション症候群各38件、譫妄36件であった。転帰死亡例は91例であり、主な事象は自殺既遂55例、肝機能障害7例（劇症肝炎4例、肝機能異常2例、肝障害1例）、突然死6例等であった。

上記の重篤な副作用のうち、抗利尿ホルモン不適合分泌139件、セロトニン症候群118件、低ナトリウム血症67件、肝機能異常55件、悪性症候群54件、痙攣47件、肝障害46件については、承認時に使用上の注意の「重大な副作用」の項に記載のある事象であった。また、幻覚、譫妄については、国内外にて症例が集積したことから、平成17年6月に「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起が行われている。なお、転帰死亡例91例のうち、既知副作用発現例は、セロトニン症候群及び悪性症候群各3例、肝機能異常及び低ナトリウム血症各2例等であったが、多くは高齢者であり、また合併症、併用薬の影響等を否定できないため、本剤との関連性が明確な症例は十分に収集されていない。

未知の副作用（重篤及び非重篤）は2,371例3,027件収集された。主な重篤な事象（10件以上）は、自殺企図80件、自殺既遂55件、攻撃性46件、アクティベーション症候群38件、意識変容状態24件、自殺念慮23件、横紋筋融解19件、自傷行動及び意識消失各13件、薬剤離脱症候群及び流産各12件、衝動行為11件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加10件であり、これらの事象について申請者は、非重篤な事象も含め以下のように説明した。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

11-1 攻撃性関連事象

攻撃性関連事象¹⁸⁾として810例959件を収集、検討し、主な事象（50件以上）は、不眠症188件（うち重篤4件）、躁病162件（同63件）、易刺激性125件（同18件）、不安113件（同11件）、攻撃性61件（同44件）等であった。攻撃性関連事象については国内報告症例の集積に基づき、平成21年5月に使用上の注意を改訂し、「重要な基本的注意」において衝動性、攻撃性等に關す

¹⁸⁾ MedDRA SMQ の「敵意/攻撃性」に該当する事象及び FDA Talk Paper（FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children, issued 3/22/2004）に記載されている以下の各事象

「不安」、「激越」、「パニック発作」、「不眠症」、「易刺激性」、「敵意」、「アカシジア」、「落ち着きのなさ」、「軽躁」、「躁病」、「衝動行為」

る注意喚起を行うとともに、これらの症状をきたした症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されていることを追記していること、当該事象の報告数は、平成 21 年に 173 件、平成 22 年に 186 件、平成 23 年に 141 件、平成 24 年¹⁹⁾に 257 件と推移し、顕著な増加は認められないことから、現時点では新たな対応は必要ないと考えるが、引き続き注意深く検討を継続する。

11-2 自殺関連事象

自殺関連事象として、163 例 170 件を収集、検討し、その内訳は自殺既遂 55 例 55 件、自殺企図 78 例 80 件（以上、すべて重篤）及び自殺念慮 33 例 35 件（うち重篤 21 例 23 件）であった。

自殺関連事象の発現に影響を及ぼす因子として、性別、年齢、原疾患、発現時期について検討した。なお、本剤の患者背景分布の比較対照として、連続中央登録方式で登録された使用成績調査の安全性解析対象症例 3,225 例を用いた。

性別については、自殺関連事象発現症例 163 例の内訳は男性 43.6 % (71/163 例)、女性 51.5 % (84/163 例) 及び不明 4.9 % (8/163 例) であった。使用成績調査における内訳は男性 38.3 % (1,234/3,225 例) 及び女性 61.7 % (1,991/3,225 例) であったことを考慮すると、性別が影響を及ぼした可能性は明確ではないと考えられた。

年齢については、自殺関連事象発現症例 163 例の内訳は 10 歳代 4.9 %、20 歳代 25.8 %、30 歳代 19.0 %、40 歳代 12.3 %、50 歳代 9.8 %、60 歳代 8.6 %、70 歳以上 7.4 %であり、約 30.7%が 30 歳未満の患者で発現していた。使用成績調査における内訳は 10 歳代 3.1 %、20 歳代 19.2 %、30 歳代 21.9 %、40 歳代 13.9 %、50 歳代 14.4 %、60 歳代 12.2 %、70 歳以上 15.2 %であり、30 歳未満の患者が 22.3 %であったことを考慮すると、30 歳未満の患者において相対的に自殺関連事象の発現が高い傾向が認められた。なお、平成 15 年 8 月より本剤は 18 歳未満の患者への投与は禁忌とされ、その後平成 18 年 2 月に「禁忌」から削除されるとともに「警告」の項において 18 歳未満の患者における自殺リスクのおそれについて注意喚起を記載し、平成 18 年 6 月に「重要な基本的注意」の項にも記載を追記した。また、平成 18 年 1 月から「効能・効果に関連する使用上の注意」の項等において 18 歳未満の患者における自殺リスクについて、平成 19 年 11 月から 24 歳以下の患者における自殺リスクについて注意喚起している。

原疾患については、うつ病・うつ状態を有する患者の割合が、自殺関連事象発現症例では 76.7 % (125/163 例)、使用成績調査においては 84.3 % (2,718/3,225 例) であったことから、影響は明確ではなかった。

発現時期については、自殺関連事象 170 件中発現時期が不明な 85 件を除く 85 件のうち 57.6 % (49/85 件) が本剤投与開始 30 日以内に発現した。また、投与開始 31 日以降に発現した 36 件のうち、用量変更後 30 日以内に事象が発現したのは 14 件（7 日以内 6 件、14 日以内 2 件、21 日以内 4 件、28 日以内 2 件）であり、用量変更後 30 日以降に発現したのは 1 例（42 日後）であった。一般的に自殺関連事象は治療開始初期や薬剤の投与量変更時に発現する危険性が知られており、「重要な基本的注意」の項を平成 15 年 8 月に改訂し、自殺関連事象発現に対する注意として、投与開始早期及び投与量変更時には特に患者の状態及び病態の変化に注意するよう注意喚起してい

¹⁹⁾ 平成 23 年 11 月以降、自発報告については、報告者の報告事象に加え、症例経過の記載内容から副作用と考えられる全事象を集計している。

る。

次に自殺関連事象の報告数の推移について検討した。自殺関連事象の報告数は平成 17 年以降増加を示し、特に平成 18 年 1 月に自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者等を慎重投与とし、「重要な基本的注意」の項における自殺企図に関する注意喚起を強化した後、平成 18 年 6 月に若年成人に対する自殺リスクに関する使用上の注意を改訂した後、平成 19 年 6 月末に自殺既遂、企図例に関する新聞報道がなされた後に、それぞれ増加傾向が認められたが、平成 20 年以降は報告数の増加傾向は認められず、一定の報告数で推移していた。また、24 歳以下の患者 31 例 32 件の自殺関連事象の報告数の推移を検討したところ、平成 19 年 6 月末に増加傾向が認められたが、平成 20 年以降に増加傾向は認められていない。

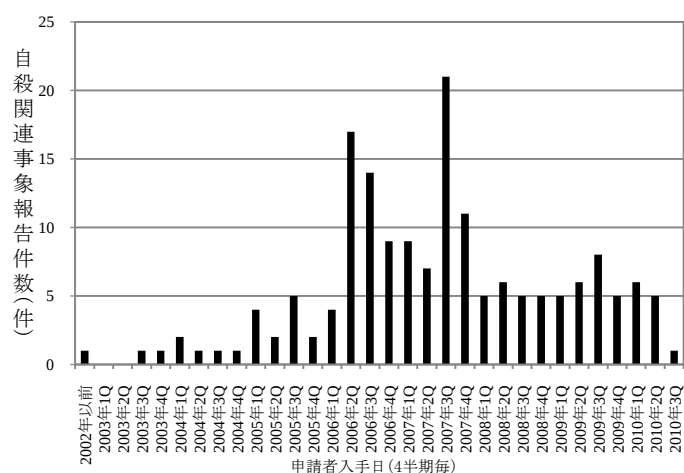


図 1 全年齢における自殺関連事象の報告件数

以上より、国内副作用報告に基づく自殺関連事象については、リスク因子に関する注意喚起も含め既に平成 19 年までに使用上の注意の改訂が行われていること、改訂以降、報告数に顕著な増加は認められていないことから、新たな対応は必要ないと考える。

11-3 薬剤離脱症候群関連事象

薬剤離脱症候群関連事象として 666 例 1,028 件を収集、検討した。当該事象については、薬剤の投与中止又は減量により発現した事象及び MedDRA PT「薬剤離脱症候群」及び「離脱症候群」を含む症例を対象に検討した結果、主な事象（20 件以上）は、薬剤離脱症候群 247 件（うち重篤 17 件）、浮動性めまい 115 件（同 1 件）、離脱症候群 94 件（同 7 件）、悪心 49 件（同 2 件）、感覚鈍麻 36 件、頭痛 35 件（同 1 件）、錯感覚 25 件及び不安 24 件（同 2 件）であった。

発現時期について、情報が得られている 362 件を対象に検討を行ったところ、投与中止又は減量から 3 日以内に発現した事象が 69.9 % (253/362 件)、1 週間以内に発現した事象が 89.0 % (322/362 件) であった。

本剤の投与が中止された 136 例 216 件のうち、中止前の用量について情報が得られている 127 例 196 件を対象に検討を行ったところ、中止前の 1 日投与量は 5 mg/日が 6.3 % (8/127 例、8 件)、10 mg/日が 45.7 % (58/127 例、97 件)、20 mg/日が 21.3 % (27/127 例、33 件)、30 mg/日が 10.2 % (13/127 例、19 件)、40 mg/日が 16.5 % (21/127 例、39 件) であった。また漸減された 301 例 472

件を対象に検討を行ったところ、最大漸減量は 5 mg/日 8.0 % (24/301 例、37 件)、10 mg/日 77.4 % (233/301 例、358 件)、15 mg/日 0.7 % (2/301 例、2 件)、17.5 mg/日 0.3 % (1/301 例、1 件)、20 mg/日 9.0 % (27/301 例、48 件)、30 mg/日 4.0 % (12/301 例、18 件)、35 mg/日 0.3 % (1/301 例、6 件)、40 mg/日 0.3 % (1/301 例、1 件) であった。中止前の 1 日投与量が 10 mg/日、漸減幅が 10 mg/日の症例の報告が多かったことは、本剤の投与中止までに減量等の措置が講じられていたことを反映しているものと考えられた。

なお、離脱症状の低減を目的として、減量、投与終了・中止時用の低含量製剤として本剤 5 mg 錠を開発しており、平成 22 年 7 月に販売を開始している。

以上より、薬剤離脱症候群関連事象については、自発報告からはリスク因子の検討は困難であり、既に対応が行われていることから、新たな対応は必要ないとする。

11-4 流産関連事象

流産関連事象として 19 例 22 件を収集、検討した。内訳は流産 12 件、自然流産 6 件、稽留流産 2 件、早期流産 1 件、切迫流産 1 件であり、自然流産及び切迫流産各 1 件を除き重篤であった。子宮筋腫や悪性卵巣嚢腫瘍といった合併症の影響、併用薬の影響が考えられる症例、詳細な情報が不明な症例等であることから、因果関係が明確な安全性情報は集積されていないと判断している。

11-5 自傷行動関連事象

自傷行動関連事象として 26 例 28 件を収集、検討した。内訳は自傷行動 22 件、自傷念慮及び故意の自傷各 3 件であり、重篤な事象は自傷行動 13 件、自傷念慮 1 件、故意の自傷行為 3 件であった。本剤中止後も自傷行動を繰り返すなど患者素因、原疾患の影響が考えられる症例、詳細な情報が不明な症例等であることから、因果関係が明確な安全性情報は集積されていないと判断している。

11-6 意識障害関連事象

意識障害関連事象として 91 例 96 件を収集、検討した。複数件発現した事象は、意識変容状態 28 件、意識レベルの低下 23 件、意識消失 22 件、失神 11 件、昏迷 7 件であり、重篤な事象は意識変容状態 24 件、意識レベルの低下 9 件、意識消失 13 件、失神及び昏迷各 5 件、失神寸前の状態、低血糖性意識消失、昏睡、糖尿病性昏睡及び低血糖昏睡各 1 件であった。心理的不安定な症例、他剤服用後にも同様の症状があった症例、併用薬の影響が考えられる症例、詳細な情報が不明な症例等であることから、因果関係が明確な安全性情報は集積されていないと判断している。

11-7 横紋筋融解症関連事象

横紋筋融解症関連事象として 30 例 30 件を収集、検討した。内訳は横紋筋融解 20 件（うち重篤 19 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（重篤例のみ）10 件であった。原疾患、合併症の影響が考えられる症例、横紋筋融解症の副作用が知られている併用薬の影響が考えられる症例、詳細な情報が不明な症例等であることから、因果関係が明確な安全性情報は集積されていないと判断している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について、再審査期間終了時までの情報に基づく新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。なお、再審査期間終了後の国内症例の集積に伴い、平成 25 年 6 月に「横紋筋融解症」及び「汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少」が「重大な副作用」の項に追記された。

12. 相互作用

再審査期間中に薬物相互作用として 18 例が報告された（表 2）。これらについて、申請者は以下のように説明した。

18 例のうち 5 例（No.1～5）は、使用上の注意の「相互作用」の項に併用注意として記載している薬剤との相互作用であり、かつ発現した副作用は本剤の「使用上の注意」から予測可能な事象であった。7 例（No.6～12）は、併用注意として記載している薬剤との相互作用であるが、発現した副作用が未知の事象であった。フルボキサミンマレイン酸塩との相互作用が 2 例報告されているが、発現した事象に一定の傾向は認められず、その他の 5 例は各薬剤 1 例の報告であった。6 例（No.1、13～17）は、「相互作用」の項に記載のない薬剤との相互作用であったが、ハロペリドールデカン酸エステル、チオテパ、ジゴキシシン、シベンゾリンコハク酸塩、ベプリジル塩酸塩、ノルゲストレル・エチニルエストラジオールとの相互作用は各 1 例ずつの報告であった。また、多剤併用による相互作用として 1 例（No.18）が報告されたが、詳細情報が不明な症例であった。以上より、相互作用として報告された薬剤及び発現した事象に一定の傾向は認められず、いずれも集積症例数が少ないことから、新たな対応の必要はないものとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で相互作用に関して新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

表 2 相互作用として報告された薬剤及び副作用一覧

No.	相互作用として報告された薬剤	副作用名	重篤性	転帰
1	リスペリドン、フルフェナジンデカン酸エステル、ハロペリドールデカン酸エステル	遅発性ジスキネジー ジストニー	重篤 重篤	軽快 回復
2	炭酸リチウム	ジスキネジー ジスキネジー	重篤 重篤	回復 回復
3	リスペリドン	悪性症候群	重篤	回復
4	アスピリン	胃腸出血	重篤	回復
5	アミトリプチリン塩酸塩	痙攣	重篤	回復
6	スマトリプタンコハク酸塩	チアノーゼ	非重篤	回復
7	炭酸リチウム	パーキンソニズム	重篤	未回復
8	メトプロロール	悪夢 そう痒症	非重篤 非重篤	不明 不明
9	フルボキサミンマレイン酸塩	血圧低下 鎮静 傾眠	非重篤 非重篤 重篤	回復 回復 回復
10	カルバマゼピン	てんかん重積状態	重篤	軽快

11	ノルトリプチリン塩酸塩	錐体外路障害 振戦 振戦 振戦	非重篤 非重篤 非重篤 非重篤	回復 回復 回復 回復
12	フルボキサミンマレイン酸塩	薬物濃度増加	非重篤	不明
13	チオデパ	セロトニン症候群	非重篤	回復
14	ジゴキシン	治療薬毒性	非重篤	軽快
15	シベンゾリンコハク酸塩	心電図 QRS 群延長	非重篤	回復
16	ベプリジル塩酸塩	心電図 QT 延長	非重篤	回復
17	ノルゲストレル・エチニルエストラジオール	急性肝炎 倦怠感	重篤 重篤	回復 回復
18	トラゾドン塩酸塩、レボメプロマジンマレイン酸塩、アミキサピン、クロナゼパム、酸化マグネシウム、リルマザホン塩酸塩、オキサゾラム、ジアゼパム、ゾルピデム酒石酸塩、スルピリド	鼻出血 紫斑 出血性障害	非重篤 非重篤 非重篤	不明 不明 不明

13. 重大な措置、海外からの情報

本剤は 2010 年（平成 22 年）6 月時点で、うつ病、パニック障害、強迫性障害等の効能で、世界 125 ヶ国で承認されている。再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された措置報告は 46 件であり、いずれも海外における措置報告であった。これらの措置報告の概要並びに本邦における申請者の対応について表 3 に示す。

表 3 措置報告一覧

No	措置が行われた国	厚生労働省又は機構への報告年月	措置報告の概要及び対応
1	アイルランド	平成 14 年 12 月	平成 13 年 12 月に改訂した患者用リーフレット（うつ症状として自傷、自殺企図があらわれる可能性がある等の注意喚起）が封入されていない卸在庫が存在したこと、アイルランド規制当局はアイルランド GlaxoSmithKline（GSK）社に対し、患者用リーフレットが封入されていない製品を回収し、患者用リーフレットが封入されている製品と交換するよう指示した。 ＜国内対応＞本邦においては、同様な注意喚起は添付文書に記載しており、その添付文書は製品に封入していることから対応は不要と考える。
2	英国 米国 アイルランド	平成 15 年 6 月	英国規制当局（MHRA）は、18 歳未満の MDD 患者に対する本剤の投与を禁忌とする決定をし、これを受けて英国 GSK 社は処方医に Dear Healthcare Professional Letter（DHCP レター）を配布した。米国 FDA は 18 歳未満の MDD 患者に対する本剤の使用を推奨しない旨の FDA Talk Paper を公開した。また、アイルランドでは、英国の措置を受けて、18 歳未満の MDD 患者に対する本剤の投与を禁忌とする決定が行われた。 ＜国内対応＞平成 15 年 8 月に、18 歳未満の MDD 患者を禁忌とする等、「禁忌」、「小児等への投与」の項を改訂した。
3	カナダ オーストラリア	平成 15 年 7 月	平成 15 年 7 月 10 日付、カナダ規制当局（Health Canada）のホームページ上に DHCP レターが公開され、18 歳未満の小児には本剤を投与しないこと、小児 MDD 患者には本剤投与は禁忌であることの注意喚起が行われた。また、オーストラリア GSK 社は、添付文書改訂案を規制当局（TGA）に提出し、18 歳未満には適応がないこと、小児 MDD 患者における臨床試験で有効性が証明されなかったことを追記することが、平成 15 年 7 月 1 日に了承された。 ＜国内対応＞同上。
4	米国	平成 16 年 4 月	FDA Talk Paper 並びに FDA Public Health Advisory が発表され、薬剤との関連性は明確ではないものの、抗うつ薬の治療を受けているうつ病の成人及び小児患者において、うつ病の悪化あるいは自殺念慮、不安、激越、パニック発作等の事象発現に関して、特に治療開始時及び用量増減時には注意深く観察する必要がある旨を添付文書に記載するよう、改訂が指示された。 ＜国内対応＞FDA 勧告の趣旨である、うつ病等の精神疾患の治療早期から注意深く観察する旨の注意喚起は既に本邦の添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載しており、また、18 歳未満の MDD 患者については、海外で実施された臨

			床試験結果に基づき、投与禁忌とし、「小児等への投与」の項に関連情報を記載している。機構との協議の結果、既に上記の対応を行っていることから、この時点で添付文書の改訂する必要はないとの結論になった。
5	欧州	平成 16 年 5 月	欧州医薬品庁（EMA）は、欧州医薬品委員会（CPMP）で実施していたパロキセチン含有製剤に関するレビューが終了したことを発表し、以下の点について、EU 全体で添付文書を変更することを勧告した。 臨床試験においてパロキセチンと自殺行動及び敵意のリスク増加との関連性が見出されたことから、小児及び青年においては、パロキセチンを使用すべきでないこと（「禁忌」ではなく「特別な使用上の注意」の項に記載予定）、若年成人において、自殺関連行動の危険性が増大する可能性があり、治療期間中は注意深く観察すること、離脱症状について注意喚起を強化すること。 <国内対応>本邦では平成 15 年 8 月に 18 歳未満の MDD 患者を禁忌とする等の添付文書改訂を実施済みであった。英国 GSK 社では本勧告を踏まえ、本剤の企業中核安全性情報（CCSI）を平成 16 年 8 月及び平成 17 年 2 月に改訂した。本邦においては、機構とも協議の上、CCSI 改訂内容を反映し、平成 17 年 6 月及び平成 18 年 1 月に添付文書の使用上の注意を改訂した。また、平成 18 年 2 月に添付文書を改訂し、18 歳未満の MDD 患者を「禁忌」から削除し、小児において実施された臨床試験結果について「警告」欄に記載し注意喚起した。
6	カナダ	平成 16 年 6 月	Health Canada は、平成 16 年 2 月以降、SSRI 及び他の新規抗うつ薬に関する小児臨床試験の安全性データ及び市販後の自発報告について検討した結果、平成 16 年 6 月に勧告を発表し、これらの薬剤を服用している患者において、自傷あるいは他人に危害を加える危険性を増大させる可能性がある行動及び/又は情動の変化の発現について注意喚起を行った。本剤については、平成 15 年 7 月に 18 歳未満の MDD 患者は投与禁忌との暫定措置が講じられていたが、本改訂により、「禁忌」から「警告」の項に変更された。 <国内対応>同上。
7	米国	平成 16 年 10 月	米国 FDA は、平成 16 年 10 月 15 日に Public Health Advisory を発表し、すべての抗うつ薬における自殺関連事象の増大に関する注意喚起の強化及び小児臨床試験結果についての追加情報を記載する等の添付文書改訂並びに患者用資材（Med Guide）作成を各製造会社に指示した。また米国 FDA は、今回の措置は小児及び青年期の MDD 及びその他精神疾患患者に対する抗うつ薬の使用を禁忌とするものではなく、ベネフィットとリスクを十分に勘案した上で投与の是非を考慮することを求めるものとしている。 <国内対応>同上。
8	ニュージーランド	平成 16 年 11 月	ニュージーランド規制当局は DHCP レターを Website 上に公開した。DHCP レターの内容は以下のとおり。 小児及び青年期の MDD 患者においては、フルオキセチンのリスク/ベネフィットは良好であるかもしれないこと、臨床試験では SSRI 投与群において自殺完遂のリスクが増大する証拠はなかったこと、三環系抗うつ薬（TCA）はリスク/ベネフィットは良好でないこと、SSRI、TCA いずれも使用に際してはインフォームドコンセントを得ること、成人の MDD 患者においては、抗うつ薬のリスク/ベネフィットは良好であること、全てのうつ病患者を十分に観察すること。 <国内対応>同上。
9	英国	平成 16 年 12 月	MHRA は、英国医薬品安全性委員会（CSM）にて SSRI の成人での使用に関する検討を行った結果、承認されている適応に関して成人でのリスク/ベネフィットのバランスは良好であるとの結論を出すとともに、離脱反応、用量変更時及び自殺行動に関する一般的な処方上の注意について勧告を行った。一方、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）の一つである Venlafaxine（本邦未承認）に関する勧告も同時に行われた。 <国内対応>本邦では、自殺関連事象の発現の危険性について、特に投与初期に注意が必要であること、本剤中止時には徐々に減量することについて、添付文書の使用上の注意に記載済みであった。その後の対応については同上。
10	米国 カナダ	平成 17 年 1 月	プエルトリコの Cidra で製造され、米国及びカナダに供給された本剤 10 mg 錠の 1 パッチにおいて、含量の不均一が示唆され、米国及びカナダ GSK 社は、当該パッチについて製品回収を行うことを決定した。 <国内対応>本邦へは回収対象製品は輸入されていないことから、本邦における対応は不要と考えた。
11	米国	平成 17 年 3 月	米国 FDA は、パロキセチン徐放錠のプエルトリコにおける製造工程の質の問題から、全ての在庫ロットについて出荷を停止するよう指示した。 <国内対応>徐放錠は本邦では承認されていない剤型であること、国内で流通している本剤については、今回問題となった施設で製造されたものではないことから、本件に関する国内での対応は不要と考えた。
12	英国	平成 17 年 4 月	欧州において、パロキセチンの自殺関連行動や敵意、有効性欠如といったリスクとベネフィットの検討に関する最終的な決定が以下のとおり行われ、欧州全体でのパロキセチンの添付文書の改訂が指示された。

			成人におけるパロキセチンのリスク/ベネフィットのバランスは良好であること。18 歳未満の小児及び青年期患者への投与に関して、EC 委員会は、パロキセチンの添付文書の「禁忌」の項ではなく「特別な使用上の注意」の項に記載すること。 <国内対応>本件に対する対応については、機構とも協議の上、平成 18 年 2 月に、18 歳未満の MDD 患者を「禁忌」欄から削除し、小児において実施された臨床試験結果について、「警告」欄に記載する添付文書の改訂を行った。
13	英国	平成 17 年 4 月	MHRA は、平成 17 年 3 月 29 日付の EC 委員会の決定に従い、パロキセチンの添付文書の「禁忌」の項から「18 歳未満の MDD 患者」を削除することを発表した。 <国内対応>同上。
14	英国	平成 17 年 4 月	EMA は、CHMP で実施していた SSRI/SNRI の小児・青年期患者への投与に関する検討が終了したことを平成 17 年 4 月 25 日付で発表した。内容は以下のとおり。これらの薬剤を投与されている小児・青年期患者における自殺関連行動や敵意の発現に関する注意を、欧州で販売されている全ての SSRI/SNRI の薬剤の添付文書に記載すること。承認された適応症以外に小児・青年期患者に使用すべきでないこと。特に投与初期に自殺行動、自傷あるいは敵意の発現について注意すること。中止後症状に注意すること。投与薬剤について懸念がある場合は主治医と相談すること。 <国内対応>本件に関する対応については、機構とも協議の上、平成 17 年 6 月及び平成 18 年 1 月に添付文書の使用上の注意を改訂し注意喚起を行った。
15	英国	平成 17 年 5 月	英国 GSK 社は、健康成人を対象としたパロキセチンとピモジド併用時の薬物動態を検討するための薬物相互作用試験を実施し、その予備的な解析結果により、相互作用の可能性が示唆されたことから、その結果の概略を欧州各国の規制当局に報告した。 <国内対応>本試験結果に基づき CCSI が改訂され、本邦においても平成 17 年 8 月に「相互作用」の項に併用禁忌としてピモジドを追記した。
16	英国 米国	平成 17 年 6 月	No.15 の続報。英国 GSK 社は、試験結果を検討した結果、両薬剤の併用を禁忌とする旨、パロキセチンの CCSI を改訂することを決定した。なお、当該 CCSI の変更に基づき、米国添付文書が平成 17 年 6 月 22 日付で改訂された。 <国内対応>同上。
17	米国	平成 17 年 7 月	米国 FDA は、抗うつ薬で治療を受けている成人における自殺関連事象の発現について、平成 17 年 6 月 30 日付で Public Health Advisory を発表した。 <国内対応>本件に関しては、機構との協議の上、平成 18 年 6 月に、「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項を改訂し、成人における自殺関連事象のリスクについて追記した。
18	米国 カナダ	平成 17 年 8 月	プエルトリコの Cidra 工場で製造され、米国及びカナダに供給されていた本剤の複数のバッチについて、有効成分の力価が高い錠剤が含まれている可能性があることから、米国及びカナダ GSK 社は当該バッチを製品回収することを決定した。 <国内対応>本邦で流通している製剤は、全て英国 Crawley 工場で製造されており、Cidra 工場で製造されたものは輸入されていないことから、本邦における対応は不要と考えた。
19	カナダ	平成 17 年 7 月	No.15、16 の続報。カナダの添付文書が改訂され、ピモジドとの併用が禁忌となった。 <国内対応>No.15 参照
20	オーストラリア	平成 17 年 8 月	オーストラリア医薬品副作用調査会（ADRAC）は、成人及び小児での SSRI の使用と自殺関連事象発現についての見解を発表し、SSRI を含む抗うつ薬の添付文書の改訂を各製薬会社に指示した。 <国内対応>本件に関しては、機構と協議の上、平成 18 年 1 月及び平成 18 年 6 月に添付文書を改訂し、自殺関連事象のリスクについて追記した。
21	英国 オーストラリア	平成 17 年 9 月	妊娠第 1 三半期に抗うつ薬を服用した妊婦が出産した新生児を対象とした疫学調査において、パロキセチンを服用した妊婦が出産した新生児において、先天異常のリスクが増加する可能性が示唆されたため、英国 GSK 社は、パロキセチンの CCSI 及び DHCP レターの発行を決定した。なお、本情報に関連して、オーストラリア規制当局は、平成 17 年 9 月 7 日付で本剤の妊婦への投与に関する勧告を発表した。 <国内対応>機構と協議の上、平成 18 年 1 月に「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を改訂し、先天異常（特に心血管系異常）について追記した。なお、本措置報告提出後、添付文書への反映が決定するまでの暫定的な措置として、本疫学調査の結果について医療従事者への情報提供を行った。
22	米国	平成 17 年 9 月	No.21 の続報。平成 17 年 9 月 7 日付で先天異常のリスク増加に関して米国添付文書が改訂され、DHCP レターの配布が開始された。 <国内対応>同上。なお、本内容についても医療従事者への情報提供を行った。
23	カナダ	平成 17 年 10 月	No.21、22 の続報。カナダ GSK 社は、先天異常のリスク増加に関する DHCP レターを平成 17 年 9 月 29 日付で発出し、DHCP レター及び一般向け勧告が平成

			17 年 10 月 7 日付で Health Canada のホームページ上に公開された。 ＜国内対応＞同上。
24	スウェーデン 米国	平成 17 年 11 月	No.21～23 の続報。スウェーデン規制当局（MPA）は、平成 17 年 11 月 7 日付でパロキセチンの胎児への影響に関する声明を Website 上に発表した。この声明では No.21 の英国 GSK 社が実施した疫学調査の結果に加えて、スウェーデンの出生登録データの予備的解析においても、妊娠 1 三半期のパロキセチンの服用が心血管系の異常のリスク増加に関連したことが記載された。一方、英国 GSK 社は、この疫学調査の最新の予備的解析結果を米国 FDA に報告した。米国では、平成 17 年 9 月に改訂を行った添付文書について、更なる改訂が検討されている。 ＜国内対応＞同上。なお、本内容についても医療従事者への情報提供を行った。
25	英国 米国	平成 17 年 12 月	No.21～24 の続報。英国 GSK 社は、疫学調査の最新の解析結果及びスウェーデンの出産登録データを用いた調査結果に基づき、平成 17 年 12 月に再度 CCSI の改訂を行った。また、疫学調査の結果を中心とした内容について、DHCP レターを発行した。一方、平成 17 年 12 月に米国添付文書の改訂も行われ、これまで「注意」の項に記載されていた妊娠と本剤投与に関する注意が「警告」の項に記載された。さらに、これまで本剤の胎児危険度カテゴリーは C とされていたが、今回の改訂によりカテゴリー D に変更となった。また、米国 FDA は平成 17 年 12 月 8 日付で Public Health Advisory を Website 上に発表し、上述のスウェーデン及び米国での疫学調査結果並びに上記の米国添付文書改訂について記載するとともに、医療従事者及び妊娠第 1 三半期の患者又は妊娠を計画している患者に対して、これら調査の最終結論が出るまでの間の暫定的な対応として、医療従事者に対して以下の勧告を行った。 患者が妊娠を計画している又は妊娠第 1 三半期にある場合には、胎児へのリスクについて伝えること、パロキセチンの中止を考慮すること、患者毎にリスク/ベネフィットを検討すること、治療の変更、中止の際には添付文書に従うこと、妊娠第 1 三半期の妊婦、妊娠を計画している女性にはパロキセチンの投与を開始しないこと ＜国内対応＞同上。なお、最新の疫学調査の結果（No.24）及び米国添付文書改訂（No.22）に関しても医療従事者へ情報提供を行った。
26	英国	平成 17 年 12 月	No.21～25 の続報。MHRA は、No.24 の疫学調査の結果を受けて、平成 17 年 12 月 8 日付で DHCP レターを Website 上に発表し、本剤の妊婦への投与について、処方者及び患者に対して勧告を行った。 ＜国内対応＞同上。
27	カナダ	平成 18 年 1 月	No.21～26 の続報。カナダ GSK 社は、No.24 の疫学調査の結果を受けて、平成 17 年 12 月 16 日付で DHCP レターを発行し、Health Canada は、平成 17 年 12 月 22 日付で DHCP レターをホームページ上に公開した。また、一般向けの情報（Public Communication）も併せて公開した。 ＜国内対応＞同上。
28	カナダ	平成 18 年 3 月	Health Canada は、SSRI を服用した妊婦が出産した新生児における肺炎患のリスクの可能性に関連して、SSRI を服用している妊婦又は妊娠の意志のある患者に対して以下の勧告を行った。 SSRI を服用している妊婦又は妊娠の意志のある患者は、可能性のある新生児へのリスクについて主治医と相談すること。また、医師へ相談せず SSRI の服用を中止しないこと。 ＜国内対応＞勧告では、妊婦への抗うつ薬の投与は治療上の有益性が胎児への危険性を上回る場合にのみ行うべきとされており、既に本邦の添付文書に記載している注意喚起と同様の内容であると考えたが、英国 GSK 社にて CCSI の改訂を検討していたことから、機構と協議の上、平成 18 年 5 月に使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を改訂し、新生児遷延性肺高血圧症のリスクについて追記した。
29	米国	平成 18 年 8 月	No.28 の続報。平成 18 年 7 月 19 日付で、米国 FDA が妊娠中の患者への SSRI 等の抗うつ薬の投与に関して、Public Health Advisory を Website 上に発表した。 ＜国内対応＞同上。
30	英国	平成 18 年 4 月	英国 GSK 社は、成人でのパロキセチンの臨床試験を対象とした自殺関連事象に関する併合解析を行った結果、若年成人や MDD の成人で自殺行動のリスクが高かったことについて、平成 18 年 4 月に CCSI の改訂を行った。 ＜国内対応＞既に自殺関連自傷に関する注意を記載していたが、上記 CCSI の改訂を受けて、本邦においても平成 18 年 6 月に添付文書を改訂し、「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項に追記した。
31	英国 米国	平成 18 年 5 月	No.30 の続報。No.30 の CCSI の改訂を受けて米国において添付文書の改訂が実施され、また、米国、英国等では、医療従事者に対して DHCP レターの配布を行った。さらに、No.30 の解析結果、DHCP レターを GSK 社 Website 上で公開した。 ＜国内対応＞同上。
32	米国	平成 18 年 8 月	米国 FDA は、トリプタン系薬剤と SSRI 又は SNRI との併用によるセロトニン症候群の発現について注意喚起した。

			<国内対応>本邦では、本剤及び片頭痛（群発片頭痛）治療薬であるスマトリプタンの使用上の注意に、それぞれトリプタン系薬剤あるいはSSRIとの併用によりセロトニン症候群が増強される旨を記載し、注意喚起を行っていた。
33	米国	平成 18 年 9 月	米国及びプエルトリコ等に供給されていたパロキセチン徐放錠（37.5 mg 製剤）について、有効成分が含まれていない錠剤が含まれている可能性があることから、一部パッチが製品回収されることとなった。 <国内対応>回収対象となったのは徐放錠であり、本剤とは異なる剤型である。また、本邦で流通している製剤は全て英国 Crawley 工場又は本邦にて製造されたものであり、回収対象となった製品が製造されている Cidra 工場で製造されたものは輸入されていない。したがって、本邦における製品回収等の対応は不要と考えた。
34	米国 メキシコ サウジアラビア プエルトリコ	平成 18 年 10 月	No.33 の続報。米国、プエルトリコに供給されていた 12.5 mg 製剤、メキシコ、サウジアラビアに供給されていた 25 mg 製剤についても、有効成分が含まれていない錠剤が含まれている可能性があることから、一部パッチが回収された。 <国内対応>同上。
35	米国	平成 18 年 11 月	米国において、他社製品であるラベタロール、ラモトリギン及びパロキセチンの一部パッチが、誤包装のため回収された。 <国内対応>米国における他社製品の回収情報であり、本邦における製品回収等の対応は不要と考えた。
36	米国 プエルトリコ	平成 19 年 2 月	米国及びプエルトリコで販売されていたパロキセチン徐放錠について、製品に添付されている medical guidance leaflet の製品名表示に誤りがあったため、一部パッチが回収された。 <国内対応>対象となったのは徐放錠であり、本剤とは剤型が異なること、回収対象となった Cidra 工場で製造された製剤は本邦へは輸入されていないこと等から、本邦における製品回収等の対応は不要と考えた。
37	米国	平成 19 年 5 月	米国 FDA は、抗うつ薬を服用している 18～24 歳の若年成人における自殺念慮、自殺行動のリスクに関する注意を、全ての抗うつ薬の添付文書に記載することを決定し、平成 19 年 5 月 2 日付で各製造会社に改訂の指示を行ったことを発表した。 <国内対応>本邦では、既に使用上の注意に若年成人における自殺リスクの増加を含む自殺関連事象に関して同様の注意を記載済みであった。
38	米国	平成 19 年 8 月	No.37 の続報。米国 GSK 社は平成 19 年 8 月付で米国添付文書改訂を行った。 <国内対応>同上。
39	英国	平成 19 年 5 月	パロキセチンの CCSI が改訂され、禁忌の項にリネゾリドが追加された。 <国内対応>本邦では、「相互作用」の項に併用注意としてリネゾリドを記載していた。機構と協議の上、併用禁忌に変更する根拠に乏しいことから、使用上の注意の改訂は不要と判断した。
40	米国	平成 19 年 9 月	No.39 の続報。No.39 の CCSI の改訂を受けて、平成 19 年 8 月に米国添付文書の改訂が行われた。 <国内対応>同上。
41	欧州	平成 20 年 2 月	欧州において、全ての抗うつ薬を対象とした自殺念慮や自殺行動のリスクに関する添付文書改訂が行われることが決定された旨、英国 MHRA より発表された。 <国内対応>本邦では、既に使用上の注意に若年成人における自殺リスクの増加を含む自殺関連事象に関して同様の注意を記載済みであった。
42	米国	平成 20 年 6 月	米国において、他社製品であるパロキセチンのラベル誤貼付のため回収が行われた。 <国内対応>米国における他社製品の回収情報であり、本邦における製品回収等の対応は不要と考えた。
43	米国	平成 20 年 8 月	米国において、他社製品であるパロキセチンの誤梱包のため回収が行われた。 <国内対応>同上。
44	米国	平成 21 年 3 月	米国において、他社製品であるパロキセチンの重量規格外のため回収が行われた。 <国内対応>同上。
45	英国	平成 22 年 2 月	パロキセチンの CCSI が改訂され、「禁忌」、「相互作用」の項に塩化メチルチオニウム、「副作用」の項に重篤な皮膚障害（多形紅斑、SJS、TEN を含む）が追加された。 <国内対応>平成 22 年 4 月に、重大な副作用として、TEN、SJS、多形紅斑を追記した。なお、塩化メチルチオニウムについては、機構とも協議の上、CCSI の改訂根拠となっている手術時の投与は、国内外において適応を有していないことから、改訂不要と判断した。
46	ドイツ	平成 22 年 7 月	タモキシフェンと SSRI 併用後の乳癌による死亡率上昇（CYP2D6 阻害による相互作用）について、ドイツ医薬品・医療機器庁から注意喚起がなされた。 <国内対応>本邦では、既に「相互作用」の項に併用注意としてタモキシフェンを記載済みであったが、平成 22 年 8 月に死亡リスクの増加について追記した。

機構は、本剤の措置について適切に対応がなされていると考えられることから、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

14. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関する報告 34 報 (No.1～34) 及び有効性に関する報告 2 報 (No.4、35) の計 35 報の研究報告が厚生労働省又は機構に報告された。これらの研究報告の概要について表 4 に示す。

表 4 研究報告一覧

No	研究報告の概要
1	自殺に密接に関連する精神疾患として、特にうつ病が問題になる。(高橋祥友, <i>日医雑誌</i> , 124(1):59, 2000)
2	妊娠後期におけるパロキセチンの投与は、新生児合併症 (neonatal complications) の発現率を高めた。(Costei A E, <i>et al., Pediatric Academic Societies Annual Meeting</i> 51:2002)
3	SSRI による性機能異常 (sexual dysfunction) の発現率が使用上の注意の記載より高い。(Anita H Clayton, <i>et al., J Clin Psychiatry</i> , 63(4):357-366, 2002)
4	海外における小児を対象とした臨床試験において、強迫性障害、社会不安障害に対してはパロキセチンの有効性が認められたものの、うつ病に対してはプラセボと比べ有効性が認められなかった。また、パロキセチン投与中の有害事象として、食欲減退、振戦、発汗、運動過多、敵意、激越、情動不安定 (自傷、希死念慮、自殺企図等) が、また標準的な漸減法を用いた試験において、パロキセチン中止後の症状として、神経過敏、めまい、嘔気、情動不安定、腹痛が、発現頻度 2% 以上でかつプラセボ群の頻度の 2 倍以上であった。特に、希死念慮、自殺企図等については、思春期のうつ病患者で多くみられた。(社内資料, 2003)
5	従来の抗うつ薬と比較し、SSRI は自殺及び自殺企図のリスクを倍増させる可能性が示唆された。(David Healy, <i>Psychotherapy and Psychosomatics</i> , 72:71-79, 2003)
6	SSRI の長期投与は乳癌発現のリスクを増加させる可能性が示唆された。(Moorman PG, <i>et al., Epidemiology</i> , 14(3):307-314, 2003)
7	高齢者におけるパロキセチンによる低ナトリウム血症の発現率が使用上の注意の記載より高い。(Fabian TJ, <i>et al., Arch Intern Med</i> , 164(3):327-332, 2004)
8	アミトリプチリン、フルオキセチン、パロキセチンのうち 1 剤のみによる治療を開始した患者における死に至らない自殺行為の相対危険率を、ドチエピンによる治療を開始した患者と比較した文献において、パロキセチンによる自殺行為のリスク上昇は示唆されなかった。(Hershel Jick, <i>et al., JAMA</i> , 292(3):338-343, 2004)
9	パロキセチンの使用と乳癌発現リスクの上昇との関連性が示された。(Allan Steingart, <i>et al., International Journal of Epidemiology</i> , 32:961-966, 2003)
10	妊娠第 3 三半期にパロキセチンを服用した妊婦において、出産時に出血がみられた割合が高かった。(Lee A, <i>et al., Pediatric Research</i> , 55(4 Part2):2491A, 2004)
11	SSRI と上部消化管出血リスクとの関連性が示された。(Francisco J de Abajo, <i>et al., BMJ</i> , 319:1106-1109, 1999)
12	SSRI、特にパロキセチンによる新生児痙攣と新生児離脱症候群の発現との関連性が示された。(Emilio J Sanz, <i>et al., Lancet</i> , 365:482-487, 2005)
13	抗うつ薬 (主として TCA、SSRI) 投与開始後、急性心筋梗塞発現のリスクが増加する可能性が示唆された。(Tata LJ, <i>Heart</i> , 91(4):465-471, 2005)
14	妊娠 1 ヶ月前から妊娠 3 ヶ月の間にパロキセチンを服用した女性の出生児において臍帯ヘルニアの発現リスクが高い。(Alwan S, <i>et al., Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology</i> , 73(5):291-, 2005)
15	成人においてパロキセチン投与により自殺企図のリスクが増加する可能性が示唆された。(Ivar Aursnes, <i>BMC Medicine</i> , 3(14):2005)
16	妊娠第 1 三半期にパロキセチンを処方された女性の児において、先天異常のリスクが増加する可能性が示唆された。(社内資料, 2005, 2006, 2007, 2010, Alwan S, <i>et al., Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology</i> , 73(5):291-, 2005, Wogelius P, <i>et al., Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> , 14(S2):S72-S73, 2005, Alwan S, <i>et al., N Engl J Med</i> , 356(26):2684-2692, 2007, Wurst K E, <i>et al., Birth Defects Res Part A: Clinical and Molecular Teratology</i> , 88(3):159-170, 2010)
17	妊娠後期に SSRI を継続投与した女性は、新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) の新生児を出産するリスクが高い。(Christina D Chambers, <i>et al., Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> , 14(S2):S72-, 2005, Christina D Chambers, <i>et al., N Engl J Med</i> , 354(6):579-587, 2006)
18	妊娠初期にパロキセチンを服用した妊婦が出産した新生児において、心臓系の異常が発現するリスクが増加する可能性が示唆された。(Bengt Kallen, <i>Janus website</i> (http://www.janusinfo.org), 2005, Diav-Citrin O, <i>et al., Reproductive Toxicology</i> , 20(3):459, 2005, 社内資料, 2005)
19	パロキセチンとホスアンプレナビル及びリトナビルの併用投与において、パロキセチンの血漿中濃度が低下した。(社内資料, 2005)
20	18～24 歳までの本剤を投与された若年成人で自殺関連事象の発現リスク上昇がみられた。(社内資料, 2006, 2007)
21	冠動脈バイパス移植術 (CABG) 前の SSRI 投与群と SSRI 非投与群を比較した長期的な予後調査において、SSRI 投与群で死亡率及び再入院のリスク増加がみられた。(Xiong GL, <i>Am J Cardiol</i> , 98:42-47, 2006)

22	SSRI を投与された妊婦が出産する新生児は、呼吸窮迫あるいは低体重を発現するリスクが高い。(Tim F Oberlander, <i>Arch Gen Psychiatry</i> ,63:898-906, 2006)
23	抗うつ剤を投与された重症うつ病患者のうち、6～18 歳で自殺既遂の発現するリスクが増加する。(Mark Olfson, <i>Arch Gen Psychiatry</i> , 63:865-872, 2006)
24	パロキセチンを投与した患者において自殺企図の発現リスクの上昇がみられた。また、パロキセチンを投与した 10～19 歳の患者において死亡率のリスクの上昇がみられた。(Tiihonen J, <i>et al.</i> , <i>Arch Gen Psychiatry</i> ,63(12):1358-1367, 2006)
25	妊娠第 1 三半期にパロキセチン 25 mg/日超を服用した妊婦が出産した新生児において、大奇形及び心奇形が発現するリスクが増加する可能性が示唆された。(Anick Berard, <i>Birth Defects Research Part B</i> , 80:18-27, 2007))
26	妊娠第 1 三半期におけるパロキセチン服用により先天性心奇形のリスク上昇が示唆された。(Bar-Oz B, <i>et al.</i> , <i>Clinical Therapeutics</i> ,29(5):918-926, 2007)
27	妊娠第 1 三半期におけるセロトニン再取り込み阻害剤 (SRI) 及びベンゾジアゼピン系薬剤の併用において新生児の先天性心疾患のリスク上昇、及び SRI 単独投与群において心房中隔欠損症のリスクの上昇が示唆された。(Tim F Oberlander, <i>et al.</i> , <i>Birth Defects Research Part B</i> , 83:68-76, 2008)
28	パロキセチンの投与により、精子の DNA 断片化が生じ、受精率に悪影響を及ぼすおそれがある。(Cigdem Tanrikut, <i>Fertil Steril</i> , in press, 2009)
29	タモキシフェン投与中の乳癌患者において、パロキセチンの併用時期に相関して乳癌による死亡リスクが増加する。(Catherine M Kelly, <i>BMJ</i> , 340:7742, 2010)
30	成人においては SSRI 及びパロキセチンの使用による自殺行為のリスク上昇は認められないが、青少年 (10～18 歳) においては SSRI 及びパロキセチンの使用により自殺行為のリスクが増加する。(社内資料, 2010)
31	妊娠中の抗うつ薬の使用は自然流産のリスクを増大する。(Akhai-Pour HR, <i>et al.</i> , <i>CMAJ</i> , MAY10, 2010)
32	SSRI の投与が白内障のリスクの上昇に関連している可能性があることが示された。(Etminan M, <i>et al.</i> , <i>Ophthalmology</i> , 117(6):1251-1255, 2010)
33	妊娠中に抗うつ薬を投与された女性では、投与されなかった女性と比較して早産の発生率が高い。(Einarson A, <i>et al.</i> , <i>Depress Anxiety</i> , 27(1):35-38, 2010)
34	パロキセチンを投与した患者において精巣癌のリスクが増加した。(Friedman GD, <i>et al.</i> , <i>Cancer Causes Control</i> , 20:1821-1835, 2009)
35	New Chemical Entity (NCE) の安全性及び有効性の検討を目的とした大うつ病性障害患者でのプラセボ対照二重盲検比較試験 (NKD20006) で、パロキセチン投与群とプラセボ投与群の有効性に統計学的な有意差が認められなかった。(社内資料, 2006)

これらの安全性に関する研究報告について、申請者は以下のように説明した。

妊娠時の本剤の使用に関連し、新生児の先天異常発現リスクに関する 7 報 (No.14、16～18、25～27)、新生児薬物離脱症状に関する 2 報 (No.2、12)、新生児における呼吸窮迫あるいは低体重発現に関する 1 報 (No.22)、出産時の出血に関する 1 報 (No.10)、自然流産のリスク増加に関する 1 報 (No.31) 及び早産発生率に関する 1 報 (No.33) を報告した。本剤の販売開始時より、使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において妊娠中の本剤の投与に関して注意喚起を行ってきたが、新生児の先天異常発現リスクについては、平成 18 年 1 月に「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に追記し注意喚起を行った。また、新生児薬物離脱症状のリスクについては平成 14 年 6 月に、PPHN のリスクについては平成 18 年 5 月に、それぞれ「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に追記した。さらに、流産のリスクについては、本報告 (No.31) の要約を作成し、平成 22 年 7 月より医療関係者へ情報提供を行っている。

自殺関連事象の発現リスクに関して 9 報 (No.1、4、5、8、15、20、23、24、30) を報告した。自殺関連事象の発現に関しては、平成 14 年 6 月、平成 15 年 8 月、平成 18 年 1 月、平成 18 年 6 月及び平成 19 年 11 月の計 5 回、使用上の注意の改訂を行い注意喚起の強化を行った。

その他、平成 17 年 6 月に No.11 の報告に基づき胃腸出血に関して「慎重投与」の項に、平成 18 年 1 月に No.19 の報告に基づき併用注意としてホスアンプレナビル及びリトナビルを「相互作用」の項に、平成 22 年 8 月に No.28 の報告に基づき精子特性及び受精率への影響に関して「その他の注意」の項に、平成 22 年 8 月に No.29 の報告に基づき既に「相互作用」の項に記載のあったタモキシフェンの「臨床症状・措置方法」欄に乳癌による死亡リスクに関して、それぞれ追記した。

その他の乳癌発現リスクの増加 (No.6、9)、心筋梗塞発現リスクの増加 (No.13)、白内障発現

リスクの増加(No.32)、精巣癌発現リスクの増加(No.34)、CABG前のSSRI投与に関する報告(No.21)については、患者背景の影響が考えられる等、本剤との関連性を明確にすることは困難と考えられたこと、また、性機能異常の発現率及び低ナトリウム血症の発現率が使用上の注意の記載より高かったとする報告(No.3 及び 7)については、患者背景が不明であること等、発現率を比較することは困難と考えられたことから、現時点においては使用上の注意の改訂等の措置を講じる必要はないと判断している。

さらに申請者は、有効性に関する研究報告について以下のように説明した。

有効性に関する 2 報を報告した(No.4、35)。No.4 の試験結果に基づき英国、米国規制当局より、18 歳未満の大うつ病性障害患者への投与を推奨しない等の勧告がなされたことを受け、本邦においても平成 15 年 8 月に 18 歳未満の大うつ病性障害患者への投与を禁忌とし、「小児等への投与」の項へ海外臨床試験の結果を記載する改訂を行った(なお、18 歳未満の大うつ病性障害患者への投与については、その後の検討において「禁忌」から削除されている:「13. 重大な措置、海外からの情報」の項参照)。また、研究報告 No.35 については、本試験では有効性の主要評価項目において本剤群とプラセボ群の間で有意差は認められなかったものの、多くの試験において本剤の MDD 患者への有効性が示されており(Dunbar GC, et al, *Acta Psychiatr Scand*, 87(5): 302-305, 1993 等)、欧米諸国をはじめ多くの国で既に承認されていること、精神疾患は心因の影響を受けやすいことから、本試験成績のみから本剤が大うつ病性障害に有効性を示さないと判断することは困難と考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の研究報告について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1(薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。)と判断した。