

## 再審査報告書

平成 28 年 3 月 16 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、 <u>社会不安障害</u> 、外傷後ストレス障害
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p><u>うつ病・うつ状態</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。</p> <p><u>パニック障害</u>: 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 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。</p> <p><u>強迫性障害</u>: 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 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。</p> <p><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。</p> <p><u>外傷後ストレス障害</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 10～20 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。</p>
承 認 年 月 日	<ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> <li><u>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</u></li> <li>平成 22 年 7 月 13 日: ③の剤形追加</li> <li>平成 25 年 11 月 22 日: ①②③において「外傷後ストレス障害」に対する効能・効果及び用法・用量の追加</li> </ol>
再 審 査 期 間	<ol style="list-style-type: none"> <li>10 年: 再審査結果通知 (平成 25 年 12 月 19 日)</li> <li>4 年: 再審査結果通知 (平成 23 年 3 月 25 日)</li> <li>4 年</li> <li><u>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 (社会不安障害については平成 25 年 10 月 15 日まで)</u></li> <li>なし</li> </ol>

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

特定使用成績調査（長期使用に関する調査、以下、「本調査」）は、パキシル錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 5 mg（以下、「本剤」）の長期使用時の安全性及び有効性を確認することを目的に、目標症例数を 600 例（このうち 1 年間の観察完了例として 300 例）とし、中央登録方式にて平成 22 年 1 月から平成 24 年 10 月までの期間に実施され、国内 200 施設から 1,014 例が収集された。なお、

社会不安障害に係る使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

## 2. 特定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 1,014 例から計 94 例（契約期間外<sup>1)</sup> 1 例、登録違反<sup>1)</sup> 13 例、本剤未服薬 3 例、初回処方日以降来院なし 74 例及び再調査不能<sup>2)</sup> 3 例）を除外した 920 例が解析対象とされた。副作用発現症例割合（以下、「副作用発現率」）は 27.4%（252/920 例、378 件）であり、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、承認時までの臨床試験（社会不安障害患者対象の 3 試験、以下同様）における副作用発現率 82.4%（459/557 例、1,639 件）を上回ることはなく、また、強迫性障害患者対象の長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間：1 年間）における副作用発現率 31.3%（101/323 例、155 件）及びうつ病・うつ状態、パニック障害患者対象の長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間：1 年間）における副作用発現率 21.8%（64/293 例、70 件）と同程度であった。本調査における器官別大分類別の主な副作用の発現率は、胃腸障害 12.3%（113/920 例）、神経系障害 12.1%（111/920 例）、精神障害 3.9%（36/920 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 2.2%（20/920 例）、生殖系および乳房障害 1.3%（12/920 例）、皮膚および皮下組織障害 1.2%（11/920 例）で、主な副作用は、悪心（90 件）、傾眠（87 件）、便秘（14 件）、倦怠感及び不眠症（各 13 件）、浮動性めまい（12 件）、頭痛（11 件）であり、承認時までの臨床試験及びうつ病・うつ状態、パニック障害又は強迫性障害患者対象の長期使用に関する特定使用成績調査と同様の傾向であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、罹病期間、入院・外来区分、投与前重症度、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、精神障害の有無、併用薬剤の有無、平均 1 日投与量、観察期間が検討された。その結果、罹病期間、併用薬剤の有無、平均 1 日投与量及び観察期間において副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた要因について、申請者は以下のように説明した。

罹病期間について、副作用発現率は「6 カ月以下」19.2%（29/151 例）、「6 カ月超～1 年以下」13.8%（9/65 例）、「1 年超～2 年以下」27.7%（13/47 例）、「2 年超～3 年以下」40.0%（18/45 例）、「3 年超～5 年以下」31.6%（12/38 例）、「5 年超～10 年以下」32.9%（27/82 例）、「10 年超」34.4%（32/93 例）であり、罹病期間が長い患者では副作用発現率が高かった。罹病期間別の副作用発現率に有意差が認められた要因は明確ではないが、主な副作用の種類、転帰及び重篤度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。

併用薬剤の有無別について、併用薬剤「有」の副作用発現率は 30.5%（202/662 例）であり、「無」の 19.4%（50/258 例）より高かった。併用薬剤「無」で発現した副作用は傾眠（20 件）、悪心（14 件）、不眠症及び倦怠感（各 5 件）等、併用薬剤「有」で発現した副作用は悪心（76 件）、傾眠（67 件）、便秘（13 件）、浮動性めまい（9 件）、不眠症、頭痛及び倦怠感（各 8 件）等であった。主な併用薬剤別の副作用発現率は、ロフラゼブ酸エチル 24.5%（38/155 例、53 件）、モサプリドクエン

1) 副作用発現が認められていない症例

2) 重点調査項目及び重点調査項目以外の有害事象の有無の 5 項目中 1 項目が「不明」と記載された 1 例、再調査結果より有害事象の有無全項目が「不明」と回答された 1 例、再調査結果が未回答のため有害事象の有無全項目がブランクとなった 1 例

酸塩水和物 33.1% (44/133 例、65 件)、アルプラゾラム 30.3% (37/122 例、52 件) であり、主な副作用はいずれの併用薬剤においても悪心及び傾眠等であった。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、重篤度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。

平均 1 日投与量について、副作用発現率は「10 mg 以下」26.8% (71/265 例)、「10 mg 超～20 mg 以下」25.7% (80/311 例)、「20 mg 超～30 mg 以下」36.8% (56/152 例)、「30 mg 超～40 mg 以下」19.8% (24/121 例)、「40 mg 超」66.7% (4/6 例) であり、他の区分と比較して「40 mg 超」で最も高く、「30 mg 超～40 mg 以下」で最も低かった。平均 1 日投与量別の副作用発現率に有意差が認められた要因は明確ではないが、主な副作用の種類、転帰及び重篤度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。

観察期間について、副作用発現率は「1 週間以下」90.9% (20/22 例)、「1 週間超～2 週間以下」42.4% (14/33 例)、「2 週間超～1 カ月以下」34.6% (18/52 例)、「1 カ月超～3 カ月以下」24.7% (24/97 例)、「3 カ月超～6 カ月以下」33.3% (26/78 例)、「6 カ月超～9 カ月以下」31.9% (23/72 例)、「9 カ月超～1 年以下」35.6% (16/45 例)、「1 年超」20.7% (95/458 例) であり、観察期間の短い患者では副作用発現率が高かった。観察期間が短い症例では有害事象発現による中止症例の占める割合が高く、その有害事象の多くが副作用と判断され、副作用発現率が高かったものの、主な副作用の種類、転帰及び重篤度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。

本調査において発現した 378 件の副作用について、副作用発現までの期間及び副作用の種類が検討された。本剤投与開始からの期間別の副作用発現件数及び 378 件に占める割合は、「1 週間以下」129 件 (34.1%)、「1 週間超～2 週間以下」23 件 (6.1%)、「2 週間超～1 カ月以下」48 件 (12.7%)、「1 カ月超～3 カ月以下」53 件 (14.0%)、「3 カ月超～6 カ月以下」34 件 (9.0%)、「6 カ月超～9 カ月以下」19 件 (5.0%)、「9 カ月超～1 年以下」20 件 (5.3%)、「1 年超」2 件 (0.5%)、「不明」50 件 (13.2%) であり、本剤投与初期に発現件数が多かった。本剤の承認時までの臨床試験及び強迫性障害、うつ病・うつ状態、パニック障害患者対象の長期使用に関する特定使用成績調査においても本剤投与初期に副作用の発現件数が多く、同様の傾向であった。「1 週間以下」で発現した主な副作用は、悪心 (57 件)、傾眠 (31 件)、頭痛及び倦怠感 (各 6 件) であるが、これらはいずれも既に添付文書の使用上の注意に記載し、注意喚起を行っている事象であった。副作用発現時期が不明の 50 件を除いた 328 件のうち、「3 カ月以下」に発現した副作用の件数は 253 件、「3 カ月超」では 75 件であり、本剤の長期投与による副作用発現件数の増加は認められなかった。また、「3 カ月以下」より「3 カ月超」において 2 件以上多く発現した副作用は肝機能異常、浮動性めまい、体重増加、落ち着きのなさ及びリビドー減退であったが、いずれも使用上の注意から予測できる既知の副作用であり、未知の副作用は認められなかった。以上より、本剤の長期使用において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。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、以上の申請者の説明を了承し、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 重点調査項目

本調査において、①精神神経系有害事象（自殺行為、敵意・攻撃性を含む）、②消化器系有害事象、③性機能障害、④投与中止・終了症例の中止後症状の4項目が重点調査項目に設定された。

- ① **精神神経系有害事象（自殺行為、敵意・攻撃性を含む）**：安全性解析対象症例 920 例において、精神神経系有害事象（自殺行為、敵意・攻撃性を含む）が 133 例 157 件収集され、その発現率は 14.5%（133/920 例）であった。主な有害事象は傾眠（88 件）、不眠症（16 件）、易刺激性（5 件）であり、転帰は死亡の 2 件（自殺既遂 2 件）、未回復の 5 件（傾眠 3 件、不眠症及び不安各 1 件）及び不明の 11 件（傾眠 5 件、うつ病 2 件、軽躁、勃起不全、アルコール症及び気分変化各 1 件）を除き、いずれも回復又は軽快であった。重篤な有害事象は 6 例に 7 件（自殺既遂 2 件（自殺関連事象を発現した各症例と本剤の因果関係については「3-1 自殺関連事象」の項参照）、双極性障害、自傷行動、故意の自傷行為、企図的過量投与及び自殺企図各 1 件）認められた。精神神経系有害事象が認められた 133 例 157 件のうち、10 例 11 件（不眠症 3 件、不安及びうつ病各 2 件、アルコール症、躁病、傾眠及び双極性障害各 1 件）では調査担当医師により本剤との関連性が否定された。申請者は、発現した精神神経系有害事象に特記すべき傾向が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ることを説明した。
- ② **消化器系有害事象**：安全性解析対象症例 920 例において、消化器系有害事象が 116 例 131 件収集され、その発現率は 12.6%（116/920 例）であった。主な有害事象は悪心（94 件）、便秘（15 件）、腹部不快感（7 件）、下痢（6 件）であり、転帰は未回復の 3 件（悪心 2 件及び便秘 1 件）、不明の 4 件（悪心 4 件）を除き、いずれも回復又は軽快であった。重篤な有害事象は 1 例に 1 件（びらん性胃炎）認められた。消化器系有害事象が認められた 116 例 131 件のうち、5 例 6 件（悪心 4 件、嘔吐及び便秘各 1 件）では調査担当医師により本剤との関連性が否定された。申請者は、発現した消化器系有害事象に特記すべき傾向が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ることを説明した。
- ③ **性機能障害**：安全性解析対象症例 920 例において、性機能障害（有害事象）が 12 例 13 件（射精障害 4 件、射精遅延 3 件、勃起不全及びリビドー減退各 2 件、性機能不全及び射精不能各 1 件）収集され、その発現率は 1.3%（12/920 例）であった。転帰は未回復の 1 件（射精障害）及び不明の 1 件（勃起不全）を除き、回復又は軽快であった。重篤な有害事象は認められなかった。性機能障害（有害事象）が認められた 12 例 13 件について、調査担当医師により本剤との関連性が否定されたものはなかった。申請者は、本調査における性機能障害の発現率は、承認時までの臨床試験における性機能障害関連の各有害事象の発現率 0.9～15.3%を上回ることはなく、いずれも既知の事象であり、特記すべき傾向が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ることを説明した。
- ④ **投与中止・終了症例の中止後症状**：安全性解析対象症例 920 例中の投与中止・終了症例 461 例において、中止後症状（有害事象）が 6 例 7 件（浮動性めまい 3 件、頭痛 2 件、不眠症及び傾眠各 1 件）収集され、その発現率は 1.3%（6/461 例）であった。転帰は未回復の 1 件（不眠症）を除き、いずれも回復であった。重篤な有害事象は認められなかった。中止後症状（有害事象）が認められた 6 例 7 件のうち、1 例 1 件（不眠症）では調査担当医師により本剤との関連性が否定された。申請者は、本調査における中止後症状の発現率は、承認時ま

での臨床試験における漸減期の有害事象発現率 15.6～34.0%、最終投与後の有害事象発現率 23.9～54.7%を上回ることはなく、いずれも既知の事象であり、特記すべき傾向が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ることを説明した。

機構は、以上の調査結果を踏まえ、重点調査項目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 有効性

### 2-3-1 全般改善度

有効性については、安全性解析対象症例 920 例から計 122 例（安全性解析除外条件に合致する副作用発現 6 例<sup>3)</sup>、投与開始時の重症度が判定不能又は正常（症状なし）9 例、効果判定不能 104 例、再調査不能 3 例）を除外した 798 例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」の 7 段階で評価され、「中等度改善」以上を有効例として、その症例の割合が有効率とされた。投与継続症例においては投与開始 12 カ月後に、投与中止症例においては投与中止時に評価された。一方、承認時までの臨床試験における本剤の有効性は、Clinical Global Impression Global Improvement（以下、「CGI-GI」）により 1～7 点（0：判定不能、1：著明改善、2：中等度改善、3：軽度改善、4：不変、5：軽度悪化、6：中等度悪化、7：著明悪化）で評価され、「中等度改善」以上をレスポンドーとして、その症例の割合がレスポンドー率とされた。患者背景や本剤の用法・用量等が異なるため直接比較することは困難であるが、本調査における有効率 62.3%（497/798 例）は、承認時までの臨床試験におけるレスポンドー率である 12 週間二重盲検 3 群比較試験の 20 mg 群 53.5%（69/129 例）及び 40 mg 群 51.2%（66/129 例）、52 週間非盲検長期投与試験の 71.2%（37/52 例）と大きく異なることはなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子と同一の因子について検討された。その結果、性別、年齢、重症度（投与開始時）及び観察期間において有効率に有意差が認められた。これら有意差が認められた要因について、申請者は以下のように説明した。

性別について、女性の有効率は 57.6%（231/401 例）であり、男性の 67.0%（266/397 例）より低かった。本剤の承認時までに国内で実施された 12 週間二重盲検 3 群比較試験においては男性で LSAS-J の変化量が大きい傾向が認められたが、海外主要臨床試験では女性で LSAS の変化量が大きく、性別の影響は一定していないと考える。また、本調査における女性の有効率は、本剤の承認時までの臨床試験における CGI-GI レスポンドー率 51.2～71.2%と比較し、著しく低い結果ではなく、女性に対する本剤の有効性を否定するには至らないと考える。したがって、女性の有効率が男性の有効率に比べ低かった要因を特定できなかったが、新たな対策を講じる必要はないと考えられた。

年齢別の有効率は、「15 歳未満」0%（0/4 例）、「15 歳以上～65 歳未満」62.6%（486/776 例）、「65 歳以上」76.9%（10/13 例）、「不明」20.0%（1/5 例）であり、他の区分と比較して「15 歳未満」で最も低く、「65 歳以上」で最も高かった。「15 歳未満」及び「65 歳以上」のいずれも症例数は少な

3) 安全性解析除外条件に合致した症例であったが、副作用発現症例であったことから、安全性解析対象とされ、有効性解析対象より除外された症例（登録違反症例 3 例、初回処方日以降来院のない症例 1 例、再調査不能症例 1 例）

く、「15歳未満」の重症度（投与開始時）は「極めて重症」2例、「非常に重症」1例、「中等症」1例であり、全体と比較して重症例が多かった。また、「15歳未満」を観察期間別に検討したところ、投与開始後6カ月以内に4例中3例が中止に至っており（途中から来院なし2例、有害事象発現による中止1例）、様々な要因が影響している可能性があることから、「15歳未満」の有効率が低かった要因を特定することはできなかった。

重症度（投与開始時）別の有効率は、「軽症」62.5%（50/80例）、「中等症」62.5%（233/373例）、「重症」64.5%（167/259例）、「非常に重症」63.1%（41/65例）、「極めて重症」28.6%（6/21例）であり、他の区分と比較して「極めて重症」の有効率が最も低かった。「極めて重症」の内訳を検討したところ、合併症（精神障害）「無」の有効率33.3%（5/15例）に対し、「有」の有効率は16.7%（1/6例）と低く、精神障害の合併が「極めて重症」の有効率に影響している可能性が示唆された。しかし、症例数は少なく、また、重症度が「非常に重症」かつ合併症（精神障害）「有」の有効率50.0%（6/12例）と差が大きいことから、重症例における合併症（精神障害）「有」の有効率に一定の傾向は認められず、特記すべき傾向はないと考えられた。

観察期間別の有効率は投与中止時又は投与開始12カ月後に評価され、「1週間以下」0%（0/10例）、「1週間超～2週間以下」13.3%（2/15例）、「2週間超～1カ月以下」11.1%（3/27例）、「1カ月超～3カ月以下」33.3%（24/72例）、「3カ月超～6カ月以下」46.5%（33/71例）、「6カ月超～9カ月以下」55.9%（38/68例）、「9カ月超～1年未満」65.0%（26/40例）、「1年以上」77.7%（352/453例）であり、観察期間が長くなるほど高くなる傾向が認められた。本剤の承認時まで国内で実施された社会不安障害患者対象の52週間非盲検長期投与試験におけるCGI-GIレスポンス率は、12週時48.1%、52週時71.2%であり、12週時と比較して52週時でより高い改善傾向を示した。また、重症度の推移を示したCGI Severity of Illnessでは、48週時にわずかに悪化傾向が認められたが、それ以外の各評価時期では52週時まで経時的に改善傾向を示した。本調査においても、観察期間が長くなるほど有効率は高くなっており、特記すべき傾向はないと考えられた。

機構は、観察期間が長いほど有効率が高かった理由として、本剤の効果が認められなかった患者が早期に本剤の服用を中止したため、長期投与患者において有効性が高くなった可能性はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本調査において効果不十分により本剤の服用を中止した症例は「1週間以下」1例、「1週間超～2週間以下」4例、「2週間超～1カ月以下」4例、「1カ月超～3カ月以下」14例、「3カ月超～6カ月以下」7例、「6カ月超～9カ月以下」4例、「9カ月超～1年未満」6例であったと説明した。また申請者は、「1カ月超～3カ月以下」の中止症例が14例と最も多く、「1カ月以下」の中止症例は9例、「3カ月超～1年未満」の中止症例は17例であることから、本剤の効果が認められなかった患者が早期に本剤の服用を中止したことにより、長期投与患者において有効率が高くなった可能性は低いと考えることを説明した。

### 2-3-2 LSAS-Jの推移

有効性解析対象症例798例からLSAS-J調査票未回収195例を除外した603例において、LSAS-J点数（LSAS-J全項目の合計点数、「恐怖感/不安感」合計点数及び「回避」合計点数）の推移が検討された。その結果、表1に示すように、本剤投与開始3カ月後には合計スコアが大きく減少し、

その後も継続して改善傾向が認められた。また、LSAS-J 評価対象症例 603 例のうち総投与日数 365 日以上かつ LSAS-J による評価が 5 回（本剤投与開始時、投与開始 3、6、9 及び 12 カ月後）実施されている症例 310 例における本剤投与開始時及び投与開始 12 カ月後の合計スコア（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ  $77.7 \pm 26.1$  及び  $45.3 \pm 29.6$  であり、その変化量は  $-32.4 \pm 26.1$  であった。

表 1 LSAS-J の推移 (LSAS-J 評価対象症例)

	投与開始時	投与開始				
		3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後	12 カ月後若しくは中止時
症例数	603	534	460	396	377	436
合計スコア	$77.5 \pm 26.3$	$62.6 \pm 30.3$	$54.3 \pm 30.0$	$49.0 \pm 29.3$	$44.6 \pm 29.1$	$46.9 \pm 30.3$
合計スコア変化量 (平均値)	-	$-14.8 \pm 19.9$	$-23.1 \pm 22.8$	$-27.9 \pm 24.3$	$-32.5 \pm 26.0$	$-31.1 \pm 26.6$
恐怖/不安スコア	$42.0 \pm 13.0$	$34.2 \pm 15.0$	$30.1 \pm 15.3$	$27.3 \pm 15.0$	$25.2 \pm 14.9$	$26.3 \pm 15.5$
回避スコア	$35.4 \pm 14.6$	$28.3 \pm 16.2$	$24.2 \pm 15.5$	$21.7 \pm 15.1$	$19.4 \pm 14.8$	$20.5 \pm 15.5$

平均値 ± 標準偏差

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の有効性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題はないものと判断した。

#### 2-4 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、本調査で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）：**安全性解析対象症例として 4 例（すべて 14 歳）、有効性解析対象症例として 4 例（すべて 14 歳）が収集された。安全性解析対象症例 4 例中 2 例に 2 件（不規則月経及び多汗症各 1 件）の副作用が発現した。いずれも非重篤であり、転帰は回復であった。副作用発現率 50.0%（2/4 例）は成人（15 歳以上～65 歳未満）の 27.3%（244/895 例）より高かったが、症例数が少なく、申請者は、特記すべき傾向はないと考えることを説明した（有効性については、「2-3 有効性」の項参照）。

**高齢者（65 歳以上）：**安全性解析対象症例として 15 例、有効性解析対象症例として 13 例が収集された。安全性解析対象症例 15 例中 3 例に 5 件（傾眠 2 件、便秘、悪心及び気力低下各 1 件）の副作用が発現した。いずれも非重篤であり、転帰の内訳は回復又は軽快が 4 件、不明が 1 件であった。また、有効性解析対象症例 13 例における有効率は 76.9%（10/13 例）であり、成人（15 歳以上 65 歳未満）における有効率 62.6%（486/776 例）を下回ることはなかった。以上より、申請者は、高齢者における本剤の安全性及び有効性について、特記すべき傾向が認められなかったことから、現時点で対応が必要となる特段の問題はないと考えることを説明した。

**妊産婦：**安全性解析対象症例として 4 例、有効性解析対象症例として 4 例が収集された。安全性解析対象症例 4 例中 2 例に 2 件の副作用が発現し、重篤な副作用として人工流産が 2 例に 2 件（いずれも患者自身の自己判断による症例）報告されたが、転帰は不明であった。なお、人工流産の 2 例以外については、出産について追跡可能であった 1 例では正常出産が確認され、他の 1 例ではその後の情報がなく詳細は不明であった。有効性解析対象症例 4 例における有効率は 50.0% であった。以上より、申請者は、妊産婦における本剤の安全性及び有効性について、特記すべき

傾向が認められなかったことから、現時点で対応が必要となる特段の問題はないと考えることを説明した。

**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収集されなかった。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として11例、有効性解析対象症例として6例が収集された。安全性解析対象症例11例中1例に3件（食欲減退、便秘及び頭痛各1件）の副作用が発現した。いずれも非重篤であり、転帰は回復であった。副作用発現率は肝機能障害「無」の27.6%（251/909例）を上回ることにはなかった。また、有効性解析対象症例6例における有効率は66.7%（4/6例）であり、肝機能障害「無」における有効率62.2%（493/792例）を下回ることにはなかった。以上より、申請者は、肝機能障害を有する患者における本剤の安全性及び有効性について、特記すべき傾向が認められなかったことから、現時点で対応が必要となる特段の問題はないと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者における安全性及び有効性について、現時点で特段の問題はないと判断した。

### 3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用の発現例数・件数は31例47件（特定使用成績調査12例14件、自発報告及び文献学会情報等19例33件）であり、そのうち本再審査申請時の添付文書の使用上の注意の項から予測できない副作用の発現例数・件数は20例25件であった。これらのうち報告数が多かった未知で重篤な副作用は攻撃性、自殺既遂、故意の自傷行為、自殺企図及び人工流産（各2件）であった。人工流産の症例については、いずれも患者の自己判断により人工中絶を行い、患者再来なしのため転帰の追跡調査ができなかった。自殺関連事象及び敵意・攻撃性関連事象については、非重篤な事象も含め以下のとおり検討された。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

#### 3-1 自殺関連の事象

自殺関連の事象の発現例数・件数は7例8件であり、主な事象は、自殺既遂、自殺企図及び故意の自傷行為（各2件）、自傷行為及び企図的過量投与（各1件）であった。自殺企図を発現した症例のうち1例1件は消費者からの問い合わせであり、医学的確認がされておらず、情報不足として検討対象から除外した。他の6例7件の検討を行った結果、リストカットの既往（1例）、自殺企図及び自殺念慮の既往（2例、うち1例はうつ病も合併）がある症例も含まれており、その他の症例3例についても、原疾患によるものと考えられた。添付文書の重要な基本的注意の項には、うつ病・うつ状態以外でも本剤の適応となる精神疾患において自殺企図のおそれがある旨を記載し注意喚起している。また、6例の年齢の内訳は「10代」1例、「20代」3例、「30代」2例であった。添付文書の重要な基本的注意の項には、若年成人において、本剤投与中に自殺行動のリスクが高くなる可能性が報告されている旨を記載し注意喚起を行っている。したがって、既に使用上の注意に記載済みである情報と集積症例の発現傾向が一致していることが確認された。以上より、自殺関連の事象が発現した患者の分析を行った結果、本検討により得られた知見はこれまでに本剤及び類薬の臨床試験等から既に得られているものと同様であり、また、承認以降、報告数に顕著な増加は認められていないことから、申請者は、現時点で使用上の注意改訂等の安全確保措置



を講じる必要はないと考えることを説明した。

### 3-2 敵意・攻撃性関連の事象

敵意・攻撃性関連の事象<sup>4)</sup>の発現例数・件数は36例49件であり、主な事象は、不眠症（16件）、易刺激性（7件）、攻撃性（5件）、不安（4件）、軽躁及び落ち着きのなさ（各3件）、躁病及び異常行動（各2件）、アカシジア、精神運動亢進、脱抑制、人格変化、感情不安定、衝動制御障害及びアクティベーション症候群（各1件）であった。これらの症例のうち、軽躁及び脱抑制発現の1例及び躁病1例については、詳細情報がなく検討対象より除外した。これら34例46件の検討を行った結果、併用薬の影響が考えられる症例13例、原疾患及び合併症（強迫性障害、不眠症、躁うつ病、抑うつ状態、不安、混合性不安抑うつ、気分変調性障害、人格障害、気分変調症、適応障害、社会不安障害）の影響が考えられる症例20例、薬を内服すること自体に不安を感じていると考えられる症例1例であった。添付文書の重要な基本的注意の項には、不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等が現れることが報告されており、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は敵意・攻撃性等が報告されている旨を記載し、注意喚起している。したがって、既に使用上の注意に記載済みである情報と集積症例の発現傾向が一致していることが確認された。以上より、敵意・攻撃性関連の事象が発現した症例の分析を行った結果、現時点で使用上の注意改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 4. 相互作用

再審査期間中に、薬物相互作用に関する研究報告及び薬物相互作用によると思われる副作用症例の収集はなかった。

## 5. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は2015年（平成27年）4月時点で、世界124カ国で承認されている。再審査期間中に、機構に報告された措置報告は以下の表2に示す11件であり、いずれも安全性に関する海外措置報告であった。

表2 措置報告一覧

No	措置が行われた国	機構への報告年月	措置報告の概要及び対応
1	英国	平成22年2月	パロキセチンの企業中核安全性情報（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（メチレンブルー）、「副作用」の項に重篤な皮膚障害（多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症を含む）が追記された。 <国内における対応> 平成22年4月に、添付文書の「使用上の注意」の重大な副作用として中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑を追記した。塩化メチルチオニウム（メチレンブルー）については、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。

4) 「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」

No	措置が行われた国	機構への報告年月	措置報告の概要及び対応
2	ドイツ	平成 22 年 7 月	<p>タモキシフェンと選択的セロトニン再取り込み阻害薬（以下、「SSRI」）（パロキセチン等）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。</p> <p>&lt;国内における対応&gt;</p> <p>既に添付文書の「併用注意」の項に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「併用注意」の項に追記した。</p>
3	米国	平成 23 年 7 月	<p>米国において Teva Pharmaceuticals 社製のパロキセチン錠 20 mg が、FDA のガイドラインに準拠した検査を行わずに出荷されたため、回収が行われた（Class2）。</p> <p>&lt;国内における対応&gt;</p> <p>米国における他社製品の回収情報であり、国内における製品回収等の対応は不要と考えた。</p>
4	米国	平成 23 年 8 月	<p>FDA は、セロトニン神経系に影響を及ぼす向精神薬（以下、「向精神薬」）を服用中の患者がリネゾリド（ザイボックス）若しくはメチレンブルー（いずれも MAO 阻害剤）を投与され、重篤な中枢神経系反応が発現したとの報告を受けた。そのため、向精神薬の添付文書にはリネゾリド（ザイボックス）及びメチレンブルーに関する記載を、またリネゾリド（ザイボックス）の添付文書には向精神薬の記載を追記する予定であることを公表した。</p> <p>&lt;国内における対応&gt;</p> <p>本剤の添付文書では、「禁忌」、「併用禁忌」の項に「MAO 阻害剤」を記載し、それに関連して、重大な副作用の項にセロトニン症候群を記載し注意喚起していた。また、リネゾリドに関しては、「併用注意」の項にてセロトニン作用を有する薬剤の例示として記載していた。本剤とリネゾリド及びメチレンブルーとの併用に関しては、本剤の CCSI にて禁忌となっているが、リネゾリドについては併用禁忌にする根拠がないこと、メチレンブルーについては CCSI の改訂根拠であ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、国内添付文書の「併用禁忌」の項への明記は不要と判断した。</p>
5	米国	平成 23 年 11 月	<p>米国において、Aidapak Services, LLC 社が製造したパロキセチンを含む複数の製品が、包装の際にベニシリン（β ラクタム薬）が混入した可能性があるため回収が行われた（Class2）。</p> <p>&lt;国内における対応&gt;</p> <p>米国における他社製品の回収情報であり、国内における製品回収等の対応は不要と考えた。</p>
6	米国	平成 23 年 12 月	<p>FDA は、妊娠中の SSRI の使用が新生児遷延性肺高血圧症（以下、「PPHN」）の原因となり得るかについてレビューを行った結果、相反する結果が得られたことから、SSRI の妊娠中の投与と PPHN との関連性について結論付けるのは時期尚早であるとした。なお、FDA はこれらの相反する結果を SSRI の添付文書に反映させることを検討していること、及び妊娠中の抗うつ薬の使用に関する以下の勧告を Web Site 上に公表した。</p> <p>&lt;患者に対する情報&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 妊婦又は妊娠の意思があり、うつ状態若しくはうつ病の治療を受けている患者は妊娠中の最適な治療オプションを検討するために、医療関係者と話し合うこと。</li> <li>・ 妊娠中の SSRI の使用による潜在的なベネフィットとリスクについて医療関係者と話し合うこと。</li> <li>・ 医療関係者に連絡せずに SSRI や抗うつ薬の使用を止めないこと。SSRI や抗うつ薬を突然中止すると、不要な副作用の発現やうつ病再発の可能性がある。</li> <li>・ 妊娠中の SSRI 使用により発現した有害事象について医療関係者及び FDA へ報告すること。</li> </ul> <p>&lt;医療関係者に対する情報&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 現在公表されているデータは相反するものであり、妊娠期間中の SSRI の使用が PPHN の原因になり得るかについては、明らかにされていない。</li> <li>・ 医療関係者と患者は、妊娠中のうつ病の治療の有無による実質的なリスクに対する、妊娠中の SSRI 使用に関連する PPHN の潜在的なリスクについて検討する必要がある。</li> <li>・ 妊娠期間中うつ病の治療を行わなかった場合、低出生体重、早産、低アプガースコア、妊婦管理の悪化、産後の認識の低下、胎児虐待リスクの増加、出生児殺又は母親の自殺といった結果につながる可能性がある。</li> <li>・ 2009 年に American Psychiatric Association と American College of Obstetrics and Gynecology が共同で公表した妊娠中のうつ病治療に関するガイドラインで、適切な妊娠中のうつ病治療の実例が示されている。</li> <li>・ SSRI により発現した有害事象について FDA Med Watch program に報告すること。</li> </ul> <p>&lt;国内における対応&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 国内添付文書には、「重要な基本的注意」の項に妊婦への使用による先天異常の発現に関して、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に SSRI の投与と PPHN との発現に関して記載し注意喚起を行っていたため、国内における対応は不要と考えた。</li> </ul>

No	措置が行われた国	機構への報告年月	措置報告の概要及び対応
7	英国	平成 24 年 4 月	<p>平成 24 年 3 月の Pharmacovigilance Working Party (以下、「PhVWP」) の Monthly report on safety concerns, guidelines and general matters に以下の勧告が記載された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ パロキセチンによる精子特性及び男性の生殖能力への影響については、医学文献、臨床試験及び医薬品市販承認取得者の所有するデータを用いて検討が行われている。その結果として、2010 年 3 月パロキセチンの製品情報概要に当時入手可能であった情報を反映する改訂が行われた。また、PhVWP はこれらの問題が class effect であるか判断するために引き続き検討を行うとしていた。</li> <li>・ シタロプラム、エスシタロプラム、fluoxetine、フルボキサミン、セルトラリンについても、臨床試験、非臨床（動物）試験、観察研究及び自発報告の使用可能なすべての情報を用いて精子特性への影響（受精するため精子能力等）及び男性の生殖能力について検討を行った。</li> <li>・ その結果、セルトラリンを除きすべての SSRI において、動物における精子特性及び雄の生殖能力への障害が示された。</li> <li>・ PhVWP は動物データの違いはあるものの、全体として動物試験の結果は、SSRI が精子特性に影響を与える可能性があることを示したものと考える。動物モデルは、ほとんどの SSRI は、ヒトで臨床上使用される血中濃度を超えた場合に、雄の生殖能力への影響と関連していた。また、精子の質に対する SSRI の影響が報告されたケースレポートも数例報告されている。これらケースにおいて、影響は可逆的であった。ヒトにおける男性の生殖能力への影響についての研究は行われていないが、これまでに得られている臨床データによると、SSRI に関連する男性の生殖能力への影響は認められなかった。</li> <li>・ PhVWP はこれらレビューに基づき、SSRI の精子特性及び男性の生殖能力への影響についての情報をシタロプラム、エスシタロプラム、fluoxetine、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリンを含む EU で承認を有するすべての SSRI の製品情報に記載することを推奨する。Summary of Product Characteristics にはそれぞれの活性物質について得られたデータ及びヒトの精子に対する影響は可逆的であり、ヒトの男性の生殖能力に対して影響は認められていない旨を記載すべきである。また、Package Leaflet も改訂すべきである。</li> <li>・ 患者は、これら結論によって SSRI の服用を中止すべきではなく、医師に相談すべきである。</li> </ul> <p>&lt;国内における対応&gt; 国内添付文書のその他の注意の項に関連事項を記載しており、国内における対応は不要と考えた。</p>
8	スイス	平成 24 年 5 月	<p>WHO Pharmaceuticals Newsletter において以下の注意喚起がなされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ WHO 副作用 Data Base において、ドネペジルと SSRI、選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（以下、「SNRI」）、トリアゾピリジン系抗うつ薬（以下、「SARI」）併用例でのセロトニン症候群の報告が収集されている。</li> <li>・ 動物実験において、ドネペジルと SSRI、SNRI、SARI 併用によりドネペジルの代謝が阻害されることで、ドネペジルの血中濃度が上昇し、セロトニンの濃度に影響していると考えられている。</li> <li>・ 報告された症例において、他の要因として高齢であり代謝が減弱していること、他剤も多数併用しており、SSRI、SNRI、SARI 以外の他剤の影響、原疾患であるアルツハイマー型認知症の影響等も考えられる。</li> <li>・ SSRI、SNRI、SARI 単剤使用でのセロトニン症候群を発現している症例も報告されている。</li> <li>・ しかしながら、SSRI、SNRI、SARI にドネペジルを追加した後にセロトニン症候群が発現した症例、ドネペジルに SSRI、SNRI、SARI を追加した後にセロトニン症候群が発現した症例について報告されている。</li> <li>・ ドネペジルと SSRI、SNRI、SARI との相互作用によるセロトニン症候群を示唆するのに十分な症例が報告されている。</li> <li>・ これらの薬剤による相互作用の可能性について、医療従事者への注意喚起が必要と考えられる。</li> </ul> <p>&lt;国内における対応&gt; 国内添付文書の「使用上の注意」の重大な副作用の項にセロトニン症候群について記載し注意喚起を行っており、国内における対応は不要と考えた。</p>
9	ニュージーランド	平成 24 年 12 月	<p>Medsafe 及び Medicines Adverse Reactions Committee (以下、「MARC」) は、三環系抗うつ薬、SSRI、マプロチリン、ミアンセリン、Moclobemide、ミルタザピン、Venlafaxine の使用と QT 延長の間に関連性があると結論付けた。抗うつ薬治療のリスク・ベネフィットのバランスの評価の際に、処方者は QT 延長のリスクを考慮するべきであり、他に QT 延長に関連する薬剤（例えば、抗精神病薬）を投与している患者、年齢や性別に加えてリスクファクターのある患者では特別な注意が必要であるとの情報提供を行った。</p> <p>&lt;国内における対応&gt; 国内添付文書には、QT 延長、トルサード・ド・ポアントについての記載はないが、同様の情報の収集に努め、海外状況も踏まえて対応していくこととした。</p>

No	措置が行われた国	機構への報告年月	措置報告の概要及び対応
10	ニュージーランド	平成 25 年 6 月	MARC は平成 24 年 3 月に SSRI 及び/又はトリプタンと可逆性脳血管攣縮症候群（以下、「RCVS」）及びサンダークラップ頭痛を Medsafe のモニタリングスキームに位置付けることを推奨した。その後、6 カ月間のモニタリングにおいて重度頭痛又はサンダークラップ頭痛が 3 件報告されたことから、MARC はすべての SSRI 及びトリプタンのデータシートの「副作用」の項にサンダークラップ頭痛及び/又は RCVS を追記するように勧告した。 <国内における対応> 本剤及び本剤の徐放性製剤の添付文書の「使用上の注意」に頭痛を記載し注意喚起を行っているため、国内における対応は不要と考えた。
11	米国	平成 25 年 8 月	ワシントン、オレゴン、カリフォルニア及びアリゾナの 4 つの州に出荷された製品について誤ったラベルが貼られたことから、パロキセチン等複数の製品が回収された。 <国内における対応> 米国 4 州のみにおける回収情報であり、国内における製品回収等の対応は不要と考えた。

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。

## 6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告 30 報（No.1～30）の概要を表 3 に示す。

表 3 研究報告一覧

No	研究報告の概要
1	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, 2010, Wurst K. E., et al., <i>Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol</i> , 88(3): 159-170, 2010）
2	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期間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）
3	成人においては抗うつ薬の使用に伴って自殺行為のリスク上昇は認められないが、青少年（10～18 歳）において抗うつ薬の使用に伴って自殺行為のリスクが上昇する。（社内資料, 2010）
4	妊娠中の抗うつ薬の使用は自然流産のリスクを増大させる。（Nakhai-Pour HR., et al., <i>CMAJ</i> , 2010）
5	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., et al., <i>Ophthalmology</i> , 117(6):1251-1255, 2010）
6	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., et al., <i>Depress Anxiety</i> , 27(1):35-38, 2010）
7	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上昇した。（Friedman GD., et al., <i>Cancer Causes Control</i> , 20:1821-1835, 2009）
8	妊娠中に SSRI を処方されていた妊婦では早産、児の低出生体重、心血管系異常のリスクが高い。（Colvin L., et al., <i>Birth Defects Research (Part A)</i> , 91:142-152, 2011）
9	SSRI を使用した長期乳癌生存者において、原因を問わない死亡リスクが上昇した。（Wernli KJ., et al., <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> , 20:131-137, 2011）
10	SSRI を使用していた妊婦の児では自閉症スペクトラム障害のリスクが上昇する。（Croen LA., et al., <i>Arch Gen Psychiatry</i> , 2011）
11	抗うつ薬を使用すると脳卒中のリスクが上昇する。（Wu C., et al., <i>Am J Psychiatry</i> , 168(5):511-521, 2011）
12	抗不安薬、SSRI の使用により交通事故のリスクが上昇する。（Silvia Ravera, <i>Br J Clin Pharmacol</i> , 72(3):505-513, 2011）
13	パロキセチンを使用した大うつ病性障害（以下、「MDD」）患者において、自殺率が高い。（Carpenter D. J., et al., <i>J Clin Psychiatry</i> , 72(11):1503-1514, 2011）
14	妊娠後期の SSRI の使用により、PPHN の発現リスクが上昇する。（Helle Kieler, <i>BMJ</i> , 344(7842), 2012）
15	MDD の妊婦に SSRI を投与したときの出産乳児は、対照群の児や母親が MDD の児と比べて動作の質が低く、中枢神経系のストレスの徴候が多かった。（Salisbury AL., et al., <i>Depress Anxiety</i> , 28:1008-1019, 2011）
16	妊娠中の SSRI の使用により、重大な先天性心血管異常の発現リスクが上昇する。（Malm H., et al., <i>Obstet Gynecol</i> , 118:111-20, 2011）
17	妊娠中に SSRI で治療を受けた女性は早産のリスクが高い。（Roca A., et al., <i>J Affect Disord</i> , 135:208-215, 2011）
18	出生前に SSRI に曝露された胎児では、SSRI に関連した胎児低酸素症及び子宮内での持続的な胎児脳血流量の変化や脳

No	研究報告の概要
	機能への影響の可能性が示唆された。(Rurak D., et al., <i>Pediatr Res</i> , 70(1):96-101, 2011)
19	妊娠中の抗うつ薬への曝露と出生直後の新生児の転帰との間に強い関連性が認められた。(Grigoriadis S., et al., <i>60th Annual Meeting of the Canadian Psychiatric Association</i> )
20	妊娠中の SSRI の使用により、胎児の頭部成長遅延及び早産のリスクが上昇した。(Hanan El Marroun, <i>Arch Gen Psychiatry. Published online</i> , 2012)
21	妊娠中の抗うつ薬使用により、妊娠高血圧症候群のリスクが増加した。(De Vera MA, <i>Br J Clin Pharmacol</i> , 74(2):362-369, 2012)
22	抗うつ薬の使用により、糖尿病の発症リスクが増加した。(S.Khoza, <i>Eur J Clin Pharmacol</i> , 68(9):1295-1302, 2012)
23	抗うつ薬の使用は月経障害の発生率と関連している。(Uguz F., et al., <i>General hospital psychiatry</i> , 34(5):529-533, 2012)
24	SSRI の投与は中枢神経系の出血のリスクの増加と関連性がある。(Hackam DG, Mrkobrada M, <i>Neurology</i> , 79:1862-1865, 2012)
25	女性が妊娠初期に抗うつ薬又は抗不安薬を投与すると児の自然流産、周産期死亡及び妊娠中絶の決断のリスクが高まる。(Ban L., et al., <i>PLoS One</i> , 7:43462, 2012)
26	SSRI の出生前曝露は、1 歳までの入院及び死亡のリスクを高める。(Colvin L., et al., <i>CNS Drugs</i> , 26(7):1-14, 2012)
27	妊娠中に抗うつ薬を使用していない妊婦と比較し、抗うつ薬を使用した妊婦では、自然流産のリスクが増加した。(Chan RL., et al., <i>American Journal of Epidemiology</i> , 173(S11):140, 2011)
28	妊娠中の母親の SSRI の使用と自閉症スペクトラム障害の発現に関連性が示された。(Gidaya NB., et al., <i>American Journal of Epidemiology</i> , 175(S11):127, 2012)
29	SSRI と出生異常の関連性が示唆された。(Reefhuis J., et al., <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> , 21(S3):376, 2012)
30	SSRI 及び非選択的モノアミン再取り込み阻害薬 (三環系抗うつ薬) の子宮内曝露は、自閉症スペクトラム障害のリスク増加と関連性がある。(Rai D. <i>BMJ</i> , 346(7907):12, 2013)

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 14 報 (No.1、8、10、14～16、18～20、25、26、28～30)、流産又は早産のリスク増加に関する 7 報 (No.4、6、8、17、20、25 及び 27) の報告を行った。「社会不安障害」に対する承認取得時より、本剤の国内添付文書の重要な基本的注意の項には妊婦への使用による出生児の先天異常の発現について、妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項には、妊娠中の本剤の投与に関する注意及び妊婦への使用による出生児の先天異常の発現に関し記載し注意喚起を行っている。また、妊娠中の本剤を含む SSRI の使用により流産のリスクが増大するとの報告 (No.4) については、本剤の使用により流産リスクが増加した旨を医療関係者へ知らせるため、本報告の要約を作成し、平成 22 年 7 月 26 日より医療関係者へ情報提供を行った。

自殺関連事象の発現リスクに関して、2 報 (No.3 及び 13) の報告を行った。社会不安障害に対する承認取得時より、国内添付文書の警告、効能・効果に関連する使用上の注意、重要な基本的注意及びその他の注意に自殺に関連する注意、特に若年者において自殺関連事象のリスクが高くなる旨を記載し注意喚起を行っている。

本剤とタモキシフェンを併用した乳癌女性において、乳癌による死亡リスクが増加したことを示した報告 (No.3) については、社会不安障害に対する承認取得時より国内添付文書の相互作用の項において本剤との併用によりタモキシフェンの作用が減弱される恐れがある旨を記載し注意喚起を行っていたが、本報告内容を踏まえ、2010 年 8 月に使用上の注意を改訂し本剤との併用により乳癌による死亡リスクが増加したとの報告がある旨を追記した。

その他、白内障発現リスクの上昇に関する報告 (No.5) については、SSRI と白内障との関連が示唆された報告であるが、パロキセチンのみで調整後のリスク比では有意差が認められず、白内障に影響することが知られている喫煙の影響を補正できていない報告であった。精巣癌発現リス

クの上昇に関する報告 (No.7) については、癌のリスク因子に関する情報が不足しており、これら因子での調整がなされておらず、交絡因子の関与を排除できないと考えられる報告であった。乳癌患者における死亡リスクの上昇に関する報告 (No.9) については、うつ病が死亡リスクの原因となった可能性を排除できず、抗うつ薬使用者と非使用者の健康状態が同じであったかも不明な報告であった。脳卒中リスクの上昇に関する報告 (No.11) については、急性疾患のような交絡因子での調整がなされておらず、選択された試験デザインが抗うつ薬のような長期使用する薬剤に適さない報告であった。交通事故リスクの上昇に関する報告 (No.12) については、うつ病が運転能力に影響することが知られているにもかかわらず、原疾患である精神疾患の病状や合併症の情報がなく薬剤以上に影響した可能性を評価できていない、運転経験や運転技術等の交絡因子での調整もなされていない報告であった。妊娠高血圧症候群のリスク上昇に関する報告 (No.21) については、事象発現時の薬剤曝露の有無が不明瞭であり、投与量、投与期間についての検討がなされておらず、妊娠高血圧症候群に関連が知られている未経産を交絡因子として考慮されていない報告であった。糖尿病発症リスクの上昇に関する報告 (No.22) については、処方データのみを使用した解析で基礎疾患や BMI 等のリスク因子での調整がなされていない報告であった。月経障害の発現に関する報告 (No.23) については、発生率の評価方法が明らかではなく、BMI 等の交絡因子や抗うつ薬開始前の月経障害の既往歴の有無での調整がなされていない報告であった。中枢神経系出血リスクの増加に関する報告 (No.24) については、脳出血のサブタイプに関する情報がなく、高血圧等の変数の定義が文献によって異なっており、リスク評価を行うには十分ではないと考えられた。

以上のことから、これらの報告と本剤との関連性を明確にすることは困難と考えられ、現時点において、使用上の注意の改訂等の適正使用確保措置を講じる必要はないと考える。

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1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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。