

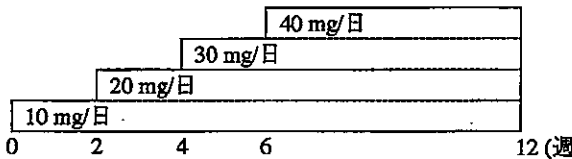
3 パニック障害患者を対象とした臨床試験

3-1 前期第Ⅱ相試験

ト-8

パニック障害患者に対する本剤の有効性、安全性、有用性及び至適用量域を検討した。試験方法の概略を表ト-175に示す。

表ト-175 前期第Ⅱ相試験の方法

項 目	内 容
目 的	塩酸パロキセチンのパニック障害に対する有効性、安全性、有用性及び至適用量域の検討
試験の種類	オープン試験
対 象	下記の基準を満たし、本試験への参加に同意が得られた患者を対象とした。 (1) 病型：DSM-Ⅲ-R に基づきパニック障害と診断された患者 (2) 病態：原則として未治療の患者で、DSM-Ⅲ-R に規定されるパニック発作を 4 週間に 4 回以上経験した患者、あるいは 1 回以上のパニック発作の後、予期不安が 1 ヶ月以上持続した患者 (3) 年齢：18～65 歳 (4) 性別：不問 (5) 入院・外来：不問
除外対象	(1) 精神分裂病、けいれん性疾患（てんかん等）のある患者又はその既往歴を有する患者 (2) DSM-Ⅲ-R に規定される大うつ病の患者 (3) アルコール依存、薬物依存のある患者 (4) 自殺傾向の強い患者 (5) 甲状腺機能低下症等の重篤なホルモン異常のある患者 (6) 排尿困難（前立腺肥大症等）、緑内障又は眼圧亢進のある患者 (7) 薬物過敏症の患者 (8) 重篤な心・肝・腎機能障害のある患者又は造血器障害のある患者 (9) 抗不整脈薬、抗凝血薬の投与を受けている患者 (10) 本剤投与前 4 週間以内に、他の本剤の投与を受けた患者 (11) 妊婦、妊娠の可能性のある患者又は授乳中の患者 (12) その他、治験担当医師が不適当と判断した患者
症 例 数	44 例
目標症例数	50 例（解析対象例として）
症 例 数 の 設 定 根 拠	本邦で初めてのパニック障害患者を対象とした試験であることから、次相における用量設定試験のための瀬踏み試験として、有効性、安全性及び至適用量を探索し得るものとして設定した。
使用薬剤	塩酸パロキセチン 10 mg 錠, 20 mg 錠
用法・用量	1 日 1 回夕食後投与とした。原則として初期用量は本剤 10 mg/日より投与を開始することとし、十分な効果が得られず忍容性のある場合は、2 週間隔で 10 mg ずつ十分な効果が得られるまで増量した。ただし、最高用量は 40 mg/日とし、十分な効果が得られた際には、その用量を継続し合計 12 週間投与とした（任意漸増法）。 

(続く)

表ト-175 前期第Ⅱ相試験の方法 (続き)

項 目	内 容																																																																																																																							
用法・用量 の設定根拠	海外における本疾患に対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験及び用量設定試験の投与方法を参考にして、初期用量を 10 mg とし、患者の症状により 2 週間隔で 10 mg ずつ増量する漸増方法を設定した。また、本邦での第Ⅰ相試験から最高用量は 40 mg までとした。																																																																																																																							
投与期間	12 週間																																																																																																																							
併用薬剤	(1) 併用禁止薬剤 1) 薬効評価に影響を及ぼすと考えられる精神神経用剤（向精神薬等）、MAO 阻害薬又は抗コリン作用を有する薬剤 ただし、治験期間中にパニック発作等により治験担当医師が緊急の投薬の必要性を認めた場合はロラゼパムに限り頓用可能とした。 2) 他の治験薬剤 (2) 併用可能薬剤 患者の症状に応じてやむを得ず使用する場合は、治験担当医師の判断により、下記の薬剤は併用可能とした。 1) ビタミン剤 2) 胃腸薬（抗コリン作用を有する鎮痙薬、抗潰瘍剤を除く） 3) 感冒薬（抗コリン作用を有する薬剤は除く） 4) 睡眠薬：必要と判断された場合、下記の薬剤に限り使用可能とした。 また、精神神経用剤以外で、本剤投与開始前より使用している薬剤は併用しても良いこととしたが、原則として用法・用量は一定とし、新たな薬剤の投与は行わないこととした。																																																																																																																							
併用療法	精神療法及び行動療法等、本治験開始前より行っている場合は、継続しても差し支えないが、新たな実施は避けることとした。																																																																																																																							
検査・観察 項 目	患者背景、服薬状況、パニック発作回数及び発作の持続時間、パニック発作時の症状の程度、パニック発作の重症度、症状限定発作回数及び持続時間、予期不安の程度、空間恐怖的回避の程度、週別改善度、副作用、偶発症、血圧・脈拍数、体重、心電図、臨床検査																																																																																																																							
検査・観察 時 期	<table><tr><th rowspan="2">観察項目</th><th rowspan="2">実施時期 投与前</th><th colspan="7">治 療 期</th></tr><tr><th>第 2 週</th><th>第 4 週</th><th>第 6 週</th><th>第 8 週</th><th>第 10 週</th><th>第 12 週又は中止時</th></tr><tr><td>患者背景</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>服薬状況</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>パニック発作回数及び 発作の持続時間</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>パニック発作時の症状の程度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>パニック発作の重症度</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr><tr><td>症状限定発作回数及び 持続時間</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>予期不安の程度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>空間恐怖的回避の程度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>週別改善度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●*</td></tr><tr><td>血圧・脈拍数</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>体重・心電図</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr><tr><td>副作用・偶発症</td><td></td><td colspan="5">←</td><td>→</td></tr></table> *：異常変動が認められた場合、追跡調査する。	観察項目	実施時期 投与前	治 療 期							第 2 週	第 4 週	第 6 週	第 8 週	第 10 週	第 12 週又は中止時	患者背景	●							服薬状況	●	●	●	●	●	●	●	パニック発作回数及び 発作の持続時間	●	●	●	●	●	●	●	パニック発作時の症状の程度	●	●	●	●	●	●	●	パニック発作の重症度	●						●	症状限定発作回数及び 持続時間	●	●	●	●	●	●	●	予期不安の程度	●	●	●	●	●	●	●	空間恐怖的回避の程度	●	●	●	●	●	●	●	週別改善度		●	●	●	●	●	●	臨床検査	●						●*	血圧・脈拍数	●	●	●	●	●	●	●	体重・心電図	●						●	副作用・偶発症		←					→
観察項目	実施時期 投与前			治 療 期																																																																																																																				
		第 2 週	第 4 週	第 6 週	第 8 週	第 10 週	第 12 週又は中止時																																																																																																																	
患者背景	●																																																																																																																							
服薬状況	●	●	●	●	●	●	●																																																																																																																	
パニック発作回数及び 発作の持続時間	●	●	●	●	●	●	●																																																																																																																	
パニック発作時の症状の程度	●	●	●	●	●	●	●																																																																																																																	
パニック発作の重症度	●						●																																																																																																																	
症状限定発作回数及び 持続時間	●	●	●	●	●	●	●																																																																																																																	
予期不安の程度	●	●	●	●	●	●	●																																																																																																																	
空間恐怖的回避の程度	●	●	●	●	●	●	●																																																																																																																	
週別改善度		●	●	●	●	●	●																																																																																																																	
臨床検査	●						●*																																																																																																																	
血圧・脈拍数	●	●	●	●	●	●	●																																																																																																																	
体重・心電図	●						●																																																																																																																	
副作用・偶発症		←					→																																																																																																																	

(続く)

表ト-175 前期第II相試験の方法（続き）

項 目	内 容
評価方法及び 評価基準	(1) パニック発作の重症度 本剤投与前及び投与終了時（又は投与中止時）にパニック発作の重症度をDSM-III-Rに基づき5段階（完全寛解、部分寛解、軽症、中等症、重症）で評価した。 (2) 予期不安の程度 予期不安の程度を本剤投与前、本剤投与2週ごと及び投与終了時（又は投与中止時）に5段階（なし、軽度、中等度、高度、極めて高度）で評価した。 (3) 空間恐怖的回避（広場恐怖）の程度 本剤投与前、本剤投与2週ごと及び投与終了時（又は投与中止時）に空間恐怖的回避（広場恐怖）の程度を5段階（なし、軽度、中等度、高度、極めて高度）で評価した。 (4) 週別改善度 本剤投与2週ごと及び投与終了時（又は投与中止時）にパニック発作回数、パニック発作時の症状の程度、予期不安の程度及び空間恐怖的回避（広場恐怖）の程度を本剤投与前と比較し、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）で評価した。 (5) 最終全般改善度 治験期間中の改善度及びパニック発作の重症度の推移等を本剤投与前と総合的に比較して、投与終了時（又は投与中止時）に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）で評価した。 (6) 概括安全度 副作用及び臨床検査値の変動等を考慮し、投与終了時（又は投与中止時）に4段階（安全である、ほぼ安全である、安全性にやや問題あり、安全性に問題あり）で評価した。 (7) 有用度 最終全般改善度及び概括安全度を勘案し、投与終了時（又は投与中止時）に7段階（極めて有用、かなり有用、多少は有用、特に有用とは思われない、やや好ましくない、かなり好ましくない、非常に好ましくない）で評価した。
解析方法	〔実施計画書の解析〕 1 日平均投与量、最終1日平均投与量等を考慮し投与量と有効性、安全性について探索的に解析 〔症例検討会 後に探索的解析〕 1. 解析対象 (1) 有効性： 投与期間が7日以内に脱落した症例及び服薬が不規則な症例を除いた症例 (2) 安全性及び有用性： 投与期間が7日以内に脱落し、かつ副作用が発現しなかった症例を除いた症例 2. 解析項目 (1) 主要評価項目 ・ 総合評価（最終全般改善度、概括安全度、有用度） ・ 改善率（中等度改善以上）、安全率（安全である）、有用率（かなり有用以上） (2) 副次的評価項目 ・ 本剤投与前からのパニック発作回数の推移 ・ 発作回数が0回になった症例の割合等 ・ 最終評価時投与量による総合評価のサブグループ解析 〔解析実施機関〕 スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社

表ト-175 前期第Ⅱ相試験の方法（続き）

項 目	内 容						
解析対象	項目	主要解析対象			副次的解析対象		
		有効性	安全性	有用性	有効性	安全性	有用性
	解析対象	採用例	採用例	採用例	—	—	—
	資料表記	特になし	特になし	特になし			
治験総括医師							
代表施設名 及び施設数	合計 22 施設						
治験期間							

3-1-1 症例の内訳

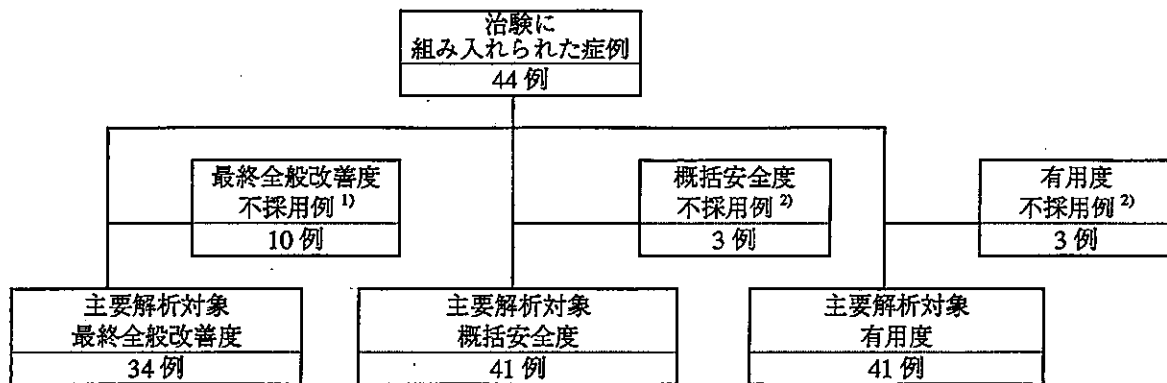
(1) 解析対象

本試験では主要解析対象群として、症例検討会で薬効評価上問題ないとされた集団を「採用例」とし、副次的解析対象群は規定しなかった。

なお、プロトコルではあらかじめ解析対象を規定していなかったが症例検討会にて決定した（図ト-24）。

本試験では 44 例が組み入れられた。主要解析対象群として最終全般改善度は早期脱落中止例（投与期間が 7 日以下）の 9 例及び治療不遵守（服薬が不規則）1 例の計 10 例を除外し 34 例とした。概括安全度及び有用度解析対象は早期脱落中止例（投与期間が 7 日以下）で副作用の発現しなかった 3 例を除外し 41 例とした。

症例検討会での治験計画書逸脱症例の解析の取扱い及び採否理由を表ト-176に示す。



《除外理由》

- 1) 早期（7 日以内）脱落・中止（9 例）、治療不遵守の服薬不規則（1 例）
- 2) 早期（7 日以内）脱落・中止で副作用なし（3 例）

図ト-24 症例の取り扱い

表ト-176 治験計画書逸脱症例の取扱い

逸脱内容			逸脱 例数	解析対象		
				有効性	安全性	有用性
不適格症例	選択基準	年齢が66歳以上	1	○	○	○
治療違反 症例	併用禁止薬	抗不安薬 ¹⁾ スルピリド ²⁾	3	○	○	○
《採否理由》						
年齢が66歳以上（68歳）		組み入れ時に臨床検査等に基づいて、組み入れに対する妥当性を総合的に判断されていたため、採用とした。				
併用禁止薬を併用した症例		抗不安薬は投与開始時前には効果は認められず、またパニック障害に対して適応を有する薬剤及び相互作用が予想される薬剤ではないことから薬効評価に影響はないと判断され、採用した。 スルピリドは50mg投与であり薬効評価に影響はないと判断され採用した。				

1)デパス2件、2)トゲマール1件、○：採用

(2) 服薬状況

投与期間を通じての服薬状況の比率を表ト-177に示す。

表ト-177 投与期間全体の服薬状況（最終全般改善度解析対象例）

「きちんと服薬」の症例 ¹⁾	「半分以上服薬」のある症例 ²⁾	「半分未満服薬」及び のある症例 ³⁾
64.7% (22/34 例)	29.4% (10/34 例)	5.9% (2/34 例)

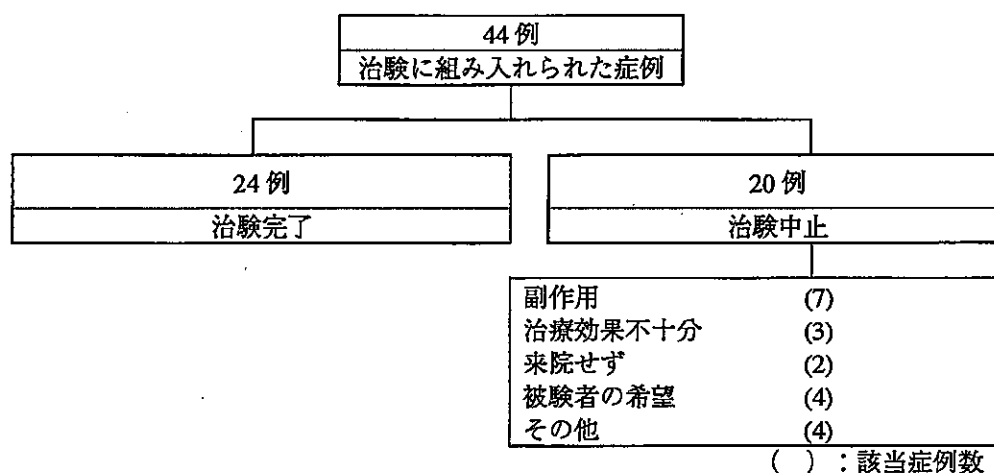
1)完全服薬の症例、2)観察日に1時期でも「半分以上服薬」の期間があった症例

3)観察日に1時期でも「半分未満服薬」及び「ほとんど服薬せず」の期間があった症例

3-1-2 脱落・中止

治験を完了した症例は24例であった。脱落・中止した症例は20例であり、脱落・中止理由は「副作用」7例、「治療効果不十分」3例等であった。

本治験における脱落・中止例の内訳を図ト-25に、投与日数ごとの脱落・中止例数を表ト-178に示す。



図ト-25 脱落・中止例の内訳

表ト-178 投与日数ごとの脱落・中止例数

項 目		投与期間	7 日 以下	8 日以上 14 日以下	15 日 以上	合計
脱落・中止例数			9	7	4	20
脱落中止理由	副作用		5	2	0	7
	治療効果不十分		0	2	1	3
	来院せず		1	1	0	2
	被験者の希望		2	1	1	4
	その他		1	1	2	4

3-1-3 患者背景

最終全般改善度採用例 34 例の患者背景を表ト-179に示す。

表ト-179 患者背景（最終全般改善度採用例：34 例）

項 目		症例数 (%)
性 別	男	16 (47.1)
	女	18 (52.9)
年 齢 (歳)	20～29	11 (32.4)
	30～39	9 (26.5)
	40～49	7 (20.6)
	50～59	5 (14.7)
	60～	2 (5.9)
	平均値±標準偏差	38.1±12.5
	最小値-最大値	20-68
発病年齢 (歳)	19～29	11 (32.4)
	30～39	13 (38.2)
	40～49	4 (11.8)
	50～59	5 (14.7)
	60～	1 (2.9)
	平均値±標準偏差	37.1±12.4
	最小値-最大値	19-67
罹 病 期 間	1 ヶ月以下	2 (5.9)
	6 ヶ月以下	12 (35.3)
	1 年 以 下	7 (20.6)
	1 年 超	13 (38.2)
	平均値±標準偏差	13.0±26.8
	最小値-最大値	0-139
発病回数	初 回	25(73.5)
	2 回以上	9 (26.5)
空 間 恐 怖	な し	9 (26.5)
	あ り	25 (73.5)
治 療 歴	な し	7 (20.6)
	あ り	27 (79.4)
既 往 歴	な し	27 (79.4)
	あ り	7 (20.6)
合 併 症	な し	21 (61.8)
	あ り	13 (38.2)

(続く)

表ト-179 患者背景（最終全般改善度採用例：34 例）（続き）

項 目	症例数 (%)
既 治 療 薬 剤	な し 9 (26.5)
	あ り 25 (73.5)
併 用 薬 剤	な し 5 (14.7)
	あ り 29 (85.3)
併 用 療 法	な し 24 (70.6)
	あ り 10 (29.4)
入 院 ・ 外 来	入 院 3 (8.8)
	外 来 31 (91.2)

3-1-4 投与量

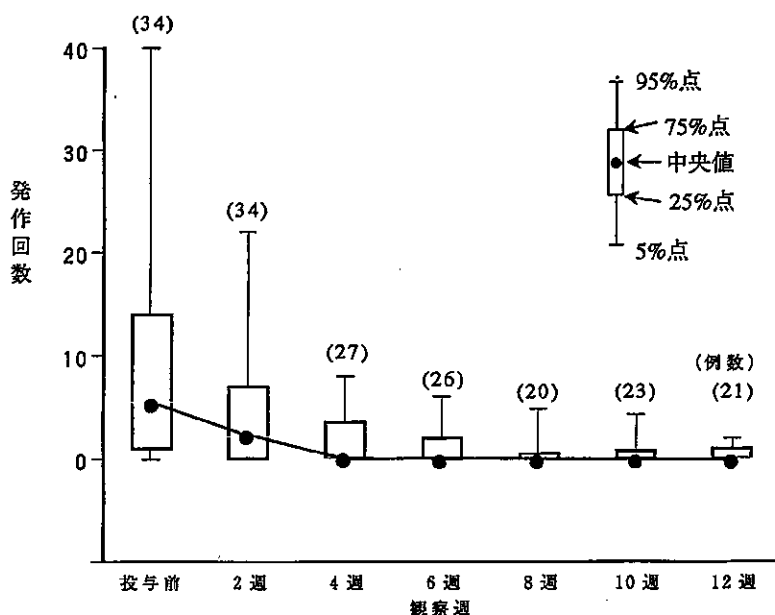
最終全般改善度採用例における最終投与量は 10 mg 投与例が 52.9% (18/34 例)，20 mg 投与例 32.4% (11/34 例)，30 mg 投与例 8.8% (3/34 例)，40 mg 投与例 5.9% (2/34 例) であった。

3-1-5 有効性

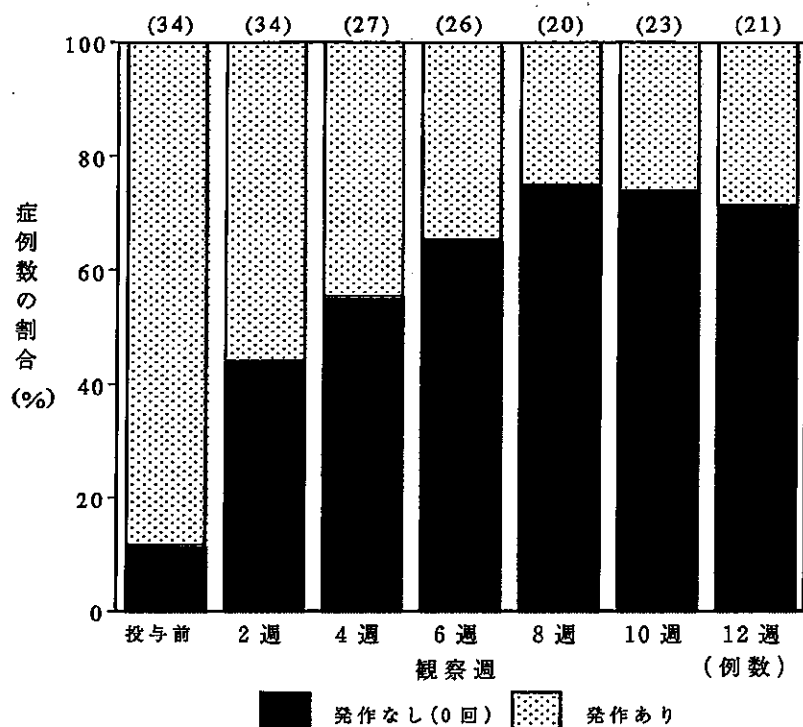
(1) パニック発作回数

パニック発作回数の推移を図ト-26に示す。発作回数は2週間ごとの観察日の間に生じた回数を記録した。観察日にずれのある場合には実際の日数から14日あたりの回数に換算し評価した。中央値の推移は、本剤投与前5.5回、投与2週後2.2回、投与4週後以降は0回であった。

また、パニック発作回数が0回になった症例数の割合の推移を図ト-27に示す。経時的にその割合は増加し、投与8週後に65.0% (13/20 例)を示したが、それ以降はほぼ一定となった。



図ト-26 パニック発作回数の推移

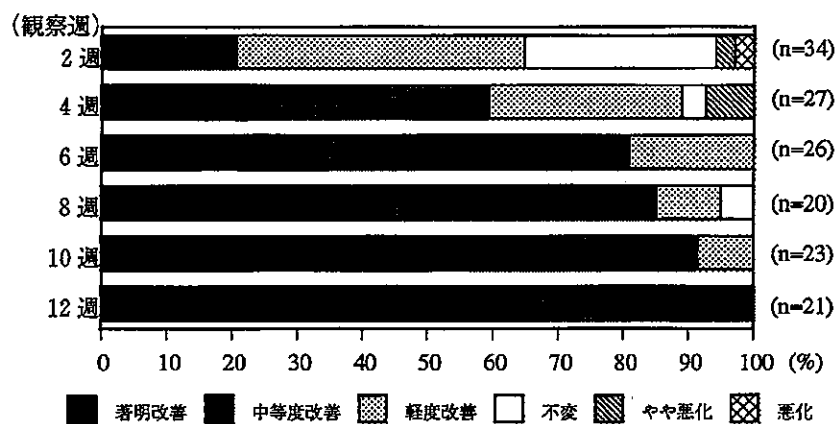


図トー27 パニック発作0回症例数の割合の推移

(2) 週別改善度

週別改善度の推移を図トー28及び表トー180に示す。投与2、4及び6週後の改善率（中等度改善以上）は、それぞれ20.6%（7/34例）、59.3%（16/27例）及び80.8%（21/26例）であった。

12週の投与を完了した症例では全例が中等度改善以上と判定された。



図トー28 週別改善度の推移

表ト-180 週別改善度の推移

観察週	例数	症例数 (%)						改善率 (中等度改善以上) 例数 (%) [95%信頼区間]
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	やや悪化	悪化	
2週	34	4 (11.8)	3 (8.8)	15 (44.1)	10 (29.4)	1 (2.9)	1 (2.9)	7/34 (20.6) [8.7~37.9]
4週	27	6 (22.2)	10 (37.0)	8 (29.6)	1 (3.7)	2 (7.4)	0	16/27 (59.3) [38.8~77.6]
6週	26	9 (34.6)	12 (46.2)	5 (19.2)	0	0	0	21/26 (80.8) [60.6~93.4]
8週	20	9 (45.0)	8 (40.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	17/20 (85.0) [62.1~96.8]
10週	23	13 (56.5)	8 (34.8)	2 (8.7)	0	0	0	21/23 (91.3) [72.0~98.9]
12週	21	14 (66.7)	7 (33.3)	0	0	0	0	21/21 (100) [83.9~]

(3) パニック発作の重症度

本剤投与前及び投与終了時におけるパニック発作の重症度を5段階（1. 軽症：この1ヶ月の間、すべての発作が症状限定性発作であったか（すなわち3つ以下の症状）、またはパニック発作が1回だけあった。2. 中等症：この1ヶ月の間、発作は軽症と重症の中間であった。3. 重症：この1ヶ月の間、少なくとも8回のパニック発作があった。4. 部分寛解：病気の状態は完全寛解と軽症の中間にある。5. 完全寛解：過去6ヶ月間、パニック発作または症状限定発作がなかった。）で評価しその分布を表ト-181に示す。

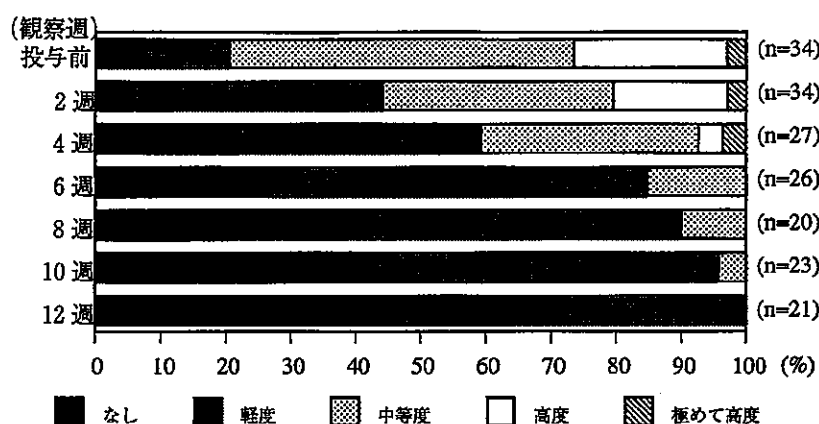
表ト-181 パニック発作の重症度分布

時期	例数*	症例数 (%)			
		部分寛解	軽症	中等症	重症
投与前	32		6 (18.8)	10 (31.3)	16 (50.0)
投与後	32	6 (18.8)	15 (46.9)	9 (28.1)	2 (6.3)

*：全般改善度採用例34例のうち2例は、投与後の重症度評価が欠損となった。

(4) 予期不安の程度

予期不安の程度の推移を図ト-29及び表ト-182に示す。本剤投与前に「中等度」以上と評価された症例は79.4% (27/34例)（「極めて高度」2.9%、「高度」23.5%、「中等度」52.9%）であったが、投与8週後には10.0% (2/20例)（「中等度」10.0%）となり、12週後には認められなかった。投与12週後の評価は「軽度」52.4% (11/21例)「なし」47.6% (10/21例)であった。



図トー29 予期不安の程度の推移

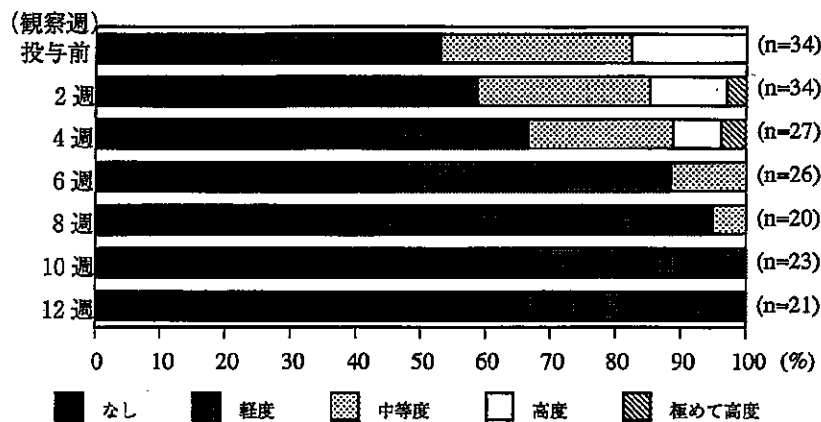
表トー182 予期不安の程度の推移

観察週	例数	症例数 (%)				
		なし	軽度	中等度	高度	極めて高度
投与前	34	1 (2.9)	6 (17.6)	18 (52.9)	8 (23.5)	1 (2.9)
2週	34	2 (5.9)	13 (38.2)	12 (35.3)	6 (17.6)	1 (2.9)
4週	27	6 (22.2)	10 (37.0)	9 (33.3)	1 (3.7)	1 (3.7)
6週	26	7 (26.9)	15 (57.7)	4 (15.4)	0	0
8週	20	4 (20.0)	14 (70.0)	2 (10.0)	0	0
10週	23	10 (43.5)	12 (52.2)	1 (4.3)	0	0
12週	21	10 (47.6)	11 (52.4)	0	0	0

(5) 空間恐怖的回避（広場恐怖）の程度

空間恐怖的回避（広場恐怖）の程度を5段階（0. なし 空間恐怖的な回避行動や障害はない。1. 軽度 多少回避はあるが比較的正常な生活様式であり、仕事や買い物など必要なときには連れなしでも出かけることが可能な程度。2. 中等度 回避の結果、生活様式が縮小しており、例えば患者は独りで家にいることはできるが連れなしに数キロ以上離れたところへ行かれない程度。3. 高度 回避の結果、ほとんどまたは完全に家にしばられているか、または連れなしでは家を離れることはできない程度。4. 極めて高度 回避の結果、日常生活機能が不能となり完全に家にしばられており連れがいても家を離れることはできない程度。）で評価しその推移を図トー30及び表トー183に示す。

本剤投与前に「中等度」以上と評価された症例は 47.0%（16/34 例）（「高度」17.6%、「中等度」29.4%）であったが、投与8週後には5%（1/20 例）となり、投与10週後以降ではすべての症例が「軽度」もしくは「なし」と評価された。



図トー30 空間恐怖的回避の推移

表トー183 空間恐怖的回避の推移

観察週	例数	症例数 (%)				
		なし	軽度	中等度	高度	極めて高度
投与前	34	9 (26.5)	9 (26.5)	10 (29.4)	6 (17.6)	0
2週	34	10 (29.4)	10 (29.4)	9 (26.5)	4 (11.8)	1 (2.9)
4週	27	11 (40.7)	7 (25.9)	6 (22.2)	2 (7.4)	1 (3.7)
6週	26	12 (46.2)	11 (42.3)	3 (11.5)	0	0
8週	20	9 (45.0)	10 (50.0)	1 (5.0)	0	0
10週	23	15 (65.2)	8 (34.8)	0	0	0
12週	21	14 (66.7)	7 (33.3)	0	0	0

(6) 最終全般改善度

最終全般改善度を表トー184に示す。改善率（中等度改善以上）は73.5%（25/34例）であった。最終投与量別の改善率は、10、20、30及び40mg/日投与例それぞれ50%（9/18例）、100%（11/11例）、100%（3/3例）及び100%（2/2例）であった。

最終投与量別の累積改善率は、10、20、30及び40mg/日投与例それぞれ26.5%（9/34例）、58.8%（20/34例）、67.6%（23/34例）及び73.5%（25/34例）であった。

表トー184 最終全般改善度（最終投与量別）

	例数	症例数 (%)						改善率 ¹⁾	累積改善率 ¹⁾
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	やや悪化	悪化	例数 (%) [95%信頼区間]	累積例数 (%) [95%信頼区間]
10 mg/日	18	7 (38.9)	2 (11.1)	2 (11.1)	5 (27.8)	1 (5.6)	1 (5.6)	9/18 (50.0) [26.0~74.0]	9/34 (26.5) [12.9~44.4]
20 mg/日	11	6 (54.5)	5 (45.5)	0	0	0	0	11/11 (100) [71.5~]	20/34 (58.8) [40.7~75.4]
30 mg/日	3	3 (100)	0	0	0	0	0	3/3 (100) [29.2~]	23/34 (67.6) [49.5~82.6]
40 mg/日	2	0	2 (100)	0	0	0	0	2/2 (100) [15.8~]	25/34 (73.5) [55.6~87.1]
合計	34	16 (47.1)	9 (26.5)	2 (5.9)	5 (14.7)	1 (2.9)	1 (2.9)	25/34 (73.5) [55.6~87.1]	25/34 (73.5) [55.6~87.1]

1)中等度改善以上

(7) 至適 1 日投与量及び効果発現時期

至適 1 日投与量は 10 mg 9 例, 20 mg 11 例, 30 mg 3 例及び 40 mg 2 例であった。

効果発現時期は投与 3 週時が 9 例と最も多く, 次いで投与 2 及び 5 週時が 4 例, 投与 1 週時が 3 例の順となった (表ト-185)。

表ト-185 至適 1 日投与量及び効果発現時期

効果発現時期 (週) 至適 1 日投与量	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	合 計
10 mg/日	1	2	5	1	—	—	—	—	—	—	—	—	9 (33.3)
20 mg/日	1	1	4	—	3	—	1	—	—	—	1	—	11 (40.7)
30 mg/日	1	—	—	—	—	1	—	—	1	—	—	—	3 (11.1)
40 mg/日	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	2 (7.4)
不 明	—	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	2 (7.4)
合 計	3	4	9	1	4	1	2	1	1	—	1	—	27

至適 1 日投与量及び効果発現時期の記載がない 7 例は集計から除いた。

括弧内は%

3-1-6 安全性

(1) 副作用

本剤投与期間中に発現した副作用を表ト-186に示す。副作用は 41 例中 20 例 (48.8%), 33 件に認められた。このうち, 投与中止を要したものは 12 件 8 例であり, その他の症例は投与が継続された。主な副作用は, 嘔気 6 件, 不眠 4 件, 眠気 3 件であった。

重症度が高度と判定された副作用は嘔気, 嘔吐, 脱力感及び不眠で, 各 1 件 3 例に認められた。脱力感については, 本剤の投与が継続され, 投与期間中に消失した。その他の副作用については投与が中止され, 投与中止後, 症状は回復した。

また, 副作用の多く (33 件のうち 27 件) は, 本剤投与 7 日以内 (10 mg/日投与時) に発現した。なお, 40 mg/日まで投与された 2 例においては, 全く副作用が認められなかった。

表ト-186 副作用発現件数一覧

発現例数		20/41(48.8)
発現件数		33
皮膚・皮膚付属器障害	湿疹	1 (2.4)
	小計	1 (2.4)
中枢・末梢神経系障害	頭がぐるぐる回る感じ	1 (2.4)
	パーキンソニズム	1 (2.4)
	頭痛	2 (4.9)
	しびれ(感)	1 (2.4)
	小計	5 (12.2)
精神障害	眠気	3 (7.3)
	健忘(症)	1 (2.4)
	いらいら感	2 (4.9)
	不眠(症)	4 (9.8)
	小計	10 (24.4)
消化管障害	嘔気	6 (14.6)
	嘔吐	2 (4.9)
	下痢	1 (2.4)
	食欲不振	2 (4.9)
	胃不快感	1 (2.4)
	心窩部痛	1 (2.4)
	小計	13 (31.7)
一般的全身障害	背(部)痛	1 (2.4)
	全身倦怠(感)	2 (4.9)
	脱力(感)	1 (2.4)
	小計	4 (9.8)

括弧内は%

副作用のまとめを表ト-187に示す。総発現件数 33 件のうち 27 件が投与開始 7 日目までに発現しており、発現時投与量は 28 件が 10 mg/日であった。高度と判定されたものは 4 件 3 例で、12 件 8 例は投与中止となった。

本試験では重篤な有害事象として、悪心及び嘔吐 1 例（治験薬との関連性は「多分関連あり」）が報告された。死亡例はなかった。

表ト-187 副作用のまとめ

副作用発現件数		33
発現までの日数	1～7日	27 (81.8)
	8～14日	2 (6.1)
	15～21日	1 (3.0)
	22～35日	2 (6.1)
	36～42日	1 (3.0)
発現時投与量	10 mg/日	28 (84.8)
	20 mg/日	3 (9.1)
	30 mg/日	2 (6.1)
重症度	軽 度	16 (48.5)
	中 等 度	13 (39.4)
	高 度	4 (12.1)
治験薬に対する処置	減 量	4 (12.1)
	投与中止	12 (36.4)
	投与継続	17 (51.5)
転 帰	軽 快	1 (3.0)
	消 失	32 (97.0)

括弧内は%

(2) 臨床検査値・生理学的検査及び心電図所見

臨床検査値異常変動を表ト-188に示す。臨床検査値異常変動は、41 例中 12 例 (29.3%) 25 件に認められた。2 件以上の発現をみた項目は、GPT 上昇 3 件並びに GOT 上昇, LDH 上昇, 赤血球数減少及び好酸球増加各 2 件であったが、いずれも担当医により臨床的に問題なしと判定された。

表ト-188 臨床検査値異常変動

項 目	件数 (件)
赤血球数	2
好酸球	2
ヘモグロビン	1
ヘマトクリット	1
白血球数	1
好中球	1
単球	1
血小板数	1
GPT	3
GOT	2
LDH	2
γ-GTP	1
BUN	1
K	1
尿糖	1
尿蛋白	1
ウロビリノーゲン	1
尿沈渣 (赤血球)	1
尿沈渣 (白血球)	1
発現例数：12/41 例 (29.3%) 25 件	

心電図所見は、投与前後実施 23 例、投与前のみ実施 16 例であった。投与前後の心電図変化を表ト-189に示す。正常から異常への変動を認めた症例はなかった。また、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、体重及び心電図検査において、担当医により臨床的に問題があると判定された症例はなかった。

表ト-189 投与前後の心電図変化

投与前 \ 投与後	正常	異常	合計
正常	19	0	19
異常	2	2	4
合計	21	2	23

(3) 概括安全度

概括安全度を表ト-190に示す。安全率（安全である）は 43.9%（18/41 例）であった。

表ト-190 概括安全度

投与量	例数	症例数 (%)				安全率 (安全である)
		安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	例数 (%) [95%信頼区間]
10 mg/日	24	10 (41.7)	6 (25.0)	4 (16.7)	4 (16.7)	10/24 (41.7) [22.1~63.4]
20 mg/日	11	4 (36.4)	6 (54.5)	1 (9.1)	0	4/11 (36.4) [10.9~69.2]
30 mg/日	4	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0	2/4 (50.0) [6.8~93.2]
40 mg/日	2	2 (100)	0	0	0	2/2 (100) [15.8~]
合 計	41	18 (43.9)	14 (34.1)	5 (12.2)	4 (9.8)	18/41 (43.9) [28.5~60.3]

3-1-7 有用性

有用度を表ト-191に示す。有用率（かなり有用以上）は58.5%（24/41例）であった。

表ト-191 有用度

投与量	例数	症例数 (%)						有用率 (かなり有用以上)
		極めて有用	かなり有用	多少は有用	特に有用とは思われない	やや好ましくない	かなり好ましくない	例数 (%) [95%信頼区間]
10 mg/日	24	6 (25.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	6 (25.0)	3 (12.5)	5 (20.8)	8/24 (33.3) [15.6~55.3]
20 mg/日	11	5 (45.5)	6 (54.5)	0	0	0	0	11/11 (100) [71.5~]
30 mg/日	4	3 (75.0)	0	0	1 (25.0)	0	0	3/4 (75.0) [19.4~99.4]
40 mg/日	2	0	2 (100)	0	0	0	0	2/2 (100) [15.8~]
合 計	41	14 (34.1)	10 (24.4)	2 (4.9)	7 (17.1)	3 (7.3)	5 (12.2)	24/41 (58.5) [42.1~73.7]

3-1-8 まとめ

パニック障害を対象とした前期第Ⅱ相試験として、本剤10 mg/日より開始し、10 mg/日ずつ40 mg/日まで漸増する試験を実施し、本剤の有効性、安全性、有用性及び至適用量域を検討した。その結果、パニック発作回数、予期不安の程度及び空間恐怖的回避（広場恐怖）の程度に改善が認められ、最終全般改善度における改善率は73.5%（25/34例）であった。また、最終投与量別改善率は10、20、30及び40 mg/日でそれぞれ50%（9/18例）、100%（11/11例）、100%（3/3例）及び100%（2/2例）であり、大部分の患者では30 mg/日までの投与で十分な効果が得られたため、本剤はパニック障害に対し40 mg/日の投与は必要ないと考えた。更に、投与期間については本試験では6週以降の改善度がほぼ一定となったことから、次相以降の試験では8週間の投与により十分に有効性が評価できるものと考えた。

副作用は発現33件（20例）中27件が投与開始7日以内（10 mg/日投与時）に発現した。しかし、このうち投与中止を要したのは12件8例であり、その他の症例は投与が継続された。増量以後に発現した副作用は5件であった。また、2週間以内に中止・脱落した症例のうち、本剤の効果発現前に治療効果不十分及び被験者の希望により中止したと考えられた症例が16例中5例（治療効果不十分2例、被験者の希望3例）あったことより、初期用量の維持期間は短くし、有効性の期待される用量まで1週間隔で増量することが適切と考えた。

以上より、本剤はパニック障害に対する次相の試験に移行するための有効性及び安全性があると判断された。

3-2 後期第Ⅱ相試験

ト-9

パニック障害患者に対する本剤の有効性、安全性、有用性及び至適用量域を検討するため、塩酸パロキセチン低用量（L群：10-20 mg）、高用量（H群：10-20-30 mg）及びプラセボ（P群）の3群による二重盲検群間比較試験を実施した。

試験方法の概略を表ト-192に示す。

表ト-192 後期第Ⅱ相試験の方法

項 目	内 容
目 的	塩酸パロキセチンのパニック障害に対する有効性、安全性、有用性及び至適用量域を、プラセボを対照とした多施設共同の二重盲検群間比較法により検討
試験の種類	L群（10-20 mg）、H群（10-20-30 mg）及びP群の3群による二重盲検群間比較試験
対 象	下記の基準を満たし、本治験への参加に同意が得られた患者を対象とした。 (1) 病型：DSM-IV分類で、パニック障害と診断された患者（空間恐怖を伴う・伴わないパニック障害患者） (2) 病態：DSM-IVで規定する予期しないパニック発作を頻発し、かつ発作の少なくとも1つの後に以下のうち1項目が少なくとも1ヵ月間継続すること。 ・次の発作が起こるのではないかという持続的な心配 ・発作あるいは発作後の心配（例えば、制御を失う、心臓発作が起こる、気が狂う） ・発作に関連する行動における著明な変化 (3) 年齢：18-65歳 (4) 性別：不問 (5) 入院・外来：不問（ただし、原則として治験薬投与期間中は変更をしない。）
除外対象	(1) 精神分裂病、けいれん性疾患（てんかん等）のある患者、又はその既往歴を有する患者 (2) DSM-IVに規定される大うつ病の患者 (3) アルコール依存、薬物依存のある患者 (4) 自殺傾向の強い患者 (5) 甲状腺機能低下症等の重篤なホルモン異常のある患者 (6) 排尿困難（前立腺肥大症等）、緑内障又は眼圧亢進のある患者 (7) 薬物過敏症の患者 (8) 重篤な心・肝・腎機能障害のある患者又は造血器障害のある患者 (9) 抗不整脈薬、抗凝血薬の投与を受けている患者 (10) 治験薬投与前2週間以内に、MAO阻害薬の投与を受けた患者 (11) 治験薬投与前4週間以内に、他の治験薬剤の投与を受けた患者 (12) 妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある患者 (13) その他、治験担当医師が不適当と判断した患者
症 例 数	L群 38 例、H群 45 例、P群 37 例 合計 120 例
目標症例数	解析対象例として 105 例（1群 35 例）

（続く）

表ト-192 後期第II相試験の方法(続き)

項 目	内 容
症 例 数 の 設 定 根 拠	前期第II相試験の成績及び海外臨床試験の成績より、塩酸パロキセチン群(低用量及び高用量群)とプラセボ群の有効率をそれぞれ75及び45%とすると、塩酸パロキセチン群がプラセボ群に有意に優ることを検出するために必要な例数は、合計104例であった(Yatesの補正付き χ^2 検定, $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, 両側検定, 3群が同例数)。以上より、本治験の目標症例数は解析対象例として各群35例の合計105例と設定した。
使用薬剤	塩酸パロキセチン10mg錠, 20mg錠及び各々のプラセボ錠, 観察期用プラセボ錠
用法・用量	(1) 観察期: 原則として1週間を観察期とし、必要に応じて観察期用プラセボ錠2錠を1日1回夕食後に投与した。 (2) 治療期: 8週間 L群(10-20mg)又はH群(10-20-30mg)の塩酸パロキセチン, あるいは塩酸パロキセチンと同数のプラセボ錠を1日1回夕食後に経口投与した。各群の増量は原則として1週ごとに行うこととした(強制的漸増法)。 The graphs illustrate the dosage escalation for three groups over an 8-week treatment period. The x-axis represents time in weeks, from -1 (observation period) to 8 (treatment period). The y-axis represents dosage in mg/day. L群 (10-20mg): Starts at 10mg/day (placebo) from week -1 to 0. At week 1, it increases to 20mg/day. It remains at 20mg/day until week 8. H群 (10-20-30mg): Starts at 10mg/day (placebo) from week -1 to 0. At week 1, it increases to 20mg/day. At week 2, it increases to 30mg/day. It remains at 30mg/day until week 8. P群 (Placebo): Remains at 10mg/day (placebo) from week -1 to week 8. Legend: 第III薬 (solid black bar), 第II薬 (hatched bar), 第I薬 (white bar).
用法・用量 の設定根拠	前期第II相試験では1日1回夕食後投与, 初期用量をパロキセチン10mgとし, flexibleに2週間隔で10mgずつ増量することとした。その結果, 副作用は33件発現し, そのうち27件が投与開始7日以内(投与量10mg)に発現した。一方, 20mg/日以上投与時には5件認められたにすぎず, 増量により発現率が增大することはなかった。 最終投与量別の改善率(中等度改善以上)は, 初期用量の10mg/日を維持した症例は50%であり十分な効果が認められなかったが, 20mg/日, 30mg/日及び40mg/日まで増量した症例では100%であり, 大部分の症例では30mg/日までの投与で十分な効果が得られたため, 本剤はパニック障害に対して40mg/日の投与までは必要ないと考えた。また, 10mg/日投与時の脱落・中止症例のうち, 治療効果不十分及び被験者の希望により本剤の効果発現前に脱落したと考えられた症例が16例中5例(治療効果不十分2例, 被験者の希望3例)あったことから, 初期用量を2週間投与後, 効果不十分であると判断された場合に増量するよりも, より短期間で増量する方が本剤の有効性を更に高める可能性が示唆された。 以上より, 本治験におけるパロキセチンの用法は1日1回夕食後経口投与とし, 1日用量はパロキセチン低用量群として20mg(10mg→20mg), パロキセチン高用量群として30mg(10mg→20mg→30mg)を設定し, 原則として投与開始から1週ごとに増量する強制的漸増法が妥当であると考えられた。
投 与 期 間	観察期間: 原則として1週間, 治療期間: 8週間

(続く)

表ト-192 後期第II相試験の方法(続き)

項 目	内 容																																																																																																						
併用薬剤	(1) 併用禁止薬剤（観察期，治療期を通じて禁止） 原則として薬効評価に影響を及ぼすと考えられる下記の薬剤の使用は禁止した。 1) 精神神経用剤（向精神薬等） 2) 抗コリン作用を有する薬剤 3) 抗不整脈薬，抗凝血薬 4) 他の治験薬剤 (2) 併用可能薬剤 患者の症状に応じてやむを得ず使用する場合は，治験担当医師の判断により下記の薬剤を併用可能とした。 1) ロラゼパム：治験期間中にパニック発作等により治験担当医師が緊急の投薬の必要性を認めた場合は頓用可能とした。 2) 睡眠薬：必要と判断された場合，下記の薬剤に限り使用可能とした。 3) ビタミン剤 4) 胃腸薬（抗コリン作用を有する抗潰瘍薬，鎮痙薬を除く） 5) 感冒薬（抗コリン作用を有する薬剤を除く） また，精神神経用剤以外で，本剤投与開始前より使用している薬剤は併用しても良いが，用法・用量は原則として一定とし，新たな薬剤の併用は行わないこととした。																																																																																																						
併用療法	精神療法及び行動療法等本治験開始前より行っている場合は継続しても差し支えないが，新たな実施は避けることとした。																																																																																																						
検査・観察項目	患者背景，服薬状況，ロラゼパムの服薬状況，パニック発作回数及び持続時間，発作時の症状の程度，パニック発作の重症度，予期不安の程度，空間恐怖的回避の程度，改善度，副作用，偶発症，血圧・脈拍数，体重，心電図，臨床検査																																																																																																						
検査・観察時期	<table><tr><th rowspan="2">観察項目</th><th rowspan="2">実施時期</th><th rowspan="2">観察期</th><th colspan="4">治 療 期</th></tr><tr><th>第2週</th><th>第4週</th><th>第6週</th><th>第8週又は中止時</th></tr><tr><td>患者背景</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>ロラゼパムの服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>パニック発作回数及び発作の持続時間</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>発作時の症状の程度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>パニック発作の重症度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>予期不安の程度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>空間恐怖的回避の程度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>改善度</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●*</td></tr><tr><td>血圧・脈拍数</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>体重・心電図</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr><tr><td>副作用・偶発症</td><td></td><td></td><td>←</td><td>→</td><td>→</td><td>→</td></tr></table> *：異常変動が認められた場合，追跡調査する。	観察項目	実施時期	観察期	治 療 期				第2週	第4週	第6週	第8週又は中止時	患者背景		●					服薬状況		●	●	●	●	●	ロラゼパムの服薬状況		●	●	●	●	●	パニック発作回数及び発作の持続時間		●	●	●	●	●	発作時の症状の程度		●	●	●	●	●	パニック発作の重症度		●	●	●	●	●	予期不安の程度		●	●	●	●	●	空間恐怖的回避の程度		●	●	●	●	●	改善度			●	●	●	●	臨床検査		●				●*	血圧・脈拍数		●	●	●	●	●	体重・心電図		●				●	副作用・偶発症			←	→	→	→
観察項目	実施時期				観察期	治 療 期																																																																																																	
		第2週	第4週	第6週		第8週又は中止時																																																																																																	
患者背景		●																																																																																																					
服薬状況		●	●	●	●	●																																																																																																	
ロラゼパムの服薬状況		●	●	●	●	●																																																																																																	
パニック発作回数及び発作の持続時間		●	●	●	●	●																																																																																																	
発作時の症状の程度		●	●	●	●	●																																																																																																	
パニック発作の重症度		●	●	●	●	●																																																																																																	
予期不安の程度		●	●	●	●	●																																																																																																	
空間恐怖的回避の程度		●	●	●	●	●																																																																																																	
改善度			●	●	●	●																																																																																																	
臨床検査		●				●*																																																																																																	
血圧・脈拍数		●	●	●	●	●																																																																																																	
体重・心電図		●				●																																																																																																	
副作用・偶発症			←	→	→	→																																																																																																	

(続く)

表ト-192 後期第 II 相試験の方法（続き）

項 目	内 容
評価方法及び 評価基準	(1) パニック発作の重症度 観察期及び投与開始後 2 週ごと及び投与終了時（又は投与中止時）に 4 段階（なし、軽症、中等症、重症）で評価した。 (2) 予期不安の程度 観察期及び投与開始後 2 週ごと及び投与終了時（又は投与中止時）に 5 段階（なし、軽度、中等度、高度、極めて高度）で評価した。 (3) 空間恐怖的回避（広場恐怖）の程度 観察期及び投与開始後 2 週ごと及び投与終了時（又は投与中止時）に 5 段階（なし、軽度、中等度、高度、極めて高度）で評価した。 (4) 改善度 投与開始後 2 週ごと及び投与終了時（又は投与中止時）に観察期の状況と比較し、8 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、判定不能）で評価した。 (5) 最終全般改善度 観察期と治療期の症状を総合的に比較して、投与終了時（又は投与中止時）に 8 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、判定不能）で評価した。 (6) 概括安全度 副作用及び臨床検査値の変動等を考慮し、投与終了時（又は投与中止時）に 5 段階（安全である、ほぼ安全である、安全性にやや問題あり、安全性に問題あり、判定不能）で評価した。 (7) 有用度 最終全般改善度及び概括安全度を勘案し、投与終了時（又は投与中止時）に 8 段階（極めて有用、かなり有用、多少は有用、特に有用とは思われない、やや好ましくない、かなり好ましくない、非常に好ましくない、判定不能）で評価した。
解析方法	〔実施計画書の解析〕 1. 解析項目 (1) 主要評価項目：総合評価 (2) 副次的な評価項目：投与薬剤群の均一性、症例採否、脱落・中止率、患者背景、投与前症状、治験薬剤投与量、投与期間、効果発現時期、臨床経過、副作用、臨床検査 2. 解析対象 (1) 主要解析対象：判定可能例（資料表記；採用例、解析対象 I） (2) 副次的解析対象：判定不能例を含む症例（評価可能例） 3. 解析方法 有意水準は以下で特に示さないものについては両側 5%、区間推定の際の信頼係数は両側 95% (1) 投与薬剤群の均一性の検討（有意水準は両側 15%） ・ 順序のない分割表データ：分割表 χ^2 検定又は Fisher の直接確率計算法（2×2 表の場合） ・ 順序のある分割表データ及び計量データ：Kruskal-Wallis 検定 (2) 臨床経過 ・ 第 8 週（又は中止時）の症状の程度及び改善度、発作回数の群間比較：Kruskal-Wallis 検定及び Dunnett 法多重比較 ・ 開始時との症状の程度変化：時期別にクロス表を示し、投与薬剤群別に改善率の区間推定 ・ 発作回数の変化（群内比較）：乱塊法分散分析及び Dunnett 法多重比較 ・ データの分布のばらつきが大きい場合は順位変換

（続く）

表ト-192 後期第II 相試験の方法 (続き)

項 目	内 容						
解析方法	(3) 副作用発現率, 副作用症状分布, 臨床検査異常変動発現率 ・分割表 χ^2 検定又は Fisher の直接確率計算法 (2×2 表の場合)						
	(4) 総合評価 ・Max-t 法により最大段差の有意性を検討 ・有意差の認められた群とプラセボとの 2 群比較 (Wilcoxon 2 標本検定) ・改善率, 安全率, 有用率を示し, 区間推定 ・投与薬剤群の均一性の検討で, 一様性の疑われる場合はロジスティック回帰により, その項目の総合評価への影響を検討 ・他の項目についても層別を行い, 交互作用の有無を検討 ・各層での検定結果は参考データとして扱う						
	[キーオープン 後の事後解析] 副次的解析対象の追加 (資料表記: 採用例層別, 解析対象 II) : 探索的な事後解析の結果, 解析対象例として投与日数 28 日以上かつプロトコル違反のない症例を解析対象とすることを決定						
	[解析実施機関] スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社						
	項目	主要解析対象			副次的解析対象		
		有効性	安全性	有用性	有効性	安全性	有用性
	解析対象	採用例	採用例	採用例	評価可能例	評価可能例	評価可能例
	資料表記	解析対象 I	解析対象 I	解析対象 I	掲載なし*	掲載なし*	掲載なし*
	項目	事後解析			*: 資料中では, 結果は省略した。		
		有効性	安全性	有用性			
解析対象	採用例層別	—	—				
資料表記	解析対象 II	—	—				
薬 剤 の 割付方法等	治験薬剤は 1 組 3 例 (H 群, L 群, P 群) コントローラーによる無作為割付。 Key Code の保管: コントローラー 開封: データ及び判定が確定後。 (ただし, 重篤な副作用の発現等の緊急な場合には適切な処置を行うため, 治験総括医師及びコントローラーが保管している当該症例の Emergency Key Code を開封することができる)。 識別不能性の確認: コントローラーが割付時と開封時に実施。 適合性の確認: 薬剤を無作為に抽出し, 規格との適合性を確認。						
コントローラー							
治験総括医師							
代表施設名 及び施設数	合計 66 施設						
治験期間							

3-2-1 症例の内訳

(1) 解析対象

本治験では主要解析対象群として、症例検討会で薬効評価上問題ないとされた集団を「採用例（解析対象Ⅰ）」とした。参考の成績として副次的解析対象群は二重盲検下で治療された集団を「評価可能例」とした。

なお、解析対象はあらかじめプロトコールで規定した。

本治験では 120 例が組み入れられた。このうち同意取得後に観察期に脱落した症例及び治療を受けなかった 7 例を除く 113 例が二重盲検下で治療された。（図ト-31及び表ト-193）

主要解析対象群の最終全般改善度は二重盲検下で治療された 113 例から、治療違反例（症例検討会にて薬効評価上問題ありと判定された症例）及び早期脱落中止例（投与期間が 7 日以下）を除く 88 例とした。概括安全度は治療違反例、早期脱落中止例（投与期間 7 日以下）の中で副作用が発現しなかった 10 例及び終了時の臨床検査が未実施であった 3 例を除く 100 例とした。有用度は治療違反例及び早期脱落中止例（投与期間が 7 日以下）の 25 例及び終了時の臨床検査が未実施であった 3 例を除く 85 例とした（解析対象Ⅰ）。

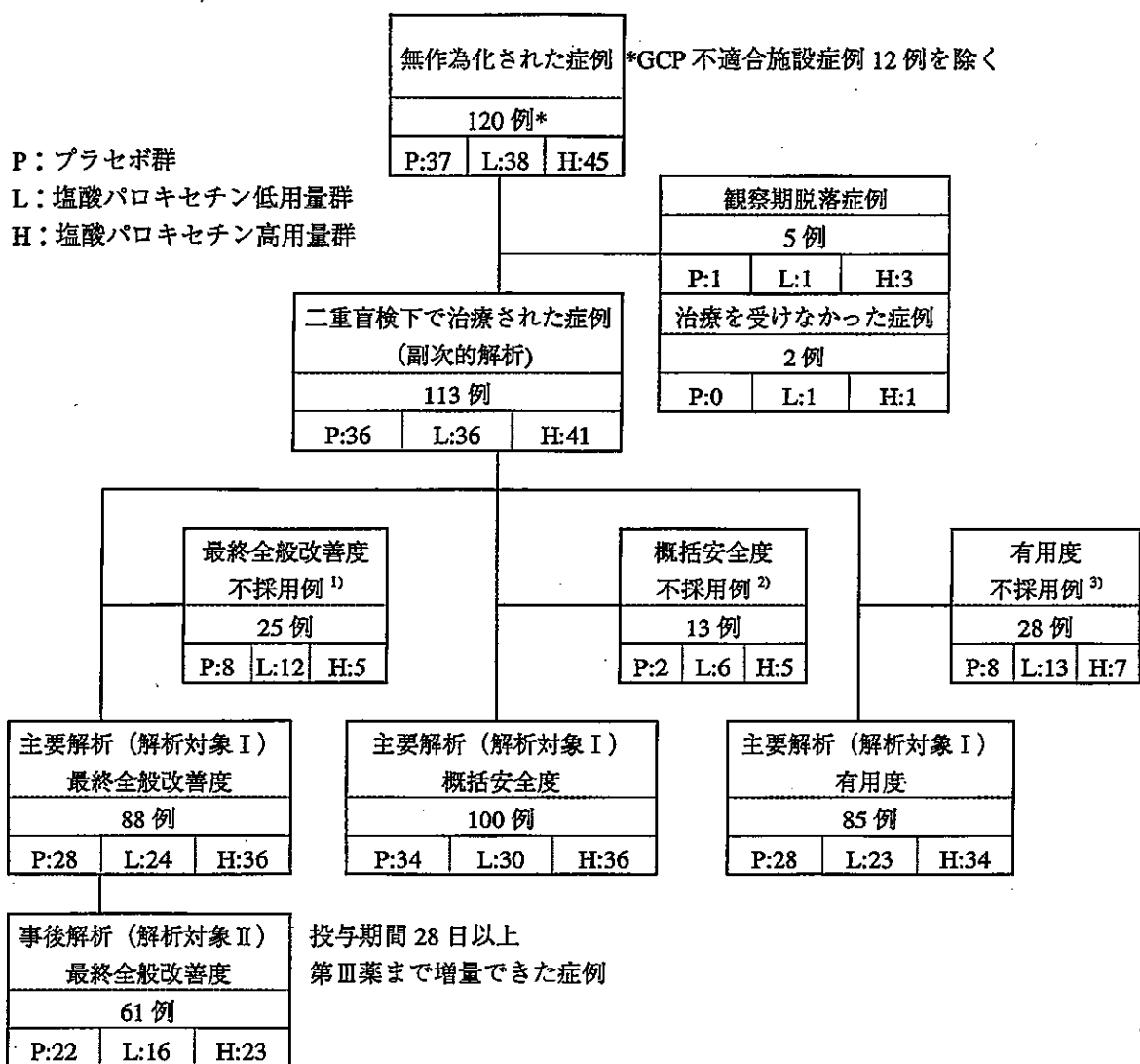
副作用発現率は二重盲検下で治療された 113 例とした。

治験計画書逸脱症例の解析の取り扱い及び採否を表ト-194に示す。

また本治験ではキーオープン後に有効性の探索的な解析を実施した（3-2-7 事後解析参照）。

解析対象群は最終全般改善度採用 88 例の中で投与期間が 28 日以上かつ最終投与量が第Ⅲ薬まで増量できた 61 例（P 群 22 例，L 群 16 例，H 群 23 例）を対象とした（解析対象Ⅱ）。

なお、開鍵後 GCP 実地調査により GCP 不適合施設が判明した。そのため当該施設 12 例（P 群 4 例，L 群 4 例，H 群 4 例）をすべての集計解析から除外した。参考までに、除外した 12 例には安全性に問題となる症例はなかった。



《除外理由》

- 1) 治療違反, 早期 (7 日以内) 脱落・中止 (25 例)
- 2) 治療違反, 早期 (7 日以内) 脱落・中止, 副作用なし (10 例), 終了時の臨床検査未実施 (3 例)
- 3) 治療違反, 早期 (7 日以内) 脱落・中止 (25 例), 終了時の臨床検査未実施 (3 例)

図トー31 症例の取り扱い

表トー193 症例の取扱い

内 容					症例数				評価の採否		
					P 群	L 群	H 群	合計	最終全般改善度	概括安全度	有用度
完 全 例 (治験期間 8 日以上の中止・脱落例を含む)					28	23	34	85	●	●	●
不 完 全 例	中止・脱落	7 日以内に 中止・脱落	副作用	あり	6	7	2	15	×	●	×
				なし	2	5	3	10	×	×	×
	データ不完備		終了時の臨床検査未実施			0	1	2	3	●	×

●：採用，×：不採用

表トー194 治験計画書逸脱症例の取扱い

逸脱内容			逸脱例数				解析対象Ⅰ 採用例 (主要解析)			解析対象Ⅱ 採用層別 (事後解析)
			P群	L群	H群	計	有効性	安全性	有用性	有効性
不適格症例	選択基準	年齢が18歳未満	1	0	0	1	×	○	×	×
治療違反症例	併用禁止薬	抗うつ薬 ¹⁾ 抗不安薬 ²⁾ 規定外の睡眠薬 ³⁾	3	5	4	12	○	○	○	○
		変則投与	第Ⅰ薬または第Ⅱ薬までしか変更されなかった症例	3	4	3	10	○	○	○
	第Ⅰ薬→第Ⅲ薬の順に投与した症例		0	0	1	1	○	×	×	○
	第Ⅰ薬と第Ⅲ薬を誤って処方した症例		0	0	1	1	○	○	○	×
	過量に投与した症例 第Ⅰ薬→(第Ⅰ薬+第Ⅱ薬)→ (第Ⅰ薬+第Ⅱ薬+第Ⅲ薬)		1	0	1	2	○	○	○	×
	用法用量違反を認めた症例 (1回1錠の服用があった症例)	0	1	0	1	×	×	×	×	
《採否理由：主要解析（採用例の取り扱い）》										
年齢が18歳未満（17歳）		身体的及び精神的に18歳とみなすことができ、代理人の同意もあり、倫理的な問題および薬効評価への影響はないと判断された。しかし、本症例は投与期間が3日であるため安全性のみ採用した。								
併用禁止薬剤を併用した症例		投与開始時に併用されていた薬剤による効果は認めらず、また併用された薬剤の中にパニック障害に対して適応を有する薬剤及び相互作用が予想される薬剤がなかったことから、薬効評価に影響はないと判断され、採用した。								
第Ⅰ薬または第Ⅱ薬までしか変更されなかった症例		薬効評価に影響はないと判断されたため、採用した。								
変則投与症例① 第Ⅰ薬→第Ⅲ薬の順に投与した症例		担当医は、安全性に配慮しながら投与を行い、Fixed doseに基づく最終用量にて評価していたことから、薬効評価への影響はないと判断された。しかし本症例は終了時の臨床検査未実施のため有効性のみ採用した。								
変則投与症例② 第Ⅰ薬と第Ⅲ薬を誤って処方した症例		副作用の処置として、減量する際誤って増量してしまった。作為的ではないことが確認されていたことから、薬効評価に影響はないと判断され、採用とした。								
変則投与症例③ 過量に投与した症例		海外の承認用量内であり、結果的に安全性は確保されていたため採用した。								
変則投与症例④ 1回1錠服用が認められた症例		服薬された薬剤が実薬あるいはプラセボのどちらが服薬されたか不明確であることから、完全除外とした。								

1)ミゾール1件、2)ゾナックス2件、メイラックス1件、セリシ3件、デパス1件、3)ルビオン4件

○：採用、×：不採用、逸脱例数は重複を含む

(2) 服薬状況

投与期間を通じての服薬状況の比率を表ト-195に示す。

表ト-195 投与期間全体の服薬状況（解析対象Ⅰ）

投与群	「きちんと服薬」の症例 ¹⁾	「半分以上服薬」のある症例 ²⁾	「半分未満服薬」及び「ほとんど服薬せず」のある症例 ³⁾
合計	78.4% (69/88 例)	18.2% (16/88 例)	3.4% (3/88 例)
L 群	70.8% (17/24 例)	16.7% (4/24 例)	12.5% (3/24 例)
H 群	83.3% (30/36 例)	16.7% (6/36 例)	0% (0/36 例)
P 群	78.6% (22/28 例)	21.4% (6/28 例)	0% (0/28 例)

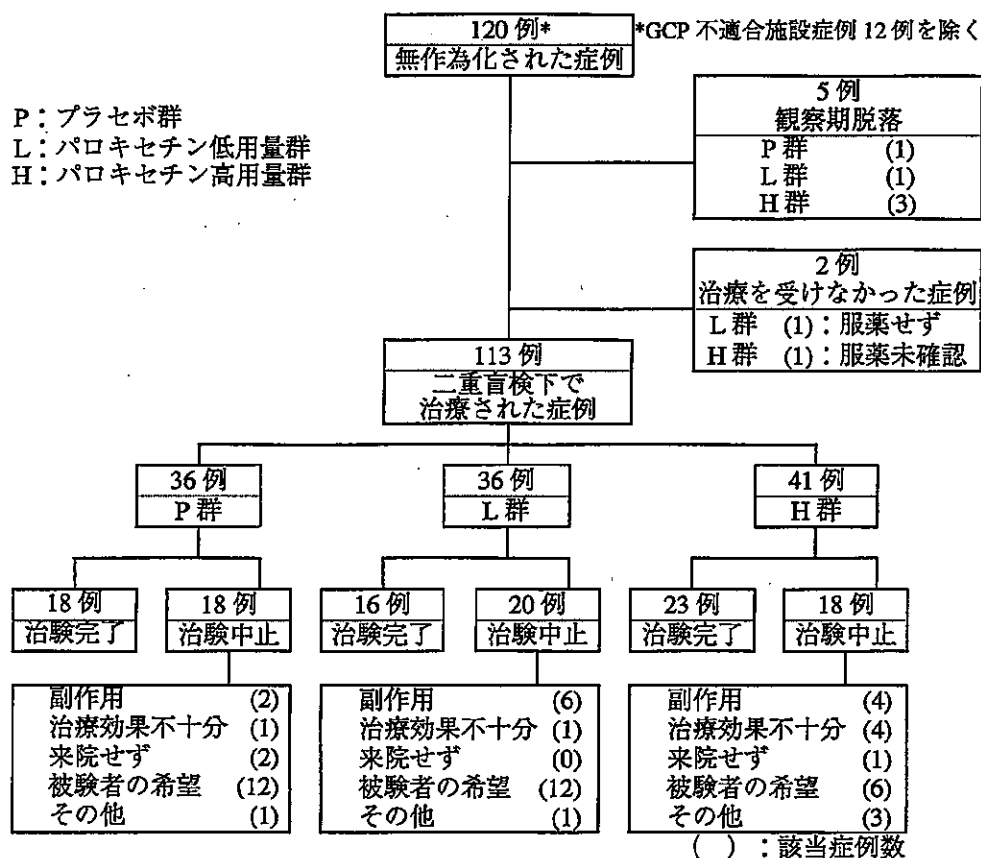
1)完全服薬の症例、2)観察日に1時期でも「半分以上服薬」の期間があった症例

3)観察日に1時期でも「半分未満服薬」及び「ほとんど服薬せず」の期間があった症例

3-2-2 脱落・中止

治験を完了した症例はP群18例、L群16例、H群23例の計57例であった。脱落・中止した症例は、P群18例、L群20例、H群18例の計56例であり、脱落・中止の理由は各群とも「被験者の希望」が最も多くP群12例、L群12例及びH群6例であった。

本治験における脱落・中止例の内訳を図ト-32に、投与日数ごとの脱落・中止例数を表ト-196に示す。



図ト-32 脱落・中止例の内訳

表ト-196 投与日数ごとの脱落・中止例数

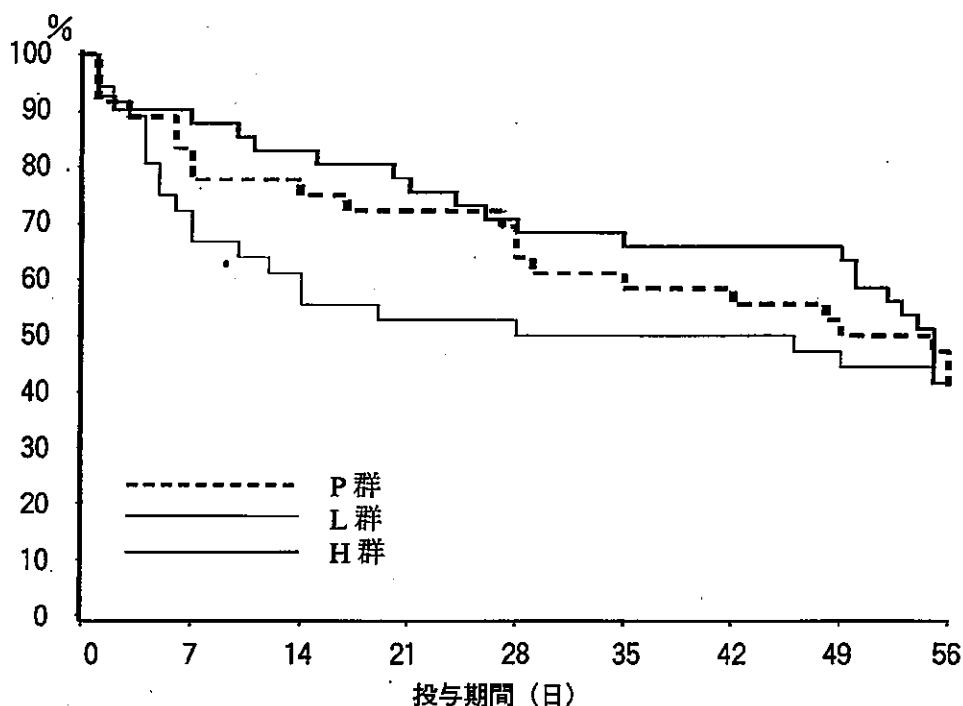
理由		投与期間	8日未満	8日以上 2週未満	2週以上 4週未満	4週以上 6週未満	6週以上 8週未満	合計
P 群								
脱落・中止例数			8	0	3	4	3	18
脱落 中止 理由	副作用		1	0	0	1	0	2
	治療効果不十分		0	0	1	0	0	1
	服薬違反		0	0	0	0	0	0
	来院せず		0	0	1	1	0	2
	被験者の希望		7	0	1	2	2	12
	その他		0	0	0	0	1	1
L 群								
脱落・中止例数			12	2	3	1	2	20
脱落 中止 理由	副作用		4	1	1	0	0	6
	治療効果不十分		0	0	1	0	0	1
	服薬違反		0	0	0	0	0	0
	来院せず		0	0	0	0	0	0
	被験者の希望		8	1	1	1	1	12
	その他		0	0	0	0	1	1
H 群								
脱落・中止例数			5	2	5	2	4	18
脱落 中止 理由	副作用		2	0	2	0	0	4
	治療効果不十分		0	1	2	1	0	4
	服薬違反		0	0	0	0	0	0
	来院せず		0	0	1	0	0	1
	被験者の希望		3	1	0	1	1	6
	その他		0	0	0	0	3	3

二重盲検下で治療された症例及び主要解析の解析対象 I における脱落・中止率を表ト-197 に示す。3 群間で有意差は認められなかった。

また、脱落・中止と投与期間の関係を、脱落をイベントとした Kaplan-Meier 法により治療継続率として図ト-33に示した。

表ト-197 脱落・中止率の比較

項目		計	P 群		L 群		H 群		検定 (Fisher)
			例数	%	例数	%	例数	%	
二重盲検下で治療された症例		113	36	/	36	/	41	/	p=0.611
脱落・中止の有無	無	57	18	50.0	16	44.4	23	56.1	
	有	56	18	50.0	20	55.6	18	43.9	
解析対象 I		88	28	/	24	/	36	/	p=1.000
脱落・中止の有無	無	57	18	64.3	16	66.7	23	63.9	
	有	31	10	35.7	8	33.3	13	36.1	



主要な時点での at risk 数												
投与群	投与期間 (日)								Log-Rank		Wilcoxon	
	0	7	14	21	28	35	42	49	χ^2	P 値	χ^2	P 値
P 群	36	28	27	26	23	21	20	18	1.9593	0.3754	2.7378	0.2544
L 群	36	24	20	19	18	18	18	16				
H 群	41	36	34	31	28	27	27	26				

図ト-33 Kaplan-Meier 法による治療継続率

3-2-3 患者背景

最終全般改善度解析対象例の患者背景を表ト-198に示す。

《解析対象 I : N=88》

表ト-198 患者背景

項 目		P 群	L 群	H 群	p 値
		28 (%)	24 (%)	36 (%)	
性 別	男	13 (46.4)	12 (50.0)	20 (55.6)	0.799 ¹⁾
	女	15 (53.6)	12 (50.0)	16 (44.4)	
年 齢 (歳)	18~29	10 (35.7)	8 (33.3)	12 (33.3)	0.683 ²⁾ 0.788 ³⁾
	30~39	12 (42.9)	11 (45.8)	13 (36.1)	
	40~49	4 (14.3)	3 (12.5)	5 (13.9)	
	50~59	2 (7.1)	1 (4.2)	6 (16.7)	
	60~65	0	1 (4.2)	0	
	平均値±標準偏差	32.9±9.3	34.0±9.8	34.8±11.7	
最小値-最大値		18 - 59	19 - 60	18 - 57	

(続く)

表ト-198 患者背景 (続き)

項 目		P 群	L 群	H 群	p 値
		28 (%)	24 (%)	36 (%)	
発病年齢 (歳)	～19	1 (3.6)	2 (8.3)	4 (11.1)	0.387 ²⁾ 0.809 ³⁾
	20～29	12 (42.9)	6 (25.0)	10 (27.8)	
	30～39	9 (32.1)	11 (45.8)	12 (33.3)	
	40～49	5 (17.9)	3 (12.5)	4 (11.1)	
	50～59	1 (3.6)	1 (4.2)	6 (16.7)	
	60～	0	1 (4.2)	0	
	平均値±標準偏差 最小値-最大値	32.0±9.5 17-58	33.5±10.1 18-60	34.1±12.0 17-57	
罹病期間	1ヵ月以下	2 (7.1)	6 (25.0)	6 (16.7)	0.325 ²⁾ 0.167 ³⁾
	6ヵ月以下	14 (50.0)	11 (45.8)	18 (50.0)	
	1年以下	3 (10.7)	4 (16.7)	7 (19.4)	
	1年超	9 (32.1)	3 (12.5)	5 (13.9)	
	平均値±標準偏差 最小値-最大値	10.0±13.1 0-62	4.8±6.5 0-27	7.8±15.1 0-75	
発病回数	初 回	21 (75.0)	10 (41.7)	22 (61.1)	0.055* ¹⁾
	2回以上	7 (25.0)	14 (58.3)	14 (38.9)	
DSM-IV分類	空間恐怖を伴うパニック障害	20 (71.4)	18 (75.0)	17 (47.2)	0.057* ¹⁾
	空間恐怖を伴わないパニック障害	8 (28.6)	6 (25.0)	19 (52.8)	
	次の発作が起こる 持続的な心配	なし あり	2 (7.1) 26 (92.9)	1 (4.2) 23 (95.8)	0.818 ¹⁾
	発作あるいは発作 後の心配	なし あり	7 (25.0) 21 (75.0)	5 (20.8) 19 (79.2)	
	発作に関連する 行動における変化	なし あり	20 (71.4) 8 (28.6)	16 (66.7) 8 (33.3)	0.810 ¹⁾
				23 (63.9) 13 (36.1)	
治 療 歴	なし	10 (35.7)	9 (37.5)	17 (47.2)	0.626 ¹⁾
	あり	18 (64.3)	15 (62.5)	19 (52.8)	
既 往 歴	なし	17 (60.7)	13 (54.2)	18 (50.0)	0.710 ¹⁾
	あり	11 (39.3)	11 (45.8)	18 (50.0)	
合 併 症	なし	19 (67.9)	22 (91.7)	23 (63.9)	0.037* ¹⁾
	あり	9 (32.1)	2 (8.3)	13 (36.1)	
既治療薬剤	なし	13 (46.4)	11 (45.8)	17 (47.2)	1.000 ¹⁾
	あり	15 (53.6)	13 (54.2)	19 (52.8)	
併 用 薬 剤	なし	2 (7.1)	4 (16.7)	2 (5.6)	0.321 ¹⁾
	あり	26 (92.9)	20 (83.3)	34 (94.4)	
入院・外来	入 院	1 (3.6)	0	0	0.570 ²⁾
	外 来	25 (89.3)	23 (95.8)	35 (97.2)	
	入院→外来	2 (7.1)	1 (4.2)	1 (2.8)	

1) Fisher の直接確率計算法, 2) χ^2 検定, 3) Kruskal-Wallis 検定,*: $p < 0.05$

合併症、空間恐怖の有無、発病回数について3群間の背景分布に有意 ($p < 0.15$) な偏りを認めたため、これらの最終全般改善度に及ぼす影響の有無を検討した。表ト-199に示したとおり偏りがみられた項目と投与群との交互作用の有無をロジスティック回帰により検討したところ、いずれも有意ではなく、交互作用を含まないモデルでの補正p値も補正前と大きく異なるものではなかった。これらの結果より背景の偏りは全体の結果に対して影響をもつものではないことを確認した。

表ト-199 背景の偏りが最終全般改善度に及ぼす影響の検討

項 目	群間との 交互作用 p 値	背景による補正 p 値	補正前 p 値*
合併症	0.5127	0.5482	0.5466
空間恐怖	0.6853	0.5612	
発病回数	0.4584	0.5479	

*: χ^2 検定

また、本治験は強制的漸増法として計画されており、第Ⅰ薬→第Ⅱ薬→第Ⅲ薬と増量された症例はP群24例、L群16例、H群26例であった(表ト-200)。

表ト-200 投与薬剤の増量パターン (例数)

投与薬剤 \ 投与群	P 群	L 群	H 群
第Ⅰ薬→第Ⅱ薬→第Ⅲ薬*	24	16	26
第Ⅰ薬→第Ⅲ薬	—	—	1
第Ⅰ薬→第Ⅱ薬→第Ⅲ薬→第Ⅱ薬	—	1	1
第Ⅰ薬→第Ⅱ薬	1	6	4
第Ⅰ薬→第Ⅱ薬→第Ⅰ薬	—	—	1
第Ⅰ薬のみ	2	1	2
第Ⅰ薬→第Ⅰ薬+第Ⅱ薬→第Ⅰ薬+第Ⅱ薬+第Ⅲ薬	1	—	1

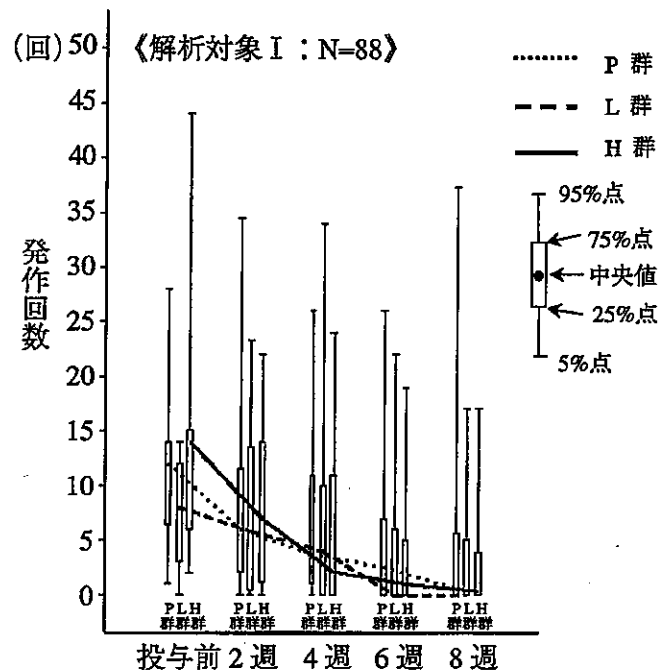
*: プロトコルに合致する増量パターン

3-2-4 有効性

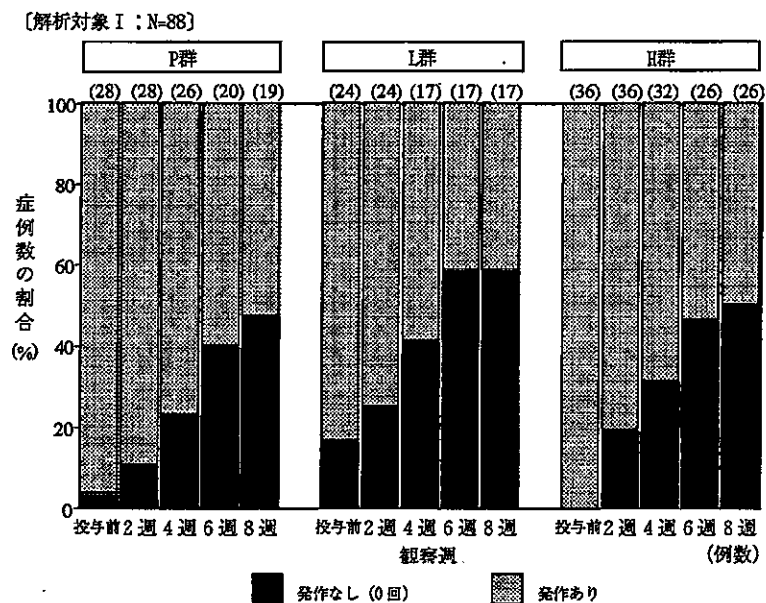
(1) パニック発作の回数

パニック発作の回数の推移を図ト-34に示す。投与群にかかわらず、投与前に比べて発作回数の減少がみられた。

パニック発作の回数が0回の症例の割合を図ト-35に示す。



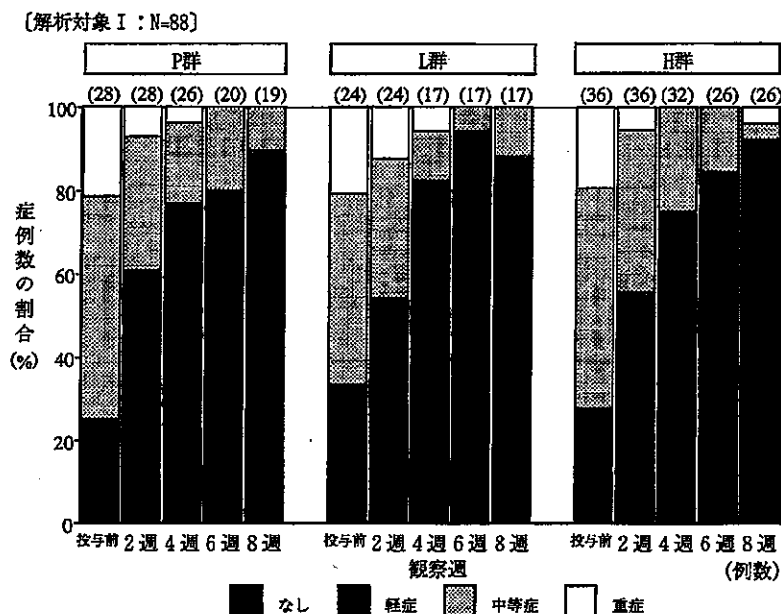
図ト-34 パニック発作の回数（中央値）の推移



図ト-35 パニック発作0回症例数の割合

(2) パニック発作の重症度

パニック発作の重症度別の推移を図ト-36に示す。8 週時におけるパニック発作の重症度が「なし」とされた症例数はL 群及びH 群で多く認められた。



図ト-36 パニック発作の重症度の推移

パニック発作の重症度が、投与前に比べ投与終了時（又は中止時）に改善、不変あるいは悪化した症例数を集計し、表ト-201に示す。

解析対象 I において、症例分布は P、L 群と H 群の間に最大段差がみられたが、有意差は認められなかった（max-t 検定、以下同様）。また、パニック発作の重症度の改善率（1 段階以上改善した症例の割合）は、P 群、L 群及び H 群でそれぞれ 75.0、62.5 及び 66.7%であり、P、L 群と H 群の間に最大段差がみられたが有意差は認められなかった。

表ト-201 パニック発作の重症度変化

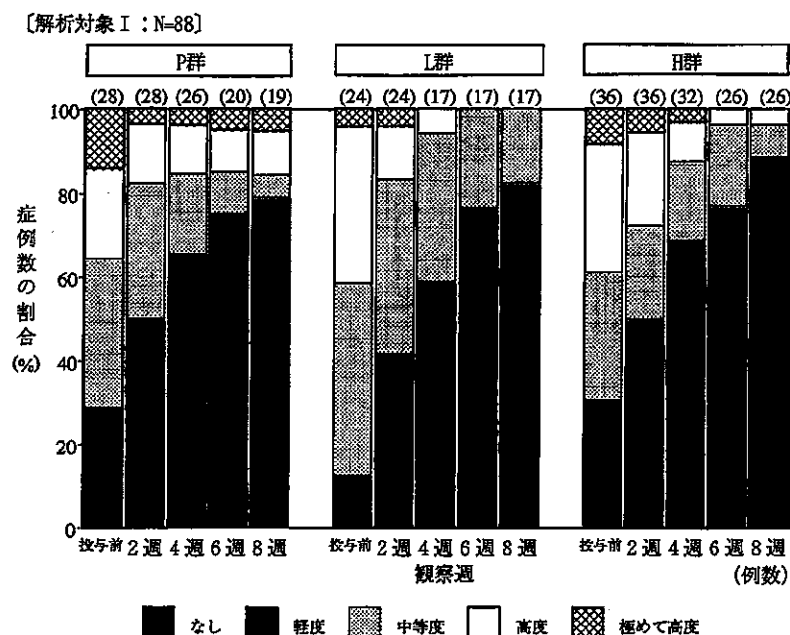
〔解析対象 I : N=88〕

投与群	例数	症例数 (%)					max-t 検定	1 段階以上の改善	max-t 検定
		3 段階 改善	2 段階 改善	1 段階 改善	不変	1 段階 悪化		例数 (%) [95%信頼区間]	
P 群	28	4 (14.3)	6 (21.4)	11 (39.3)	7 (25.0)	0	最大段差 P, L-H p=0.699	21/28 (75.0) [55.1~89.3]	最大段差 P, L-H p=0.749
L 群	24	1 (4.2)	7 (29.2)	7 (29.2)	8 (33.3)	1 (4.2)		15/24 (62.5) [40.6~81.2]	
H 群	36	1 (2.8)	13 (36.1)	10 (27.8)	12 (33.3)	0		24/36 (66.7) [49.0~81.4]	

(3) 予期不安の程度

予期不安の程度の推移を図ト-37に示す。

8週時における予期不安の程度が「なし」の症例数はH群で多く認められた。



図ト-37 予期不安の程度の推移

予期不安の程度が、投与前に比べ投与終了時（又は中止時）に改善、不変あるいは悪化した症例数を集計し、表ト-202に示す。

解析対象Ⅰにおいて、症例分布はP群とL、H群の間に最大段差がみられたが、有意差は認められなかった。また、予期不安の程度の改善率（1段階以上改善した症例の割合）は、P群、L群及びH群でそれぞれ75.0、83.3及び69.4%であり、P群とL、H群の間に最大段差がみられたが有意差は認められなかった。

表ト-202 予期不安の程度変化

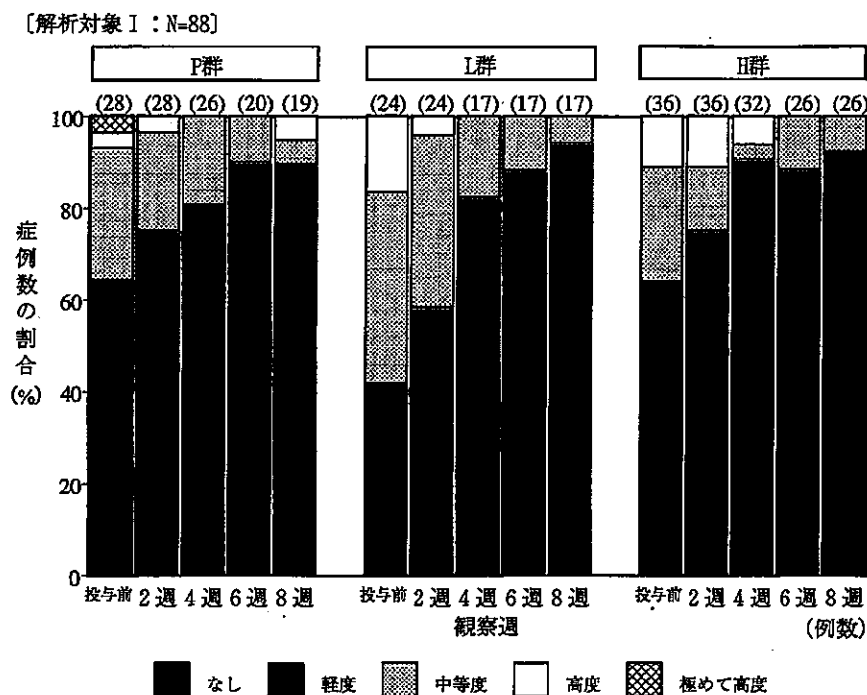
《解析対象Ⅰ：N=88》

投与群	例数	症例数 (%)						max-t 検定	1段階以上の改善	max-t 検定
		4段階 改善	3段階 改善	2段階 改善	1段階 改善	不変	1段階 悪化		例数 (%) [95%信頼区間]	
P群	28	1 (3.6)	1 (3.6)	6 (21.4)	13 (46.4)	5 (17.9)	2 (7.1)	最大段差 P-L, H p=0.447	21/28 (75.0) [55.1~89.3]	最大段差 P-L, H p=0.654
L群	24	0	3 (12.5)	5 (20.8)	12 (50.0)	3 (12.5)	1 (4.2)		20/24 (83.3) [62.6~95.3]	
H群	36	1 (2.8)	5 (13.9)	6 (16.7)	13 (36.1)	11 (30.6)	0		25/36 (69.4) [51.9~83.7]	

(4) 空間恐怖的回避（広場恐怖）の程度

空間恐怖的回避（広場恐怖）を5段階（0. なし 空間恐怖的な回避行動や障害はない。1. 軽度 多少回避はあるが比較的正常な生活様式であり、仕事や買い物など必要なときに連れなしでも出かけることが可能な程度。2. 中等度 回避の結果、生活様式が縮小しており、例えば患者は独りで家にいることはできるが連れなしに数キロ以上離れたところへは行かない程度。3. 高度 回避の結果、ほとんどまたは完全に家にしばられているか、または、連れなしでは家を離れることはできない程度。4. 極めて高度 回避の結果、日常生活機能は不能となり完全に家にしばられており、連れがいても家を離れることができない程度。）で評価しその程度の推移を図ト-38に示す。

8週時における空間恐怖的回避の程度が「なし」の症例数はH群で多く認められた。



図ト-38 空間恐怖的回避の程度の推移

空間恐怖的回避の程度が、投与前に比べ投与終了時（又は中止時）に改善、不変あるいは悪化した症例数を集計し、表ト-203に示す。

解析対象 I において、症例分布は P 群と L、H 群の間に最大段差がみられたが、有意差は認められなかった。また、空間恐怖的回避の程度の改善率（1 段階以上改善した症例の割合）は、P 群、L 群及び H 群でそれぞれ 50.0、41.7 及び 36.1%であり、P、L 群と H 群の間に最大段差がみられたが有意差は認められなかった。

表ト-203 空間恐怖的回避の程度のスコア変化

《解析対象 I : N=88》

投与群	例数	症例数 (%)						max-t 検定	1段階以上の改善	max-t 検定
		4段階 改善	3段階 改善	2段階 改善	1段階 改善	不変	1段階 悪化		例数 (%) [95%信頼区間]	
P 群	28	1 (3.6)	0	3 (10.7)	10 (35.7)	13 (46.4)	1 (3.6)	最大段差 P-L, H p=0.850	14/28 (50.0) [30.6~69.4]	最大段差 P-L-H p=0.921
L 群	24	0	3 (12.5)	2 (8.3)	5 (20.8)	14 (58.3)	0		10/24 (41.7) [22.1~63.4]	
H 群	36	0	2 (5.6)	3 (8.3)	8 (22.2)	22 (61.1)	1 (2.8)		13/36 (36.1) [20.8~53.8]	

(5) 最終全般改善度

解析対象 I についての最終全般改善度の解析結果を表ト-204に示す。

解析対象 I では、症例分布は P 群と L, H 群の間に最大段差がみられたが有意差は認められなかった ($p=0.667$: max-t 検定)。また、改善率 (中等度改善以上) は、P 群, L 群及び H 群でそれぞれ 57.1% (16/28 例), 66.7% (16/24 例) 及び 63.9% (23/36 例) であり、P 群と L, H 群の間に最大段差がみられたが有意差は認められなかった ($p=0.356$: max-t 検定)。

表ト-204 最終全般改善度

《解析対象 I : N=88》

投与群	例数	症例数 (%)						max-t 検定	改善率 ¹⁾	max-t 検定
		著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	やや 悪化	悪化		例数 (%) [95%信頼区間]	
P 群	28	11 (39.3)	5 (17.9)	7 (25.0)	3 (10.7)	2 (7.1)	0	最大段差 P-L, H p=0.667	16/28 (57.1) [37.2~75.5]	最大段差 P-L, H p=0.356
L 群	24	9 (37.5)	7 (29.2)	5 (20.8)	2 (8.3)	1 (4.2)	0		16/24 (66.7) [44.7~84.4]	
H 群	36	11 (30.6)	12 (33.3)	4 (11.1)	7 (19.4)	1 (2.8)	1 (2.8)		23/36 (63.9) [46.2~79.2]	

1) 中等度改善以上、太線で囲まれた検定は主要な解析手法を示す。

3-2-5 安全性

(1) 副作用

二重盲検下で治療された症例 113 例中 46 例に 86 件の副作用が発現した (表ト-205)。副作用の発現率は P 群で 36.1% (13/36 例; 24 件), L 群 50.0% (18/36 例; 29 件) 及び H 群 36.6% (15/41 例; 33 件) であり、3 群間に有意差はみられなかった ($p=0.431$: Fisher の直接確率計算法)。

表ト-205 副作用の発現率

P 群	L 群	H 群	検定手法 (p 値)
13/36 例 (36.1%)	18/36 例 (50.0%)	15/41 例 (36.6%)	Fisher (0.431)

副作用の中で比較的頻度の高い症状（いずれかの群で 2 件以上発現）は、P 群では嘔気（5 件）、眠気及び不眠（症）（各 2 件）、L 群では口渴及び嘔気（各 5 件）、眠気（4 件）、H 群では嘔気（7 件）、眠気（4 件）、口渴（3 件）、不眠（症）、下痢及び胃不快感（各 2 件）であった。副作用の重症度が高度であったものは、L 群で眠気を訴えた 1 件で、本剤の投与を中止することにより消失した。また、その他の症状についてはすべて軽度もしくは中等度であり、P 群の湿疹を示した 1 例を除き軽快もしくは消失した（表ト-206）。

表ト-206 副作用の重症度別発現件数

投与群 重症度	P 群				L 群				H 群			
	軽度	中等度	高度	合計(%)	軽度	中等度	高度	合計(%)	軽度	中等度	高度	合計(%)
症 状	15	9	0	24	9	19	1	29	23	10	0	33
皮膚・皮膚附属器障害												
湿疹	1			1(2.9)	1			1(3.3)				
アトピー性皮膚炎										1		1(2.8)
小 計	1			1(2.9)	1			1(3.3)		1		1(2.8)
中枢・末梢神経系障害												
緊張感		1		1(2.9)								
痙攣									1			1(2.8)
意識喪失										1		1(2.8)
頭痛		1		1(2.9)								
頭重(感)									1			1(2.8)
舌のもつれ		1		1(2.9)	1			1(3.3)				
下肢しびれ(感)		1		1(2.9)								
めまい		1		1(2.9)		1		1(3.3)				
ふわふわ感									1			1(2.8)
小 計		5		5(14.7)	1	1		2(6.7)	3	1		4(11.1)
自律神経系障害												
口渴					1	4		5(16.7)	2	1		3(8.3)
動悸		1		1(2.9)					1			1(2.8)
小 計		1		1(2.9)	1	4		5(16.7)	3	1		4(11.1)
視覚障害												
瞳孔散大									1			1(2.8)
視力異常					1			1(3.3)				
霧視(感)									1			1(2.8)
小 計					1			1(3.3)	2			2(5.6)
精神障害												
ぼんやり										1		1(2.8)
眠気	1	1		2(5.9)	1	2	1	4(13.3)	3	1		4(11.1)
いらいら感						1		1(3.3)				
不眠(症)	1	1		2(5.9)		1		1(3.3)	1	1		2(5.6)
抑うつ状態									1			1(2.8)
集中力低下	1			1(2.9)								
小 計	3	2		5(14.7)	1	4	1	6(20.0)	5	3		8(22.2)

(続く)

表ト-206 副作用の重症度別発現件数 (続き)

投与群 重症度 症 状	P 群				L 群				H 群			
	軽度	中等度	高度	合計(%)	軽度	中等度	高度	合計(%)	軽度	中等度	高度	合計(%)
	15	9	0	24	9	19	1	29	23	10	0	33
消化管障害												
嘔気	4	1		5(14.7)	1	4		5(16.7)	6	1		7(19.4)
嘔吐	1			1(2.9)								
下痢	1			1(2.9)		1		1(3.3)		2		2(5.6)
胃もたれ感	1			1(2.9)					1			1(2.8)
胸やけ						1		1(3.3)				
食欲不振									1			1(2.8)
腹痛						1		1(3.3)				
胃不快感						1		1(3.3)	2			2(5.6)
胃痛	1			1(2.9)						1		1(2.8)
便秘						1		1(3.3)				
腹鳴	1			1(2.9)								
小 計	9	1		10(29.4)	1	9		10(33.3)	10	4		14(38.9)
一般的全身障害												
顔面浮腫					1			1(3.3)				
倦怠(感)					1			1(3.3)				
はてり	1			1(2.9)	1			1(3.3)				
顔面潮紅	1			1(2.9)								
脱力(感)						1		1(3.3)				
小 計	2			2(5.9)	3	1		4(13.3)				

副作用のまとめを表ト-207に示す。P 群では 24 件のうち 17 件 (70.8%) , L 群では 29 件のうち 22 件 (75.9%) 及び H 群では 33 件のうち 19 件 (57.6%) と、発現した副作用の半数以上が投与開始 7 日目までに発現した。高度と判定されたものは L 群の 1 件のみであった。投与中止となったものは P 群では 14 件 7 例, L 群では 16 件 10 例及び H 群では 7 件 4 例であった。ほとんどの副作用 (P 群: 23/24 件, L 群: 29/29 件, 及び H 群 32/33 件) は投与中又は投与中止後に消失した。

また、投与終了後に口渇、眠気、けいれん、瞳孔散大、不眠 (症) 及び霧視 (感) 各 1 件が 1 例 (大量服薬例) に認められた。

表ト-207 副作用のまとめ

投与群		P 群	L 群	H 群	合計
副作用発現件数		24	29	33	86
発現までの日数	1～7 日	17 (70.8)	22 (75.9)	19 (57.6)	58 (67.4)
	8～14 日	5 (20.8)	2 (6.9)	2 (6.1)	9 (10.5)
	15～21 日	0	3 (10.3)	3 (9.1)	6 (7.0)
	22～28 日	0	0	4 (12.1)	4 (4.7)
	29～35 日	0	1 (3.4)	5 (15.2)	6 (7.0)
	36～42 日	1 (4.2)	1 (3.4)	0	2 (2.3)
	43～49 日	1 (4.2)	0	0	1 (1.2)

(続く)

表ト-207 副作用のまとめ（続き）

投与群			P 群	L 群	H 群	合計
副作用発現件数			24	29	33	86
発現時投与量	PA	10 mg/日		22 (75.9)	19 (57.6)	41 (47.7)
		20 mg/日		7 (24.1)	4 (12.1)	11 (12.8)
		30 mg/日			4 (12.1)	4 (4.7)
		終了後			6 (18.2)	6 (7.0)
	P	第Ⅰ薬	17 (70.8)			17 (19.8)
		第Ⅱ薬	5 (20.8)			5 (5.8)
		第Ⅲ薬	2 (8.3)			2 (2.3)
重症度	軽 度		15 (62.5)	9 (31.0)	23 (69.7)	47 (54.7)
	中 等 度		9 (37.5)	19 (65.5)	10 (30.3)	38 (44.2)
	高 度		0	1 (3.4)	0	1 (1.2)
治験薬に対する 処置	減 量		0	0	2 (6.1)	2 (2.3)
	投与中止		14 (58.3)	16 (55.2)	7 (21.2)	37 (43.0)
	投与継続		10 (41.7)	11 (37.9)	18 (54.5)	39 (45.3)
	休 薬		0	2 (6.9)	0	2 (2.3)
	終 了 後		0	0	6 (18.2)	6 (7.0)
転 帰	軽 快		0	0	1 (3.0)	1 (1.2)
	消 失		23 (95.8)	29 (100)	32 (97.0)	84 (97.7)
	不 変		1 (4.2)	0	0	1 (1.2)

PA：塩酸パロキセチン，P：プラセボ

括弧内は%

本試験では重篤な有害事象として H 群に自殺企図による過量服薬 1 例（治験薬との関連性は「関連なし」）が報告された。死亡例はなかった。

（2）臨床検査値及び心電図所見

臨床検査値の異常変動は，P 群で 3 件（3/34 例），L 群で 19 件（11/30 例），H 群で 20 件（12/36 例）であり，L，H 群は P 群に比べ発現件数が多かった（表ト-208）。

変動が認められた主な項目は，L 群では GOT，GPT（各 3 件），赤血球数，白血球数， γ -GTP，総蛋白（各 2 件），H 群では γ -GTP（4 件），白血球数，単球分画，GPT，Al-p（各 2 件）であった。なお，担当医により臨床的に問題があると判定された症例はなかった。

表ト-208 臨床検査値異常変動

項目	P 群	L 群	H 群
赤血球数	0	2	0
ヘマトクリット	0	1	0
白血球数	1	2	2
好中球	0	0	1
好酸球	0	0	1
リンパ球	0	0	1
単球	0	0	2
GOT	0	3	0
GPT	0	3	2
Al-p	0	0	2
LDH	0	1	1
γ-GTP	0	2	4
総ビリルビン	0	0	1
総蛋白	0	2	1
総コレステロール	1	1	1
BUN	0	1	1
K	1	1	0
合計件数	3 件	19 件	20 件
合計例数	3 例	11 例	12 例
解析対象例数	34 例	30 例	36 例

「関連なし」は異常変動に含まない。

心電図所見は、投与前後実施は L 群 23 例、H 群 32 例、P 群 23 例、投与前のみ実施は L 群 5 例、H 群 3 例、P 群 9 例、投与後のみ実施は H 群 1 例であった。投与前後の心電図の変化を表ト-209に示す。いずれの群においても正常から異常への変動を認めた症例はなかった。なお、担当医により臨床的に問題があると判定された症例はなかった。

表ト-209 投与前後の心電図変化

L群					H群					P群				
投与前	投与後	正常	異常	合計	投与前	投与後	正常	異常	合計	投与前	投与後	正常	異常	合計
正常		19	0	19	正常		30	0	30	正常		20	0	20
異常		2	2	4	異常		1	1	2	異常		1	2	3
合計		21	2	23	合計		31	1	32	合計		21	2	23

(3) 概括安全度

概括安全度採用例 100 例 (P 群 34 例、L 群 30 例、H 群 36 例) の概括安全度を表ト-210に示す。3 群間に有意な差は認められなかった。

表ト-210 概括安全度

投与群	例数	症例数 (%)					max-t 検定	安全率 ¹⁾ (安全である)	max-t 検定
		安全 である	ほぼ安全 である	安全性に やや問題 あり	安全性に 問題あり	判定 不能		例数 (%) [95%信頼区間]	
P 群	34	19 (57.6)	7 (21.2)	6 (18.2)	1 (3.0)	1	最大段差 P, L-H p=0.693	19/33 (57.6) [39.2~74.5]	最大段差 P, L-H p=0.719
L 群	30	10 (33.3)	11 (36.7)	7 (23.3)	2 (6.7)	0		10/30 (33.3) [17.3~52.8]	
H 群	36	16 (44.4)	10 (27.8)	10 (27.8)	0	0		16/36 (44.4) [27.9~61.9]	

1) 判定不能除く

3-2-6 有用性

有用度を表ト-211に示す。

有用度において症例分布は P 群と L, H 群の間に最大段差がみられたが、有意差は認められなかった ($p=0.668$, max-t 検定)。また、有用率 (かなり有用以上) は、P 群, L 群及び H 群それぞれ 57.1% (16/28 例), 69.6% (16/23 例) 及び 55.9% (19/34 例) であり、P 群と L, H 群の間に最大段差がみられたが、有意差は認められなかった ($p=0.495$: max-t 検定)。

表ト-211 有用度

投与群	例数	症例数 (%)						max-t 検定	有用率 ¹⁾	max-t 検定
		極めて 有用	かなり 有用	多少は 有用	特に有用 とは思わ れない	やや好 ましく ない	かなり 好まし くない		例数 (%) [95%信頼区間]	
P 群	28	7 (25.0)	9 (32.1)	6 (21.4)	5 (17.9)	1 (3.6)	0	最大段差 P-L, H p=0.668	16/28 (57.1) [37.2~75.5]	最大段差 P-L, H p=0.495
L 群	23	7 (30.4)	9 (39.1)	2 (8.7)	4 (17.4)	0	1 (4.3)		16/23 (69.6) [47.1~86.8]	
H 群	34	8 (23.5)	11 (32.4)	4 (11.8)	6 (17.6)	4 (11.8)	1 (2.9)		19/34 (55.9) [37.9~72.8]	

1) かなり有用以上

3-2-7 事後解析 (解析対象 II)

主要な解析からは L 群及び H 群は P 群に対し有効性について有意な差は見出せなかった。

海外の臨床試験 (トー参 24) ではパニック障害に対して本剤 (10mg/日投与群, 10→20mg/日投与群及び 10→20→40mg/日投与群) を 1 日 1 回経口投与し、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施し、有効性の主要な評価項目であるパニック発作回数は投与 4 週時に 40mg 投与群及びプラセボ群それぞれ 7.08 回及び 3.34 回減少した。その結果、40mg 投与群がプラセボ群に対して有意な差が認められた。また、薬理的にみた場合パニック障害の患者は後シナプスセロトニン受容体の感受性が亢進していることが示唆されている。そのため SSRI 等の薬剤を服薬すると服薬初期は不安症状が一時的に増悪するが、さらに服

薬を継続することにより前シナプスの自己受容体の刺激による後シナプス受容体のダウンレギュレーションが惹起され、有効性が認められるものと考えられている¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。

以上より本剤はパニック障害に対して一定の期間及び用量を患者に投与することで有効性を示すことが推定された。

そこで、開鍵後コントローラーと相談し、本剤の用量－反応関係を更に探索するために、事後解析として治験実施計画書の規定通り第Ⅲ薬まで増量された症例を対象とした解析を行うこととした。ただし、臨床症状の評価が2週ごとであることを考慮し、第Ⅲ薬まで増量後、3～4週目の投与を完了した28日以上投与継続症例を解析対象の条件とし、更にⅠ薬とⅢ薬を誤って処方した症例及び過量に投与した症例を除外して解析した。

その結果、主要評価項目である最終全般改善度の改善率を投与期間別（28日以上、35日以上、42日以上及び49日以上）に解析をしたところ、投与期間が28日以上の症例の改善率（中等度改善以上）はP群59.1%、L群75.0%及びH群87.0%となり、P群とL、H群の間に有意差（ $p=0.044$ ：max-t検定）が認められた。更にP群とL群の間には有意差が認められなかったがP群とH群の間には有意差（ $p=0.047$ ：Fisherの直接確率計算法）が認められた。

そこで、投与期間28日以上の症例61例（資料中解析対象Ⅱ）について、主要な解析対象（資料中解析対象Ⅰ）と同様の解析を行った。

3-2-7-1 投与期間別最終全般改善度（事後解析）

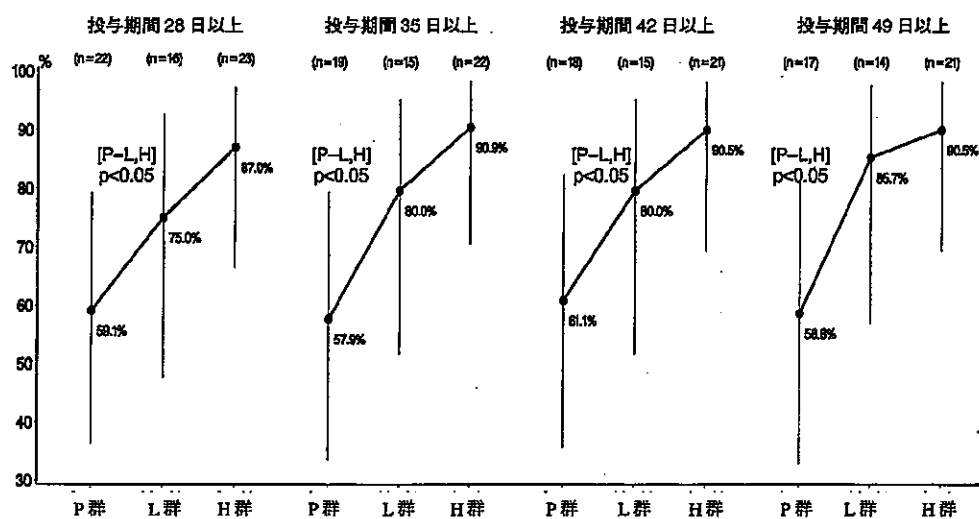
第Ⅲ薬まで増量された症例において最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）を投与期間別（28日以上、35日以上、42日以上及び49日以上）に解析した結果、投与期間が28日以上の症例ではP群59.1%、L群75.0%及びH群87.0%となり、P群とL、H群の間に有意差（ $P=0.044$ ：max-t検定）が認められた。更にP群とL群の間には有意差が認められなかったがP群とH群の間には有意差（ $p=0.047$ ：Fisherの直接確率計算法）が認められた。また、投与期間28日以上と同様に、投与期間35日以上、42日以上及び49日以上投与継続の症例では、P群とL、H群の間にそれぞれ有意な最大段差が認められた（35日以上 $p=0.0151$ 、42日以上 $p=0.0334$ 、49日以上 $p=0.0127$ ：max-t検定）（図ト-39）。

¹⁾Kahn,R.S.,van Praag,H.M.,Wetzler,S.et al.:Serotonin and anxiety revisited.Biol.Psychiatry,23:189-208,1988.

²⁾Kahn,R.S.and Westenberg,H.G.M.:L-5-hydroxytryptophan in the treatment of anxiety disorders.J.Affective Dis.,8:197-200,1985.

³⁾Kahn,R.S.,Westenberg,H.G.M.,Verhoeven,w.M.A.et al.:Effect of a serotonin precursor and uptake inhibitor in anxiety disorders;a doubleblind comparison of 5-hydroxytryptophan,clomipramine and placebo. Int. Clin. Psychopharmacol.,2:33-45,1987.

⁴⁾越野好文:SSRIによるパニック障害の治療.神経精神薬理,17:257-264,1995



縦棒は 95%信頼区間 $p < 0.05$: 中等度改善以上による max-t 検定

図ト-39 最終全般改善度の群別比較(投与期間別)

3-2-7-2 第Ⅲ薬まで増量され、投与期間 28 日以上 of 症例における解析 (事後解析)

(1) 患者背景

治験実施計画書通り第Ⅲ薬まで増量され、かつ投与期間 28 日以上 of 症例 (61 例) の患者背景を表ト-212に示す。

表ト-212 患者背景

《解析対象Ⅱ：N=61》

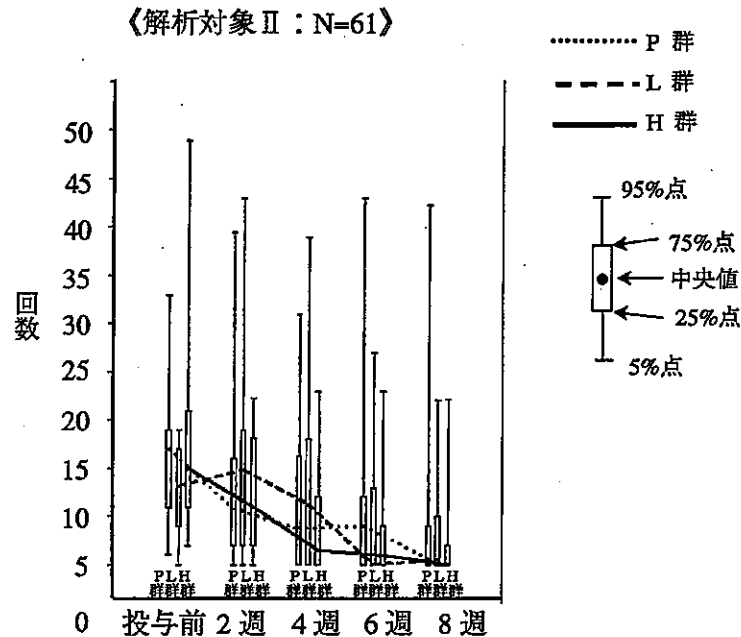
項 目		P 群	L 群	H 群	p 値
		22 (%)	16 (%)	23 (%)	
性 別	男	10 (45.5)	8 (50.0)	11 (47.8)	1.000 ¹⁾
	女	12 (54.5)	8 (50.0)	12 (52.2)	
年 齢 (歳)	18~29	7 (31.8)	6 (37.5)	8 (34.8)	0.746 ²⁾ 0.634 ³⁾
	30~39	9 (40.9)	7 (43.8)	6 (26.1)	
	40~49	4 (18.2)	2 (12.5)	4 (17.4)	
	50~59	2 (9.1)	1 (6.3)	5 (21.7)	
	平均値±標準偏差	34.1±9.6	33.1±9.0	36.5±12.2	
	最小値-最大値	22 - 59	19 - 54	18 - 57	
発病年齢 (歳)	~19	0	1 (6.3)	2 (8.7)	0.496 ²⁾ 0.736 ³⁾
	20~29	9 (40.9)	5 (31.3)	6 (26.1)	
	30~39	7 (31.8)	7 (43.8)	7 (30.4)	
	40~49	5 (22.7)	2 (12.5)	3 (13.0)	
	50~59	1 (4.5)	1 (6.3)	5 (21.7)	
	平均値±標準偏差	33.1±9.7	32.7±9.1	36.0±12.3	
	最小値-最大値	20 - 58	18 - 54	18 - 57	
罹病期間	1ヵ月以下	1 (4.5)	3 (18.8)	5 (21.7)	0.163 ²⁾ 0.199 ³⁾
	6ヵ月以下	12 (54.5)	8 (50.0)	11 (47.8)	
	1年以下	2 (9.1)	4 (25.0)	5 (21.7)	
	1年超	7 (31.8)	1 (6.3)	2 (8.7)	
	平均値±標準偏差	10.3±13.9	4.2±4.5	4.9±7.6	
	最小値-最大値	0 - 62	0 - 17	0 - 35	
発病回数	初 回	17 (77.3)	5 (31.3)	15 (65.2)	0.015* ¹⁾
	2回以上	5 (22.7)	11 (68.8)	8 (34.8)	
DSM-IV 分 類	空間恐怖を伴うパニック障害	14 (63.6)	11 (68.8)	10 (43.5)	0.251 ¹⁾
	空間恐怖を伴わないパニック障害	8 (36.4)	5 (31.3)	13 (56.5)	
	次の発作が起こる	なし	2 (9.1)	1 (4.3)	0.829 ¹⁾
	持続的な心配	あり	20 (90.9)	15 (93.8)	
	発作あるいは発作	なし	5 (22.7)	3 (18.8)	0.928 ¹⁾
	後の心配	あり	17 (77.3)	13 (81.3)	
発作に関連する 行動における変化	なし	18 (81.8)	10 (62.5)	14 (60.9)	0.281 ¹⁾
	あり	4 (18.2)	6 (37.5)	9 (39.1)	
治 療 歴	なし	7 (31.8)	6 (37.5)	12 (52.2)	0.389 ¹⁾
	あり	15 (68.2)	10 (62.5)	11 (47.8)	
既 往 歴	なし	13 (59.1)	8 (50.0)	12 (52.2)	0.850 ¹⁾
	あり	9 (40.9)	8 (50.0)	11 (47.8)	
合 併 症	なし	16 (72.7)	14 (87.5)	15 (65.2)	0.304 ¹⁾
	あり	6 (27.3)	2 (12.5)	8 (34.8)	
既治療薬剤	なし	10 (45.5)	7 (43.8)	10 (43.5)	1.000 ¹⁾
	あり	12 (54.5)	9 (56.3)	13 (56.5)	
併 用 薬 剤	なし	2 (9.1)	3 (18.8)	0	0.066* ¹⁾
	あり	20 (90.9)	13 (81.3)	23 (100)	
入院・外来	入 院	1 (4.5)	0	0	0.411 ²⁾
	外 来	19 (86.4)	15 (93.8)	23 (100)	
	入院→外来	2 (9.1)	1 (6.3)	0	

1) Fisher の直接確率計算法, 2) χ^2 検定, 3) Kruskal-Wallis 検定,*: $p<0.15$

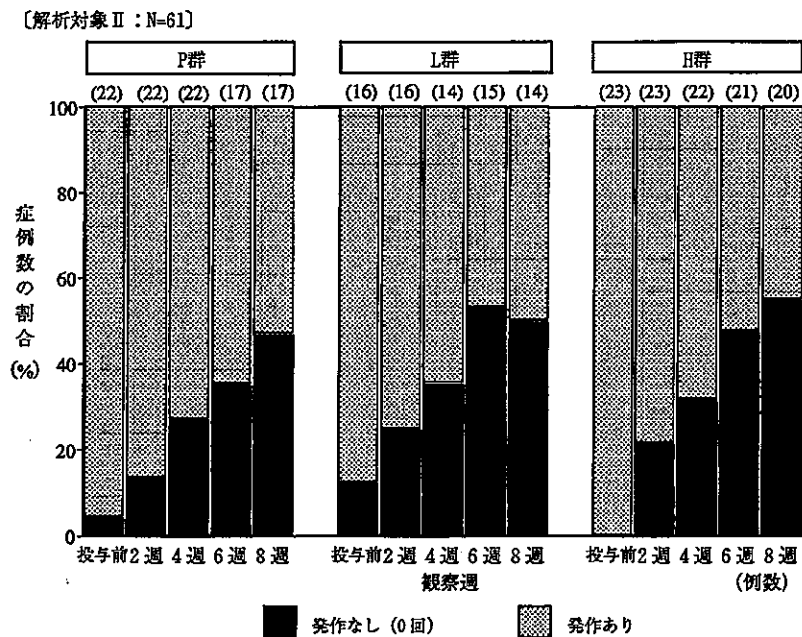
(2) 有効性

1) パニック発作の回数

パニック発作の回数の推移を図ト-40に示す。各群とも、投与前に比べて発作回数の減少がみられた。パニック発作の回数が0回の症例の割合を図ト-41に示す。8週時における発作回数が0回の症例の割合はH群で高い値を示した。



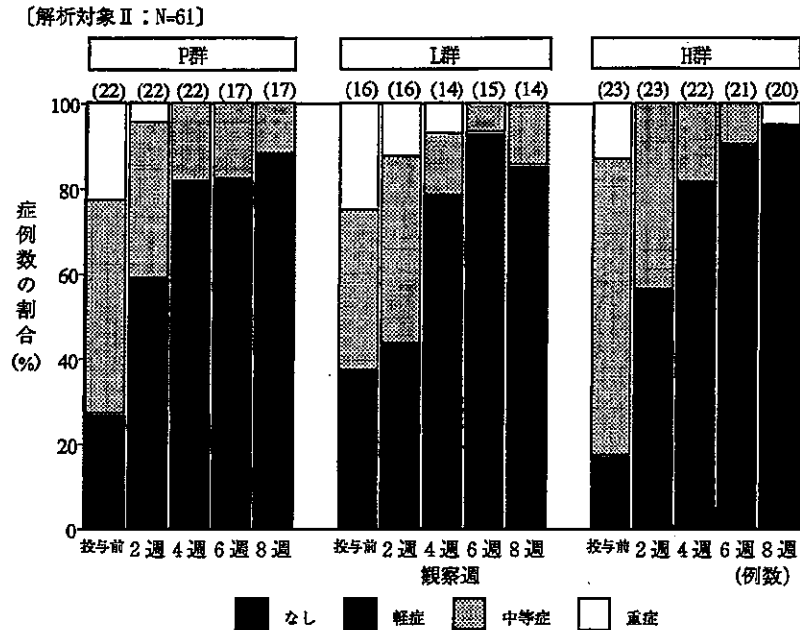
図ト-40 パニック発作の回数（中央値）の推移



図ト-41 パニック発作0回症例数の割合

2) パニック発作の重症度

パニック発作の重症度別の推移を図ト-42に示す。8 週時におけるパニック発作の重症度が「なし」とされた症例数は、H 群で多く認められた。



図ト-42 パニック発作の重症度の推移

パニック発作の重症度が、投与前に比べ投与終了時（又は中止時）に改善、不変あるいは悪化した症例数を集計し、表ト-213に示す。

症例分布はP、L群とH群の間に最大段差がみられたが、有意差は認められなかった。改善率は、P群、L群及びH群でそれぞれ81.0、78.6及び82.6%であり、P、L群とH群の間に最大段差がみられたが有意差は認められなかった。

表ト-213 パニック発作の重症度変化

【解析対象：N=58¹⁾】

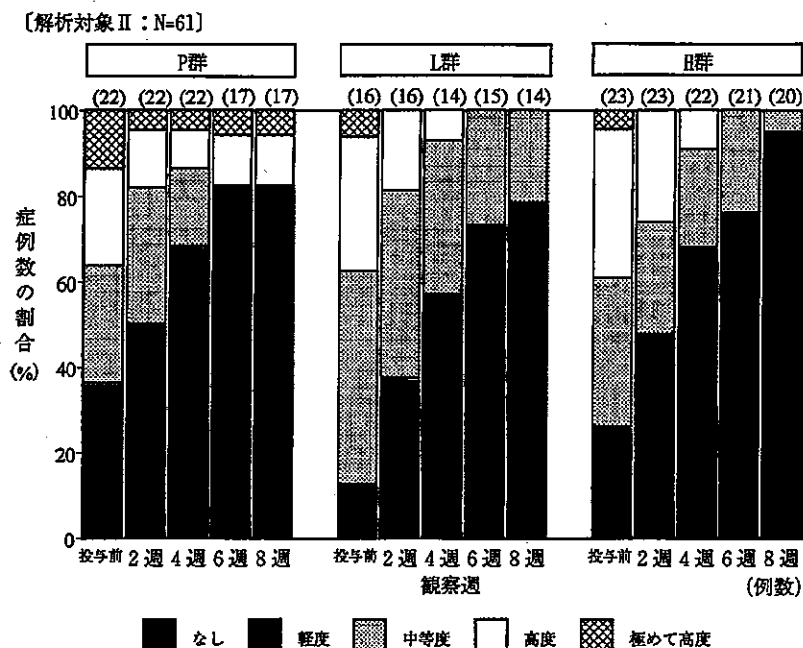
投与群	例数	症例数 (%)					max-t 検定	1段階以上の改善	max-t 検定
		3段階 改善	2段階 改善	1段階 改善	不変	1段階 悪化		例数 (%) [95%信頼区間]	
P群	21	4 (19.0)	4 (19.0)	9 (42.9)	4 (19.0)	0	最大段差 P, L-H p=0.232	17/21 (81.0) [58.1~94.6]	最大段差 P, L-H p=0.543
L群	14	0	5 (35.7)	6 (42.9)	3 (21.4)	0		11/14 (78.6) [49.2~95.3]	
H群	23	1 (4.3)	13 (56.5)	5 (21.7)	4 (17.4)	0		19/23 (82.6) [61.2~95.0]	

1) 観察期パニック発作回数0回の3症例を除く

3) 予期不安の程度

予期不安の程度の推移を図ト-43に示す。

8週時における予期不安の程度が「なし」の症例数は、H群で多く認められた。また、L、H群では2週以降「極めて高度」の症例はみられなかった。



図ト-43 予期不安の程度の推移

予期不安の程度が、投与前に比べ投与終了時（又は中止時）に改善、不変あるいは悪化した症例数を集計し、表ト-214に示す。

症例分布はP群とL、H群の間に最大段差がみられたが、有意差が認められなかった。改善率は、P群、L群及びH群でそれぞれ68.2、87.5及び87.0%であり、P群とL、H群の間に最大段差がみられたが有意差は認められなかった。

表ト-214 予期不安の程度変化

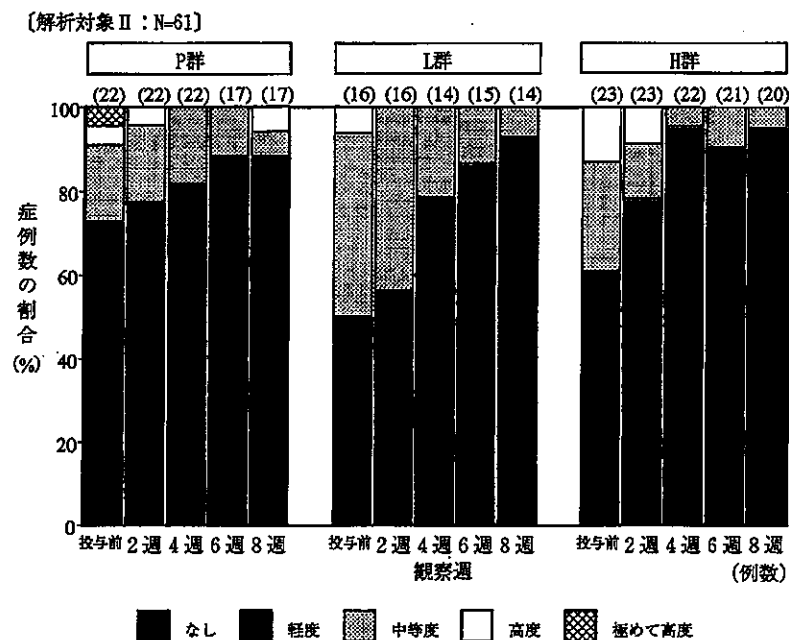
【解析対象Ⅱ：N=61】

投与群	例数	症例数 (%)						max-t 検定	1段階以上の改善	max-t 検定
		4段階 改善	3段階 改善	2段階 改善	1段階 改善	不変	1段階 悪化		例数 (%) [95%信頼区間]	
P群	22	1 (4.5)	1 (4.5)	4 (18.2)	9 (40.9)	5 (22.7)	2 (9.1)	最大段差 P-L,H p=0.093	15/22 (68.2) [45.1~86.1]	最大段差 P-L,H p=0.063
L群	16	0	1 (6.3)	5 (31.3)	8 (50.0)	2 (12.5)	0		14/16 (87.5) [61.7~98.4]	
H群	23	1 (4.3)	4 (17.4)	6 (26.1)	9 (39.1)	3 (13.0)	0		20/23 (87.0) [66.4~97.2]	

4) 空間恐怖的回避（広場恐怖）の程度

空間恐怖的回避（広場恐怖）の程度の推移を図ト-44に示す。

8週時における空間恐怖的回避の程度が「なし」の症例数はH群で多く認められた。



図ト-44 空間恐怖的回避の程度の推移

空間恐怖的回避の程度が、投与前に比べ投与終了時（又は中止時）に改善、不変あるいは悪化した症例数を集計し、表ト-215に示す。

症例分布はP群とL、H群の間に最大段差がみられたが、有意差は認められなかった。改善率は、P群、L群及びH群でそれぞれ45.5、43.8及び43.5%であり、P、L群とH群の間に最大段差がみられたが有意差は認められなかった。

表ト-215 空間恐怖的回避の程度スコア変化

〔解析対象Ⅱ：N=61〕

投与群	例数	症例数 (%)						max-t 検定	1段階以上の改善	max-t 検定
		4段階 改善	3段階 改善	2段階 改善	1段階 改善	不変	1段階 悪化		例数 (%) [95%信頼区間]	
P群	22	1 (4.5)	0	2 (9.1)	7 (31.8)	11 (50.0)	1 (4.5)	最大段差 P-L,H p=0.577	10/22 (45.5) [24.4~67.8]	最大段差 P,L-H p=0.688
L群	16	0	1 (6.3)	2 (12.5)	4 (25.0)	9 (56.3)	0		7/16 (43.8) [19.8~70.1]	
H群	23	0	2 (8.7)	3 (13.0)	5 (21.7)	13 (56.5)	0		10/23 (43.5) [23.2~65.5]	

5) 最終全般改善度

最終全般改善度の解析結果を表ト-216に示す。

症例分布は P 群と L, H 群の間に最大段差が認められたが有意差は認められなかった ($p=0.126$: max-t 検定)。しかしながら、改善率は、P 群、L 群及び H 群でそれぞれ 59.1% (13/22 例)、75.0% (12/16 例)、87.0% (20/23 例) であり、P 群と L, H 群の間に最大段差がみられ、有意差が認められた ($p=0.044$: max-t 検定)。更に、P 群と L 群の間に有意差はみられなかったが、P 群と H 群の間に有意差が認められた ($p=0.047$: Fisher の直接確率計算法)。

表ト-216 最終全般改善度

《解析対象Ⅱ：N=61》

投与群	例数	症例数 (%)						max-t 検定	改善率 ¹⁾	max-t 検定	Fisher
		著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	やや 悪化	悪化		例数 (%) [95%信頼区間]		
P 群	22	8 (36.4)	5 (22.7)	5 (22.7)	2 (9.1)	2 (9.1)	0	最大段差 P-L, H $p=0.126$	13/22 (59.1) [36.4~79.3]	最大段差 P-L, H $p=0.044$	P-L $p=0.490$ P-H $p=0.047$
L 群	16	8 (50.0)	4 (25.0)	3 (18.8)	1 (6.3)	0	0		12/16 (75.0) [47.6~92.7]		
H 群	23	10 (43.5)	10 (43.5)	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0		20/23 (87.0) [66.4~97.2]		

1) 中等度改善以上、太線で囲まれた検定は主要な解析手法を示す。

3-2-8 まとめ

パニック障害と診断された患者を対象とし、至適用量域を検討することを目的として本剤の有効性、安全性及び有用性を P 群、L 群及び H 群で比較した。

その結果、改善率は、P 群、L 群及び H 群でそれぞれ 57.1、66.7 及び 63.9% であり、有意差は認められなかった。

副作用発現率は P 群、L 群及び H 群でそれぞれ 36.1、50.0 及び 36.6% であり、有意差は認められなかった。安全率は P 群、L 群及び H 群でそれぞれ 57.6、33.3 及び 44.4%、有用率は P 群、L 群及び H 群でそれぞれ 57.1、69.6 及び 55.9% で、いずれも有意差は認められなかった。

そこで、海外の臨床試験及び本疾患の病態より本剤はパニック障害に対して一定の期間 (4 週間以上) 及び用量を患者に投与することで有効性を示すことが推定されたことを踏まえ、開鍵後コントローラーと相談し、本剤の用量-反応関係を更に探索するため、当初計画されていた解析に加え、事後解析として治験実施計画書の規定通り第Ⅲ薬まで増量された症例を対象とした解析 (解析対象Ⅱ) を行うこととした。ただし、臨床症状の評価が 2 週ごとであることを考慮し、第Ⅲ薬まで増量後 3~4 週目の投与を完了した 28 日以上投与継続症例を解析対象の条件とした。

その結果、主要評価項目である最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）を投与期間別（投与期間 28 日以上，35 日以上，42 日以上及び 49 日以上）に解析を行ったところ，投与期間 28 日以上の症例において，P 群と L，H 群の間に有意差（ $p=0.044$ ：max-t 検定）が認められた．更に，P 群と L 群の間には有意差が認められなかったが，P 群と H 群の間には有意差（ $p=0.047$ ：Fisher の直接確率計算法）が認められた．したがって第Ⅲ薬まで増量された症例では L 群に比較して，H 群では高い有効性を示すことが推測された．

以上より，塩酸パロキセチンを 1 日 1 回 10 mg/日から投与を開始して 30 mg/日まで漸増し，かつ 28 日以上投与することにより，プラセボ群に比して有意に高い有効性を示したこと，また安全性においてもプラセボ群との間に有意な差がなかったことから，塩酸パロキセチンのパニック障害に対する至適用量は 30 mg/日（H 群）であると推測された．

3-3 第Ⅲ相二重盲検比較試験

ト-10

パニック障害患者に対する本剤の有効性、安全性及び有用性を、プラセボを対照とした多施設共同の二重盲検群間比較法により検討した。

試験方法の概略を表ト-217に示す。

表ト-217 第Ⅲ相二重盲検比較試験の方法

項 目	内 容
目 的	パニック障害に対する有効性、安全性及び有用性を検証するため、プラセボを対照として多施設共同の二重盲検群間比較法により検討
試験の種類	塩酸パロキセチン群（PA 群：10-20-30mg）及びプラセボ群（P 群）の2群による二重盲検群間比較試験
対 象	下記の基準を満たし、本試験への参加に同意が得られた患者を対象とした。 (1) 病型：DSM-IV分類で、パニック障害と診断された患者（広場恐怖を伴う・伴わないパニック障害患者） (2) 病態：1) と 2) の両方を満たす。 1) DSM-IVに規定される予期しないパニック発作が繰り返し起こる。 2) 少なくとも1回の発作の後1ヵ月間（又はそれ以上）、以下のうち1つ（又はそれ以上）が続いていたこと。 ・もっと発作がおこるのではないかとという心配の継続 ・発作又はその結果がもつ意味（例：コントロールを失う、心臓発作を起こす、気違いになる）についての心配 ・発作と関連した行動の大きな変化 (3) 年齢：16歳以上 (4) 性別：不問 (5) 入院・外来：不問（ただし、原則として本剤投与期間中は変更をしない。）
除外対象	(1) 精神分裂病、けいれん性疾患（てんかん等）のある患者、又はその既往歴を有する患者 (2) DSM-IVに規定される大うつ病の患者 (3) アルコール依存、薬物依存のある患者 (4) 自殺傾向の強い患者 (5) 甲状腺機能低下症等の重篤なホルモン異常のある患者 (6) 排尿困難（前立腺肥大症等）、緑内障又は眼圧亢進のある患者 (7) 薬物過敏症の患者 (8) 重篤な心・肝・腎機能障害のある患者又は造血器障害のある患者 (9) 抗不整脈薬、抗凝血薬の投与を受けている患者 (10) 試験薬投与前2週間以内に、MAO阻害薬の投与を受けた患者 (11) 試験薬投与前4週間以内に、他の試験薬の投与を受けた患者 (12) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性及び試験期間中に妊娠を希望している女性 (13) その他、試験担当医師が不適当と判断した患者
症 例 数	PA 群 87 例、P 群 84 例 合計 171 例
目標症例数	各群 75 例 合計 150 例 解析対象例として（各群 60 例）合計 120 例

（続く）

表ト-217 第Ⅲ相二重盲検比較試験の方法（続き）

項 目	内 容
症 例 数 の 設 定 根 拠	後期第Ⅱ相臨床試験により、改善率はそれぞれ塩酸パロキセチン群（低用量群：64.3%，高用量群：67.5%），プラセボ群 56.3%であった。強制的漸増試験により第Ⅲ薬まで増量され、かつ投与期間が 28 日以上であった症例における改善率は（低用量群：70%（95%信頼区間(CI)：46～88），高用量群：89%（95%CI：71～98），プラセボ群：58%（95%CI：37～77）であった。 第Ⅲ相臨床試験において、本剤及びプラセボの有効率をそれぞれ 80 及び 55%とし、本剤がプラセボに対して有意差が検出できる症例数を算出すると、1 群 62 例、両群で 124 例（$\alpha=0.05$, $1-\beta=0.8$, Yates の修正付き χ^2 検定）である。また、最終観測時点に満たない症例を約 2 割程度と考慮すると両群で 150 例と算出された。
使用薬剤	塩酸パロキセチン 10 mg 錠, 20 mg 錠, 及び各々のプラセボ錠, 観察期用プラセボ錠
用法・用量	(1) 観察期：原則として 1 週間を観察期とし、必要に応じて観察期用プラセボ錠を 1 日 1 回 2 錠夕食後投与した。 (2) 治療期：1 日 1 回 2 錠夕食後経口投与する。最初の 1 週間は第Ⅰ薬、以後 1 週間隔で第Ⅱ薬、第Ⅲ薬と増量し、合計 8 週間投与とした（強制的漸増法）。 PA 群 観察期 治療期 第Ⅲ薬 第Ⅱ薬 第Ⅰ薬 P 群 観察期 治療期 第Ⅲ薬 第Ⅱ薬 第Ⅰ薬
用法・用量 の設定根拠	後期第Ⅱ相試験におけるプラセボを対照とした強制的漸増試験による二重盲検比較試験成績より、最高用量（第Ⅲ薬）まで増量し、投与期間が 28 日以上で症例において、改善率ではプラセボ群、高用量群及び低用量群それぞれ 57.7, 88.9 及び 70.0%と、プラセボ群、低用量群と高用量群との間において有意水準 5%で有意差（$p=0.016$：max-t 検定）が認められた。 安全性について副作用発現率はそれぞれ高用量群、低用量群及びプラセボ群でそれぞれ 33.3, 45.0 及び 32.5%と若干低用量群が高かったが、3 群間に有意差はみられなかった。 以上の結果より本剤の用法・用量は高用量群（10-20-30 mg）を選択するのが妥当と考えられた。
投 与 期 間	観察期間：原則として 1 週間，治療期間：8 週間

（続く）

表ト-217 第Ⅲ相二重盲検比較試験の方法（続き）

項 目	内 容																																																																																																																													
併用薬剤	(1) 併用禁止薬剤 観察期、治療期を通じて薬効評価に影響を及ぼすと考えられる下記薬剤は使用しないこととした。 1) 精神神経用剤（向精神薬等） 2) 抗コリン作用を有する薬剤（ 潰瘍薬、鎮痙薬等） 3) 抗不整脈薬（ 等） 4) 抗凝血薬（ワーファリン等） 5) フェニトイン、ジゴキシン、シメチジン、バルビツール酸誘導体 6) 他の治験薬剤 (2) 併用可能薬剤 下記の薬剤を被験者の症状に応じてやむを得ず使用する場合は、治験担当医師の判断により併用可能とすることとした。 1) ロラゼパム：パニック発作等により治験担当医師が緊急の投薬の必要性を認めた場合は、頓用可能とすることとした。ただし、継続的な使用は禁止とすることとした。 2) 睡眠薬：必要と判断された場合、下記の薬剤に限り使用可能とすることとした。 3) ビタミン剤 4) 胃腸薬（抗コリン作用を有する抗潰瘍薬、鎮痙剤を除く） 5) 感冒薬（抗コリン作用を有する薬剤を除く） また、精神神経用剤以外で、本治験開始前より使用している薬剤は併用してもよいが、原則として用法・用量は一定とし、新たな薬剤の併用は行わないこととした。																																																																																																																													
併用療法	精神療法及び行動療法等、本治験開始前より行っている場合は継続しても差し支えないが、新たな実施は避けることとした。																																																																																																																													
検査・観察項目	患者背景、服薬状況、ロラゼパムの服薬状況、パニック発作回数及び持続時間、発作時の症状の有無、パニック発作の重症度、パニック様症状回数及び持続時間、予期不安の程度、広場恐怖の程度、改善度、有害事象、血圧・脈拍数、体重、心電図、臨床検査																																																																																																																													
検査・観察時期	<table><tr><th rowspan="2">観察項目</th><th rowspan="2">実施時期</th><th rowspan="2">観察期</th><th colspan="5">治 療 期</th></tr><tr><th>第1週</th><th>第2週</th><th>第4週</th><th>第6週</th><th>第8週 又は中止時</th></tr><tr><td>患者背景</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>ロラゼパムの服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>パニック発作回数及び 持続時間</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>パニック様症状回数及び持続時間</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>発作時の症状の有無</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>パニック発作の重症度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>予期不安の程度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>広場恐怖の程度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>改善度</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●*</td></tr><tr><td>血圧・脈拍数</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●*</td></tr><tr><td>体重・心電図</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●*</td></tr><tr><td>有害事象</td><td></td><td></td><td>←</td><td></td><td></td><td></td><td>→</td></tr></table> *：異常変動が認められた場合、追跡調査する。	観察項目	実施時期	観察期	治 療 期					第1週	第2週	第4週	第6週	第8週 又は中止時	患者背景		●						服薬状況		●	●	●	●	●	●	ロラゼパムの服薬状況		●	●	●	●	●	●	パニック発作回数及び 持続時間		●	●	●	●	●	●	パニック様症状回数及び持続時間		●	●	●	●	●	●	発作時の症状の有無		●	●	●	●	●	●	パニック発作の重症度		●	●	●	●	●	●	予期不安の程度		●	●	●	●	●	●	広場恐怖の程度		●	●	●	●	●	●	改善度			●	●	●	●	●	臨床検査		●					●*	血圧・脈拍数		●	●	●	●	●	●*	体重・心電図		●					●*	有害事象			←				→
観察項目	実施時期				観察期	治 療 期																																																																																																																								
		第1週	第2週	第4週		第6週	第8週 又は中止時																																																																																																																							
患者背景		●																																																																																																																												
服薬状況		●	●	●	●	●	●																																																																																																																							
ロラゼパムの服薬状況		●	●	●	●	●	●																																																																																																																							
パニック発作回数及び 持続時間		●	●	●	●	●	●																																																																																																																							
パニック様症状回数及び持続時間		●	●	●	●	●	●																																																																																																																							
発作時の症状の有無		●	●	●	●	●	●																																																																																																																							
パニック発作の重症度		●	●	●	●	●	●																																																																																																																							
予期不安の程度		●	●	●	●	●	●																																																																																																																							
広場恐怖の程度		●	●	●	●	●	●																																																																																																																							
改善度			●	●	●	●	●																																																																																																																							
臨床検査		●					●*																																																																																																																							
血圧・脈拍数		●	●	●	●	●	●*																																																																																																																							
体重・心電図		●					●*																																																																																																																							
有害事象			←				→																																																																																																																							

（続く）

表ト-217 第Ⅲ相二重盲検比較試験の方法（続き）

項 目	内 容
評価方法及び 評価基準	(1) パニック発作の重症度 観察期、投与開始日及び投与 1, 2, 4, 6, 8 週後（又は投与中止時）にパニック発作の重症度を 4 段階（なし、軽症、中等症、重症）で評価した。 (2) 予期不安の程度 観察期、投与開始日及び投与 1, 2, 4, 6, 8 週後（又は投与中止時）に 5 段階（なし、軽度、中等度、高度、極めて高度）で評価した。 (3) 広場恐怖の程度 観察期、投与開始日及び投与 1, 2, 4, 6, 8 週後（又は投与中止時）に 5 段階（なし、軽度、中等度、高度、極めて高度）で評価した。 (4) 改善度 投与開始 1, 2, 4, 6, 8 週後（又は投与中止時）に、投与開始時の状態と比較して 8 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、判定不能）で評価した。 (5) 最終全般改善度 投与開始時から、投与終了時（又は投与中止時）までの改善度を総合的に 8 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、判定不能）で評価した。 (6) 概括安全度 治験期間中の有害事象及び臨床検査値異常変動を考慮して、投与終了時（又は投与中止時）に 5 段階（安全である、ほぼ安全である、安全性にやや問題あり、安全性に問題あり、判定不能）で評価した。 (7) 有用度 最終全般改善度及び概括安全度を勘案し、投与終了時（又は投与中止時）に 8 段階（極めて有用、かなり有用、多少は有用、特に有用とは思われない、やや好ましくない、かなり好ましくない、非常に好ましくない、判定不能）で評価した。
解析方法	【実施計画書の記載】 1. 解析項目 (1) 主要評価項目：総合評価（改善度、安全度） (2) 副次的評価項目：臨床経過（パニック発作回数の推移、予期不安の程度、広場恐怖の程度、発作の重症度の前後変化など）、投与薬剤群の均一性（症例構成、患者背景）、副作用、臨床検査値異常、生理学的検査、心電図 2. 解析対象 (1) 主要解析対象：投与日数 28 日以上、かつプロトコール違反のない症例（Protocol-Compatible analysis, 以下 PC 解析）（資料表記：採用例、解析対象Ⅱ） (2) 副次的解析対象：判定不能例を含む症例（Intention-to-treat, 以下 ITT 解析）ただし、投与日数が 28 日未満の症例については、最終全般改善度を「不変」として扱う（資料表記：評価可能例、解析対象Ⅰ） 3. 解析手法 有意水準は以下で特に示さないものについては両側 5%とし、患者背景の均一性の検討における有意水準は両側 15%、区間推定の際の信頼係数は両側 95% <群間比較> (1) 順序のない分割表データ：χ^2検定又は Fisher の直接確率計算法 (2) 順序のある分割表データ及び計量データ：Wilcoxon 2 標本検定 <群内比較> (3) 前後変化による比較：Wilcoxon 符号付順位和検定 (4) 経時データにおける投与前値と各週との比較：Dunnnett の多重比較法 (5) データの分布のバラツキが大きい場合：順位変換

（続く）

表ト-217 第Ⅲ相二重盲検比較試験の方法（続き）

項 目	内 容						
解析方法	<総合評価> (6) 総合評価：改善率（中等度改善以上），安全率（安全である），有用率（かなり有用以上）による出現率の群間比較を主要な解析とし，併せて各比率の区間推定 (7) 参考として Wilcoxon 2 標本検定を行い，評価の分布も検討 (8) 薬剤間の均一性：一様性が疑われる場合は，ロジスティック回帰等により総合評価との交互作用を検討						
	〔解析計画書の承認〕 承認						
	〔キーオープン 後の追加解析〕 ・実施せず						
	〔解析実施機関〕 スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社						
解析対象	項目	主要解析対象			副次的解析対象		
		有効性	安全性	有用性	有効性	安全性	有用性
	解析対象	採用例	評価可能例	—	評価可能例	—	採用例
	資料表記	解析対象Ⅱ	解析対象Ⅰ		解析対象Ⅰ		解析対象Ⅱ
薬 剤 の 割付方法等	治験薬剤は1組4例（PA 群 2 例，P 群 2 例） コントローラーによる無作為割付。 Key Code の保管：コントローラー 開封：データ及び判定が確定後。（ただし，重篤な副作用の発現等の緊急な場合には適切な処置を行うため，治験総括医師及びコントローラーが保管している当該症例の Emergency Key Code を開封することができる）。 識別不能性の確認：コントローラーが割付時と開封時に実施。 適合性の確認：薬剤を無作為に抽出し，規格との適合性を確認。						
コントローラー							
治験総括医師							
代表施設名 及び施設数	合計 67 施設						
治験期間							

3-3-1 症例の内訳

(1) 解析対象

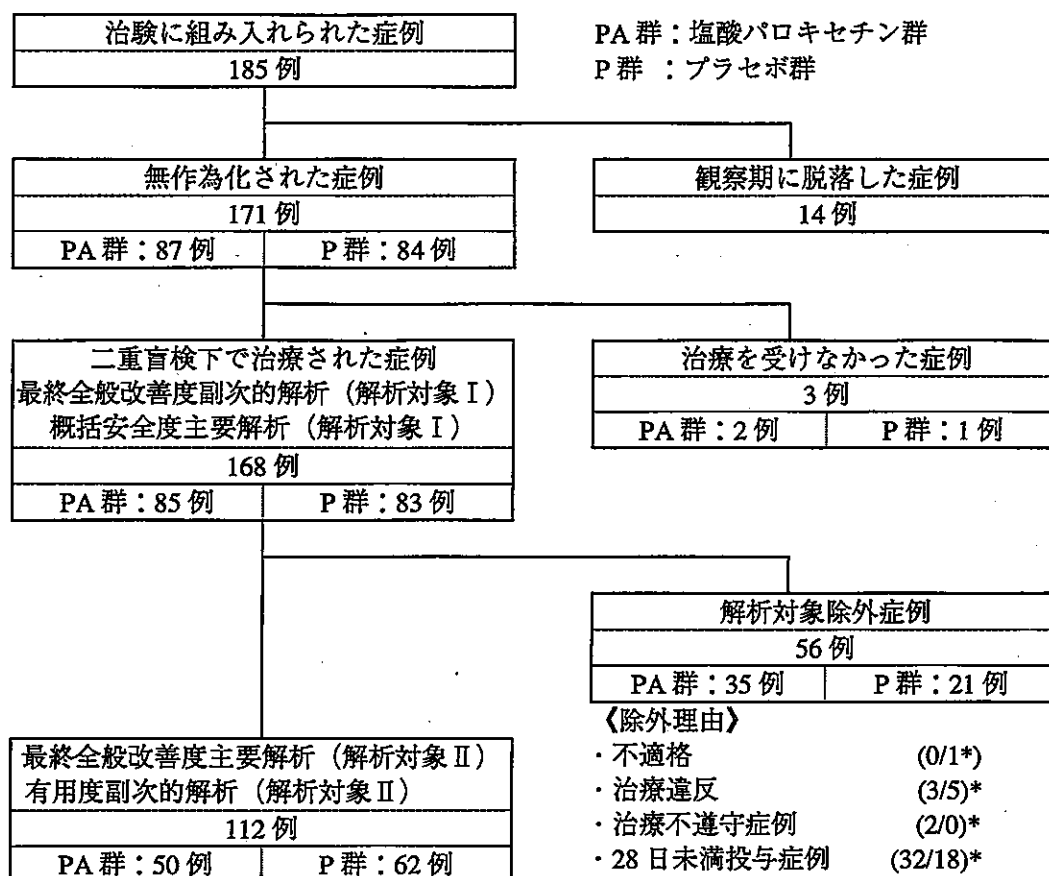
本治験では有効性の主要解析対象群及び有用性の副次的解析対象群について、症例検討会で薬効評価上問題ないとされ、また第Ⅲ薬まで増量かつ投与期間が 28 日以上であった集団を「採用例（解析対象Ⅱ）」とした。安全性の主要解析対象群及び有効性の副次的解析対象群は二重盲検下で治療された集団を「評価可能例（解析対象Ⅰ）」とした。なお、解析対象はあらかじめプロトコールで規定した。

本治験に組み入れられた症例は 185 例であった。このうち観察期に同意を撤回した 14 例を除く 171 例が無作為化され、無作為化後治療を受けなかった 3 例を除く 168 例が二重盲検下で治療された（図ト-45）。

有効性の主要解析対象群及び有用性の副次的解析対象群は、二重盲検下で治療された 168 例のうち、図中に示した理由の 56 例（PA 群：35 例及び P 群：21 例）を除外し、112 例を解析対象とした（解析対象Ⅱ）。安全性の主要解析対象群は、本剤を 1 日以上投与された 168 例を解析対象とした（解析対象Ⅰ）。

有効性の副次的解析対象群は本剤を 1 日以上投与された 168 例を解析対象とし、更に投与期間が 28 日未満の症例は、検定の際には最終全般改善度を「不変」として扱うこととした。

治験計画書逸脱症例の解析の取り扱い及び採否理由を表ト-218に示す。



(PA 群/P 群), *: 重複含む

図ト-45 症例の内訳

表ト-218 治験計画書逸脱症例の取扱い

逸脱内容			逸脱例数			解析対象Ⅰ		解析対象Ⅱ	
						評価可能例		採用例	
			PA群	P群	計	副次的 有効性	主要 安全性	主要 有効性	副次的 有用性
不適格症例	除外基準	薬物依存患者(覚醒剤使用)であることが判明	0	1	1	○	○	×	×
治療違反例	併用禁止薬	抗うつ薬 ¹⁾ 抗不安薬 ²⁾ 抗精神病薬 ³⁾ 規定外の睡眠薬 ⁴⁾ 抗てんかん薬 ⁵⁾	4	8	12	○	○	×	×
		治療期間に継続して併用							
		○				○	●	●	
	変則投与	2週目に観察期用プラセボを投与した症例	1	0	1	○	○	●	●
		Ⅱ薬を服用しなかった症例	0	1	1	○	○	○	○
		誤ってⅡ薬から処方した症例	1	0	1	○	○	×	×
		Ⅰ薬を服用せずⅡ薬より開始し、その後Ⅰ薬→Ⅱ薬→Ⅲ薬と投与された症例	1	0	1	○	○	○	○
【採否理由：有効性主要解析・有用性副次的解析（採用例の取り扱い）】									
安全性主要解析、有効性副次的解析は二重盲検下で治療された全ての症例を解析対象とするため全例採用									
薬物依存患者(覚醒剤使用)であることが判明			薬効評価に影響あると判断され不採用となった。						
併用禁止薬を併用した症例			治験全期間にわたって併用した症例は、薬効評価に影響があるため、不採用とした。また、治験の途中から併用した症例は、併用開始前までの判定で評価可能と判断され違反時点までを採用した。						
変則投与症例① 2週目に観察期用プラセボ錠を投与した症例			プロトコル通りに投与されたところまでの判定で評価可能と判断され違反時点までを採用した。						
変則投与症例② Ⅱ薬を服用しなかった症例			被験者の服薬拒否による休薬期間（第Ⅱ薬）を考慮しても、薬効評価は可能と判断され採用した。						
変則投与症例③ 誤ってⅡ薬から処方した症例			誤ってⅡ薬から処方され、短期間（3日間）服薬したが、最終的に早期に脱落したため不採用とした。						
変則投与症例④ Ⅰ薬を服用せずⅡ薬より開始し、その後Ⅰ薬→Ⅱ薬→Ⅲ薬と投与した症例			変則投与の期間を考慮しても、薬効評価は可能と判断され採用した。						

1)7ピリット2件、トクマチール1件、2)セ・イール1件、デパス1件、レキタン2件、オゾン1件、ソラックス1件、セルシン1件

3)覚醒剤1件、4)ベンザリン1件、5)テカレール1件

○：採用，×：不採用，●：違反発生時前まで採用，逸脱症例は重複含む

(2) 服薬状況

投与期間を通じての服薬状況の比率を表ト-219に示す。

表ト-219 投与期間全体の服薬状況（解析対象Ⅱ）

投与群	「きちんと服薬」の症例 ¹⁾	「半分以上服薬」のある症例 ²⁾	「半分未満服薬」及び「ほとんど服薬せず」のある症例 ³⁾
合計	69.6% (78/112 例)	23.2% (26/112 例)	7.1% (8/112 例)
PA 群	70.0% (35/50 例)	20.0% (10/50 例)	10.0% (5/50 例)
P 群	69.4% (43/62 例)	25.8% (16/62 例)	4.8% (3/62 例)

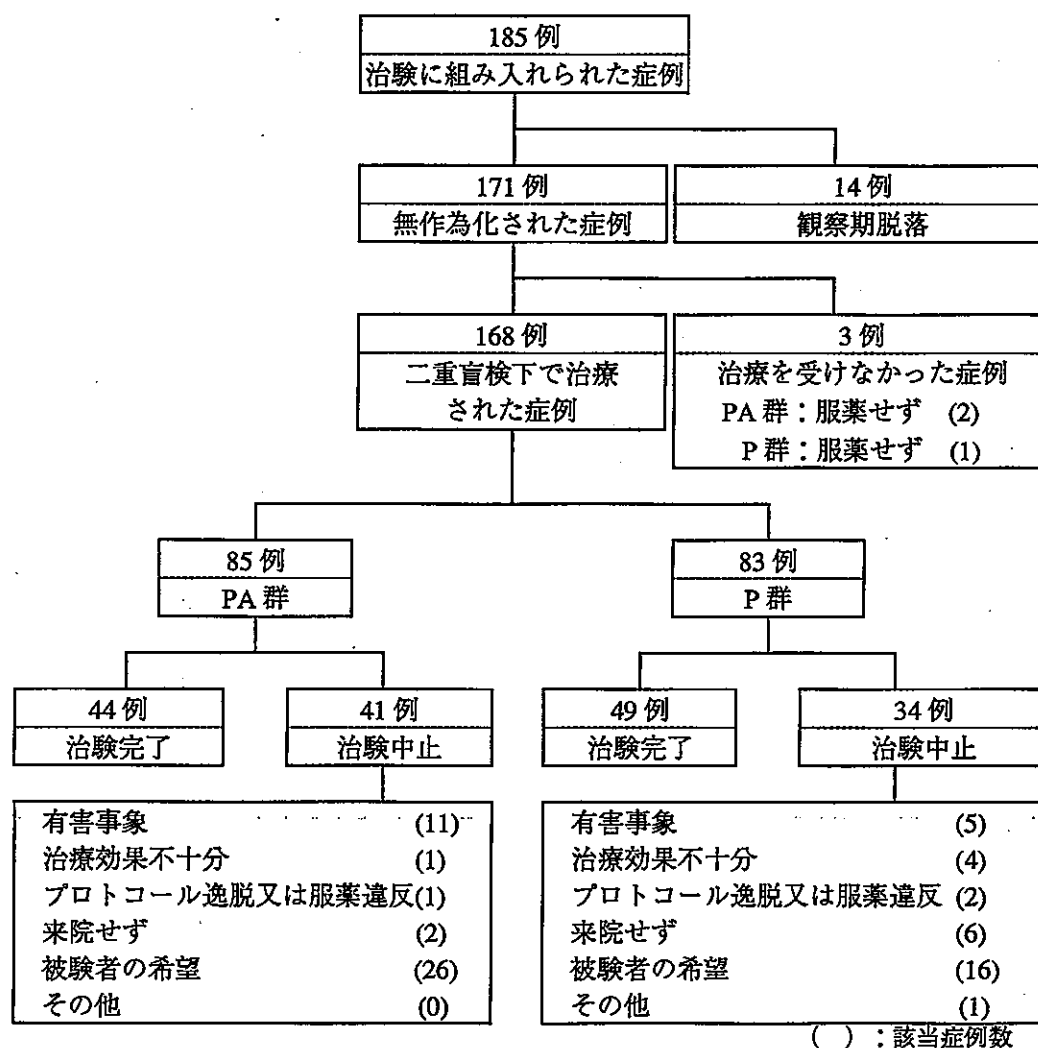
1)完全服薬の症例、2)観察日に1時期でも「半分以上服薬」の期間があった症例

3)観察日に1時期でも「半分未満服薬」及び「ほとんど服薬せず」の期間があった症例

3-3-2 脱落・中止

治験を完了した症例はPA群42例、P群48例の計90例であった。脱落・中止した症例は、PA群43例、P群35例の計78例であり、脱落・中止の理由は各群とも「被験者の希望」が最も多くPA群27例、P群17例であった。

本治験における脱落・中止例の内訳を図ト-46に、投与日数ごとの脱落・中止例数を表ト-220に示す。



図ト-46 脱落・中止例の内訳

表ト-220 投与日数ごとの脱落・中止例数

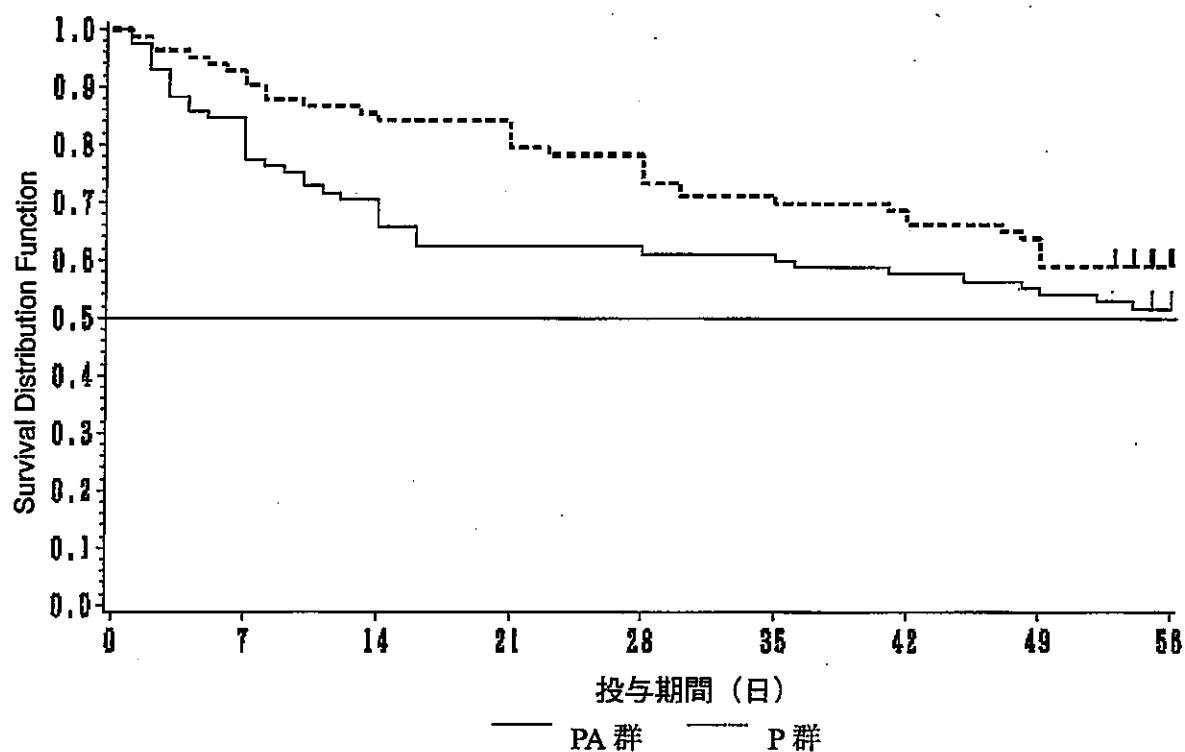
項目		投与期間	7日未満	14日未満	28日未満	42日未満	56日未満	合計
PA群								
脱落・中止例数			13	12	7	4	5	41
脱落 中止理由	有害事象		3	6	1	1	0	11
	治療効果不十分		0	0	0	1	0	1
	プロトコル逸脱又は 服薬違反		0	0	1	0	0	1
	来院せず		0	1	0	1	0	2
	被験者の希望		10	5	5	1	5	26
	その他		0	0	0	0	0	0
P群								
脱落・中止例数			6	6	6	8	8	34
脱落 中止理由	有害事象		1	1	2	0	1	5
	治療効果不十分		0	0	0	3	1	4
	プロトコル逸脱又は 服薬違反		0	1	0	0	1	2
	来院せず		1	0	3	2	0	6
	被験者の希望		4	4	1	3	4	16
	その他		0	0	0	0	1	1

解析対象Ⅰにおける脱落・中止率を表ト-221に示した。脱落・中止率は、PA群で48.2%、P群で41.0%であり両群間で有意差は認められなかった。

また、脱落・中止と投与期間の関係を、脱落をイベントとしたKaplan-Meier法により治療継続率として図ト-47に示した。

表ト-221 脱落・中止率の比較

項目		計	PA群		P群		検定 (Fisher)
			例数	%	例数	%	
		168	85		83		
脱落・中止の有無	無	93	44	51.8	49	59.0	p=0.356
	有	75	41	48.2	34	41.0	



投与群	主要な時点での at risk 数								Log-Rank		Wilcoxon	
	投与期間 (日)											
	0	7	14	21	28	35	42	49	χ^2	P 値	χ^2	P 値
PA 群	85	66	56	53	52	51	49	46	1.7446	0.1866	2.7321	0.0983
P 群	83	75	70	66	61	58	55	49				

図トー47 Kaplan-Meier 法による治療継続率

3-3-3 患者背景

解析対象Ⅱの患者背景を表トー222に示す。これらの背景因子のうち性別、年齢、罹病期間、発病年齢、治療歴及び合併症について、両群間の均一性に有意な偏り ($p<0.15$) を認めた。

表ト-222 患者背景 (解析対象II)

項 目		PA 群	P 群	p 値
		50 (%)	62 (%)	
性 別	男	30 (60.0)	27 (43.5)	0.091* ¹⁾
	女	20 (40.0)	35 (56.5)	
年 齢 (歳)	～19	1 (2.0)	3 (4.8)	0.770 ²⁾ 0.128* ³⁾
	20～29	13 (26.0)	22 (35.5)	
	30～39	17 (34.0)	20 (32.3)	
	40～49	13 (26.0)	12 (19.4)	
	50～59	3 (6.0)	3 (4.8)	
	60～65	3 (6.0)	2 (3.2)	
	平均値±標準偏差 最小値-最大値	36.6±11.1 18-65	33.7±10.7 18-63	
罹病期間	1ヵ月以下	4 (8.0)	0	0.056* ²⁾ 0.069* ³⁾
	6ヵ月以下	22 (44.0)	21 (33.9)	
	1年以下	6 (12.0)	13 (21.0)	
	1年超	18 (36.0)	28 (45.2)	
	平均値±標準偏差 最小値-最大値	20.8±34.9 0-163	18.2±26.7 1-152	
発病年齢 (歳)	～19	3 (6.0)	6 (9.7)	0.754 ²⁾ 0.121* ³⁾
	20～29	13 (26.0)	22 (35.5)	
	30～39	17 (34.0)	19 (30.6)	
	40～49	11 (22.0)	11 (17.7)	
	50～59	4 (8.0)	3 (4.8)	
	60～65	2 (4.0)	1 (1.6)	
	平均値±標準偏差 最小値-最大値	34.8±11.5 15-61	32.1±10.6 16-62	
発病回数	初回	27 (54.0)	31 (50.0)	0.707 ¹⁾
	2回以上	23 (46.0)	31 (50.0)	
DSM-IV 分類	広場恐怖を伴うパニック障害	35 (70.0)	44 (71.0)	1.000 ¹⁾
	広場恐怖を伴わないパニック障害	15 (30.0)	18 (29.0)	
	もっと発作が起こるのではないかと いう心配の継続	なし	0	—
	あり	50 (100)	62 (100)	
	発作又はその結果 が持つ意味につい ての心配	なし	26 (52.0)	0.569 ¹⁾
	あり	24 (48.0)	34 (54.8)	
	発作と関連した 行動の大きな変化	なし	24 (48.0)	0.849 ¹⁾
	あり	26 (52.0)	30 (48.4)	
治 療 歴	なし	19 (38.0)	15 (24.2)	0.148* ¹⁾
	あり	31 (62.0)	47 (75.8)	
既 往 歴	なし	35 (70.0)	42 (67.7)	0.840 ¹⁾
	あり	15 (30.0)	20 (32.3)	
合 併 症	なし	25 (50.0)	43 (69.4)	0.051* ¹⁾
	あり	25 (50.0)	19 (30.6)	
既治療薬剤	なし	23 (46.0)	21 (33.9)	0.244 ¹⁾
	あり	27 (54.0)	41 (66.1)	
併 用 薬 剤	なし	24 (48.0)	32 (51.6)	0.849 ¹⁾
	あり	26 (52.0)	30 (48.4)	
併 用 療 法	なし	40 (80.0)	48 (77.4)	0.819 ¹⁾
	あり	10 (20.0)	14 (22.6)	
入院・外来	入 院	3 (6.0)	3 (4.8)	1.000 ¹⁾
	外 来	47 (94.0)	58 (93.5)	
	入院→外来	0	1 (1.6)	

1) Fisher の直接確率計算法, 2) χ^2 検定, 3) Wilcoxon 2 標本検定*: $p < 0.15$

これらの偏りについて検討した。解析対象Ⅱについて、不採用となった症例が多いため、解析対象Ⅰの患者背景についても併せて検討した（表ト-223）。

解析対象Ⅰの場合は「罹病期間」を除いて有意差はみられず、解析対象Ⅱの場合に有意差が認められたのは不採用例が多く除外された影響が大きいものと考えられた。

解析対象Ⅰについて、ロジスティック回帰により「罹病期間」と薬剤の交互作用を検討したところ有意ではなかった（ $p=0.09852$ ）。同時に「罹病期間」について調整した最終全般改善度の改善率を検討したが、調整前後で結論に変化は認められなかったため、「罹病期間」は改善率に影響を与えなかったものと考えられた（表ト-224）。

以上より、背景の偏りが結果に影響を及ぼさないものと判断した。

表ト-223 解析対象Ⅰ及びⅡにおける患者背景の偏りの検討

項 目	統計手法	有効性解析対象Ⅱ		有効性解析対象Ⅰ	
		統計量	p 値	統計量	p 値
性別	Fisher	—	0.091*	—	0.537
年齢（歳）	χ^2	2.541	0.770	3.658	0.600
	Wilcoxon	1.521	0.128*	-0.871	0.384
入院／外来	χ^2	—	1.000 ¹⁾	4.249	0.236
	Wilcoxon	-0.572	0.567	1.349	0.177
既往歴有無	Fisher	—	0.840	—	1.000
合併症有無	Fisher	—	0.051*	—	0.351
発病年齢（歳）	χ^2	2.646	0.754	3.894	0.565
	Wilcoxon	1.552	0.121*	-1.088	0.277
罹病期間 （投与開始日基準）	χ^2	7.577	0.056*	5.604	0.133*
	Wilcoxon	-1.817	0.069*	0.872	0.383
発病回数	Fisher	—	0.707	—	0.163
DSM-Ⅳ分類	Fisher	—	1.000	—	0.872
治療歴有無	Fisher	—	0.148*	—	0.171
併用療法有無	Fisher	—	0.819	—	0.856
発作又はその結果がもつ意味に ついての心配	Fisher	—	0.569	—	1.000
発作と関連した行動の大きな変化 もっと発作が起こるのではないか という心配	Fisher	—	0.849	—	0.445
	Fisher	—	—	—	1.000

*: $p<0.15$, 1) Fisher の直接確率計算法

表ト-224 背景の偏りが最終全般改善度に及ぼす影響の検討

モデル	パラメータ	パラメータ推定値	標準誤差	Wald χ^2 統計量	p 値
交互作用項含む	切片	-4.1526	1.6400	6.4111	0.01134
	薬剤	2.4802	1.0937	5.1423	0.02335
	罹病期間	1.1189	0.5242	4.5570	0.03279
	薬剤×罹病期間	-0.5722	0.3464	2.7293	0.09852
交互作用項除く	切片	-1.7382	0.6967	6.2235	0.01261
	薬剤	0.7715	0.3227	5.7165	0.01681
	罹病期間	0.3065	0.1685	3.3075	0.06897

なお、外来から入院へ移行した症例の詳細を表ト-225に示す。

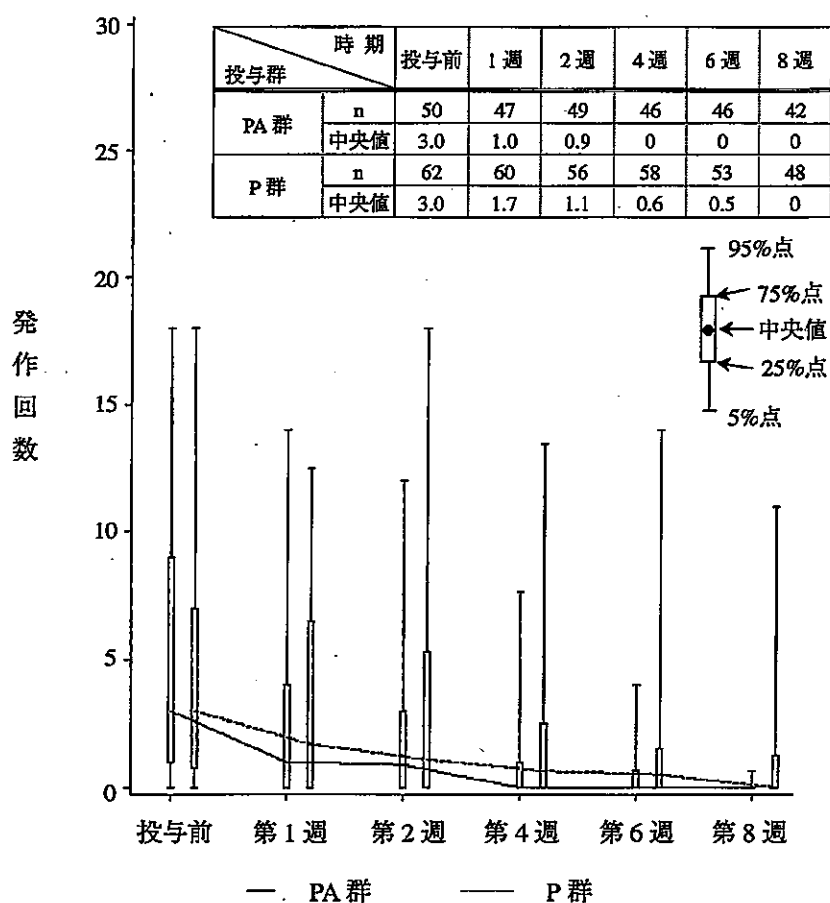
表ト-225 外来から入院に移行した症例

投与群	症例番号	移行内容	投与日数	中止脱落	副作用	最終全般改善度	概括安全度	有用度	変更理由
P群	384.01901	外来→入院	8	被験者の希望	めまい	軽度改善	ほぼ安全である	特に有用とは思われない	患者が原疾患の入院治療を希望したため
P群	384.04803	外来→入院	70	無	無	やや悪化	安全である	特に有用とは思われない	有害事象（サルモネラ中毒）のため

3-3-4 有効性

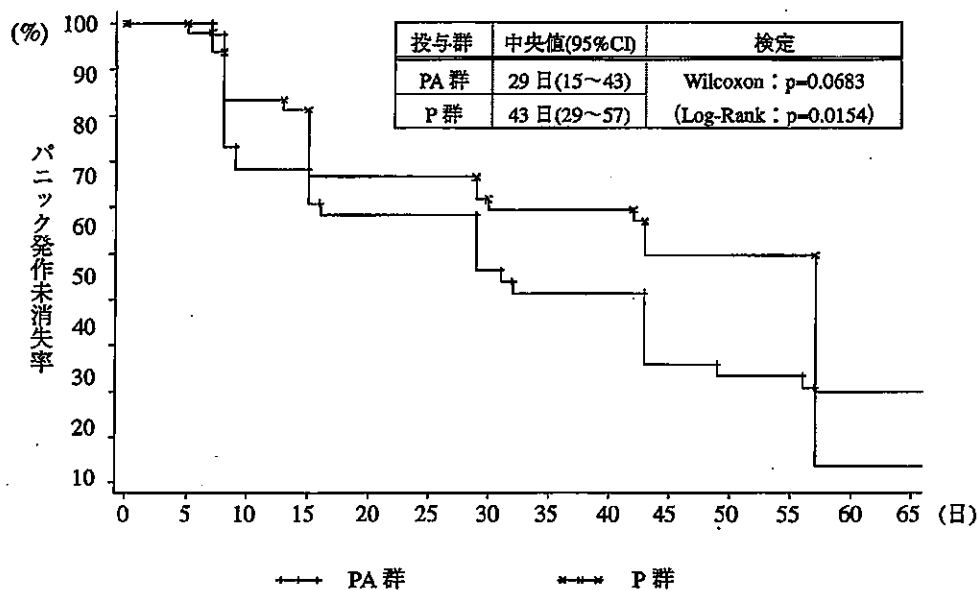
(1) パニック発作の回数

パニック発作の回数の推移を図ト-48に示す。両投与群とも投与前に比べて発作回数の減少がみられたが、PA群では4週以降の発作回数（中央値）が0回となった。



図ト-48 パニック発作の回数（中央値）の推移

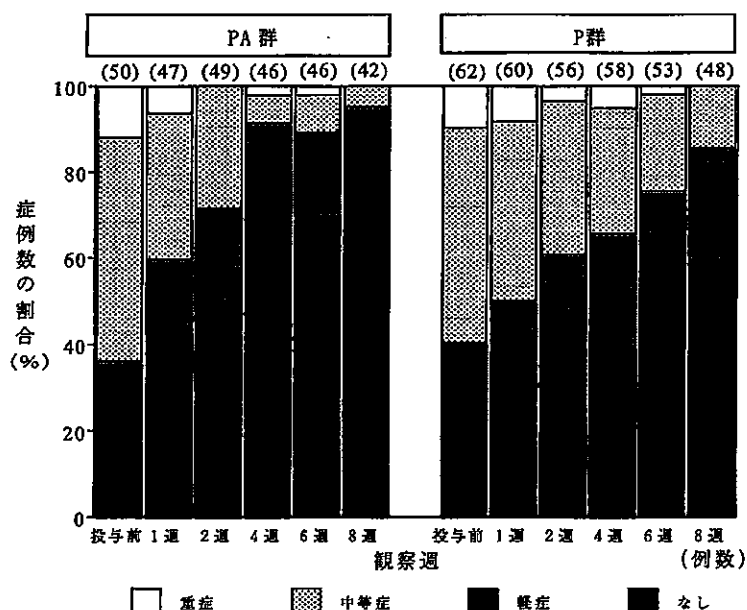
パニック発作の未消失率の推移をパニック発作消失プロット(Kaplan-Meier 法)により図ト-49に示す。発作回数が0回となった投与日数の中央値は、PA 群及びP 群でそれぞれ29 日及び43 日であり、PA 群ではP 群よりも短時間で発作が消失する傾向がみられた($p=0.0683$:一般化 Wilcoxon 検定, $p=0.0154$:Log-Rank 検定)。



図ト-49 パニック発作消失日数プロット

(2) パニック発作の重症度

パニック発作の重症度の推移を図ト-50に示す。パニック発作の重症度が「なし」の症例の割合は、1週以降PA 群がP 群より高値を示した。



図ト-50 パニック発作の重症度の推移

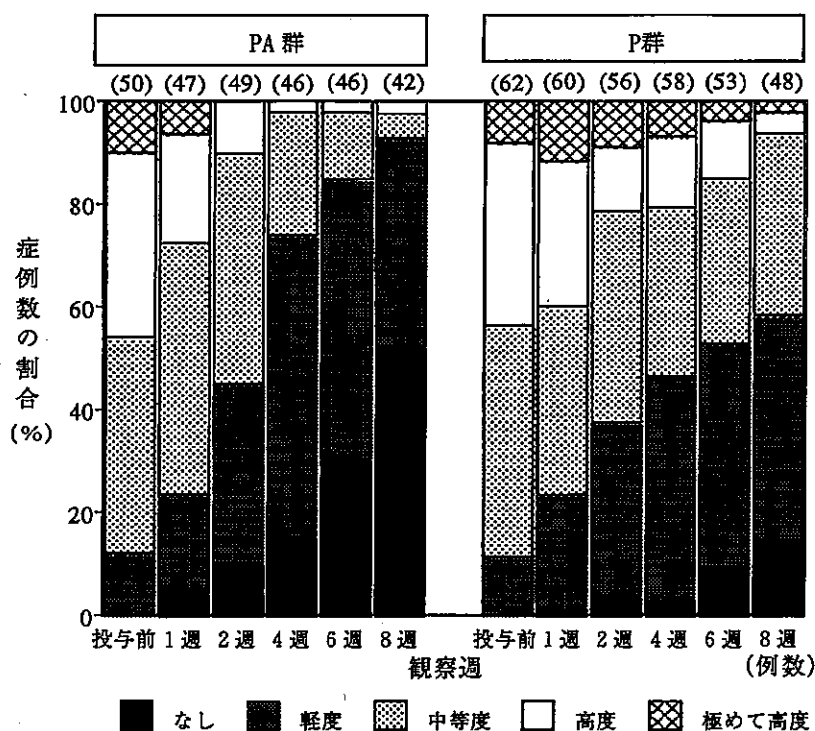
パニック発作の重症度が、投与前に比べ投与終了時（又は中止時）に改善、不変あるいは悪化した症例数を集計し、表ト-226に示す。改善率（1段階以上改善した症例の割合）は、PA群及びP群でそれぞれ76.0%（38/50例）及び46.8%（29/62例）であり、PA群が有意に優れていた（ $p=0.002$ ：Fisherの直接確率計算法）。

表ト-226 パニック発作の重症度変化

投与群	例数	症例数 (%)						1段階以上の改善		参考 Wilcoxon 2標本検定
		3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	1段階悪化	2段階悪化	例数 (%) [95%信頼区間]	Fisher	
PA群	50	6 (12.0)	22 (44.0)	10 (20.0)	12 (24.0)	0	0	38/50 (76.0) [61.8~86.9]	$p=0.002$	Z=-3.301 $p=0.001$
P群	62	4 (6.5)	15 (24.2)	10 (16.1)	26 (41.9)	5 (8.1)	2 (3.2)	29/62 (46.8) [34.0~59.9]		

(3) 予期不安の程度

予期不安の程度の推移を図ト-51に示す。予期不安の程度が「なし」の症例の割合は、1週以降PA群がP群より高値を示した。また、2週以降、PA群に「極めて高度」の症例はみられなかった。



図ト-51 予期不安の程度の推移

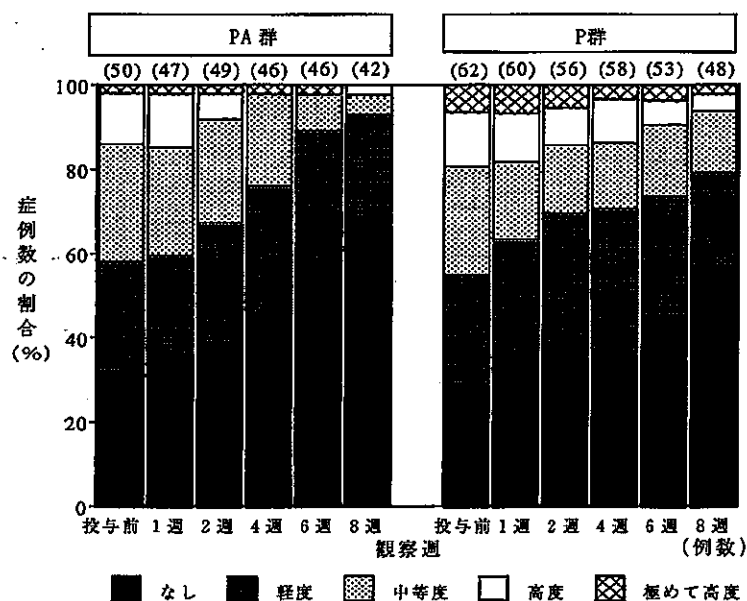
予期不安の程度が、投与前に比べ投与終了時（又は中止時）に改善、不変あるいは悪化した症例数を表ト-227に示す。改善率（1段階以上改善した症例の割合）はPA群及びP群でそれぞれ88.0%（44/50例）及び58.1%（36/62例）であり、PA群がP群よりも有意に優れていた（ $p=0.001$ ：Fisherの直接確率計算法）。

表ト-227 予期不安の程度変化

投与群	例数	症例数 (%)						1段階以上の改善		参考 Wilcoxon 2標本検定
		4段階改善	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	1段階悪化	例数 (%) [95%信頼区間]	Fisher	
PA 群	50	3 (6.0)	9 (18.0)	18 (36.0)	14 (28.0)	5 (10.0)	1 (2.0)	44/50 (88.0) [75.7~95.5]	p=0.001	Z=-4.087 P=0.000044
P 群	62	0	5 (8.1)	11 (17.7)	20 (32.3)	23 (37.1)	3 (4.8)	36/62 (58.1) [44.8~70.5]		

(4) 広場恐怖の程度

広場恐怖の程度を5段階（0. なし 広場恐怖的な回避行動や障害はない。1. 軽度 多少回避はあるが比較的正常な生活様式であり、仕事や買い物など必要なときに連れなしでも出かけることが可能な程度。2. 中等度 回避の結果、生活様式が縮小しており、例えば被験者は独りで家にいることはできるが連れなしに数キロ以上離れたところへは行かない程度。3. 高度 回避の結果、ほとんどまたは完全に家にしばられているか、または、連れなしでは家を離れることはできない程度。4. 極めて高度 回避の結果、日常生活機能は不能となり完全に家にしばられており、連れがいても家を離れることができない程度。）で評価しその推移を図ト-52に示す。広場恐怖の程度が「なし」の症例の割合は、2週以降 PA 群が P 群より高値を示した。



図ト-52 広場恐怖の程度の推移

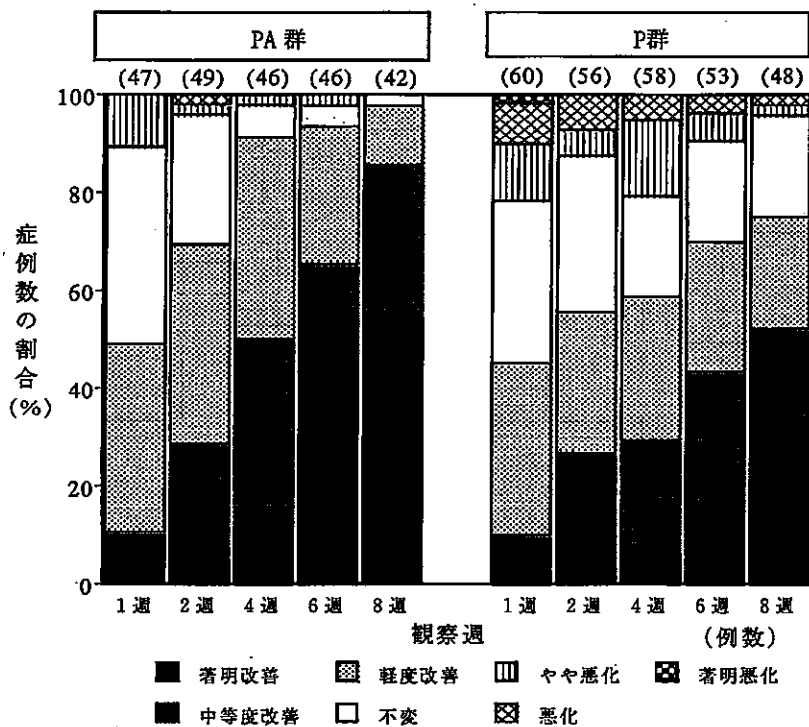
広場恐怖の程度が、投与前に比べ投与終了時（又は中止時）に改善、不変あるいは悪化した症例数を表ト-228に示す。また、広場恐怖の程度の改善率（1段階以上改善した症例の割合）は、PA 群及び P 群でそれぞれ 54.0%（27/50 例）及び 37.1%（23/62 例）であり、PA 群と P 群の間に有意差は認められなかった（ $p=0.087$ ：Fisher の直接確率計算法）。

表ト-228 広場恐怖の程度変化

投与群	例数	症例数 (%)				1段階以上の改善		参考 Wilcoxon 2 標本検定
		3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	例数 (%) [95%信頼区間]	Fisher	
PA 群	50	3 (6.0)	6 (12.0)	18 (36.0)	23 (46.0)	27/50 (54.0) [39.3~68.2]	p=0.087	Z= -1.757 p= 0.079
P 群	62	0	8 (12.9)	15 (24.2)	39 (62.9)	23/62 (37.1) [25.2~50.3]		

(5) 週別全般改善度

週別全般改善度の推移を図ト-53に示した。「著明改善」及び「中等度改善」（中等度改善以上）の症例の割合は、1週以降PA群でP群よりも高値を示した。



図ト-53 週別全般改善度の推移

(6) 最終全般改善度

最終全般改善度の解析結果を表ト-229に示す。解析対象Ⅱにおける改善率（中等度改善以上）は、PA群及びP群でそれぞれ82.0%（41/50例）及び43.5%（27/62例）であり、PA群がP群よりも有意に優れていた（ $p=0.000038$ ：Fisherの直接確率計算法）。また、解析対象Ⅰについても同様の成績であった。2つの解析データセットによる成績が変わらなかったことより、本試験の症例の取り扱い、結論に大きな影響を与えていないものと判断された。

表ト-229 最終全般改善度

《解析対象Ⅱ》

投与群	例数	症例数 (%)						改善率 (中等度改善以上)		参考 Wilcoxon 2 標本検定
		著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	やや 悪化	悪化	例数 (%) [95%信頼区間]	Fisher	
PA 群	50	25 (50.0)	16 (32.0)	7 (14.0)	2 (4.0)	0	0	41/50 (82.0) [68.6~91.4]	p=0.000038	Z=-4.539 p=0.000006
P 群	62	12 (19.4)	15 (24.2)	15 (24.2)	13 (21.0)	2 (3.2)	5 (8.1)	27/62 (43.5) [31.0~56.7]		

太線で囲まれた検定は主要な解析手法を示す。

表ト-230 最終全般改善度一参考

《解析対象Ⅰ》

投与群	例数	症例数 (%) [累積%]								改善率 ¹⁾		参考 Wilcoxon 2 標本検定
		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	判定 不能	例数 (%) [95%信頼区間]	Fisher	
PA 群	85	27 (31.8)	21 (24.7)	11 (12.9)	10 (11.8)	8 (9.4)	5 (5.9)	1 (1.2)	2 (2.4)	44/85 (51.8) [40.7～62.7]	P=0.013	Z=2.435 p=0.015
P 群	83	15 (18.1)	14 (16.9)	20 (24.1)	18 (21.7)	5 (6.0)	9 (10.8)	0	2 (2.4)	27/83 (32.5) [22.6～43.7]		

1) 「中等度改善」以上 (「判定不能」含む)。投与日数 28 日未満の症例は「不変」として集計。
太線で囲まれた検定は主要な解析手法を示す。

患者背景に偏りの見られた項目の層別解析の結果を示し、併せて CMH 検定結果を表ト-231に示した。解析対象Ⅰ、Ⅱともに Breslow-Day 検定で有意差の見られたものはなく、いずれの層でも反応性は共通であると考えられた。また調整 P 値はすべて有意であり、調整前の結果と変化は見られなかった。

表ト-231 最終全般改善度の層別解析 (解析対象Ⅱ)

項目		群	例数	症例数					Wilcoxon 2 標本 検定	改善率 例数 (%)	CMH 検定
				著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	やや 悪化			
計		PA	50	25	16	7	2	0	Z=-4.539	41/50(82.0)	—
		P	62	12	15	15	13	2	P=0.000006	27/62(43.5)	
性別	女	PA	20	13	5	2	0	0	Z=4.274	18/20(90.0)	χ ² =17.115 P=0.000035
		P	35	4	11	10	7	0	P=0.000019	15/35(42.9)	
	男	PA	30	12	11	5	2	0	Z=2.220	23/30(76.7)	
		P	27	8	4	5	6	2	P=0.026420	12/27(44.4)	
年齢 (歳)	～19	PA	1	0	1	0	0	0	Z=0.000	1/1(100.0)	χ ² =18.512 P=0.000017
		P	3	1	2	0	0	0	P=1.000000	3/3(100.0)	
	20～29	PA	13	1	9	2	1	0	Z=-1.243	10/13(76.9)	
		P	22	3	8	4	6	1	P=0.213750	11/22(50.0)	
	30～39	PA	17	12	3	2	0	0	Z=-3.414	15/17(88.2)	
		P	20	4	4	5	5	0	P=0.000640	8/20(40.0)	
	40～49	PA	13	7	3	2	1	0	Z=2.269	10/13(76.9)	
		P	12	3	0	4	2	1	P=0.023280	3/12(25.0)	
	50～59	PA	3	3	0	0	0	0	Z=-1.886	3/3(100.0)	
		P	3	0	1	2	0	0	P=0.059350	1/3(33.3)	
	60～	PA	3	2	0	1	0	0	Z=0.323	2/3(66.7)	
		P	2	1	0	0	0	1	P=0.746890	1/2(50.0)	

(続く)

表ト-231 最終全般改善度の層別解析（解析対象Ⅱ）（続き）

項 目		群	例数	症 例 数						Wilcoxon 2 標本 検定	改善率	CMH 検定
				著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	やや 悪化	悪化		例数 (%)	
合併症	無	PA	25	9	10	5	1	0	0	Z=-2.383	19/25(76.0)	$\chi^2=17.345$ P=0.000031
		P	43	8	14	10	7	0	4	P=0.017160	22/43(51.2)	
	有	PA	25	16	6	2	1	0	0	Z=3.758	22/25(88.0)	
		P	19	4	1	5	6	2	1	P=0.000170	5/19(26.3)	
発病年齢(歳)	～19	PA	3	0	2	1	0	0	0	Z=0.711	2/3(66.7)	$\chi^2=17.554$ P=0.000028
		P	6	2	3	0	1	0	0	P=0.477290	5/6(83.3)	
	20～29	PA	13	2	8	2	1	0	0	Z=-2.028	10/13(76.9)	
		P	22	2	7	5	6	1	1	P=0.042540	9/22(40.9)	
	30～39	PA	17	13	3	1	0	0	0	Z=-3.596	16/17(94.1)	
		P	19	4	4	5	5	0	1	P=0.000320	8/19(42.1)	
	40～49	PA	11	5	3	2	1	0	0	Z=1.596	8/11(72.7)	
		P	11	3	1	3	1	1	2	P=0.110420	4/11(36.4)	
	50～59	PA	4	4	0	0	0	0	0	Z=1.565	4/4(100.0)	
		P	3	1	0	2	0	0	0	P=0.117520	1/3(33.3)	
	60～	PA	2	1	0	1	0	0	0	Z=0.612	1/2(50.0)	
		P	1	0	0	0	0	0	1	P=0.540290	0/1(0.0)	
罹病期間	1ヶ月以下	PA	4	2	1	1	0	0	0	—	3/4(75.0)	$\chi^2=14.909$ P=0.000113
		P	0	0	0	0	0	0	0		—	
	6ヶ月以下	PA	22	15	5	0	2	0	0	Z=3.348	20/22(90.9)	
		P	21	4	7	4	3	2	1	P=0.000810	11/21(52.4)	
	12ヶ月以下	PA	6	1	5	0	0	0	0	Z=-2.859	6/6(100.0)	
		P	13	0	3	3	5	0	2	P=0.004250	3/13(23.1)	
	12ヶ月超	PA	18	7	5	6	0	0	0	Z=-1.614	12/18(66.7)	
		P	28	8	5	8	5	0	2	P=0.106540	13/28(46.4)	
治療歴	無	PA	19	7	9	2	1	0	0	Z=0.842	16/19(84.2)	$\chi^2=15.530$ P=0.000081
		P	15	6	3	1	3	1	1	P=0.400030	9/15(60.0)	
	有	PA	31	18	7	5	1	0	0	Z=-4.509	25/31(80.6)	
		P	47	6	12	14	10	1	4	P=0.000007	18/47(38.3)	

3-3-5 安全性

(1) 副作用

治験薬が投与された全症例 168 例中 67 例に 134 件の副作用が発現した。副作用の発現率は PA 群で 49.4% (42/85 例；88 件)，P 群 30.1% (25/83 例；46 件) であり，PA 群の発現率が有意に高かった ($p=0.012$ ；Fisher の直接確率計算法) (表ト-232)。

表ト-232 副作用の発現率

PA 群	P 群	Fisher
42/85 例 (49.4%)	25/83 例 (30.1%)	p=0.012

副作用の中で比較的頻度の高い症状（いずれかの群で 3 件以上発現）は、PA 群では嘔気（17 件）、傾眠、腹痛（各 7 件）、不眠（症）（6 件）、食欲不振、倦怠（感）（各 5 件）、嘔吐（4 件）、めまい、口渇、便秘（各 3 件）、P 群では頭痛（11 件）、嘔気（6 件）、めまい、腹痛（各 5 件）、不眠（症）（4 件）であった（表ト-233）。

表ト-233 副作用の重症度別発現件数

投与群 重症度 症 状	PA 群				P 群			
	軽度	中等度	高度	合計(%)	軽度	中等度	高度	合計(%)
皮膚・皮膚付属器障害	52	29	7	88	32	12	2	46
発疹					1			1(1.2)
小 計					1			1(1.2)
中枢・末梢神経系障害								
運動過多	1			1(1.2)				
協調異常	1			1(1.2)				
緊張亢進	2			2(2.4)		2		2(2.4)
振戦		1		1(1.2)		1		1(1.2)
頭痛	2			2(2.4)	10		1	11(13.3)
知覚減退						1		1(1.2)
めまい	1	1	1	3(3.5)	4	1		5(6.0)
小 計	7	2	1	10(11.8)	14	5	1	20(24.1)
自律神経系障害								
口渇	3			3(3.5)	1			1(1.2)
多汗	1	1		2(2.4)				
小 計	4	1		5(5.9)	1			1(1.2)
視覚障害								
視力異常	2			2(2.4)				
眼精疲労						1		1(1.2)
小 計	2			2(2.4)		1		1(1.2)
精神障害								
感情鈍麻		1		1(1.2)				
傾眠	6	1		7(8.2)				
健忘(症)					1			1(1.2)
神経過敏(症)			1	1(1.2)				
多幸症	1	1		2(2.4)				
不眠(症)	2	3	1	6(7.1)	3	1		4(4.8)
うつ病	1			1(1.2)	1		1	2(2.4)
小 計	10	6	2	18(21.2)	5	1	1	7(8.4)

(続く)

表ト-233 副作用の重症度別発現件数 (続き)

投与群		PA 群				P 群			
症 状	重症度	軽度	中等度	高度	合計(%)	軽度	中等度	高度	合計(%)
		52	29	7	88	32	12	2	46
消化管障害									
	嘔気	8	8	1	17(20.0)	4	2		6(7.2)
	嘔吐	3	1		4(4.7)	1			1(1.2)
	おくび	1			1(1.2)				
	消化不良		1		1(1.2)		1		1(1.2)
	食欲不振		4	1	5(5.9)	1			1(1.2)
	舌炎					1			1(1.2)
	腹痛	5	2		7(8.2)	3	2		5(6.0)
	便秘	2	1		3(3.5)	1			1(1.2)
	小 計	19	17	2	38(44.7)	11	5		16(19.3)
心・血管障害 (一般)									
	ECG 異常	1			1(1.2)				
	小 計	1			1(1.2)				
泌尿器系障害									
	排尿困難	2			2(2.4)				
	排尿障害	1			1(1.2)				
	排尿頻回	1			1(1.2)				
	小 計	4			4(4.7)				
一般的全身障害									
	悪寒	1	1		2(2.4)				
	倦怠(感)	3	1	1	5(5.9)				
	ほてり			1	1(1.2)				
	小 計	4	2	2	8(9.4)				
男子生殖(器)障害									
	射精不能	1	1		2(4.3)				
	小 計	1	1		2(4.3)				

PA:塩酸パロキセチン, P:プラセボ

また、重症度別副作用発現例数及び発現率では表ト-234に示した通り、傾眠、嘔気の発現率（例数%）がPA群でP群よりも有意（ $p<0.05$ ）に高かった。

表ト-234 重症度別副作用発現例数及び発現率

項目	投与群	重症度 (例数)				検定 (Wilcoxon)		副作用あり			Fisher 検定 p 値
		高度	中等度	軽度	なし	Z	p 値	例数	%	(95%CI)	
皮膚・皮膚付属器障害											
発疹	PA 群	0	0	0	85	-1.000	0.317	0/85	0.0	(0.0~6.5)	0.494
	P 群	0	0	1	82			1/83	1.2		
小 計	PA 群	0	0	0	85	-1.000	0.317	0/85	0.0	(0.0~6.5)	0.494
	P 群	0	0	1	82			1/83	1.2		

(続く)

表ト-234 重症度別副作用発現例数及び発現率 (続き)

項目	投与群	重症度 (例数)				検定 (Wilcoxon)		副作用あり			Fisher 検定 p 値
		高度	中等度	軽度	なし	Z	p 値	例数	%	(95%CI)	
中枢・末梢神経系障害											
運動過多	PA 群	0	0	1	84	0.976	0.329	1/85	1.2	(0.0~6.4)	1.000
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
協調異常	PA 群	0	0	1	84	0.976	0.329	1/85	1.2	(0.0~6.4)	1.000
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
緊張亢進	PA 群	0	0	1	84	-0.017	0.987	1/85	1.2	(0.0~6.4)	1.000
	P 群	0	1	0	82			1/83	1.2	(0.0~6.5)	
振戦	PA 群	0	1	0	84	-0.008	0.993	1/85	1.2	(0.0~6.4)	1.000
	P 群	0	1	0	82			1/83	1.2	(0.0~6.5)	
頭痛	PA 群	0	0	2	83	-1.993	0.046	2/85	2.4	(0.3~8.2)	0.056
	P 群	1	0	7	75			8/83	9.6	(4.3~18.1)	
知覚減退	PA 群	0	0	0	85	-1.000	0.317	0/85	0.0		0.494
	P 群	0	1	0	82			1/83	1.2	(0.0~6.5)	
めまい	PA 群	1	1	1	82	-0.718	0.473	3/85	3.5	(0.7~10.0)	0.493
	P 群	0	1	4	78			5/83	6.0	(2.0~13.5)	
小 計	PA 群	1	2	6	76	-0.749	0.454	9/85	10.6	(5.0~19.2)	0.491
	P 群	1	3	8	71			12/83	14.5	(7.7~23.9)	
自律神経系障害											
口渴	PA 群	0	0	3	82	0.979	0.328	3/85	3.5	(0.7~10.0)	0.621
	P 群	0	0	1	82			1/83	1.2	(0.0~6.5)	
多汗	PA 群	0	1	1	83	1.393	0.164	2/85	2.4	(0.3~8.2)	0.497
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
小 計	PA 群	0	1	4	80	1.628	0.103	5/85	5.9	(1.9~13.2)	0.210
	P 群	0	0	1	82			1/83	1.2	(0.0~6.5)	
視覚障害											
視力異常	PA 群	0	0	2	83	1.393	0.164	2/85	2.4	(0.3~8.2)	0.497
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
眼精疲労	PA 群	0	0	0	85	-1.000	0.317	0/85	0.0		0.494
	P 群	0	1	0	82			1/83	1.2	(0.0~6.5)	
小 計	PA 群	0	0	2	83	0.539	0.590	2/85	2.4	(0.3~8.2)	1.000
	P 群	0	1	0	82			1/83	1.2	(0.0~6.5)	
精神障害											
感情鈍麻	PA 群	0	1	0	84	0.976	0.329	1/85	1.2	(0.0~6.4)	1.000
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
傾眠	PA 群	0	1	6	78	2.658	0.008	7/85	8.2	(3.4~16.2)	0.014*
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
健忘 (症)	PA 群	0	0	0	85	-1.000	0.317	0/85	0.0		0.494
	P 群	0	0	1	82			1/83	1.2	(0.0~6.5)	
神経過敏 (症)	PA 群	1	0	0	84	0.976	0.329	1/85	1.2	(0.0~6.4)	1.000
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
多幸症	PA 群	0	1	1	83	1.393	0.164	2/85	2.4	(0.3~8.2)	0.497
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
不眠 (症)	PA 群	1	3	2	79	0.650	0.516	6/85	7.1	(2.6~14.7)	0.746
	P 群	0	1	3	79			4/83	4.8	(1.3~11.9)	
うつ病	PA 群	0	0	1	84	-0.602	0.547	1/85	1.2	(0.0~6.4)	0.618
	P 群	1	0	1	81			2/83	2.4	(0.3~8.4)	
小 計	PA 群	2	4	9	70	1.785	0.074	15/85	17.6	(10.2~27.4)	0.108
	P 群	1	1	5	76			7/83	8.4	(3.5~16.6)	

(続く)

表ト-234 重症度別副作用発現例数及び発現率 (続き)

項目	投与群	重症度 (例数)				検定 (Wilcoxon)		副作用あり			Fisher 検定 p 値
		高度	中等度	軽度	なし	Z	p 値	例数	%	(95%CI)	
消化管障害											
嘔気	PA 群	1	8	8	68	2.450	0.014	17/85	20.0	(12.1~30.1)	0.023*
	P 群	0	2	4	77			6/83	7.2	(2.7~15.1)	
嘔吐	PA 群	0	1	3	81	1.331	0.183	4/85	4.7	(1.3~11.6)	0.368
	P 群	0	0	1	82			1/83	1.2	(0.0~6.5)	
おくび	PA 群	0	0	1	84	0.976	0.329	1/85	1.2	(0.0~6.4)	1.000
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
消化不良	PA 群	0	1	0	84	-0.008	0.993	1/85	1.2	(0.0~6.4)	1.000
	P 群	0	1	0	82			1/83	1.2	(0.0~6.5)	
食欲不振	PA 群	1	4	0	80	1.648	0.099	5/85	5.9	(1.9~13.2)	0.210
	P 群	0	0	1	82			1/83	1.2	(0.0~6.5)	
舌炎	PA 群	0	0	0	85	-1.000	0.317	0/85	0.0		0.494
	P 群	0	0	1	82			1/83	1.2	(0.0~6.5)	
腹痛	PA 群	0	2	5	78	0.892	0.372	7/85	8.2	(3.4~16.2)	0.535
	P 群	0	1	3	79			4/83	4.8	(1.3~11.9)	
便秘	PA 群	0	1	2	82	0.985	0.325	3/85	3.5	(0.7~10.0)	0.621
	P 群	0	0	1	82			1/83	1.2	(0.0~6.5)	
小 計	PA 群	2	12	12	59	2.676	0.007	26/85	30.6	(21.0~41.5)	0.016*
	P 群	0	3	9	71			12/83	14.5	(7.7~23.9)	
心・血管障害 (一般)											
ECG 異常	PA 群	0	0	1	84	0.976	0.329	1/85	1.2	(0.0~6.4)	1.000
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
小 計	PA 群	0	0	1	84	0.976	0.329	1/85	1.2	(0.0~6.4)	1.000
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
泌尿器系障害											
排尿困難	PA 群	0	0	2	83	1.393	0.164	2/85	2.4	(0.3~8.2)	0.497
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
排尿障害	PA 群	0	0	1	84	0.976	0.329	1/85	1.2	(0.0~6.4)	1.000
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
排尿頻回	PA 群	0	0	1	84	0.976	0.329	1/85	1.2	(0.0~6.4)	1.000
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
小 計	PA 群	0	0	4	81	1.988	0.047	4/85	4.7	(1.3~11.6)	0.121
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
一般の全身障害											
悪寒	PA 群	0	1	1	83	1.393	0.164	2/85	2.4	(0.3~8.2)	0.497
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
倦怠 (感)	PA 群	1	1	3	80	2.231	0.026	5/85	5.9	(1.9~13.2)	0.059
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
ほてり	PA 群	1	0	0	84	0.976	0.329	1/85	1.2	(0.0~6.4)	1.000
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
小 計	PA 群	2	2	4	77	2.850	0.004	8/85	9.4	(4.2~17.7)	0.007
	P 群	0	0	0	83			0/83	0.0		
男性生殖 (器) 障害											
射精不能	PA 群	0	1	1	44	1.310	0.190	2/46	4.3	(0.5~14.8)	0.497
	P 群	0	0	0	40			0/40	0.0		
小 計	PA 群	0	1	1	44	1.310	0.190	2/46	4.3	(0.5~14.8)	0.497
	P 群	0	0	0	40			0/40	0.0		

*: p<0.05

副作用のまとめを表ト-235に示す。PA 群では 88 件のうち 49 件 (55.7%)，P 群では 46 件のうち 20 件 (43.5%) の副作用が投与開始 7 日目までに発現した。高度と判定されたものは PA 群 7/88 件 (8.0%)，P 群 2/46 件 (4.3%) であった。また、投与中止となったものは PA 群 39/88 件 (44.3%)，P 群 17/46 件 (37.0%) であった。ほとんどの副作用 (PA 群：80/88 件，P 群：44/46 件) は、投与中又は投与中止後に消失した。

表ト-235 副作用のまとめ

投与群			PA 群	P 群	合計
副作用発現件数			88	46	134
発現までの日数	1～7 日		49(55.7)	20(43.5)	69
	8～14 日		17(19.3)	10(21.7)	27
	15～21 日		16(18.2)	1(2.2)	17
	22～28 日		4(4.5)	7(15.2)	11
	29～35 日		1(1.1)	2(4.3)	3
	36～42 日		1(1.1)	0	1
	43～49 日		0	5(10.9)	5
	50～56 日		0	1(2.2)	1
発現時投与量	PA	10 mg/日	50(56.8)		50
		20 mg/日	18(20.5)		18
		30 mg/日	19(21.6)		19
		終了後	1(1.1)		1
	P	第Ⅰ薬		21(45.7)	21
		第Ⅱ薬		9(19.6)	9
		第Ⅲ薬		16(34.8)	16
重症度	軽 度		52(59.1)	32(69.6)	84
	中 等 度		29(33.0)	12(26.1)	41
	高 度		7(8.0)	2(4.3)	9
治験薬に対する処置	投与中止		39(44.3)	17(37.0)	56
	投与継続		47(53.4)	29(63.0)	76
	休 薬		1(1.1)	0	1
	終 了 後		1(1.1)	0	1
転 帰	軽 快		4(4.5)	1(2.2)	5
	消 失		80(90.9)	44(95.7)	124
	不 変		4(4.5)	1(2.2)	5

括弧内は%

本試験では重篤な有害事象として、治療のための入院に該当するものが 3 例あり PA 群に飲酒による急性アルコール性肝障害のため入院 1 例 (治験薬との関連性は「関連なし」)，P 群にパニック発作の悪化による入院 1 例，サルモネラ中毒による入院 1 例が報告された。治療の為の入院期間の延長が必要となったものに、P 群にパニック発作の増加のための入院期間延長 1 例が報告された。死亡例はなかった。

(2) 臨床検査値及び心電図所見

投与前後の臨床検査値の比較を表ト-236に示す。

臨床検査値において、PA 群及び P 群の投与前後の変動に有意差の認められた検査項目が散見されたが、いずれの変動も臨床上問題となる変動ではなかった。

表ト-236 投与前後の臨床検査値中央値

検査項目	単位	PA 群				P 群			
		n	中央値		検定 (Wilcoxon) p 値	n	中央値		検定 (Wilcoxon) p 値
			投与前	投与後			投与前	投与後	
赤血球数	10 ⁴ /mm ³	76	467	471	0.316	74	467	461.5	0.044*
ヘモグロビン	g/dL	76	14.5	14.55	0.700	74	14.2	13.9	0.007*
ヘマトクリット	%	76	43	43.05	0.653	74	42.95	42.1	0.057
白血球数	/mm ³	76	6000	5955	0.168	74	6500	6110	0.018*
好中球	%	63	58.5	57.5	0.416	67	59.2	58	0.384
好中球(桿状球)	%	5	4	2	0.375	3	0	0	1.000
好中球(分葉球)	%	5	60	55	0.250	3	53	50	0.500
好酸球	%	69	1.8	2	0.157	71	2	2	0.771
好塩基球	%	69	0.7	0.6	0.429	71	0.7	0.7	0.427
リンパ球	%	69	32.8	33	0.372	71	31.1	32.4	0.485
単球	%	69	4.9	5.1	0.763	71	5.1	6	0.102
血小板数	10 ⁴ /mm ³	75	23	22.6	0.915	74	24	24.15	0.276
GOT	IU/L	78	19	19	0.310	76	20	18	0.080
GPT	IU/L	78	18	18	0.118	76	16	15.5	0.024*
ALP	IU/L	75	154	161	0.005*	75	151	151	0.214
	BLU/L	1	3	2.6	1.000	0	—	—	—
LDH	IU/L	78	289	287.5	0.194	75	307	293	0.034
γ-GTP	IU/L	69	21	22	0.343	71	21	21	0.051
総ビリルビン	mg/dL	74	0.6	0.55	0.015*	70	0.6	0.6	0.486
総蛋白	g/dL	75	7.4	7.4	0.095	75	7.4	7.3	0.006*
総コレステロール	mg/dL	72	184	183.5	0.298	73	188	182	0.064
BUN	mg/dL	74	12	12	0.667	75	12	12	0.115
クレアチニン	mg/dL	76	0.8	0.7	0.406	76	0.7	0.7	0.595
Na	mEq/L	74	141	141	0.055	74	141	142	0.517
K	mEq/L	74	4	4.1	0.027*	74	4.1	4.05	0.587
Cl	mEq/L	74	104	103	0.039*	74	104	104	0.912

n：投与前後の測定値のある症例数

*：p<0.05

臨床検査値異常変動の項目別発現例数を表ト-237に示す。異常変動発現率は、GPT (PA 群：7.7%, P 群：0%) 及び γ-GTP (PA 群：10.1%, P 群：0%) において PA 群が有意に高かった (p<0.05：Fisher の直接確率計算法)。なお、担当医により臨床的に問題があると判定された症例はなかった。

表ト-237 臨床検査値異常変動

検査項目	PA 群			P 群			Fisher p 値
	対象 例数	発現 例数	異常変動 発現率(%)	対象 例数	発現 例数	異常変動 発現率(%)	
白血球数	76	0	0	74	1	1.4	0.493
好中球	69	3	4.3	71	2	2.8	0.678
好酸球	69	0	0	71	1	1.4	1.000
リンパ球	69	3	4.3	71	2	2.8	0.678
単球	69	2	2.9	71	0	0	0.241
血小板数	75	1	1.3	74	0	0	1.000
GOT	78	1	1.3	75	0	0	1.000
GPT	78	6	7.7	75	0	0	0.028*
LDH	78	1	1.3	74	1	1.4	1.000
γ-GTP	69	7	10.1	70	0	0	0.006*
総コレステロール	72	1	1.4	72	1	1.4	1.000
K	74	1	1.4	73	0	0	1.000
尿蛋白	69	1	1.4	70	1	1.4	1.000
ウロビリノーゲン	69	1	1.4	70	1	1.4	1.000
尿沈渣 (赤血球)	63	0	0	60	1	1.7	0.488
尿沈渣 (白血球)	63	1	1.6	59	1	1.7	1.000

*: $p < 0.05$, 「関連なし」は異常変動に含まない

心電図所見は、投与前後実施はPA群63例、P群67例、投与前のみ実施はPA群17例、P群13例、投与後のみ実施はPA群1例、P群2例であった。投与前後の心電図変化を表ト-238に示す。投与前正常であったものが異常に変動したものはPA群で2例、P群で1例であった。PA群の1例は軽度の心電図異常（副作用：Ⅱ，Ⅲ，aVF，ST変化，因果関係は判定不能）と判定された。なお、担当医により臨床的に問題があると判定された症例はなかった。

表ト-238 投与前後の心電図変化

	PA 群				P 群		
	投与後	正常	異常		投与後	正常	異常
投与前				投与前			
正常	58	2	60	正常	58	1	59
異常	0	3	3	異常	2	6	8
合計	58	5	63	合計	60	7	67

(3) 生理学的検査

投与前後の血圧、脈拍数及び体重の変動を表ト-239に示す。両群とも収縮期血圧は有意に低下したが、投与前後の変動はPA群、P群ともに2mmHg（中央値）であり、臨床的には問題ないと考えられた（PA群 $p=0.041$ ，P群 $p=0.013$ ：Wilcoxon 符号付順位和検定）。拡張期血圧には有意な変動は見られなかった。脈拍数、体重は両群ともに投与前後で変動は見られなかった。

表ト-239 生理学的検査

投与群	項目	症例数	投与前			投与後			検定 ¹⁾ p 値
			平均値	標準 偏差	中央値	平均値	標準 偏差	中央値	
PA 群	収縮期血圧 (mmHg)	72	123.9	15.20	120	120.5	13.82	118	0.041
	拡張期血圧 (mmHg)	72	79.3	9.75	80	77.0	10.38	76.5	0.088
	脈拍 (拍/分)	69	78.5	13.02	76	79.1	12.14	78	0.368
	体重 (kg)	49	58.6	11.59	58.0	58.4	11.88	56.5	0.506
P 群	収縮期血圧 (mmHg)	77	119.4	16.68	120	115.5	13.04	118	0.013
	拡張期血圧 (mmHg)	77	73.5	12.82	73	73.1	9.66	70	0.686
	脈拍 (拍/分)	74	76.9	13.66	76	77.6	12.02	74	0.840
	体重 (kg)	49	58.9	11.12	55.0	58.6	11.08	55.0	0.329

1) Wilcoxon 符号付順位和検定

(4) 概括安全度

概括安全度を表ト-240に示す。安全率（安全である）は、PA 群及び P 群でそれぞれ 37.6%（32/85 例）及び 65.1%（54/83 例）であり、P 群が PA 群よりも有意に高い安全率を示した（ $p=0.000413$ ：Fisher の直接確率計算法）。

表ト-240 概括安全度

投与群	例数	症例数 (%)					安全率 (安全である)		参考 Wilcoxon 2 標本検定
		安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	判定不能	例数 (%) [95%信頼区間]	Fisher	
PA 群	85	32 (37.6)	29 (34.1)	12 (14.1)	9 (10.6)	3 (3.5)	32/85 (37.6) [27.4~48.8]	$P=0.000413$	$Z=3.144$ $p=0.002$
P 群	83	54 (65.1)	15 (18.1)	12 (14.5)	2 (2.4)	0	54/83 (65.1) [53.8~75.2]		

3-3-6 有用性

有用度を表ト-241に示す。有用率（かなり有用以上）は、PA 群及び P 群でそれぞれ 74.0%（37/50 例）及び 43.5%（27/62 例）であり、PA 群が P 群よりも有意に優れていた（ $p=0.002$ ：Fisher の直接確率計算法）。

表ト-241 有用度

投与群	例数	症例数 (%)							有用率 (かなり有用以上)		参考 Wilcoxon 2 標本検定
		極めて 有用	かなり 有用	多少は 有用	特に有 用とは思 われない	やや 好まし くない	かなり 好まし くない	非常に 好まし くない	例数 (%) [95%信頼区間]	Fisher	
PA 群	50	16 (32.0)	21 (42.0)	8 (16.0)	5 (10.0)	0	0	0	37/50 (74.0) [59.7~85.4]	p=0.002	Z= -3.988 p = 0.000067
P 群	62	6 (9.7)	21 (33.9)	13 (21.0)	12 (19.4)	4 (6.5)	5 (8.1)	1 (1.6)	27/62 (43.5) [31.0~56.7]		

3-3-7 まとめ

パニック障害を有する患者を対象として、塩酸パロキセチンの有効性をプラセボを対照として検討した。

主要解析対象群（第Ⅲ薬まで増量かつ投与期間 28 日以上であった集団）での改善率（中等度改善以上）は、PA 群及び P 群でそれぞれ 82.0%（41/50 例）及び 43.5%（27/62 例）であり、PA 群が P 群よりも有意に優れていた（ $p=0.000038$ ：Fisher の直接確率計算法）。予期不安の程度における改善率（1 段階以上改善した症例の割合）は、PA 群及び P 群でそれぞれ 88.0%（44/50 例）及び 58.1%（36/62 例）であり、PA 群が有意に優れていた（ $p=0.001$ ，Fisher の直接確率計算法）。また、広場恐怖の程度における改善率（1 段階以上改善した症例の割合）は、PA 群及び P 群でそれぞれ 54.0%（27/50 例）及び 37.1%（23/62 例）であり、PA 群と P 群の間に有意差は認められなかった（ $p=0.087$ ，Fisher の直接確率計算法）。更に、パニック発作の重症度における改善率（1 段階以上改善した症例の割合）は、PA 群及び P 群でそれぞれ 76.0%（38/50 例）及び 46.8%（29/62 例）であり、PA 群が有意に優れていた（ $p=0.002$ ，Fisher の直接確率計算法）。また、副次的解析対象群（二重盲検下で治療された集団）での改善率（中等度改善以上）は、PA 群及び P 群でそれぞれ 51.8%（44/85 例）及び 32.5%（27/83 例）であり、PA 群が P 群よりも有意に優れていた（ $p=0.013$ ：Fisher の直接確率計算法）。

安全率は、PA 群及び P 群でそれぞれ 37.6%（32/85 例）及び 65.1%（54/83 例）であり、P 群が PA 群よりも有意に優れていた（ $p=0.000413$ ：Fisher の直接確率計算法）。副作用発現率は PA 群及び P 群でそれぞれ 49.4%（42/85 例）及び 30.1%（25/83 例）であり、PA 群が P 群よりも有意に高い発現率を示した（ $p=0.012$ ：Fisher の直接確率計算法）。PA 群において P 群より多く発現した副作用は傾眠、嘔気、食欲不振等であった。しかしながら、PA 群において特に重篤な副作用の発現はみられなかった。臨床検査値では、PA 群で GPT 及び γ -GTP の異常変動の発現率が有意に高かったが（ $p<0.05$ ，Fisher の直接確率計算法），臨床的に問題となる副作用、臨床検査値及び生理学的検査等の異常は認められなかった。

有用率は、PA 群及び P 群でそれぞれ 74.0%（37/50 例）及び 43.5%（27/62 例）であり、PA 群が P 群よりも有意に優れていた（ $p=0.002$ ：Fisher の直接確率計算法）。

本試験の解析集団はプロトコール計画時に主要な解析対象を PC 解析、副次的な解析対象を ITT 解析と設定したが、PC 解析及び ITT 解析のいずれにおいてもプラセボに対し有効率で優越性を確認することができた。しかし PC 解析では実薬群の有効率が ITT 解析と比較して約 30% 高く、これはプロトコール計画時に PC 解析対象集団を「投与日数 28 日以上かつプロトコール違反のない症例」と規定し、「投与 28 日未満」の症例を除外した上で有効性の評価を行ったためであると考えられた。したがって、後期第Ⅱ相試験の結果から導き出された仮説の検証としては PC 解析が、第Ⅲ相試験のパニック障害の検証試験としては ITT 解析の成績が適しているものと考えられた。

以上より、塩酸パロキセチンは 1 日 1 回 10 mg/日より投与を開始し、30 mg/日を継続することにより、概括安全度及び副作用発現率においてプラセボ群よりも劣るものの、有効性ではプラセボ群に対して有効率で優越性が確認されたことから、総合的に判断して、パニック障害に対し有用な薬剤であると考えられた。

3-4 海外における第Ⅲ相二重盲検群間比較試験・長期投与試験

塩酸パロキセチンの海外臨床試験として、プラセボ、抗不安薬アルプラゾラム又は三環系抗うつ薬の塩酸クロミプラミンを対照薬とした、パニック障害患者における二重盲検群間比較試験（4 試験）及び長期投与試験（2 試験）の試験方法の概略と、その成績のまとめを表ト-242～表ト-248に示す。

表ト-242 海外主要臨床試験

	試験番号	対象患者	投与量 (mg/日)	投与期間	対照薬剤	番号
1	108	パニック障害	10→20, 40, 60	12 週間	プラセボ	ト-参 23
2	120	パニック障害	10, 20, 40	10 週間	プラセボ	ト-参 24
3	PAR29060/ 187	パニック障害	10, 20, 40, 60	12 週間	塩酸クロミプラミン プラセボ	ト-参 25
4	223	パニック障害	10→30～60	10 週間	アルプラゾラム プラセボ	ト-参 26
5	222	パニック障害	10, 20, 40	6 カ月間	プラセボ	ト-参 27
6	228	パニック障害	20, 40, 60	9 カ月間	塩酸クロミプラミン プラセボ	ト-参 28

表ト-243 海外臨床試験成績 (1)

番号	トー参 23																																																												
試験番号	108																																																												
題 名	パニック障害に対してパロキセチンと精神療法を併用する多施設共同プラセボ対照二重盲検群間比較試験																																																												
試験実施施設	以上すべてデンマーク																																																												
試験期間																																																													
対 象	合計 129 例が組み入れられ、120 例（パロキセチン群 60 例、プラセボ群 60 例）が Per-protocol 有効性解析対象例であった。																																																												
選択基準	DSM-III-R 基準を満たし、過去 4 週間に 3 回以上のパニック発作があり、広場恐怖を伴う、又は伴わないパニック障害がある 18～70 歳の患者を組み入れた。投与開始時の HAM-D（17 項目）合計点は 14 点以下とした。試験参加前にすべての患者から同意を取得した。																																																												
投与方法	投与 1 週目は 10 mg/日、2 週目は 20 mg/日、3 週目は 20 又は 40 mg/日を投与した。4～12 週目は担当医の臨床判断により 20、40 又は 60 mg/日を投与した。																																																												
投与期間	プラセボウォッシュアウト期間 3 週間、治療期間 12 週間、プラセボランアウト期間 2 週間																																																												
評価項目	・投与開始時、3 週間ごと及び投与終了時でのパニック発作回数の推移。 ・投与開始時、3 週間ごと及び投与終了時でのパニック発作回数が 50%以上低下した患者の割合。 ・3 週間ごと及び投与終了時にパニック発作回数が 0 又は 1 回であった患者の割合。																																																												
成 績	1. 有効性 以下の表は ITT 群での結果をまとめたものである。 パニック発作回数が 50%低下した症例数 <table><tr><th>投与期間</th><th>パロキセチン群 例数 (%)</th><th>プラセボ群 例数 (%)</th><th>p 値</th></tr><tr><td>最初の 3 週間</td><td>17 (30.9)</td><td>12 (21.8)</td><td>0.66</td></tr><tr><td>2 回目の 3 週間</td><td>37 (67.3)</td><td>22 (40.7)</td><td>0.14</td></tr><tr><td>3 回目の 3 週間</td><td>45 (84.9)</td><td>29 (54.7)</td><td>0.3</td></tr><tr><td>4 回目の 3 週間</td><td>42 (82.4)</td><td>25 (50.0)</td><td>0.024</td></tr><tr><td>投与終了時</td><td>44 (78.6)</td><td>26 (47.3)</td><td>0.025</td></tr></table> HAM-A 14 項目の合計点が 50%低下した症例数 <table><tr><th>投与期間</th><th>パロキセチン群 例数 (%)</th><th>プラセボ群 例数 (%)</th><th>p 値</th></tr><tr><td>1 週時</td><td>1 (1.7)</td><td>6 (10.2)</td><td>0.021</td></tr><tr><td>2 週時</td><td>8 (13.8)</td><td>5 (8.8)</td><td>—</td></tr><tr><td>3 週時</td><td>18 (31.0)</td><td>10 (18.2)</td><td>—</td></tr><tr><td>4 週時</td><td>27 (46.6)</td><td>17 (30.9)</td><td>—</td></tr><tr><td>6 週時</td><td>33 (58.9)</td><td>21 (38.2)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>9 週時</td><td>41 (77.4)</td><td>24 (44.4)</td><td>—</td></tr><tr><td>12 週時</td><td>44 (84.6)</td><td>24 (51.1)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>投与終了時</td><td>46 (79.3)</td><td>25 (44.6)</td><td>—</td></tr></table>	投与期間	パロキセチン群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)	p 値	最初の 3 週間	17 (30.9)	12 (21.8)	0.66	2 回目の 3 週間	37 (67.3)	22 (40.7)	0.14	3 回目の 3 週間	45 (84.9)	29 (54.7)	0.3	4 回目の 3 週間	42 (82.4)	25 (50.0)	0.024	投与終了時	44 (78.6)	26 (47.3)	0.025	投与期間	パロキセチン群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)	p 値	1 週時	1 (1.7)	6 (10.2)	0.021	2 週時	8 (13.8)	5 (8.8)	—	3 週時	18 (31.0)	10 (18.2)	—	4 週時	27 (46.6)	17 (30.9)	—	6 週時	33 (58.9)	21 (38.2)	<0.001	9 週時	41 (77.4)	24 (44.4)	—	12 週時	44 (84.6)	24 (51.1)	<0.001	投与終了時	46 (79.3)	25 (44.6)	—
投与期間	パロキセチン群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)	p 値																																																										
最初の 3 週間	17 (30.9)	12 (21.8)	0.66																																																										
2 回目の 3 週間	37 (67.3)	22 (40.7)	0.14																																																										
3 回目の 3 週間	45 (84.9)	29 (54.7)	0.3																																																										
4 回目の 3 週間	42 (82.4)	25 (50.0)	0.024																																																										
投与終了時	44 (78.6)	26 (47.3)	0.025																																																										
投与期間	パロキセチン群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)	p 値																																																										
1 週時	1 (1.7)	6 (10.2)	0.021																																																										
2 週時	8 (13.8)	5 (8.8)	—																																																										
3 週時	18 (31.0)	10 (18.2)	—																																																										
4 週時	27 (46.6)	17 (30.9)	—																																																										
6 週時	33 (58.9)	21 (38.2)	<0.001																																																										
9 週時	41 (77.4)	24 (44.4)	—																																																										
12 週時	44 (84.6)	24 (51.1)	<0.001																																																										
投与終了時	46 (79.3)	25 (44.6)	—																																																										

(続く)

表ト-243 海外臨床試験成績 (1) (続き)

番号

ト一参 23

投与開始時からの HAM-A 合計点の推移 (平均値)

投与期間	パロキセチン群	プラセボ群	p 値
投与開始時	24.3	23.5	—
1 週時	-2.4	-3.4	0.240
2 週時	-5.6	-3.9	—
3 週時	-7.9	-5.8	—
4 週時	-10.3	-7.3	—
6 週時	-12.4	-8.3	<0.001
9 週時	-14.5	-9.6	—
12 週時	-15.5	-10.7	<0.001
投与終了時	-14.9	-10.0	<0.001

病態重症度(主治医判定): 投与開始時の点数が 3 点以上から 2 点以下になった例数

投与期間	パロキセチン群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)	p 値
1 週時	1 (1.7)	4 (6.7)	0.023
2 週時	2 (3.5)	4 (7.0)	—
3 週時	10 (17.2)	6 (10.7)	—
4 週時	16 (28.1)	10 (18.1)	—
6 週時	23 (41.8)	12 (22.2)	0.003
9 週時	28 (51.9)	21 (38.9)	—
12 週時	37 (71.2)	19 (40.4)	<0.001
投与終了時	39 (66.1)	19 (33.9)	—

成績

病態重症度(主治医判定): 投与開始時からの推移 (平均値)

投与期間	パロキセチン群	プラセボ群	p 値
投与開始時	4.3	4.3	—
1 週時	-0.2	-0.3	0.590
2 週時	-0.4	-0.4	—
3 週時	-0.8	-0.7	—
4 週時	-1.2	-0.9	—
6 週時	-1.6	-1.1	0.015
9 週時	-1.9	-1.4	—
12 週時	-2.3	-1.6	0.001
投与終了時	-2.1	-1.4	0.002

改善点数(主治医判定) (平均値)

投与期間	パロキセチン群	プラセボ群	p 値
1 週時	3.4	3.2	0.280
2 週時	3.0	3.1	—
3 週時	2.5	2.7	—
4 週時	2.1	2.6	—
6 週時	1.8	2.5	0.001
9 週時	1.7	2.1	—
12 週時	1.5	2.0	0.009
投与終了時	1.7	2.1	0.014

(続く)

表ト-243 海外臨床試験成績 (1) (続き)

番号

ト-参 23

Zung's Self Rating Anxiety Scale の投与開始時からの推移 (平均値)

投与期間	パロキセチン群	プラセボ群	p 値
投与開始時	42.1	41.6	—
1 週時	-1.5	-2.0	0.550
2 週時	-2.4	-1.7	—
3 週時	-4.3	-2.7	—
4 週時	-5.1	-3.4	—
6 週時	-6.0	-3.4	0.013
9 週時	-6.7	-3.1	—
12 週時	-6.5	-4.3	0.042
投与終了時	-6.1	-3.9	0.058

2. 安全性

試験期間中に有害事象が報告された症例数は、パロキセチン群で 60 例中 28 例 (46%)、プラセボ群で 60 例中 20 例 (33%) であった。担当医が薬剤との因果関係が否定できないと判断した有害事象が報告された症例数は、パロキセチン群で 10 例 (16.7%) 及びプラセボ群で 3 例 (5%) であった。担当医が重篤と判断した有害事象が報告された症例数は、各群 2 例であった。死亡例はなかった。

発現頻度が 5%以上の有害事象のまとめ (器官別)

器 官	症 状	パロキセチン群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)
全身性	無力症	9 (15)	2 (3.3)
	頭痛	13 (21.7)	14 (23.3)
	腹痛	2 (3.3)	3 (5)
	インフルエンザ様症状	5 (8.3)	2 (3.3)
消化器系	悪心	14 (23.3)	7 (11.7)
	食欲減退	3 (5.0)	0
	口渇	6 (10.0)	5 (8.3)
	便秘	4 (6.7)	0
	下痢	4 (6.7)	3 (5)
中枢神経系	性欲減退	7 (11.7)	1 (1.7)
	めまい	10 (16.7)	4 (6.7)
	振戦	5 (8.3)	0
皮膚及び付属器	発汗	14 (23.3)	3 (5.0)

臨床検査値異常：投与開始後に臨床検査値が基準値を逸脱した患者の割合

検査項目	基準値逸脱	パロキセチン群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)
Hb	高 値	2 (4.35)	0
	低 値	0	1 (2.44)
白血球数	高 値	11 (23.9)	6 (14.63)
	高 値 (Leber)	1 (2.17)	2 (4.88)
好中球	高 値	0	1 (6.67)
リンパ球	高 値	2 (4.35)	4 (10.0)
	低 値	2 (4.35)	0

(続く)

(続く)

表トー243 海外臨床試験成績 (1) (続き)

番号

トー参 23

成績

臨床検査値異常：投与開始後に臨床検査値が基準値を逸脱した患者の割合（続き）

検査項目	基準値逸脱	パロキセチン群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)
単球	高 値	3 (6.52)	1 (2.5)
	低 値	4 (8.7)	3 (7.5)
	高 値 (Leber)	1 (2.17)	0
好塩基球	高 値	2 (5.88)	3 (10.34)
好酸球	高 値	4 (10.26)	0
	高 値 (Leber)	1 (2.56)	0
赤血球	高 値	2 (4.44)	0
	低 値	0	1 (2.44)
桿状好中球	高 値	2 (16.67)	1 (9.09)
	低 値	0	1 (9.09)
GOT	高 値	1 (3.03)	3 (10.0)
GPT	低 値	0	1 (7.14)
総ビリルビン	高 値	2 (4.55)	0
	低 値	1 (2.27)	3 (7.32)
AL-P	高 値	1 (2.17)	0
	低 値	0	1 (2.44)
総蛋白	高 値	1 (6.25)	0
	低 値	2 (12.5)	2 (15.38)
アルブミン	低 値	4 (11.76)	2 (6.9)
分葉核好中球	高 値	1 (4.6)	1 (5.0)
	低 値	3 (14.29)	6 (30.0)

まとめ

パニック障害の精神療法を併用した試験において、パロキセチン群の有効性はプラセボ群よりも有意に優れていた。パロキセチン群では、投与開始時と比較してすべての主要及び副次的有効性評価項目において改善が認められた。パニック発作回数の推移を除くすべての有効性評価項目において統計学的に有意であった。更に、投与6週目以降も、これらの評価項目においてパロキセチンは有意に優っていた。ただし、パニック発作回数の合計では、減少傾向は認められたが、統計学的に有意ではなかった。

有害事象の発現頻度は、プラセボと比較してパロキセチン群で有意に高かったが、忍容性は全般的に良好であった。パロキセチン群の5例が有害事象発現のため脱落し（うち1例はプラセボランアウト期間中、1例は意図しない妊娠のため）、プラセボ群では3例が脱落した。重篤な有害事象は各群2例に報告されたが、パロキセチン群で報告された有害事象は、治療とは多分関連なしと判断された。

表ト-244 海外臨床試験成績 (2)

番号	ト-参 24		
試験番号	120		
題 名	パニック障害に対してパロキセチン (10mg 投与群, 10→20mg 投与群及び 10→20→40 mg 投与群) で1日1回経口投与する, プラセボ対照多施設共同二重盲検群間比較試験		
試験実施施設	アメリカ及びカナダの20施設		
試験期間			
対 象 選択基準	・18歳以上の男性及び女性患者 (外来患者) ・DSM-III-R 基準を満たし, Structural Clinical Interview for DSM-III-R (SCID)に従って診断されたパニック障害		
投与方法	2週間の観察期間中にすべての患者にプラセボを投与し, その後, 二重盲検法によりプラセボ群, パロキセチンの10, 20及び40 mg 群に無作為に割り付け, 10週間投与した.		
投与期間	10週間		
評価項目	有効性主要評価項目: 1)投与開始時から2週間ごとのパニック発作回数の推移 (平均値) 2)2週間ごとのパニック発作回数が0回であった患者の割合 3)2週間ごとのパニック発作回数が投与開始時より50%以上低下した患者の割合 4)病態重症度 (主治医判定) 有効性副次的評価項目: 1)2週間ごとのパニック発作及び症状限定性発作の平均回数及び程度 (症状日誌に基づいて判定) 2)Marks-Sheehan Phobia Scale (MSPS) 3)全般改善度 (主治医判定) 4)Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A) 5)Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) 6)Sheehan Disability Scores (SDS) 7)Social Adjustment Self-Report Questionnaire		
成 績	1. 有効性		
	試験薬	有 効 性	ITT 来院データセット
		投与開始時	第4週時 第10週時
	2週間ごとのパニック発作の回数 ^{a)}		
	プラセボ	11.58 (66)	-3.34 (56) -6.30 (46)
	10 mg	10.19 (59)	-3.67 (52) -6.81 (43)
	パロキセチン 20 mg	9.52 (61)	-4.65 (55) -6.20 (46)
	40 mg	9.55 (62)	-7.08** (53) -9.10** (50)
	パニック発作回数が0回の患者の割合 ^{b)}		
	プラセボ	(66)	32.1% (56) 50.0% (46)
	10 mg	(59)	46.2% (52) 67.4% (43)
	パロキセチン 20 mg	(61)	41.8% (55) 65.2% (46)
	40 mg	(62)	58.5%** (53) 86.0%** (50)
	パニック発作回数が50%低下した患者の割合 ^{b)}		
	プラセボ	(66)	69.6% (56) 82.6% (46)
	10 mg	(59)	69.2% (52) 93.0% (43)
	パロキセチン 20 mg	(61)	70.9% (55) 91.3% (46)
	40 mg	(62)	86.8%** (53) 98.0% (50)
	病態重症度 (主治医判定)		
	プラセボ	4.37 (68)	-0.73 (62) -1.55 (46)
	10 mg	4.35 (64)	-0.62 (52) -1.47 (45)
	パロキセチン 20 mg	4.39 (68)	-0.71 (58) -1.7 (47)
	40 mg	4.36 (69)	-0.64 (61) -2.20** (49)
括弧内は例数			
a) 平均値及び投与開始時からの変化の平均, b) 反応性のある患者における割合			
*: プラセボ群に対し有意 (Dunnett 検定, $\alpha=0.05$, $p<0.019$), +: 線形値有意 ($\alpha=0.05$)			

(続く)

表ト-244 海外臨床試験成績 (2) (続き)

番号	ト-参 24			
成 績	試験薬	副次的評価項目	ITT 来院データセット	
		投与開始時	4 週時	10 週時
	2 週間ごとのパニック発作の平均回数			
	プラセボ	17.60 (66)	-5.33(56)	-8.40(46)
	10 mg	15.51 (59)	-6.23(52)	-9.98 (43)
	パロキセチン 20 mg	16.84 (61)	-7.36(55)	-9.33 (46)
	40 mg	17.31 (62)	-10.26*(53)	-14.92 ** (50)
	2 週間ごとの状況的パニック発作の平均回数			
	プラセボ	6.2 (66)	-1.75 (56)	-2.79 (47)
	10 mg	3.9 (59)	-0.96 (52)	-2.84 (43)
	パロキセチン 20 mg	4.03 (61)	-2.62 (55)	-3.30 (46)
	40 mg	5.84 (62)	-4.55** (53)	-5.76** (50)
	2 週間ごとの予期しないパニック発作の平均回数			
	プラセボ	5.38 (66)	-1.59 (56)	-3.46 (46)
	10 mg	6.29 (59)	-2.71 (52)	-3.98 (43)
	パロキセチン 20 mg	5.49 (61)	-2.04 (55)	-2.89 (46)
	40 mg	3.71 (62)	-2.53 (53)	-3.34 (50)
	2 週間ごとのパニック発作の程度			
	プラセボ	5.68 (66)	-1.90 (56)	-2.87 (46)
	10 mg	5.52 (59)	-2.29 (52)	-3.50 (43)
	パロキセチン 20 mg	5.57 (61)	-2.34 (55)	-3.89 (46)
	40 mg	5.34 (62)	-3.15 ⁺ (53)	-4.41** (50)
	2 週間ごとのパニック発作の程度			
	プラセボ	4.91 (66)	-0.71 (56)	-2.17 (46)
	10 mg	4.92 (59)	-1.37 (52)	-2.26 (42)
	パロキセチン 20 mg	4.91 (61)	-1.23 (55)	-2.48 (46)
	40 mg	4.78 (62)	-1.62 (53)	-2.65 (50)
	予期不安に陥っていた時間 (%)			
	プラセボ	27.37 (66)	5.68 (55)	-15.04 (46)
	10 mg	27.67 (57)	8.54 (50)	-11.60 (42)
	パロキセチン 20 mg	24.31 (61)	6.64 (55)	-14.33 (46)
	40 mg	28.45 (62)	7.68 (53)	-18.02 (50)
	予期不安の程度 (平均)			
	プラセボ	3.38 (65)	1.17 (54)	-1.77 (46)
	10 mg	3.39 (57)	1.47 (50)	-1.67 (42)
	パロキセチン 20 mg	3.40 (61)	1.10 (55)	-2.02 (46)
	40 mg	3.27 (62)	0.67 (53)	-1.98 (50)
	Marks-Sheehan Phobia Scale の回避点数			
	プラセボ	2.64 (52)	-0.48 (45)	-0.93 (37)
	10 mg	2.91 (52)	-0.72 (47)	-1.00 (38)
	パロキセチン 20 mg	2.56 (55)	-0.58 (48)	-1.08 (42)
	40 mg	2.54 (52)	-0.72 (42)	-1.37 (37)
	Marks-Sheehan Phobia Scale の恐怖点数			
	プラセボ	6.56 (52)	-1.43 (45)	-2.02 (37)
	10 mg	7.20 (53)	-1.90 (48)	-2.90 (39)
	パロキセチン 20 mg	7.45 (55)	-1.99 (48)	-3.54* (42)
	40 mg	6.98 (52)	-2.50 ⁺ (42)	-3.84** (37)

括弧内は例数
 *: プラセボ群に対し有意
 (Dunnett 検定, $\alpha=0.05$, $p<0.019$), +: 線形値有意 ($\alpha=0.05$)

(続く)

表ト-244 海外臨床試験成績 (2) (続き)

番号	ト-参 24			
成績	試験薬	副次的評価項目	ITT 来院データセット	
		投与開始時	4 週時	10 週時
	HAM-A 合計点			
	プラセボ	19.66 (60)	-6.06 (54)	-7.84 (46)
	10 mg	18.56 (58)	-6.02 (53)	-9.24 (45)
	パロキセチン 20 mg	19.22 (60)	-5.53 (53)	-9.05 (47)
	40 mg	18.97 (57)	-8.12 (50)	-11.67* (49)
	HAM-A Psychic Anxiety Factor			
	プラセボ	10.32 (60)	-2.93 (54)	-4.27 (46)
	10 mg	10.14 (58)	-3.49 (53)	-4.67 (45)
	パロキセチン 20 mg	10.44 (60)	-3.34 (53)	-4.98 (47)
	40 mg	10.35 (57)	-4.57 (50)	-6.38* (49)
	HAM-A Somatic Anxiety Factor			
	プラセボ	9.34 (60)	-3.13 (54)	-3.56 (46)
	10 mg	8.42 (58)	-2.53 (53)	-4.57 (45)
	パロキセチン 20 mg	8.78 (60)	-2.19 (53)	-4.06 (47)
	40 mg	8.62 (57)	-3.55 (50)	-5.28 (49)
	Sheehan Disability Scores—仕事			
	プラセボ	4.16 (59)	-1.91 (51)	-2.29 (43)
	10 mg	4.65 (57)	-1.49 (51)	-2.68 (42)
	パロキセチン 20 mg	4.84 (60)	-2.48 (53)	-3.17 (46)
	40 mg	4.67 (55)	-2.41 (47)	-3.26 (45)
	Sheehan Disability Scores—社会生活			
	プラセボ	5.23 (61)	-1.91 (54)	-2.40 (46)
	10 mg	5.05 (58)	-2.25 (53)	-3.32 (44)
	パロキセチン 20 mg	5.83 (60)	-2.87 (53)	-3.48 (47)
	40 mg	5.15 (58)	-2.68 (50)	-3.61 (48)
	Sheehan Disability Scores—家庭生活			
	プラセボ	3.78 (61)	-1.41 (54)	-1.85 (46)
	10 mg	3.78 (58)	-1.61 (53)	-2.65 (44)
	パロキセチン 20 mg	4.32 (60)	-2.03 (52)	-2.77 (46)
	40 mg	3.81 (58)	-2.03 (50)	-2.70 (48)
	Social Adjustment Self-Report Questionnaire			
	プラセボ	74.16 (58)	-6.47 (54)	-7.61 (46)
	10 mg	75.21 (57)	-7.73 (52)	-11.64 (45)
	パロキセチン 20 mg	73.68 (60)	-4.48 (53)	-10.29 (46)
	40 mg	73.21 (56)	-7.44 (50)	-11.04 (47)
	Montgomery Asberg Depression Rating Scale (合計)			
	プラセボ	12.93 (60)	-3.05 (54)	-4.98 (46)
	10 mg	13.47 (58)	-4.35 (53)	-6.57 (45)
	パロキセチン 20 mg	14.31 (60)	-6.13 (53)	-6.60 (47)
	40 mg	13.88 (57)	-5.37 (50)	-8.88* (49)
	全般的改善 (主治医判定)			
	プラセボ	—	2.48 (56)	2.15 (46)
	10 mg	—	2.49 (54)	2.08 (45)
	パロキセチン 20 mg	—	2.34 (56)	1.83 (48)
	40 mg	—	1.97* (52)	1.39* (49)

括弧内は例数
*: プラセボ群に対し有意
(Dunnett 検定, $\alpha=0.05$, $p<0.019$), +: 線形値有意 ($\alpha=0.05$)

(続く)

表ト-244 海外臨床試験成績 (2) (続き)

番号

ト-参24

2. 安全性

試験期間中に1回以上の有害事象が報告された症例数は251例(251/278例中90.3%)であった。内訳はプラセボ群で63/69例(91%)、パロキセチン10mg群で57/67例(85%)、20mg群で65/70例(93%)、40mg群で66/72例(92%)であった。

各群での発現頻度が10%を超える有害事象のまとめ

器 官/有害事象	プラセボ群 (69例)	10mg群 (67例)	20mg群 (70例)	40mg群 (72例)
全身性				
無力症	3(4)	7(10)	9(13)	13(18)
頭痛	30(44)	19(28)	27(39)	19(26)
感染症	10(15)	9(13)	2(3)	3(4)
消化器系				
便秘	5(7)	5(8)	3(4)	9(13)
食欲減退	3(4)	2(3)	7(10)	4(6)
下痢	3(4)	8(12)	7(10)	16(22)
口渇	8(12)	6(9)	8(11)	25(35)
消化不良	10(15)	4(6)	3(4)	0(0)
嘔気	18(26)	16(24)	17(24)	23(32)
中枢神経系				
めまい	11(16)	8(12)	8(11)	9(13)
不眠	14(20)	17(25)	12(17)	21(29)
神経過敏	12(17)	6(9)	7(10)	6(8)
傾眠	12(17)	16(24)	14(20)	23(32)
振戦	2(3)	3(5)	6(9)	12(17)
呼吸器系				
呼吸障害	10(15)	8(12)	6(9)	8(11)
副鼻腔炎	5(7)	12(18)	1(1)	6(8)
泌尿生殖器系				
射精異常*	0(0)	2(10)	4(17)	8(28)
月経困難*	5(11)	3(6)	1(2)	1(2)
女性生殖器障害*	0(0)	4(9)	5(11)	4(9)

括弧内は%, *: 性別で補正後の割合

23例に臨床的に有意な臨床検査値の変化が認められた。内訳はプラセボ群5例、パロキセチン10mg群5例、20mg群8例、40mg群5例であった。

基準値を逸脱(高値又は低値)した臨床的に有意な臨床検査値のまとめ

項 目	基準値 逸脱	プラセボ群 (69例)	10mg群 (67例)	20mg群 (70例)	40mg群 (72例)
好酸球	高 値	1(1.4)	1(1.5)	—	1(1.4)
Hb	低 値	—	—	—	1(1.4)
Ht	低 値	—	1(1.5)	—	2(2.8)
血小板	低 値	—	—	2(2.9)	—
白血球	低 値	—	—	2(2.9)	—
チロキシン3	高 値	—	—	2(2.9)	—
チロキシン4	高 値	2(2.9)	—	1(1.4)	—
尿中赤血球	高 値	1(1.4)	2(3.0)	3(4.3)	1(1.4)
尿中白血球	高 値	1(1.4)	1(1.5)	3(4.3)	1(1.4)

括弧内は%

バイタルサイン

14例で臨床的に有意なバイタルサインの変化が認められた。内訳はプラセボ群3例、パロキセチン10mg群3例、20mg群3例、40mg群5例で、14件中12件は体重の変化であった。

成績

まとめ

4種類の有効性主要評価項目のうち3項目（パニック発作回数、パニック発作回数が0回であった患者の割合及び主治医判定の病態重症度）、並びに多くの副次的評価項目で示されたように、パロキセチンのパニック障害に対する有効性はプラセボよりも有意に優っていた。パロキセチンの最小有効用量は40mgであった。

パロキセチンの忍容性は高く、比較的良好な安全性プロファイルが得られた。

表トー245 海外臨床試験成績 (3)

番号	トー参25
試験番号	PAR 29060/187
題 名	パロキセチンのパニック障害の治療におけるクロミプラミンとプラセボを対照とした二重盲検群間比較試験
試験実施施設	ベルギー、デンマーク、フランス、ハンガリー、アイルランド、イスラエル、イタリア、オランダ、ノルウェー、スペイン、スイス、イギリス、ユーゴスラビアの39施設で480例を組み入れ
試験期間	
対 象 選択基準	18～66歳の男性及び女性外来患者。DSM-III-Rで広場恐怖を伴う、又は伴わないパニック障害と診断され、組入れ前の3週間に最低3回のパニック発作を起こした患者。 ・ 組入れから投与開始までの3週間に、3回以上のパニック発作を起こした患者。 ・ 文書同意が得られた患者。
投与方法	パロキセチン 20, 40 又は 60 mg を 1 日 1 回朝に投与した。クロミプラミン 50, 100 又は 150 mg を 1 日 2 回朝と夜に投与した。プラセボも同様に投与した。
投与期間	3週間のプラセボランイン期間、12週間の治療期間、3週間のランアウト期間
評価項目	有効性主要評価項目： ・ 投与開始時から3週間ごとのパニック発作回数の推移（平均値） ・ 3週間ごとのパニック発作回数が0回又は1回の患者の割合 ・ あらかじめ決めた3週間ごとのパニック発作回数が、投与開始時から50%以上低下した患者の割合 有効性副次的評価項目： ・ 3週間ごとの症状限定性発作の平均回数（症状日誌に基づいて判定） ・ Marks-Sheehan Phobia Scale (MSPS) ・ 全般改善度（主治医判定） ・ 全般改善度 (PGE)（患者判定） ・ Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A) ・ PASS-合計点及びサブスコア：PASS 1～9 ・ Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ・ Sheehan Disability Scores (SDS)

(続く)

表ト-245 海外臨床試験成績 (3) (続き)

番号

ト-参25

1. 有効性

70%以上の患者が投与を継続していた第3期（9週時）を本試験の主要評価時点とした。

第3期（9週時）での効果

評価項目	パロキセチン群	クロミプラミン群	プラセボ群
総発作回数が $\leq 50\%$ に低下した例	83 (76.1%) (109例)	69 (64.5%) (107例)	69 (60.0%) (115例)
発作が0回に低下した例	56 (50.9%) (110例)	40 (36.7%) (109例)	37 (31.6%) (117例)
総発作回数の投与開始時からの低下 (平均値 $\pm$ 標準偏差)	11.0 $\pm$ 16.5 (109例)	7.6 $\pm$ 11.4 (107例)	8.0 $\pm$ 12.6 (115例)

群間比較は下記のとおり。

パロキセチン vs クロミプラミン		パロキセチン vs プラセボ		クロミプラミン vs プラセボ	
p 値	差の95%信頼区間	p 値	差の95%信頼区間	p 値	差の95%信頼区間
総発作回数が $\leq 50\%$ 低下					
0.074	(1.4~24.7%)	0.010*	(3.2~29.0%)	0.58	(-9.2~18.1%)
発作が0回に低下					
0.041*	(0.3~28.1%)	0.004*	(5.8~32.7%)	0.48	(-8.2~18.3%)
総発作回数の投与開始時からの低下					
0.065	(-5~0)	0.059	(-5~0)	0.99	(-2~2)

*: 統計学的有意差あり (p<0.05)

成績

有効性副次的評価項目：

- ・9週時において、いずれの副次的評価項目にもパロキセチン群とクロミプラミン群の間に有意差はなかった。
- ・この時点でのプラセボとの比較において、有意差が認められた項目は下記のとおりである。

主要評価時点でのパロキセチン-プラセボ比較

評価項目	p 値
男女別の総発作回数 $\geq 50\%$ の低下	0.008
パニック発作の程度の低下 (平均)	0.012
パニック発作及び症状限定性発作の程度の低下 (平均)	0.001
HAM-A：投与開始時から $\geq 50\%$ 低下した患者の割合	0.002
HAM-A：投与開始時からの合計点の低下 (平均)	0.001
病態重症度（主治医判定）： 投与開始時の点数が ≥ 3 から ≤ 2 になった患者の割合	<0.001
病態重症度（主治医判定）：投与開始時からの推移	>0.001
改善点数（主治医判定）	0.002
・ MSPS overall phobi score：投与開始時からの低下 (平均)	0.001
・ MSPS total fear score：投与開始時からの低下 (平均)	0.007
・ PGE：点数が ≤ 2 であった患者の割合	<0.001
・ SDS 仕事点数：投与開始時からの低下 (平均)	0.002
・ SDS 社会生活点数：投与開始時からの低下 (平均)	<0.001
・ SDS 家庭生活／家庭責任点数：投与開始時からの低下 (平均)	<0.001

(続く)

表ト-245 海外臨床試験成績 (3) (続き)

番号	ト-参25			
成 績	2. 安全性 試験期間中、一回以上の有害事象が発現した症例数は、パロキセチン群で90例(73.2%)、クロミプラミン群で108例(89.3%)、プラセボ群で83例(67.5%)であった。			
	発現頻度が10%以上の有害事象			
	器 官/有害事象	パロキセチン群 (123例)	クロミプラミン群 (121例)	プラセボ群 (123例)
	全身性 頭痛	20 (16.3%)	21 (17.4%)	22 (17.9%)
	無力症	14 (11.4%)	17 (14.1%)	5 (4.1%)
	消化器系 口渇	25 (20.3%)	61 (50.4%)	17 (13.8%)
	嘔気	24 (19.5%)	37 (30.6%)	18 (14.6%)
	便秘	10 (8.1%)	21 (17.4%)	10 (8.1%)
	下痢	13 (10.6%)	4 (3.3%)	5 (4.1%)
	中枢神経系 めまい	13 (10.6%)	22 (18.2%)	11 (8.9%)
成 績	振戦	6 (4.9%)	30 (24.8%)	1 (0.8%)
	不眠	16 (13.0%)	12 (9.9%)	8 (6.5%)
	傾眠	9 (7.3%)	13 (10.7%)	7 (5.7%)
	皮膚及び付属器 発汗	27 (22.0%)	36 (29.8%)	15 (12.2%)
	泌尿生殖器系 射精異常	14 (26.4%)	11 (23.9%)	1 (2.0%)
	インポテンス	2 (3.8%)	7 (15.2%)	0 (0.0%)
	臨床的に有意な臨床検査値異常が認められた症例数			
	項 目	基準値逸脱	パロキセチン群	クロミプラミン群
	Ht	低 値	0	1
	リンパ球	高 値	1	1
	好中球	低 値	0	0
	GOT	高 値	0	1
	GPT	高 値	0	1
	合計 (例数)		1	5
				2

まとめ

パニック障害に対するパロキセチンの有効性はプラセボと比較して有意に優り、またクロミプラミンと同程度であった。

パロキセチンの忍容性は良好で、有害事象を発現した患者の割合にパロキセチン群とプラセボ群との間で有意な差はみられなかった。一方、クロミプラミン群と比較すると、有害事象の発現例数はパロキセチン群の方が少なく、また有害事象により中止に至った割合も少なかった。

表ト-246 海外臨床試験成績 (4)

番号	ト-参 26																																								
試験番号	223																																								
題 名	パニック障害に対してパロキセチンを漸増投与するアルプラゾラムとプラセボを対照とした多施設共同二重盲検群間比較試験																																								
試験実施施設	アメリカの 16 施設																																								
試験期間																																									
対 象 選択基準	DSM-III-R 基準を満たし、Structural Clinical Interview for DSM-III-R (SCID)に従って診断されたパニック障害を有する 18 歳以上の男性及び女性外来患者で、文書同意が得られた患者。																																								
投与方法	プラセボ、パロキセチン 10~60 mg 又はアルプラゾラム 1~6 mg を無作為割付け																																								
投与期間	14 日間の単盲検プラセボランイン期間の後、二重盲検法による 10 週間の治療期間。アルプラゾラムは 3 mg、パロキセチンは 30 mg まで増量するための固定用量期間 3 週間。 治療期間終了後、6 週間のランアウト期間中、2 週間ごとに来院して投与量を漸減。																																								
評価項目	有効性主要評価項目： 1) 投与開始時から 2 週間ごとのパニック発作回数の推移 (平均値) 2) 2 週間ごとのパニック発作回数が 0 回であった患者の割合 3) 2 週間ごとのパニック発作回数が投与開始時より 50%以上低下した患者の割合 4) 病態重症度 (主治医判定) 有効性副次的評価項目： 1) 2 週間ごとのパニック発作及び症状限定性発作の平均回数及び程度 (症状日誌に基づいて判定) 2) Marks-Sheehan Phobia Scale (MSPS) 3) 全般改善度 (主治医判定) 4) Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A) 5) Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) 6) Sheehan Disability Scores (SDS) 7) Social Adjustment Self-Report Questionnaire																																								
成 績	1. 有効性 各群とも投与開始後の有効性データがある 70%以上の患者が試験を 8 週継続していた (70%投与終了時)。8 及び 10 週時では、延長及び観察症例データセットのいずれにおいても、治療群間に有意差はなかった。 投与終了時(10 週時)における有効性主要評価項目のまとめ (延長データセット) <table border="1"> <thead> <tr> <th>有効性主要評価項目</th><th>パロキセチン</th><th>プラセボ</th><th>アルプラゾラム</th><th>パロキセチン vs プラセボ</th><th>パロキセチン vs アルプラゾラム</th><th>アルプラゾラム vs プラセボ</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 週間ごとのパニック発作の回数^{a)}</td><td>-6.7</td><td>-4.7</td><td>-7.8</td><td>0.757</td><td>0.816</td><td>0.973</td></tr> <tr> <td>パニック発作の回数が 0 回であった患者の割合^{b)}</td><td>58.8</td><td>62.7</td><td>62.0</td><td>0.684</td><td>0.757</td><td>0.922</td></tr> <tr> <td>パニック発作の回数が $\geq 50\%$ 低下した患者の割合^{b)}</td><td>79.4</td><td>77.6</td><td>87.3</td><td>0.790</td><td>0.461</td><td>0.337</td></tr> <tr> <td>病態重症度 (主治医判定)^{a)}</td><td>-1.8</td><td>-1.5</td><td>-1.8</td><td>0.210</td><td>0.877</td><td>0.284</td></tr> </tbody> </table> a)投与開始時からの変化の平均、b)有効性判定の指標						有効性主要評価項目	パロキセチン	プラセボ	アルプラゾラム	パロキセチン vs プラセボ	パロキセチン vs アルプラゾラム	アルプラゾラム vs プラセボ	2 週間ごとのパニック発作の回数 ^{a)}	-6.7	-4.7	-7.8	0.757	0.816	0.973	パニック発作の回数が 0 回であった患者の割合 ^{b)}	58.8	62.7	62.0	0.684	0.757	0.922	パニック発作の回数が $\geq 50\%$ 低下した患者の割合 ^{b)}	79.4	77.6	87.3	0.790	0.461	0.337	病態重症度 (主治医判定) ^{a)}	-1.8	-1.5	-1.8	0.210	0.877	0.284
有効性主要評価項目	パロキセチン	プラセボ	アルプラゾラム	パロキセチン vs プラセボ	パロキセチン vs アルプラゾラム	アルプラゾラム vs プラセボ																																			
2 週間ごとのパニック発作の回数 ^{a)}	-6.7	-4.7	-7.8	0.757	0.816	0.973																																			
パニック発作の回数が 0 回であった患者の割合 ^{b)}	58.8	62.7	62.0	0.684	0.757	0.922																																			
パニック発作の回数が $\geq 50\%$ 低下した患者の割合 ^{b)}	79.4	77.6	87.3	0.790	0.461	0.337																																			
病態重症度 (主治医判定) ^{a)}	-1.8	-1.5	-1.8	0.210	0.877	0.284																																			

(続く)

表ト-246 海外臨床試験成績 (4) (続き)

番号	ト-参 26			
成績	投与終了時(10 週時)における有効性主要評価項目のまとめ (続き) (延長データセット)			
	投与群	投与開始時	4 週時	10 週時
	パニック発作及び症状限定性発作の平均回数 ^{a)}			
	パロキセチン群	—	-9.05 (65)	-10.10 (67)
	プラセボ群	—	-7.60 (67)	-8.55 (67)
	アルプラゾラム群	—	-10.81 (69)	-11.27 (70)
	全般改善度 (主治医判定) ^{a)}			
	パロキセチン群	—	2.12	2.04
	プラセボ群	—	2.45	2.31
	アルプラゾラム群	—	2.02	1.88
	Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A) (平均値)			
	パロキセチン群	20.28	-8.61	-10.24
	プラセボ群	18.68	-5.34	-5.61
	アルプラゾラム群	20.72	-9.04	-10.00
	Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (平均値)			
	パロキセチン群	12.36	-4.97	-6.96
	プラセボ群	12.92	-2.79	-2.36
	アルプラゾラム群	13.87	-4.69	-4.89
	Sheehan Disability Scores (SDS) - 社会生活 (平均値)			
	パロキセチン群	4.86	-2.45	-3.24
	プラセボ群	5.03	-1.58	-2.18
	アルプラゾラム群	4.67	-2.09	-2.65
	Sheehan Disability Scores (SDS) - 家庭生活 (平均値)			
	パロキセチン群	3.97	-2.14	-2.65
	プラセボ群	3.76	-1.06	-1.73
	アルプラゾラム群	4.04	-1.71	-2.39
	Sheehan Disability Scores (SDS) - 仕事 (平均値)			
	パロキセチン群	4.31	-2.94	-3.08
	プラセボ群	4.23	-1.85	-2.17
	アルプラゾラム群	3.98	-2.30	-2.66
	Social Adjustment Self-Report Questionnaire (平均値)			
	パロキセチン群	74.36	-8.37	-9.73
	プラセボ群	72.36	-0.78	-4.26
	アルプラゾラム群	73.35	-5.21	-5.33
a) 投与開始時からの変化の平均				
発現頻度が 10%以上であった有害事象のまとめ (%) (治療期間及びランアウト期間)				
器 官/有害事象		パロキセチン群 (77 例)	プラセボ群 (72 例)	アルプラゾラム群 (77 例)
全身性	無力症	16	6	18
	頭痛	27	22	18
	感染症	10	8	5
消化器系	食欲減退	10	3	3
	下痢	9	14	7
	口渇	20	7	9
	嘔気	17	18	13

(続く)

(続く)

表ト-246 海外臨床試験成績 (4) (続き)

番号

ト-参 26

発現頻度が10%以上であった有害事象のまとめ (%) (続き)
(治療期間及びランアウト期間)

器 官/有害事象	パロキセチン群 (77 例)	プラセボ群 (72 例)	アルプラゾラム群 (77 例)
中枢神経系 めまい	22	8	13
不眠	21	15	21
神経過敏	14	10	23
傾眠	31	21	49
振戦	10	1	9
呼吸器系 呼吸障害	17	22	22
副鼻腔炎	10	11	5
泌尿生殖器系			
射精異常*	18	0	7
女性生殖器障害*	12	0	0
インポテンス*	21	0	3
皮膚及び付属器 発汗	10	0	0
その他 性欲減退	13	3	5
不安	7	8	12
抑うつ	7	13	14

*: 性別で補正後の割合

臨床的に有意な臨床検査値異常のまとめ (ランアウト期間を含む)
Intention-to-Treat 群

項 目	基準値逸脱	パロキセチン (77 例)	プラセボ (72 例)	アルプラゾラム (77 例)
尿中赤血球	低 値	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	高 値	4 (5.2%)	3 (4.2%)	0 (0.0%)
尿中白血球	高 値	2 (2.6%)	5 (6.9%)	1 (1.3%)

成 績

まとめ

パロキセチン及びアルプラゾラム群ともに、パニック障害に対して有意な改善はみられなかった。しかし、パニック発作及び症状限定性発作の頻度及び程度は、8 及び 10 週時でプラセボ群よりもパロキセチン群の方が数値的に優れていた。

パロキセチン群で、既に SSRI の有害事象として報告されている事象が数件発現した。数週間に渡って試験薬の投与量を漸減した際の有害事象発現件数は、アルプラゾラム群よりパロキセチン群の方が少なかった。漸減時の有害事象は主に中枢神経系の症状で、ベンゾジアゼピン系の退薬症候と一致していた。

表ト-247 海外臨床試験成績 (5)

番号	ト-参 27				
試験番号	222				
題 目	パニック障害に対する塩酸パロキセチンの長期投与における安全性、有効性及び再燃、再発予防効果についての検討試験（試験番号 29060/120 の二重盲検比較試験に引き続き投与する試験）。				
試験実施施設	アメリカ及びカナダの 18 施設 アメリカ				
試験期間					
対 象 選択基準	・ 18 歳以上の男性及び女性 ・ 外来患者 ・ 文書による同意 ・ 試験番号 120 の試験において 10 週間の投与を完了し継続する重篤な有害事象を認めない患者 ・ 試験番号 120 の試験において 10 週間の投与の最後の 2 週間において有効性が認められた患者				
投与方法	試験番号 120 の試験において有効性が認められた患者は初めの 3 ヶ月間を維持投与期間としてそれぞれの投与量（プラセボ、パロキセチン 10 mg, 20 mg or 40 mg/日）を継続した。この期間において有効性が認められた患者は、パロキセチン又はプラセボに再割り付けをされ、更に 3 ヶ月間投与した。				
投与期間	6 ヶ月（3 ヶ月:維持投与期間, 3 ヶ月間:再割り付け期間）				
評価項目	主要項目：再割り付けをされた試験において再燃した患者の比率と再割り付けから再燃までの期間 副次的項目：パニック発作が 0 回となった患者の比率、試験番号 120 試験の試験開始時パニック発作回数と比べ 2 週間毎のパニック発作回数の平均変化率、試験番号 120 試験の試験開始時パニック発作回数と比べ 50%以上低下した患者割合、CGI 病態重症度				
成 績	1. 有効性				
	6 ヶ月時における主要及び副次的評価項目のまとめ				
	項 目	パロキセチン → プラセボ		パロキセチン → パロキセチン	
		例数	Mean or %	例数	Mean or %
	再割り付け後に再燃した患者の比率(%)	37	30%	43	5%
	再燃までの平均日数	中央値:14 日		2 患者のみ(28 日) (14 日)	
	2 週ごとのパニック発作回数				
	維持投与期間の終了時	37	0.15	42	0.37
	試験終了時	37	+2.00	42	+0.38
	2 週ごとのパニック発作が 0 の患者の割合				
	維持投与期間の終了時	43	81.4	42	85.7
	試験終了時	37	73.0	43	90.7*
	2 週ごとのパニック発作が 50%以上低下した患者の割合				
	維持投与期間の終了時	43	100.0	42	100.0
	試験終了時	37	81.1	43	95.3
CGI 病態重症度					
維持投与期間の終了時	37	1.89	43	2.21	
試験終了時	37	+0.70	43	-0.05*	
* Significant for alpha = 0.05, paroxetine-to-placebo vs paroxetine to paroxetine					

(続く)

表ト-247 海外臨床試験成績 (5) (続き)

番号	ト-参 27							
成績	2. 安全性 再割り付け期間において発生した有害事象はパロキセチン群(108 例)では76%, プラセボ群(30 例)では80%であった。							
	発現頻度が10%以上であった有害事象のまとめ							
	%発現頻度							
	有害事象	パロキセチン 10mg		パロキセチン 20mg		パロキセチン 40mg		パロキセチン合計
		→ プラセボ (15 例)	→ 10mg (12 例)	→ プラセボ (13 例)	→ 20mg (13 例)	→ プラセボ (15 例)	→ 40mg (18 例)	→ プラセボ (43 例) Par. Tot (43 例)
	胸痛	20	0	0	0	13	0	12 0
	頭痛	13	0	8	0	40	11	21 5
	感染症	0	0	15	0	7	6	7 2
	外傷	20	17	15	8	0	0	12 7
	血管拡張(症)	7	17	0	0	13	0	7 5
成績	便秘	13	0	0	0	0	0	5 0
	下痢	13	8	8	0	7	6	9 5
	消化不良	7	0	15	8	7	0	9 2
	悪心	0	17	23	23	20	11	14 16
	体重増加	0	0	0	0	0	11	0 5
	不安	7	25	0	8	7	6	5 12
	離人症	0	8	0	0	20	0	7 2
	うつ病	0	8	23	8	20	0	14 5
	めまい	20	42	23	23	13	17	19 26
	情緒不安定	0	8	0	8	20	0	7 5
	不眠	7	8	15	8	7	6	9 7
	神経過敏症	7	25	0	15	13	0	7 12
	傾眠	0	0	0	0	7	11	2 5
	振せん	0	17	0	0	0	0	0 5
	眩うん	0	0	15	0	20	0	12 0
	呼吸器障害	0	25	23	8	7	22	9 19
	発汗	0	0	8	0	13	0	7 0
	結膜炎	0	0	0	0	0	11	0 5
	中耳炎	0	8	15	0	0	0	5 2
	耳鳴	0	0	0	0	7	0	2 0
	胸痛*	0	0	11	0	0	0	4 0
	月経困難*	0	0	0	0	0	0	0 0
	陰モニリア症*	0	0	11	0	0	0	4 0
	* 性別で補正後の割合							
	下線: パロキセチン→プラセボ 群におけるパロキセチン→パロキセチン群で発現した2倍以上の有害事象の頻度を示す。							

(続く)

表ト-247 海外臨床試験成績 (5) (続き)

番号	ト-参 27			
成績	臨床検査値異常-臨床的に有意な臨床検査値異常のまとめ			
	項 目	プラセボ → プラセボ (19 例) 例数 (%)	パロキセチン → プラセボ (43 例) 例数 (%)	パロキセチン → パロキセチン (43 例) 例数 (%)
	総ビリルビン	高値 0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)
	好酸球	高値 0 (0.0%)	1 (2.3%)	3 (7.0%)
	血小板	高値 0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		低値 0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)
	白血球	高値 0 (0.0%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)
		低値 0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	尿中 赤血球	高値 0 (0.0%)	3 (7.0%)	2 (4.7%)
	尿中 白血球	高値 1 (5.3%)	1 (2.3%)	3 (7.0%)
** 臨床的に意義があり、かつ薬剤との関連性があるもののみを評価した。				

まとめ

本試験の成績から、パロキセチンがパニック障害の長期投与試験において安全かつ有効である事が示された。また再燃予防についても有効性が認められた。

安全性に関しては、有害事象の発現頻度に短期間投与試験と比べ差は認められなかった。

表ト-248 海外臨床試験成績 (6)

番号	ト-参 28
試験番号	228
題 名	パニック障害に対してパロキセチン、クロミプラミン及びプラセボを対照とした二重盲検群間比較試験より継続された長期投与試験
試験実施施設	ベルギー、デンマーク、フランス、ハンガリー、イスラエル、イタリア、オランダ、ノルウェー、スペイン、スイス、イギリスの 32 施設
試験期間	
対 象 選択基準	・ 試験番号 187 の試験において 12 週間の投与を完了した患者 ・ 重篤な有害事象を認めなかった患者
投与方法	試験番号 187 の試験において最終週に投与された薬剤と同じ用量を継続した。36 週の終了時すべての患者に対しウォッシュアウト期間を設定した。 パロキセチン-20, 40 又は 60 mg/日、クロミプラミン-50, 100 又は 150 mg/日 プラセボ
投与期間	9 ヶ月
評価項目	有効性主要評価項目 ・ パニック発作回数が 50%以上低下した患者の割合 ・ 投与開始前からのパニック発作回数の推移 ・ パニック発作が 0 回の患者の割合 有効性副次的評価項目 ・ 再燃率 ・パニック発作の強さ ・ Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) ・ Clinical Global Impression ・ Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ・ Marks Sheehan Phobia Scale・全般改善度 (PGE) (患者判定) ・ Sheehan Disability Scale (SDS) .

(続く)

表ト-248 海外臨床試験成績 (6) (続き)

番号

ト-参28

1. 有効性

有効性の主要及び副次的評価のまとめ

Response to Treatment

Pair-wise Comparisons

試験番号

ハ°ロキセチン
例数

クロミプラミン
例数

プラセボ
例数

ハ°ロキセチン-
クロミプラミン

ハ°ロキセチン-
プラセボ

p 値

95%
C.I.

p 値

95%
C.I.

パニック発作の回数が 50%以上低下した患者の割合 例 (%) 全例

試験番号
187

61 (92.4%)66

53 (84.1%)63

37(86.0%)43

試験番号
228

63 (96.9%)65

54 (93.1%)58

37 (86.0%)43

0.42

(-5.6%,
13.2%)

0.057

(-2.2%,
24.0%)

パニック発作の回数が 0 回の患者の割合 例 (%) 全例

試験番号
187

37 (55.2%)67

41 (65.1%)63

20(46.5%)43

試験番号
228

55 (84.6%)65

42 (72.4%)58

26 (59.1%)44

0.12

(-3.9%,
28.3%)

0.004*

(-6.6%,
44.4%)

投与開始前とくらべたパニック発作の減少回数 (mean (S.D.))

試験番号
187

15.3 (15.3)66

12.1(13.9%)63

10.2 (11.5)43

試験番号
228

16.3 (15.5)65

13.4 (11.9)58

10.3 (10.2)43

0.40

(-5.2)

0.039*

(-7.0)

再燃率

5 (8.3%)

3 (6.0%)

4 (10.8%)

0.73

(-9.1%-
13.8%)

0.73

(-16.9%-
11.9%)

投与開始前とくらべたパニック発作の強さの変化(mean (S.D.))

試験番号 187

-3.4 (3.0)

-3.5 (3.0)

-2.9 (3.1)

試験番号 228

-4.9 (2.2)

-4.1 (2.5)

-3.2 (3.1)

HAM-A 合計点が 50%以上低下した例数 例 (%)

試験番号 187

49 (72.1%)

49 (77.8%)

27 (60.0%)

試験番号 228

61 (89.7%)

54 (88.5%)

28 (63.6%)

CGI 病態重症度: スコア 2 以下の症例数(投与前はスコア 3 以上) 例 (%)

試験番号 187

47 (70.1%)

37 (59.7%)

22 (48.9%)

試験番号 228

60 (89.6 %)

48 (80.0 %)

25 (56.8 %)

MADRS 合計点: 投与前とくらべたスコアの変化 (mean (S.D.))

試験番号 187

-8.3 (7.3)

-8.1 (7.0)

-6.9 (5.8)

試験番号 228

-10.1 (6.9)

-8.6 (6.6)

-6.6 (7.1)

MARKS Sheehan Phobia Scale Overall Phobia Score:投与前とくらべたスコアの変化
(mean (s.d.))

試験番号 187

-3.6 (2.8)

-3.5 (2.6)

-2.8 (2.4)

試験番号 228

-4.6 (2.7)

-4.0 (2.7)

-2.9 (3.3)

Patient Global Evaluation: スコア 2 以下の症例数 例 (%)

試験番号 187

61 (89.7%)

51 (81.0%)

29 (65.9%)

試験番号 228

66 (97.1%)

53 (86.9%)

29 (65.9%)

Sheehan Disability Scale Work Score: 投与前とくらべたスコアの変化 (mean (S.D.))

試験番号 187

-3.5 (3.1)

-3.4 (3.2)

-2.0 (2.3)

試験番号 228

-4.4 (3.4)

-3.9 (3.4)

-2.9 (3.4)

マイナスは減少を示す。

* statistically significant at the 5 % level

成績

(続く)

表ト-248 海外臨床試験成績 (6) (続き)

番号

トー参 28

成績

2. 安全性

パロキセチン群 68 例のうち 61.8 %, クロミプラミン群 63 例のうち 76.2 % 及びプラセボ群 45 例のうち 51.1 % に有害事象が報告された。

発現頻度が 10%以上であった有害事象のまとめ

有害事象	パロキセチン (68 例)	クロミプラミン (63 例)	プラセボ (45 例)
めまい	8 (11.8%)	7 (11.1%)	0
頭痛	7 (10.3%)	7 (11.1%)	6(13.3%)
発汗	7 (10.3%)	13 (20.6%)	3 (6.7%)
口渴	5 (7.4%)	9 (14.3%)	2 (4.4%)
体重増加	4 (5.9%)	9 (14.3%)	0
射精異常*	3 (12.0%)	1 (3.6%)	0

*性別で補正後の割合

臨床検査値異常

臨床的に有意な臨床検査値異常が認められた症例数

項 目	治療群					
	パロキセチン		クロミプラミン		プラセボ	
	高値	低値	高値	低値	高値	低値
Haematology						
Hb	0	0	0	1	0	0
Ht	0	0	0	1	0	0
リンパ球	1	0	1	0	0	0
単球	0	0	1	0	0	0
好酸球	3	0	5	0	2	0
好塩基球	1	0	0	0	0	0
Clinical Chemistry						
尿素	0	0	1	0	0	0
GOT	0	0	1	0	0	0
Al-P	0	0	1	0	0	0

注:複数の臨床検査値異常を認めた症例を含む

** 臨床的に意義があり,かつ薬剤との関連性があるもののみを評価した。

試験実施施設一覧

担当医師名	施設名	市又は国名
		Spain
		Hungary
		France
		Italy
		Denmark
		The Netherlands
		Belgium
		France
		Spain
		Norway
		Norway

(続く)

表ト-248 海外臨床試験成績 (6) (続き)

試験実施施設一覧		
担当医師名	施設名	市又は国名
		Switzerland
		France
		Israel
		France
		UK
		Ireland
		Denmark
		Belgium
		The Netherlands
		Belgium
		France
		Denmark
		Israel
		The Netherlands
		Belgium
		Hungary
		UK
		Belgium
		Belgium

まとめ

パロキセチンはパニック発作回数の減少に有効性を示すとともに、その改善は長期投与においても継続した。投与前後で比べたパニック発作の平均減少回数はパロキセチン群がプラセボ群に比べ高値を示した。またパロキセチン群とクロミプラミン群は、1年間の投与期間を通じて同程度の効果を示した。パロキセチン群はすべての投与量において良好な忍容性を示し、重篤な有害事象の発現率においては、パロキセチン群とプラセボ群に差は認められなかった。重篤な有害事象により中止した患者は、パロキセチン群及びプラセボ群よりもクロミプラミン群に多く認められた。

パロキセチン群は、クロミプラミン群と比べ同程度の有効性を示すとともに、安全性においてはパロキセチン群が安全であることが認められた。

以上の結果より、パロキセチンはパニック障害に対する長期維持療法に有用な薬剤であることが示唆された。

3-5 パニック障害患者を対象とした臨床試験全体を通しての考察

前期第Ⅱ相試験として、本剤を1日1回10~40mg(2週間毎に10mg/日ずつ増量する任意漸増法)12週間経口投与するオープン試験を実施した。その結果、本剤はパニック発作回数、予期不安の程度及び空間恐怖的回避(広場恐怖)の程度に改善が認められ、最終全般改善度における改善率(中等度改善以上)は73.5%であった。また、最終投与量20 mg/日以上での改善率は100%であった。更に、投与期間については6週以降改善度がほぼ一定となった。副作用は33件報告されたが、主な症状は、嘔気、不眠、眠気であった。

後期第Ⅱ相試験として、本剤の低用量(10mg→20mg)及び高用量(10→20→30mg)を1日1回8週間経口投与するプラセボを対照とした二重盲検比較試験(強制漸増法)を実施した。その結果、改善率は3群間に有意な差は認められなかった。そこで、海外の臨床試験及び本疾患の病態より本剤はパニック障害に対して一定の期間(4週間以上)及び用量を患者に投与することで有効性を示すことが推定されたことを踏まえ、開鍵後コントローラーと相談し、本剤の用量-反応関係を更に探索するため、当初計画されていた解析に加え、事後解析として治験実施計画書の規定通り第Ⅲ薬まで増量された症例を対象とした解析を行うこととした。

その結果、主要評価項目である最終全般改善度の改善率(中等度改善以上)について投与期間別(投与期間28日以上、35日以上、42日以上及び49日以上)に解析を行ったところ、投与期間28日以上の症例において、プラセボ群と低用量群、高用量群の間に有意差($p=0.044$: max-t 検定)が認められた。更にプラセボ群と低用量群の間には有意差が認められなかったが、プラセボ群と高用量群の間には、有意差($p=0.047$: Fisher の直接確率計算法)が認められた。したがって第Ⅲ薬まで増量された症例では低用量群に比較して、高用量群では高い有効性を示すことが推測された。

安全率では3群間に有意な差は認められず、本剤にみられた主な副作用は嘔気、眠気、口渇、不眠等であり、特に問題となる副作用の発現も認められなかったことから、本剤の至適用量は1日1回30mgと推定され10 mg/日より開始し1週ごとに10mg ずつ30mg/日まで増量して、28日以上投与する必要があることが示唆された。

第Ⅲ相試験として1日1回10mg→20mg→30mg(強制的漸増法)を設定しプラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。本試験は主要な解析対象をPC解析(投与日数28日以上かつプロトコル違反のない症例)、副次的な解析対象をITT解析とプロトコル計画時に規定した。

その結果、主要解析で予期不安の程度、パニック発作の重症度において本剤の有意な症状の改善が認められ、最終全般改善度の改善率(中等度改善以上)は82.0%と、プラセボの43.5%に比し有意に優れていた($p=0.000038$: Fisher の直接確率計算法)。また、副次的解析(ITT解析)も同様に実薬群51.8%とプラセボ群の32.5%に比べ有意に優れていた($p=0.013$: Fisher の直接確率計算法)。上市された場合の有効率の推定値としてはITT解

析の成績が近い値を示すと考えられるが、主要解析（PC 解析）及び副次的解析（ITT 解析）でいずれも同様の結果であった。一方、本剤の安全率は 37.6%と、プラセボの 65.1%に比し有意に低値であった（ $p=0.000413$ ：Fisher の直接確率計算法）。本剤の主な副作用は傾眠、嘔気、食欲不振等であったが、重篤な副作用の発現はなく、有効性及び安全性を加味した有用性では、本剤の有用率は 74.0%とプラセボの 43.5%に比し有意に優れていた（ $p=0.002$ ：Fisher の直接確率計算法）。

第Ⅲ相試験では、後期第Ⅱ相試験のサブグループ解析の結果を検証する目的として、投与日数 28 日以上かつプロトコル違反のない症例（PC 解析）を主要な解析対象集団、副次的な解析対象集団を ITT 解析と設定した。その結果、PC 解析及び ITT 解析のいずれもプラセボに対して有効率で優越性を確認することができた。しかしながら、投与日数の条件を有効性の解析対象に設定することは、治療効果に対して影響を与えるということを考慮する必要がある。PC 解析では実薬群の有効率が ITT 解析と比較して約 30%高かったが、これは第Ⅲ相試験のプロトコル計画時に PC 解析対象集団を「投与日数 28 日以上」と規定し、「投与日数 28 日未満」の症例を除外した上で有効性の評価を行ったためと考える。

したがって、PC 解析は後期第Ⅱ相試験から得られた仮説の検証としては適格であったと考えられるが、日常診療での現状を反映する成績とは言い難く、パニック障害の検証試験としての有効率は ITT 解析の成績が適しているものと考えた。

以上より、本剤は 1 日 1 回 10 mg より投与を開始し、1 週間毎に 10mg/日ずつ 30 mg/日まで増量し、パニック障害の治療に有用であると考えられた。

4 臨床試験成績のまとめ

4-1 有効性のまとめ

4-1-1 うつ病又はうつ状態を有する患者を対象とした臨床試験

うつ病・うつ状態の患者における，本剤を投与された症例での試験別及び背景因子別の改善率（中等度改善以上）について，試験別に表ト-249に示す。

本剤が投与された症例での改善率は 50.4%（229/454 例）であった。

4-1-2 パニック障害患者を対象とした臨床試験

パニック障害の患者における，本剤を投与された症例での試験別及び背景因子別の改善率（中等度改善以上）について，試験別に表ト-250に示す。

本剤が投与された症例での改善率は 60.3%（108/179 例）であった。

表ト-249 試験別・背景因子別 改善率一覧表 (うつ病・うつ状態を対象とした臨床試験)

中 小 児 科 病 院		うつ病 トー2		うつ病 トー3		うつ病 トー4		うつ病 トー5		うつ病 トー6		うつ病 トー7		うつ病 トー8		合 計	
代表施設名及び施設数		19施設		48施設		65施設		77施設		4施設		21施設		48施設		合 計	
性別	年齢	対象例数	改善率・閉鎖率 (%)	対象例数	改善率・閉鎖率 (%)	対象例数	改善率・閉鎖率 (%)	対象例数	改善率・閉鎖率 (%)	対象例数	改善率・閉鎖率 (%)	対象例数	改善率・閉鎖率 (%)	対象例数	改善率・閉鎖率 (%)	対象例数	改善率・閉鎖率 (%)
性 別	男	56	24 (42.9)	26	38 (50.0)	111	65 (58.6)	107	42 (39.3)	37	21 (56.8)	49	27 (55.1)	18	12 (66.7)	454	229 (50.4)
	女	30	14 (46.7)	15	15 (42.9)	47	29 (61.7)	50	22 (44.0)	16	7 (43.8)	13	7 (53.8)	4	2 (50.0)	195	94 (48.2)
	不明	20	10 (50.0)	10	10 (50.0)	64	36 (56.3)	57	22 (38.6)	21	14 (66.7)	36	20 (55.6)	14	10 (71.4)	259	135 (52.1)
	不明	10	5 (50.0)	5	5 (50.0)	34	19 (55.9)	12	3 (25.0)	6	3 (50.0)	0	0	0	0	6	4 (66.7)
	不明	8	4 (50.0)	4	4 (50.0)	25	12 (48.0)	28	10 (35.7)	8	4 (50.0)	0	0	0	0	35	21 (60.0)
年 齢	20~29	56	24 (42.9)	26	38 (50.0)	111	65 (58.6)	107	42 (39.3)	37	21 (56.8)	49	27 (55.1)	18	12 (66.7)	454	229 (50.4)
	30~39	30	14 (46.7)	15	15 (42.9)	47	29 (61.7)	50	22 (44.0)	16	7 (43.8)	13	7 (53.8)	4	2 (50.0)	195	94 (48.2)
	40~49	20	10 (50.0)	10	10 (50.0)	64	36 (56.3)	57	22 (38.6)	21	14 (66.7)	36	20 (55.6)	14	10 (71.4)	259	135 (52.1)
	50~59	10	5 (50.0)	5	5 (50.0)	34	19 (55.9)	12	3 (25.0)	6	3 (50.0)	0	0	0	0	6	4 (66.7)
	60~	8	4 (50.0)	4	4 (50.0)	25	12 (48.0)	28	10 (35.7)	8	4 (50.0)	0	0	0	0	35	21 (60.0)
発病年齢 (歳)	20~29	56	24 (42.9)	26	38 (50.0)	111	65 (58.6)	107	42 (39.3)	37	21 (56.8)	49	27 (55.1)	18	12 (66.7)	454	229 (50.4)
	30~39	30	14 (46.7)	15	15 (42.9)	47	29 (61.7)	50	22 (44.0)	16	7 (43.8)	13	7 (53.8)	4	2 (50.0)	195	94 (48.2)
	40~49	20	10 (50.0)	10	10 (50.0)	64	36 (56.3)	57	22 (38.6)	21	14 (66.7)	36	20 (55.6)	14	10 (71.4)	259	135 (52.1)
	50~59	10	5 (50.0)	5	5 (50.0)	34	19 (55.9)	12	3 (25.0)	6	3 (50.0)	0	0	0	0	6	4 (66.7)
	60~	8	4 (50.0)	4	4 (50.0)	25	12 (48.0)	28	10 (35.7)	8	4 (50.0)	0	0	0	0	35	21 (60.0)
発病期間	1ヵ月未満	15	9 (60.0)	12	7 (58.3)	12	9 (75.0)	15	9 (60.0)	3	2 (66.7)	0	0	0	0	3	3 (100)
	1ヵ月~6ヵ月未満	28	13 (46.4)	41	20 (48.8)	58	35 (60.3)	38	23 (60.5)	21	11 (52.4)	25	15 (60.0)	13	7 (53.8)	239	128 (53.6)
	6ヵ月~1年未満	8	0	10	6 (60.0)	15	7 (46.7)	15	8 (53.3)	4	2 (50.0)	10	5 (50.0)	1	0	64	27 (42.2)
	1年以上	5	2 (25.0)	13	5 (50.0)	26	13 (50.0)	22	4 (18.2)	9	6 (66.7)	4	1 (25.0)	3	2 (66.7)	82	33 (40.2)
	不明	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
うつ病回 数	初回	29	13 (44.8)	33	18 (54.5)	65	32 (49.2)	48	19 (39.6)	15	8 (53.3)	18	9 (50.0)	2	2 (100)	210	111 (52.9)
	2回	9	5 (55.6)	14	8 (57.1)	20	11 (55.0)	26	12 (46.2)	9	6 (66.7)	10	5 (50.0)	6	4 (66.7)	92	47 (51.1)
	3回以上	10	4 (40.0)	17	10 (58.8)	8	2 (25.0)	15	7 (46.7)	7	4 (57.1)	10	5 (50.0)	2	1 (50.0)	84	43 (51.2)
	不明	8	2 (25.0)	12	2 (16.7)	18	10 (55.6)	18	6 (33.3)	6	3 (50.0)	4	2 (50.0)	8	4 (50.0)	68	27 (39.7)
	不明	23	9 (39.1)	25	12 (48.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病性 質	うつ病性	18	6 (33.3)	32	18 (56.3)	12	6 (50.0)	12	6 (50.0)	0	0	0	0	0	0	61	29 (47.5)
	うつ病性	7	4 (57.1)	12	6 (50.0)	3	1 (33.3)	3	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	21	11 (52.4)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1 (14.3)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	うつ病性	5	4 (80.0)	5	2 (40.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病性 質	うつ病性	18	6 (33.3)	32	18 (56.3)	12	6 (50.0)	12	6 (50.0)	0	0	0	0	0	0	61	29 (47.5)
	うつ病性	7	4 (57.1)	12	6 (50.0)	3	1 (33.3)	3	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	21	11 (52.4)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1 (14.3)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	うつ病性	5	4 (80.0)	5	2 (40.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病性 質	うつ病性	18	6 (33.3)	32	18 (56.3)	12	6 (50.0)	12	6 (50.0)	0	0	0	0	0	0	61	29 (47.5)
	うつ病性	7	4 (57.1)	12	6 (50.0)	3	1 (33.3)	3	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	21	11 (52.4)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1 (14.3)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	うつ病性	5	4 (80.0)	5	2 (40.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病性 質	うつ病性	18	6 (33.3)	32	18 (56.3)	12	6 (50.0)	12	6 (50.0)	0	0	0	0	0	0	61	29 (47.5)
	うつ病性	7	4 (57.1)	12	6 (50.0)	3	1 (33.3)	3	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	21	11 (52.4)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1 (14.3)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	うつ病性	5	4 (80.0)	5	2 (40.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病性 質	うつ病性	18	6 (33.3)	32	18 (56.3)	12	6 (50.0)	12	6 (50.0)	0	0	0	0	0	0	61	29 (47.5)
	うつ病性	7	4 (57.1)	12	6 (50.0)	3	1 (33.3)	3	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	21	11 (52.4)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1 (14.3)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	うつ病性	5	4 (80.0)	5	2 (40.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病性 質	うつ病性	18	6 (33.3)	32	18 (56.3)	12	6 (50.0)	12	6 (50.0)	0	0	0	0	0	0	61	29 (47.5)
	うつ病性	7	4 (57.1)	12	6 (50.0)	3	1 (33.3)	3	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	21	11 (52.4)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1 (14.3)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	うつ病性	5	4 (80.0)	5	2 (40.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病性 質	うつ病性	18	6 (33.3)	32	18 (56.3)	12	6 (50.0)	12	6 (50.0)	0	0	0	0	0	0	61	29 (47.5)
	うつ病性	7	4 (57.1)	12	6 (50.0)	3	1 (33.3)	3	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	21	11 (52.4)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1 (14.3)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	うつ病性	5	4 (80.0)	5	2 (40.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病性 質	うつ病性	18	6 (33.3)	32	18 (56.3)	12	6 (50.0)	12	6 (50.0)	0	0	0	0	0	0	61	29 (47.5)
	うつ病性	7	4 (57.1)	12	6 (50.0)	3	1 (33.3)	3	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	21	11 (52.4)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1 (14.3)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	うつ病性	5	4 (80.0)	5	2 (40.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病性 質	うつ病性	18	6 (33.3)	32	18 (56.3)	12	6 (50.0)	12	6 (50.0)	0	0	0	0	0	0	61	29 (47.5)
	うつ病性	7	4 (57.1)	12	6 (50.0)	3	1 (33.3)	3	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	21	11 (52.4)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1 (14.3)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	うつ病性	5	4 (80.0)	5	2 (40.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病性 質	うつ病性	18	6 (33.3)	32	18 (56.3)	12	6 (50.0)	12	6 (50.0)	0	0	0	0	0	0	61	29 (47.5)
	うつ病性	7	4 (57.1)	12	6 (50.0)	3	1 (33.3)	3	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	21	11 (52.4)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1 (14.3)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	うつ病性	5	4 (80.0)	5	2 (40.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病性 質	うつ病性	18	6 (33.3)	32	18 (56.3)	12	6 (50.0)	12	6 (50.0)	0	0	0	0	0	0	61	29 (47.5)
	うつ病性	7	4 (57.1)	12	6 (50.0)	3	1 (33.3)	3	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	21	11 (52.4)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1 (14.3)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	うつ病性	5	4 (80.0)	5	2 (40.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病性 質	うつ病性	18	6 (33.3)	32	18 (56.3)	12	6 (50.0)	12	6 (50.0)	0	0	0	0	0	0	61	29 (47.5)
	うつ病性	7	4 (57.1)	12	6 (50.0)	3	1 (33.3)	3	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	21	11 (52.4)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1 (14.3)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	うつ病性	5	4 (80.0)	5	2 (40.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病性 質	うつ病性	18	6 (33.3)	32	18 (56.3)	12	6 (50.0)	12	6 (50.0)	0	0	0	0	0	0	61	29 (47.5)
	うつ病性	7	4 (57.1)	12	6 (50.0)	3	1 (33.3)	3	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	21	11 (52.4)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1 (14.3)
	うつ病性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	うつ病性	5	4 (80.0)	5	2 (40.0)	0	0	0									

：中等度改善以上，1)既治療薬及び併用薬の有無は投与日より判断し集計した。

表ト-250 試験別・背景因子別 改善率一覧表（パニック障害患者を対象とした臨床試験）

申 請 効 能		パニック障害		パニック障害		パニック障害				合 計 [#]	
		ト-8		ト-9		ト-10					
合 計		22施設		66施設		67施設					
		—		解析対象Ⅰ		解析対象Ⅰ		解析対象Ⅱ			
		対象 例数	改善率* 例数(%)	対象 例数	改善率* 例数(%)	対象 例数	改善率* 例数(%)	対象 例数	改善率* 例数(%)	対象 例数	改善率* 例数(%)
評価対象例数		34	25 (73.5)	60	39 (65.0)	85	44 (51.8)	50	41 (82.0)	179	108 (60.3)
性 別	男	16	12 (75.0)	32	19 (59.4)	46	25 (54.3)	30	23 (76.7)	94	56 (59.6)
	女	18	13 (72.2)	28	20 (71.4)	39	19 (48.7)	20	18 (90.0)	85	52 (61.2)
年 齢 (歳)	～19	0	0	4	3 (75.0)	2	1 (50.0)	1	1 (100)	6	4 (66.7)
	20～29	11	6 (54.5)	16	10 (62.5)	23	12 (52.2)	13	10 (76.9)	50	28 (56.0)
	30～39	9	7 (77.8)	24	14 (58.3)	28	15 (53.6)	17	15 (88.2)	61	36 (59.0)
	40～49	7	5 (71.4)	8	6 (75.0)	23	11 (47.8)	13	10 (76.9)	38	22 (57.9)
	50～59	5	5 (100)	7	6 (85.7)	3	3 (100)	3	3 (100)	15	14 (93.3)
	60～	2	2 (100)	1	0	6	2 (33.3)	3	2 (66.7)	9	4 (44.4)
発 病 年 齢 (歳)	～19	1	1 (100)	6	5 (83.3)	5	2 (40.0)	3	2 (66.7)	12	8 (66.7)
	20～29	10	5 (50.0)	16	8 (50.0)	23	12 (52.2)	13	10 (76.9)	49	25 (51.0)
	30～39	13	9 (69.2)	23	14 (60.9)	28	16 (57.1)	17	16 (94.1)	64	39 (60.9)
	40～49	3	3 (100)	7	6 (85.7)	20	9 (45.0)	11	8 (72.7)	30	18 (60.0)
	50～59	5	5 (100)	7	6 (85.7)	4	4 (100)	4	4 (100)	16	15 (93.8)
	60～	2	2 (100)	1	0	5	1 (20.0)	2	1 (50.0)	8	3 (37.5)
罹 病 期 間	1ヵ月以下	3	1 (33.3)	11	8 (72.7)	4	3 (75.0)	4	3 (75.0)	18	12 (66.7)
	6ヵ月以下	15	12 (80.0)	29	21 (72.4)	35	22 (62.9)	22	20 (90.9)	79	55 (69.6)
	1年以下	7	6 (85.7)	11	6 (54.5)	10	6 (60.0)	6	6 (100)	28	18 (64.3)
	1年超	9	6 (66.7)	9	4 (44.4)	36	13 (36.1)	18	12 (66.7)	54	23 (42.6)
発 病 回 数	初 回	25	19 (76.0)	32	20 (62.5)	51	26 (51.0)	27	24 (88.9)	108	65 (60.2)
	2回以上	9	6 (66.7)	28	19 (67.9)	34	18 (52.9)	23	17 (73.9)	71	43 (60.6)
空 間 恐 怖	な し	9	8 (88.9)	25	16 (64.0)					34	24 (70.6)
	あ り	25	17 (68.0)	35	23 (65.7)					60	40 (66.7)
要 DSM-IV/5	広場恐怖を伴わない パニック障害					30	12 (40.0)	15	12 (80.0)	30	12 (40.0)
	広場恐怖を伴う パニック障害					55	32 (58.2)	35	29 (82.9)	55	32 (58.2)
治療歴	な し	7	5 (71.4)	26	17 (65.4)	28	17 (60.7)	19	16 (84.2)	61	39 (63.9)
	あ り	27	20 (74.1)	34	22 (64.7)	57	27 (47.4)	31	25 (80.6)	118	69 (58.5)
既往歴	な し	27	20 (74.1)	31	20 (64.5)	54	29 (53.7)	35	27 (77.1)	112	69 (61.6)
	あ り	7	5 (71.4)	29	19 (65.5)	31	15 (48.4)	15	14 (93.3)	67	39 (58.2)
合併症	な し	21	16 (76.2)	45	29 (64.4)	47	20 (42.6)	25	19 (76.0)	113	65 (57.5)
	あ り	13	9 (69.2)	15	10 (66.7)	38	24 (63.2)	25	22 (88.0)	66	43 (65.2)
既治療 薬剤 ¹⁾	な し	9	7 (77.8)	20	11 (55.0)	33	21 (63.6)	23	19 (82.6)	62	39 (62.9)
	あ り	25	18 (72.0)	40	28 (70.0)	52	23 (44.2)	27	22 (81.5)	117	69 (59.0)
併 用 薬剤 ¹⁾	な し	5	4 (80.0)	6	3 (50.0)	41	21 (51.2)	24	20 (83.3)	52	28 (53.8)
	あ り	29	21 (72.4)	54	36 (66.7)	44	23 (52.3)	26	21 (80.8)	127	80 (63.0)
併 用 療 法	な し	24	17 (70.8)	53	35 (66.0)	66	35 (53.0)	40	33 (82.5)	143	87 (60.8)
	あ り	10	8 (80.0)	7	4 (57.1)	19	9 (47.4)	10	8 (80.0)	36	21 (58.3)
入 院 外 来	入 院	3	1 (33.3)	0	0	5	3 (60.0)	3	3 (100)	8	4 (50.0)
	外 来	31	24 (77.4)	58	38 (65.5)	80	41 (51.3)	47	38 (80.9)	169	103 (60.9)
	入院→外来	0	0	2	1 (50.0)	0	0	0	0	2	1 (50.0)

*：中等度改善以上、1)既治療薬剤及び併用薬剤の有無は投与日より判断し集計した。

#：ト-10は解析対象Ⅰにより集計した。

4-2 安全性のまとめ

4-2-1 試験別副作用の種類及び発現頻度

本剤を投与された症例での副作用について、試験別の種類及び発現頻度を表ト-251に示す。

本剤による副作用発現率は 49.8% (324/650 例) であった。発現した 643 件の副作用のうち 223 件 (34.3%) が消化器系症状であり、主な症状は嘔気 93 件 (14.3%)、便秘 35 件 (5.4%)、食欲不振 27 件 (4.2%) 及び嘔吐 24 件 (3.7%) であった。その他の副作用で 5% 以上の発現率であったものは、傾眠 85 件 (13.1%)、口渇 60 件 (9.2%)、めまい 39 件 (6.0%) 及び頭痛 35 件 (5.4%) であった。

抗コリン性作用の副作用と考えられるものは、口渇 60 件 (9.2%)、便秘 35 件 (5.4%)、尿閉 2 件 (0.3%)、排尿困難 6 件 (0.9%)、排尿障害 1 件 (0.2%) であった。

4-2-2 背景因子別副作用の種類及び発現頻度

うつ病・うつ状態患者を対象とした臨床試験における背景因子別副作用の種類及び発現頻度の一覧を表ト-252に、パニック障害における同様の一覧を表ト-253に示す。

うつ病・うつ状態及びパニック障害患者において背景因子により副作用の種類及び発生頻度に差は認められなかった。

4-2-3 試験別臨床検査値異常変動及び発現頻度

臨床検査値のうち担当医師が異常変動ありと判定した件数及び発現頻度を試験別に表ト-254及び変動状況別に表ト-255に示す。異常変動の発現が 3.0%以上の項目は、GPT (7.1%)、 γ -GTP (5.0%)、好中球 (3.4%)、総コレステロール (3.3%)、GOT (3.2%) 及び白血球数 (3.0%) であった。いずれも重篤な異常は認められなかった。

表ト-251 試験別副作用の種類及び発生件数（対象：主たる解析対象における安全性採用例）

申請効能	うつ病								パニック障害				合計
添付資料番号	ト-2	ト-3	ト-4	ト-5	ト-6	ト-7	ト-43	小計	ト-8	ト-9	ト-10	小計	
組み入れ症例数	62	86	116	109	37	49	18	477	44	83	87	214	691
評価対象例数	59	77	111	107	37	49	18	458	41	66	85	192	650
発現例数	28 (47.5)	41 (53.2)	61 (55.0)	69 (64.5)	16 (43.2)	13 (26.5)	1 (5.6)	229 (50.0)	20 (48.8)	33 (50.0)	42 (49.4)	95 (49.5)	324 (49.8)
中止例数	8 (13.6)	18 (23.4)	25 (22.5)	39 (36.4)	7 (18.9)	3 (6.1)	0	100 (21.8)	8 (19.5)	14 (21.2)	19 (22.4)	41 (21.4)	141 (21.7)
発現件数	44	85	121	157	36	16	1	460	33	62	88	183	643
中止件数	20	44	50	85	14	4	0	217	12	23	39	74	291
皮膚・皮膚付属器障害													
紅斑性発疹		1		2				3 (0.7)					3 (0.5)
湿疹									1	1		2 (1.0)	2 (0.3)
そう痒(症)			2	2				4 (0.9)					4 (0.6)
発疹			1					1 (0.2)					1 (0.2)
皮膚炎										1		1 (0.5)	1 (0.2)
皮膚乾燥		1						1 (0.2)					1 (0.2)
小計		2	3	4				9 (2.0)	1	2		3 (1.6)	12 (1.8)
中枢・末梢神経系障害													
運動過多											1	1 (0.5)	1 (0.2)
協調異常											1	1 (0.5)	1 (0.2)
緊張亢進				1				1 (0.2)			2	2 (1.0)	3 (0.5)
痙攣										1		1 (0.5)	1 (0.2)
眩暈									1			1 (0.5)	1 (0.2)
昏睡(状態)										1		1 (0.5)	1 (0.2)
振戦		2	3	5	3			13 (2.8)			1	1 (0.5)	14 (2.2)
錐体外路障害		2						2 (0.4)	1			1 (0.5)	3 (0.5)
頭痛	2	2	4	16	6			30 (6.6)	2	1	2	5 (2.6)	35 (5.4)
舌麻痺				1				1 (0.2)		1		1 (0.5)	2 (0.3)
知覚減退		1		1				2 (0.4)	1			1 (0.5)	3 (0.5)
麻痺				1				1 (0.2)					1 (0.2)
めまい	2	7	11	10	1	3		34 (7.4)		2	3	5 (2.6)	39 (6.0)
もやもや感				1				1 (0.2)					1 (0.2)
不随意筋収縮	1							1 (0.2)					1 (0.2)
小計	5	14	18	36	10	3		86 (18.8)	5	6	10	21 (10.9)	107 (16.5)
自律神経系障害													
口渇	4	15	13	12	4	1		49 (10.7)		8	3	11 (5.7)	60 (9.2)
起立性低血圧						1		1 (0.2)					1 (0.2)
高血圧		1			1			2 (0.4)					2 (0.3)
心悸亢進	4	1	1	2		2		10 (2.2)		1		1 (0.5)	11 (1.7)
低血圧				1				1 (0.2)					1 (0.2)
多汗		2	3	6				11 (2.4)			2	2 (1.0)	13 (2.0)
小計	8	19	17	21	5	4		74 (16.2)		9	5	14 (7.3)	88 (13.5)
視覚障害													
散瞳										1		1 (0.5)	1 (0.2)
視力異常				1				1 (0.2)		2	2	4 (2.1)	5 (0.8)
瞳孔反射障害		1						1 (0.2)					1 (0.2)
小計		1		1				2 (0.4)		3	2	5 (2.6)	7 (1.1)
聴覚・前庭障害													
難聴					1			1 (0.2)					1 (0.2)
小計					1			1 (0.2)					1 (0.2)
その他の特殊感覚障害													
味覚喪失			1					1 (0.2)					1 (0.2)
味覚倒錯				1				1 (0.2)					1 (0.2)
小計			1	1				2 (0.4)					2 (0.3)
精神障害													
あくび		1		1				2 (0.4)					2 (0.3)
感情鈍麻			4					4 (0.9)		1	1	2 (1.0)	6 (0.9)
傾眠	10	10	28	14	2	3		67 (14.6)	3	8	7	18 (9.4)	85 (13.1)
健忘(症)												1 (0.5)	1 (0.2)
神経過敏(症)	1	1	5	2				9 (2.0)	2	1	1	4 (2.1)	13 (2.0)
多幸症											2	2 (1.0)	2 (0.3)
不安			1					1 (0.2)					1 (0.2)
不眠(症)	2	2	2	2	1		1	10 (2.2)	4	3	6	13 (6.8)	23 (3.5)
うつ病										1	1	2 (1.0)	2 (0.3)
離人症		1		2				3 (0.7)					3 (0.5)
集中力障害		1						1 (0.2)					1 (0.2)
小計	13	16	40	21	3	3	1	97 (21.2)	10	14	18	42 (21.9)	139 (21.4)
消化管障害													
嘔気	5	9	14	23	6	1		58 (12.7)	6	12	17	35 (18.2)	93 (14.3)
嘔吐	2	5	5	6				18 (3.9)	2		4	6 (3.1)	24 (3.7)
おくび			1					1 (0.2)					1 (0.2)
下痢				4	1	1		6 (1.3)	1	3		4 (2.1)	10 (1.5)
歯牙障害				1				1 (0.2)					1 (0.2)
消化不良				1				1 (0.2)					1 (0.2)
食欲不振	3	2	3	10	1			19 (4.1)	2	1	5	8 (4.2)	27 (4.2)
腹痛	1	1	2	8				12 (2.6)	2	5	7	14 (7.3)	26 (4.0)
便秘		9	10	7	4	1		31 (6.8)		1	3	4 (2.1)	35 (5.4)
鼓腸放屁	1							1 (0.2)					1 (0.2)
小計	12	26	35	60	12	3		148 (32.3)	13	24	38	75 (39.1)	223 (34.3)
心・血管障害(一般)													
ECG異常											1	1 (0.5)	1 (0.2)
小計											1	1 (0.5)	1 (0.2)
呼吸器系障害													
呼吸困難	1							1 (0.2)					1 (0.2)
呼吸障害						1		1 (0.2)					1 (0.2)
小計	1					1		2 (0.4)					2 (0.3)

括弧内は%
(続く)

表 トー251 試験別副作用の種類及び発生件数 (対象：主たる解析対象における安全性採用例) (続き)

申請効能 添付資料番号	うつ病										パニック障害			合 計
	ト-2	ト-3	ト-4	ト-5	ト-6	ト-7	ハ-43	小計	ト-8	ト-9	ト-10	小計		
泌尿器系障害														
尿閉	1			1				2 (0.4)					2 (0.3)	
排尿困難				1	2	1		4 (0.9)			2	2 (1.0)	6 (0.9)	
排尿障害											1	1 (0.5)	1 (0.2)	
排尿頻回				1				1 (0.2)			1	1 (0.5)	2 (0.3)	
小 計	1			3	2	1		7 (1.5)			4	4 (2.1)	11 (1.7)	
男性生殖(器)障害*														
射精不能	1							1 (0.5)			2	2 (2.0)	3 (1.0)	
射精障害				1				1 (0.5)					1 (0.3)	
小 計	1			1				2 (1.0)			2	2 (2.0)	4 (1.3)	
女性生殖(器)障害*														
非産褥性乳汁分泌	1							1 (0.4)					1 (0.3)	
小 計	1							1 (0.4)					1 (0.3)	
一般的全身障害														
悪寒											2	2 (1.0)	2 (0.3)	
顔面浮腫										1		1 (0.5)	1 (0.2)	
胸痛	1	1						2 (0.4)					2 (0.3)	
疼痛			1					1 (0.2)					1 (0.2)	
背(部)痛									1			1 (0.5)	1 (0.2)	
発熱		1						1 (0.2)					1 (0.2)	
疲労		2		1	1			4 (0.9)					4 (0.6)	
倦怠(感)		1	3	3	2			9 (2.0)	2	1	5	8 (4.2)	17 (2.6)	
ほてり	1	1		2		1		5 (1.1)		1	1	2 (1.0)	7 (1.1)	
無力症			2	2				4 (0.9)	1	1		2 (1.0)	6 (0.9)	
温度感覚変化		1		1				2 (0.4)					2 (0.3)	
小 計	2	7	6	9	3	1		28 (6.1)	4	4	8	16 (8.3)	44 (6.8)	
抵抗機構障害														
鼻炎			1					1 (0.2)					1 (0.2)	
小 計			1					1 (0.2)					1 (0.2)	

*:男性生殖(器)障害、女性生殖(器)障害については発現率の分母をそれぞれ評価対象例中の男性例数、女性例数とした。括弧内は%

表トー253 背景因子別 副作用の種類別発現頻度一覧表（パニック障害患者を対象とした臨床試験：関連なしは除く）

[illegible]

1) 心・血管障害(一般), 2) 男性生殖(器)障害, 3) 既治療薬剤及び併用薬剤の有無は投与日より判断集計した。

表ト-254 試験別臨床検査値異常変動（関連なしは除く）の発現頻度

申請効能		うつ病								パニック障害				合計	
添付資料番号		ト-2	ト-3	ト-4	ト-5	ト-6	ト-7	ヘ-43	小計	ト-8	ト-9	ト-10	小計		
組み入れ症例数		62	86	116	109	37	49	18	477	44	83	87	214	691	
評価対象症例数		59	77	111	107	37	49	18	458	41	66	85	192	650	
発 現 例 数		9	24	23	12	4	19	5	96	12	23	15	50	146	
発 現 件 数		15	42	48	17	7	48	9	186	25	39	29	93	279	
血液学的検査	赤血球数	0/38	1/66	1/95	1/79	0/29	3/39	0/18	6/364	2/31	2/60	0/76	4/167	10/531	
	ヘモグロビン	0/38	3/66	1/95	1/79	0/29	1/39	0/18	6/364	1/31	0/60	0/76	1/167	7/531	
	ヘマトクリット	1/38	1/66	3/95	0/79	0/29	3/39	0/18	8/364	1/31	1/60	0/76	2/167	10/531	
	白血球数	1/38	3/66	2/95	2/79	1/29	2/38	0/18	11/363	1/31	4/60	0/76	5/167	16/530	
	白血球分類	好中球	1/35	3/57	2/88	0/71	1/29	4/37	0/16	11/333	1/24	1/45	3/69	5/138	16/471
		好酸球	0/35	2/56	5/88	0/71	1/29	1/37	0/16	9/332	2/24	1/45	0/69	3/138	12/470
		好塩基球	0/35	1/55	1/88	0/71	0/29	1/37	0/16	3/331	0/24	0/45	0/69	0/138	3/469
		リンパ球	0/35	3/57	1/88	1/71	0/29	3/37	0/16	8/333	0/24	1/45	3/69	4/138	12/471
	単 球	0/35	2/57	3/88	1/71	0/29	0/37	0/16	6/333	1/24	2/45	2/69	5/138	11/471	
	血小板数	0/37	0/65	0/95	0/77	0/29	0/39	0/18	0/360	1/29	0/59	1/75	2/163	2/523	
血液生化学的検査	GOT	2/39	1/66	2/95	0/79	1/29	2/39	3/18	11/365	2/31	3/60	1/78	6/169	17/534	
	GPT	3/39	5/66	6/95	1/79	1/29	4/39	4/18	24/365	3/31	5/60	6/78	14/169	38/534	
	Al-P	0/37	1/57	3/92	1/73	0/29	0/32	0/17	5/337	0/31	2/57	0/77	2/165	7/502	
	LDH	0/33	2/62	4/93	0/76	1/29	2/34	0/17	9/344	2/30	2/56	1/78	5/164	14/508	
	γ-GTP	2/38	0/63	4/92	2/76	1/28	0/36	2/16	11/349	1/28	6/53	7/69	14/150	25/499	
	総ビリルビン	0/37	3/65	0/92	0/77	0/29	2/35	0/18	5/353	0/29	1/57	0/74	1/160	6/513	
	総蛋白	0/38	3/63	0/95	2/76	0/29	1/38	0/18	6/357	0/27	3/58	0/75	3/160	9/517	
	総コレステロール	2/37	4/60	2/89	2/68	0/29	3/38	0/16	13/337	0/27	2/53	1/72	3/152	16/489	
	BUN	2/38	0/65	1/93	0/77	0/29	4/39	0/18	7/359	1/30	2/59	0/74	3/163	10/522	
	クレアチニン	0/37	0/64	0/94	0/78	0/29	2/39	0/18	2/359	0/28	0/59	0/76	0/163	2/522	
	Na	0/35	0/65	0/88	0/78	0/29	0/38	0/18	0/351	0/30	0/55	0/74	0/159	0/510	
	K	0/35	0/65	2/88	0/78	0/29	1/38	0/18	3/351	1/30	1/55	1/74	3/159	6/510	
	Cl	0/34	0/65	0/87	0/78	0/29	3/38	0/18	3/349	0/29	0/54	0/74	0/157	3/506	
	A/G比	0/28	—	—	—	—	—	—	0/28	—	—	—	—	0/28	
尿検査	尿糖	0/31	1/46	0/84	1/67	0/27	1/34	0/14	3/303	1/29	0/50	0/69	1/148	4/451	
	尿蛋白	0/31	0/46	1/84	1/67	0/27	1/34	0/14	3/303	1/29	0/50	1/69	2/148	5/451	
	ウロビリノーゲン	0/31	1/46	1/84	1/67	0/27	0/33	0/14	3/302	1/29	0/49	1/69	2/147	5/449	
	尿沈渣(赤血球)	1/19	2/37	1/63	0/61	0/22	2/26	0/14	6/242	1/24	0/42	0/63	1/129	7/371	
	尿沈渣(白血球)	0/17	0/37	2/64	0/62	0/22	2/26	0/14	4/242	1/24	0/42	1/63	2/129	6/371	

分母：安全性採用例 異常変動判定あり例数、—：検査せず

表ト-255 試験別臨床検査値異常変動（関連なしは除く）の発現頻度

申請効能		うつ病																			パニック障害																			合計																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
添付資料番号		ト-2	ト-3	ト-4	ト-5	ト-6	ト-7	ト-8	ト-9	ト-10	ト-11	ト-12	ト-13	ト-14	ト-15	ト-16	ト-17	ト-18	ト-19	ト-20	ト-21	ト-22	ト-23	ト-24	ト-25	ト-26	ト-27	ト-28	ト-29	ト-30	ト-31	ト-32	ト-33	ト-34	ト-35	ト-36	ト-37	ト-38	ト-39	ト-40	ト-41	ト-42	ト-43	ト-44	ト-45	ト-46	ト-47	ト-48	ト-49	ト-50	ト-51	ト-52	ト-53	ト-54	ト-55	ト-56	ト-57	ト-58	ト-59	ト-60	ト-61	ト-62	ト-63	ト-64	ト-65	ト-66	ト-67	ト-68	ト-69	ト-70	ト-71	ト-72	ト-73	ト-74	ト-75	ト-76	ト-77	ト-78	ト-79	ト-80	ト-81	ト-82	ト-83	ト-84	ト-85	ト-86	ト-87	ト-88	ト-89	ト-90	ト-91	ト-92	ト-93	ト-94	ト-95	ト-96	ト-97	ト-98	ト-99	ト-100	ト-101	ト-102	ト-103	ト-104	ト-105	ト-106	ト-107	ト-108	ト-109	ト-110	ト-111	ト-112	ト-113	ト-114	ト-115	ト-116	ト-117	ト-118	ト-119	ト-120	ト-121	ト-122	ト-123	ト-124	ト-125	ト-126	ト-127	ト-128	ト-129	ト-130	ト-131	ト-132	ト-133	ト-134	ト-135	ト-136	ト-137	ト-138	ト-139	ト-140	ト-141	ト-142	ト-143	ト-144	ト-145	ト-146	ト-147	ト-148	ト-149	ト-150	ト-151	ト-152	ト-153	ト-154	ト-155	ト-156	ト-157	ト-158	ト-159	ト-160	ト-161	ト-162	ト-163	ト-164	ト-165	ト-166	ト-167	ト-168	ト-169	ト-170	ト-171	ト-172	ト-173	ト-174	ト-175	ト-176	ト-177	ト-178	ト-179	ト-180	ト-181	ト-182	ト-183	ト-184	ト-185	ト-186	ト-187	ト-188	ト-189	ト-190	ト-191	ト-192	ト-193	ト-194	ト-195	ト-196	ト-197	ト-198	ト-199	ト-200	ト-201	ト-202	ト-203	ト-204	ト-205	ト-206	ト-207	ト-208	ト-209	ト-210	ト-211	ト-212	ト-213	ト-214	ト-215	ト-216	ト-217	ト-218	ト-219	ト-220	ト-221	ト-222	ト-223	ト-224	ト-225	ト-226	ト-227	ト-228	ト-229	ト-230	ト-231	ト-232	ト-233	ト-234	ト-235	ト-236	ト-237	ト-238	ト-239	ト-240	ト-241	ト-242	ト-243	ト-244	ト-245	ト-246	ト-247	ト-248	ト-249	ト-250	ト-251	ト-252	ト-253	ト-254	ト-255	ト-256	ト-257	ト-258	ト-259	ト-260	ト-261	ト-262	ト-263	ト-264	ト-265	ト-266	ト-267	ト-268	ト-269	ト-270	ト-271	ト-272	ト-273	ト-274	ト-275	ト-276	ト-277	ト-278	ト-279	ト-280	ト-281	ト-282	ト-283	ト-284	ト-285	ト-286	ト-287	ト-288	ト-289	ト-290	ト-291	ト-292	ト-293	ト-294	ト-295	ト-296	ト-297	ト-298	ト-299	ト-300	ト-301	ト-302	ト-303	ト-304	ト-305	ト-306	ト-307	ト-308	ト-309	ト-310	ト-311	ト-312	ト-313	ト-314	ト-315	ト-316	ト-317	ト-318	ト-319	ト-320	ト-321	ト-322	ト-323	ト-324	ト-325	ト-326	ト-327	ト-328	ト-329	ト-330	ト-331	ト-332	ト-333	ト-334	ト-335	ト-336	ト-337	ト-338	ト-339	ト-340	ト-341	ト-342	ト-343	ト-344	ト-345	ト-346	ト-347	ト-348	ト-349	ト-350	ト-351	ト-352	ト-353	ト-354	ト-355	ト-356	ト-357	ト-358	ト-359	ト-360	ト-361	ト-362	ト-363	ト-364	ト-365	ト-366	ト-367	ト-368	ト-369	ト-370	ト-371	ト-372	ト-373	ト-374	ト-375	ト-376	ト-377	ト-378	ト-379	ト-380	ト-381	ト-382	ト-383	ト-384	ト-385	ト-386	ト-387	ト-388	ト-389	ト-390	ト-391	ト-392	ト-393	ト-394	ト-395	ト-396	ト-397	ト-398	ト-399	ト-400	ト-401	ト-402	ト-403	ト-404	ト-405	ト-406	ト-407	ト-408	ト-409	ト-410	ト-411	ト-412	ト-413	ト-414	ト-415	ト-416	ト-417	ト-418	ト-419	ト-420	ト-421	ト-422	ト-423	ト-424	ト-425	ト-426	ト-427	ト-428	ト-429	ト-430	ト-431	ト-432	ト-433	ト-434	ト-435	ト-436	ト-437	ト-438	ト-439	ト-440	ト-441	ト-442	ト-443	ト-444	ト-445	ト-446	ト-447	ト-448	ト-449	ト-450	ト-451	ト-452	ト-453	ト-454	ト-455	ト-456	ト-457	ト-458	ト-459	ト-460	ト-461	ト-462	ト-463	ト-464	ト-465	ト-466	ト-467	ト-468	ト-469	ト-470	ト-471	ト-472	ト-473	ト-474	ト-475	ト-476	ト-477	ト-478	ト-479	ト-480	ト-481	ト-482	ト-483	ト-484	ト-485	ト-486	ト-487	ト-488	ト-489	ト-490	ト-491	ト-492	ト-493	ト-494	ト-495	ト-496	ト-497	ト-498	ト-499	ト-500	ト-501	ト-502	ト-503	ト-504	ト-505	ト-506	ト-507	ト-508	ト-509	ト-510	ト-511	ト-512	ト-513	ト-514	ト-515	ト-516	ト-517	ト-518	ト-519	ト-520	ト-521	ト-522	ト-523	ト-524	ト-525	ト-526	ト-527	ト-528	ト-529	ト-530	ト-531	ト-532	ト-533	ト-534	ト-535	ト-536	ト-537	ト-538	ト-539	ト-540	ト-541	ト-542	ト-543	ト-544	ト-545	ト-546	ト-547	ト-548	ト-549	ト-550	ト-551	ト-552	ト-553	ト-554	ト-555	ト-556	ト-557	ト-558	ト-559	ト-560	ト-561	ト-562	ト-563	ト-564	ト-565	ト-566	ト-567	ト-568	ト-569	ト-570	ト-571	ト-572	ト-573	ト-574	ト-575	ト-576	ト-577	ト-578	ト-579	ト-580	ト-581	ト-582	ト-583	ト-584	ト-585	ト-586	ト-587	ト-588	ト-589	ト-590	ト-591	ト-592	ト-593	ト-594	ト-595	ト-596	ト-597	ト-598	ト-599	ト-600	ト-601	ト-602	ト-603	ト-604	ト-605	ト-606	ト-607	ト-608	ト-609	ト-610	ト-611	ト-612	ト-613	ト-614	ト-615	ト-616	ト-617	ト-618	ト-619	ト-620	ト-621	ト-622	ト-623	ト-624	ト-625	ト-626	ト-627	ト-628	ト-629	ト-630	ト-631	ト-632	ト-633	ト-634	ト-635	ト-636	ト-637	ト-638	ト-639	ト-640	ト-641	ト-642	ト-643	ト-644	ト-645	ト-646	ト-647	ト-648	ト-649	ト-650	ト-651	ト-652	ト-653	ト-654	ト-655	ト-656	ト-657	ト-658	ト-659	ト-660	ト-661	ト-662	ト-663	ト-664	ト-665	ト-666	ト-667	ト-668	ト-669	ト-670	ト-671	ト-672	ト-673	ト-674	ト-675	ト-676	ト-677	ト-678	ト-679	ト-680	ト-681	ト-682	ト-683	ト-684	ト-685	ト-686	ト-687	ト-688	ト-689	ト-690	ト-691	ト-692	ト-693	ト-694	ト-695	ト-696	ト-697	ト-698	ト-699	ト-700	ト-701	ト-702	ト-703	ト-704	ト-705	ト-706	ト-707	ト-708	ト-709	ト-710	ト-711	ト-712	ト-713	ト-714	ト-715	ト-716	ト-717	ト-718	ト-719	ト-720	ト-721	ト-722	ト-723	ト-724	ト-725	ト-726	ト-727	ト-728	ト-729	ト-730	ト-731	ト-732	ト-733	ト-734	ト-735	ト-736	ト-737	ト-738	ト-739	ト-740	ト-741	ト-742	ト-743	ト-744	ト-745	ト-746	ト-747	ト-748	ト-749	ト-750	ト-751	ト-752	ト-753	ト-754	ト-755	ト-756	ト-757	ト-758	ト-759	ト-760	ト-761	ト-762	ト-763	ト-764	ト-765	ト-766	ト-767	ト-768	ト-769	ト-770	ト-771	ト-772	ト-773	ト-774	ト-775	ト-776	ト-777	ト-778	ト-779	ト-780	ト-781	ト-782	ト-783	ト-784	ト-785	ト-786	ト-787	ト-788	ト-789	ト-790	ト-791	ト-792	ト-793	ト-794	ト-795	ト-796	ト-797	ト-798	ト-799	ト-800	ト-801	ト-802	ト-803	ト-804	ト-805	ト-806	ト-807	ト-808	ト-809	ト-810	ト-811	ト-812	ト-813	ト-814	ト-815	ト-816	ト-817	ト-818	ト-819	ト-820	ト-821	ト-822	ト-823	ト-824	ト-825	ト-826	ト-827	ト-828	ト-829	ト-830	ト-831	ト-832	ト-833	ト-834	ト-835	ト-836	ト-837	ト-838	ト-839	ト-840	ト-841	ト-842	ト-843	ト-844	ト-845	ト-846	ト-847	ト-848	ト-849	ト-850	ト-851	ト-852	ト-853	ト-854	ト-855	ト-856	ト-857	ト-858	ト-859	ト-860	ト-861	ト-862	ト-863	ト-864	ト-865	ト-866	ト-867	ト-868	ト-869	ト-870	ト-871	ト-872	ト-873	ト-874	ト-875	ト-876	ト-877	ト-878	ト-879	ト-880	ト-881	ト-882	ト-883	ト-884	ト-885	ト-886	ト-887	ト-888	ト-889	ト-890	ト-891	ト-892	ト-893	ト-894	ト-895	ト-896	ト-897	ト-898	ト-899	ト-900	ト-901	ト-902	ト-903	ト-904	ト-905	ト-906	ト-907	ト-908	ト-909	ト-910	ト-911	ト-912	ト-913	ト-914	ト-915	ト-916	ト-917	ト-918	ト-919	ト-920	ト-921	ト-922	ト-923	ト-924	ト-925	ト-926	ト-927	ト-928	ト-929	ト-930	ト-931	ト-932	ト-933	ト-934	ト-935	ト-936	ト-937	ト-938	ト-939	ト-940	ト-941	ト-942	ト-943	ト-944	ト-945	ト-946	ト-947	ト-948	ト-949	ト-950	ト-951	ト-952	ト-953	ト-954	ト-955	ト-956	ト-957	ト-958	ト-959	ト-960	ト-961	ト-962	ト-963	ト-964	ト-965	ト-966	ト-967	ト-968	ト-969	ト-970	ト-971	ト-972	ト-973	ト-974	ト-975	ト-976	ト-977	ト-978	ト-979	ト-980	ト-981	ト-982	ト-983	ト-984	ト-985	ト-986	ト-987	ト-988	ト-989	ト-990	ト-991	ト-992	ト-993	ト-994	ト-995	ト-996	ト-997	ト-998	ト-999	ト-1000	ト-1001	ト-1002	ト-1003	ト-1004	ト-1005	ト-1006	ト-1007	ト-1008	ト-1009	ト-1010	ト-1011	ト-1012	ト-1013	ト-1014	ト-1015	ト-1016	ト-1017	ト-1018	ト-1019	ト-1020	ト-1021	ト-1022	ト-1023	ト-1024	ト-1025	ト-1026	ト-1027	ト-1028	ト-1029	ト-1030	ト-1031	ト-1032	ト-1033	ト-1034	ト-1035	ト-1036	ト-1037	ト-1038	ト-1039	ト-1040	ト-1041	ト-1042	ト-1043	ト-1044	ト-1045	ト-1046	ト-1047	ト-1048	ト-1049	ト-1050	ト-1051	ト-1052	ト-1053	ト-1054	ト-1055	ト-1056	ト-1057	ト-1058	ト-1059	ト-1060	ト-1061	ト-1062	ト-1063	ト-1064	ト-1065	ト-1066	ト-1067	ト-1068	ト-1069	ト-1070	ト-1071	ト-1072	ト-1073	ト-1074	ト-1075	ト-1076	ト-1077	ト-1078	ト-1079	ト-1080	ト-1081	ト-1082	ト-1083	ト-1084	ト-1085	ト-1086	ト-1087	ト-1088	ト-1089	ト-1090	ト-1091	ト-1092	ト-1093	ト-1094	ト-1095	ト-1096	ト-1097	ト-1098	ト-1099	ト-1100	ト-1101	ト-1102	ト-1103	ト-1104	ト-1105	ト-1106	ト-1107	ト-1108	ト-1109	ト-1110	ト-1111	ト-1112	ト-1113	ト-1114	ト-1115	ト-1116	ト-1117	ト-1118	ト-1119	ト-1120	ト-1121	ト-1122	ト-1123	ト-1124	ト-1125	ト-1126	ト-1127	ト-1128	ト-1129	ト-1130	ト-1131	ト-1132	ト-1133	ト-1134	ト-1135	ト-1136	ト-1137	ト-1138	ト-1139	ト-1140	ト-1141	ト-1142	ト-1143	ト-1144	ト-1145	ト-1146	ト-1147	ト-1148	ト-1149	ト-1150	ト-1151	ト-1152	ト-1153	ト-1154	ト-1155	ト-1156	ト-1157	ト-1158	ト-1159	ト-1160	ト-1161	ト-1162	ト-1163	ト-1164	ト-1165	ト-1166	ト-1167	ト-1168	ト-1169	ト-1170	ト-1171	ト-1172	ト-1173	ト-1174	ト-1175	ト-1176	ト-1177	ト-1178	ト-1179	ト-1180	ト-1181	ト-1182	ト-1183	ト-1184	ト-1185	ト-1186	ト-1187	ト-1188	ト-1189	ト-1190	ト-1191	ト-1192	ト-1193	ト-1194	ト-1195	ト-1196	ト-1197	ト-1198	ト-1199	ト-1200	ト-1201	ト-1202	ト-1203	ト-1204	ト-1205	ト-1206	ト-1207	ト-1208	ト-1209	ト-1210	ト-1211	ト-1212	ト-1213	ト-1214	ト-1215	ト-1216	ト-1217	ト-1218	ト-1219	ト-1220	ト-1221	ト-1222

4-2-4 生理学的検査

本剤が投与された症例での血圧、脈拍数及び体重の推移を表ト-256に示す。本剤投与により収縮期及び拡張期血圧が有意に減少した。しかしながら中央値では収縮期血圧には変動なく、拡張期血圧では 1mmHg の変動であり、臨床的に有意な変動ではないと考えられた。また、脈拍数及び体重には変動は見られなかった。

表ト-256 生理学検査

項目	症例数	投与前			投与後			検定* p値
		平均値	標準 偏差	中央値	平均値	標準 偏差	中央値	
収縮期血圧 (mmHg)	552	122.6	17.36	120	120.4	15.93	120	0.001
拡張期血圧 (mmHg)	552	76.3	11.15	76	75.1	11.04	75	0.004
脈拍 (拍/分)	525	76.5	12.36	75	76.0	11.22	75	0.631
体重 (kg)	417	57.1	12.15	56.0	56.9	11.85	56.0	0.119

* Wilcoxon 符号付順位和検定

4-3 高齢者での検討（うつ病又はうつ状態を有する患者を対象とした臨床試験）

うつ病又はうつ状態を有する対象とした試験における、本剤が投与された症例での全般改善度の改善率（中等度改善以上）及び副作用発現率を、高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）に区分し、表ト-257に示す。

改善率は高齢者群 57.0%（53/93 例）、非高齢者群 48.8（176/361 例）であった。

また、副作用発現率は高齢者群 32.3%（30/93 例、53 件）、非高齢者群 54.5%（199/365 例、407 件）であった。副作用の症状を発現頻度の高かった順にあげると、高齢者群では傾眠（9 件）、めまい（8 件）、嘔気（5 件）、口渇（5 件）、便秘（5 件）で、一方非高齢者群では傾眠（58 件）、嘔気（53 件）、口渇（44 件）、頭痛（28 件）、便秘（26 件）、めまい（26 件）と両群間で類似していた。

以上、本剤の高齢者における非高齢者と同等以上の有効性並びに安全性が確認された。

なお、パニック障害における試験では、高齢者の有効性解析対象例及び安全性解析対象例はそれぞれ 2 例及び 4 例であったため、パニック障害における同様の検討は実施しなかった。

表ト-257 高齢者、非高齢者別の改善率、副作用発現率

区分	改善率 (中等度改善以上)	副作用発現率
高齢者	57.0% (53/93 例)	32.3% (30/93 例、53 件)
非高齢者	48.8% (176/361 例)	54.5% (199/365 例、407 件)

5 海外での臨床試験における有害事象

1997年12月19日までに終了したうつ病、パニック障害、強迫性障害及び社会恐怖症を対象とした臨床試験において報告された主な有害事象を、それぞれ表ト-258～表ト-261に示す。

表ト-258 海外でのうつ病を対象とした臨床試験において報告された有害事象¹⁾

有害事象 ²⁾		パロキセチン n=6889	実薬対照 ³⁾ n=3913	プラセボ n=1363
一般全身症状	頭痛	18.9	16.3	21.7
	発汗	10.1	10.3	2.6
精神神経系	傾眠	15.5	14.7	6.7
	不眠	12.7	9.9	10.3
	無力症	11.3	10.9	5.7
	めまい	9.8	10.6	6.5
	振戦	8.8	10.5	2.3
	不安	5.2	4.4	4.1
消化器系	嘔気	21.5	13.6	11.2
	口渇	13.8	31.4	6.8
	便秘	9.2	12.7	5.4
	下痢	9.0	5.7	7.5
	消化不良	4.4	5.1	4.0
呼吸器系	呼吸障害	4.6	3.6	6.9
生殖器系	射精異常 ⁴⁾	10.2	3.6	0.7

1) 1997年12月発行のPSUR 抜粋

発現率 (%)

2) 発現率が5%以上の事象 3) イミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミン、フルオキセチン等

4) 性別で補正した発現率

表ト-259 海外でのパニック障害を対象とした臨床試験において報告された有害事象¹⁾

有害事象 ²⁾		パロキセチン n=645	実薬対照 ³⁾ n=261	プラセボ n=399
一般全身症状	頭痛	24.3	16.1	24.3
	発汗	12.7	18.8	5.5
	体重増加	3.1	5.0	1.5
神経性神経	不眠	15.7	12.3	9.0
	めまい	15.2	14.9	9.3
	傾眠	14.7	20.3	9.0
	無力症	12.1	12.6	4.0
	神経過敏	7.8	9.6	6.8
	振戦	7.0	14.6	1.0
	食欲減退	5.9	2.3	2.3
	不安	5.1	5.4	4.5
	抑うつ	5.0	5.7	5.3

(続く)

(続き)

表ト-259 海外でのパニック障害を対象とした臨床試験において報告された有害事象¹⁾

有 害 事 象 ²⁾		パロキセチン	実薬対照 ³⁾	プラセボ
消化器系	嘔気	20.2	19.5	16.0
	口渇	14.0	29.5	9.5
	下痢	10.9	4.2	5.8
	便秘	6.5	11.5	4.5
	消化不良	4.3	5.4	6.3
呼吸器系	呼吸障害	9.6	8.4	9.5
感染	副鼻腔炎	7.3	1.9	4.3
	感染	6.7	3.8	6.8
生殖器系	射精異常 ⁴⁾	16.2	13.6	0.7
	女性生殖異常 ^{4,5)}	8.4	1.9	0.8
	性欲減退	7.0	6.5	1.0
	インポテンス ⁴⁾	3.9	7.8	0.0

1) 1997年12月発行のPSUR 抜粋 発現率 (%)

2) 発現率が5%以上の事象 3) クロミブラミン, アルプラゾラム 4) 性別で補正した発現率

5) 女性生殖異常: 無オルガニズム症, 月経異常等

表ト-260 海外での強迫性障害を対象とした臨床試験において報告された有害事象¹⁾

有 害 事 象 ²⁾		パロキセチン n=860	実薬対象 ³⁾ n=254	プラセボ n=384
一般全身症状	頭痛	24.1	20.9	29.7
	発汗	8.8	20.1	3.9
	体重増加	4.9	7.1	5.0
精神神経系	傾眠	22.3	26.0	13.3
	不眠	21.3	22.8	21.1
	無力症	19.3	21.7	18.0
	めまい	14.3	24.8	13.5
	振戦	9.1	25.2	2.9
	神経過敏	8.5	9.1	12.2
	食欲減退	6.9	5.9	4.7
	異夢	5.9	5.1	5.7
	不安	5.1	5.1	8.6
	抑うつ	4.3	3.9	8.6
	異常感覚	2.9	2.4	5.5
	神経症	1.9	0.4	5.7
消化器系	口渇	16.1	38.6	9.4
	便秘	13.6	22.8	8.6
	嘔気	19.7	21.3	15.9
	下痢	9.5	5.9	9.9
	消化不良	4.3	6.3	8.1
呼吸器系	呼吸障害	10.2	5.9	14.3
感染	感染	6.2	3.5	7.6
泌尿器系	排尿障害	3.6	7.9	0.5
生殖器系	射精異常 ⁴⁾	23.0	17.0	8.9
	インポテンス ⁴⁾	6.5	7.5	3.0
	性欲減退	6.5	5.1	5.0

1) 1997年12月発行のPSUR 抜粋 発現率 (%)

2) 発現率が5%以上の事象 3) クロミブラミン 4) 性別で補正した発現率

表トー261 海外での社会恐怖症を対象とした臨床試験において報告された有害事象症例¹⁾

有 害 事 象 ²⁾		パロキセチン n=522	プラセボ n=339
一般全身症状	頭痛	22.2	21.8
	発汗	9.6	2.1
精神神経系	傾眠	23.4	5.3
	不眠	23.2	15.9
	無力症	22.2	13.6
	めまい	11.7	7.1
	振戦	9.6	1.2
	神経過敏	8.8	6.5
	食欲減退	8.0	1.5
消化器系	嘔気	24.5	6.5
	下痢	9.4	5.9
	口渇	9.2	2.9
	便秘	6.5	1.8
呼吸器系	あくび	6.7	0.3
生殖器系	射精異常 ³⁾	32.4	1.1
	性欲減退	11.5	0.9
	女性生殖異常 ³⁾	8.4	0.6
	インポテンス ³⁾	5.6	1.1

1) イギリス申請資料 抜粋

発現率 (%)

2) 発現率が5%以上の事象 3) 性別で補正した発現率

海外でのうつ病、パニック障害、強迫性障害及び社会恐怖症を対象とした臨床試験における主な有害事象は、疾患によらず、ほぼ同種の有害事象が報告されている。

◎ 効能・効果，用法・用量，使用上の注意（案） 及びその設定根拠

	頁
1 効能・効果及びその設定根拠	673
1-1 効能・効果	673
1-2 設定根拠	673
1-2-1 うつ病・うつ状態	673
1-2-2 パニック障害	675
2 用法・用量及びその設定根拠	676
2-1 用法・用量	676
2-1-1 うつ病・うつ状態	676
2-1-2 パニック障害	676
2-2 設定根拠	676
2-2-1 うつ病・うつ状態	676
2-2-2 パニック障害	679
3 使用上の注意（案）及びその設定根拠	683

◎ 効能・効果，用法・用量，使用上の注意（案） 及びその設定根拠

1 効能・効果及びその設定根拠

1-1 効能・効果

うつ病・うつ状態，パニック障害

1-2 設定根拠

1-2-1 うつ病・うつ状態

本剤のうつ病・うつ状態の患者に対する第Ⅲ相二重盲検比較試験を，塩酸トラゾドン又は塩酸アミトリプチリンを対照として2試験実施した。

本邦で広く用いられている抗うつ薬の中で，本剤に薬理作用が最も類似している塩酸トラゾドンを対照とした二重盲検群間比較試験を心療内科領域において実施した。その結果，有効性及び有用性にて本剤群が塩酸トラゾドン群に有意に優る（それぞれ $p=0.022$ 及び $p=0.039$ ，Wilcoxon 2 標本検定）という成績を得た。また，安全性においては有意差はなかったが（ $p=0.800$ ，Wilcoxon 2 標本検定），重症度が「高度」と判定された副作用が発現した症例数は塩酸トラゾドン群が 18 例（30 件）と，本剤群の 9 例（14 件）の 2 倍であった。表 1 に改善率，安全率並びに有用率を示す。

表1 第Ⅲ相二重盲検試験成績（塩酸トラゾドンを対照）

投与群	改善率 (中等度改善以上)	安全率 (安全である)	有用率 (かなり有用以上)
塩酸パロキセチン群 (10～40 mg/日)	62.5% (65/104 例)	42.1% (45/107 例)	52.4% (54/103 例)
塩酸トラゾドン群 (75～200 mg/日)	44.1% (45/102 例)	45.3% (48/106 例)	40.2% (41/102 例)

一方，三環系抗うつ薬の中で本邦において汎用されている塩酸アミトリプチリン（50～150 mg）を対照とした二重盲検比較試験を精神科領域において実施した。その結果，有効性，安全性及び有用性において差は認められなかった（それぞれ $p=0.556$ ， $p=0.640$ 及び $p=0.645$ ，Wilcoxon 2 標本検定）。表 2 に改善率，安全率並びに有用率を示す。両群間の副作用のプロファイルについては，本剤群では消化器系の副作用及び頭痛が投与初期に発現するが軽度でかつ持続時間の短いものであった。塩酸アミトリプチリン群では抗コリン性副作用が高度で長時間持続した。副作用の重症度においても，塩酸アミトリプチリン群において「高度」と判定された副作用の発現例数は 22 例（28 件）で本剤群の 10 例（18 件）に比べて 2 倍以上であった。

表2 第Ⅲ相二重盲検試験成績（塩酸アミトリプチリンを対照）

投与群	改善率 (中等度改善以上)	安全率 (全く副作用なし)	有用率 (かなり有用以上)
塩酸パロキセチン群 (20～40 mg/日)	39.3% (42/107 例)	31.8% (34/107 例)	37.4% (40/107 例)
塩酸アミトリプチリン群 (50～150 mg/日)	45.8% (54/118 例)	28.0% (33/118 例)	39.8% (47/118 例)

以上、二重盲検比較試験 2 試験の成績では、本剤の有効性は塩酸トラゾドンに比べ優れた成績であった。塩酸アミトリプチリンに対しては有意差は認められなかった。これら 2 試験の成績に関する考察は、2-9 うつ病又はうつ状態を有する患者を対象とした臨床試験全体を通しての考察及び本剤の抗うつ薬としての位置付けの項に詳述した。

また、安全性については、塩酸アミトリプチリン及び塩酸トラゾドンとも、本剤との有意差は認められなかったが、「高度」と判定された副作用の発現頻度は本剤で低値であった。副作用のプロファイルは、塩酸アミトリプチリンでは抗コリン系の副作用が多く発現したのに対し、本剤では消化器系の症状及び頭痛が多く発現した。

本剤の長期（28 週間以上）にわたる有効性、安全性及び有用性を検討する目的で長期投与試験を実施した。その結果を表 3 に示す。長期投与による安全性および有効性の低下は見られず、他の 6 週間投与による試験と比較しても、副作用プロファイルは類似しており、長期投与による新たな副作用の発現はなかった。

表3 長期投与試験成績

評価時期	改善率 (中等度改善以上)	安全率 (全く副作用なし)	有用率 (かなり有用以上)
投与終了時評価	56.8% (21/37 例)	43.2% (16/37 例)	54.1% (20/37 例)
28 週時評価	78.9% (15/19 例)	52.6% (10/19 例)	78.9% (15/19 例)

本剤が投与された症例での全般改善度の改善率（中等度改善以上）及び副作用発現率を、高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）に区分し、表 4 に示す。

改善率は高齢者群 57.0%（53/93 例）、非高齢者群 48.8%（176/361 例）であった。

また、副作用発現率は高齢者群 32.3%（30/93 例、53 件）、非高齢者群 54.5%（199/365 例、407 件）であった。副作用の症状を発現頻度の高かった順にあげると、高齢者群では傾眠（9 件）、めまい（8 件）、嘔気（5 件）、口渇（5 件）、便秘（5 件）で、一方非高齢者群では傾眠（58 件）、嘔気（53 件）、口渇（44 件）、頭痛（28 件）、便秘（26 件）、めまい（26 件）と両群間で類似しており、高齢者群で重篤な副作用もみられなかった。

表4 高齢者、非高齢者別の改善率、副作用発現率

区 分	改善率 (中等度改善以上)	副作用発現率
高齢者	57.0% (53/93 例)	32.3% (30/93 例, 53 件)
非高齢者	48.8% (176/361 例)	54.5% (199/365 例, 407 件)

したがって、本剤はうつ病・うつ状態の患者にとって、治療上十分な臨床効果が期待でき、また、長期間にわたって忍容性があり、有効性が持続し、かつ高齢者にも安全に投与できる薬剤であると考ええる。

1-2-2 パニック障害

本剤のパニック障害患者に対する第Ⅲ相二重盲検比較試験が、プラセボを対照として実施された。

有効性は本剤群がプラセボ群よりも有意に優れていた ($p=0.000038$, Fisher の直接確率計算法)。また、安全性はプラセボ群が本剤群よりも有意に優れ ($p=0.000413$, Fisher の直接確率計算法)、副作用発現率は本剤群の発現率が有意に高かった ($p=0.012$, Fisher の直接確率計算法)。しかしながら、有用性は本剤群がプラセボ群よりも有意に優れていた ($p=0.002$, Fisher の直接確率計算法) (表 5)。

表5 第Ⅲ相二重盲検比較試験成績

投与群	改善率 (中等度改善以上)	安全率 (安全である)	有用率 (かなり有用以上)
塩酸パロキセチン群	82.0% (41/50 例)	37.6% (32/85 例)	74.0% (37/50 例)
プラセボ群	43.5% (27/62 例)	65.1% (54/83 例)	43.5% (27/62 例)

したがって、本剤はパニック障害患者にとって、治療上十分な臨床効果が期待でき、かつ、日常生活に支障を来すような副作用が少ない薬剤として有用であると考ええる。

2 用法・用量及びその設定根拠

2-1 用法・用量

2-1-1 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40mgを超えない範囲で適宜増減する．

2-1-2 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30mgを超えない範囲で適宜増減する．

2-2 設定根拠

2-2-1 うつ病・うつ状態

(1) 治療用量範囲

前期第Ⅱ相試験にて塩酸パロキセチンを1日1回朝食後に10～30 mgを任意漸増投与（症状により原則1週ごとに10 mgずつ増量）した．

最終判定時の投与量別の成績を表6に示す．改善率（中等度改善以上）は10 mg/日投与例25.0%，20 mg/日投与例46.7%及び30 mg/日投与例48.3%と，10 mg/日投与例では20及び30 mg/日投与例に比べ改善率がやや低値を示した．一方，安全率（副作用なし）は3投与量間で明らかな差は認められなかった．

以上より，本剤の至適用量範囲は20～30 mg/日であることが示唆されたが，各投与量別の症例数を考慮すると，30 mg以上の投与の必要性も示唆されたため，後期第Ⅱ試験では40 mg/日投与における検討も実施することとした．なお，本試験における副作用では眠気が最も発現率の高い症状であったことから，眠気の副作用の軽減を考慮して後期第Ⅱ相試験以降では夕食後投与とした．

表6 前期第Ⅱ相試験成績

最終判定時 投与量	改善率 (中等度改善以上)	安全率 (全く副作用なし)	有用率 (かなり有用以上)
10 mg/日	25.0% (3/12 例)	50.0% (7/14 例)	8.3% (1/12 例)
20 mg/日	46.7% (7/15 例)	60.0% (9/15 例)	46.7% (7/15 例)
30 mg/日	48.3% (14/29 例)	46.7% (14/30 例)	44.8% (13/29 例)

後期第Ⅱ相試験では塩酸イミプラミン 50～150 mg/日を対照として、塩酸パロキセチン 10～20 mg を1日1回夕食後投与する低用量群及び 20～40 mg を投与する高用量群の3群による二重盲検比較試験を実施した。

その成績を表7に示す。改善率（中等度改善以上）では3群間に有意差は認められなかった（ $p=0.644$, Kruskal Wallis 検定）。しかしながら、著明改善率は塩酸イミプラミン群（23.9%）及び塩酸パロキセチン高用量群（25.0%）に比べ低用量群（8.3%）では低かった。

また、表8に示すとおり、最終評価時投与量別の最終全般改善度では、塩酸パロキセチン高用量群で改善率が 20mg/日 42.9%、30mg/日 44.4%、40mg/日 60.0%と用量の増加に伴い改善率が上昇する傾向が認められ、40mg/日の用量が治療に際して必要である患者が、少なからず存在することが示唆された。

また、塩酸パロキセチン低用量群では改善率が 10mg/日 30.8%で、20mg/日の改善率 65.2%に比較して低く 10mg/日が至適用量範囲に入らないと考えられた。

更に、表9に示すとおり、中等度改善以上の症例における最終投与量別の分布では、低用量群にて中等度改善以上と評価された症例 19 例のうち、最終投与量が 20 mg/日であったものが 15 例であったのに対し、初期用量である 10 mg/日では 4 例と少なかったことから、低用量群の改善率に寄与していたのは 20 mg 投与例であった。一方、安全率においては高用量群と低用量群の間に差は認められなかった。

これらの結果より、塩酸イミプラミンと同程度の有効性が期待される用量は本剤 20～40 mg/日と考えられ、本剤のうつ病治療における治療用量範囲は 20～40 mg/日と推察した。

表7 後期第Ⅱ相試験成績

投与群	改善率 (中等度改善以上)	著明改善率	安全率 (全く副作用なし)
塩酸パロキセチン低用量群 (10～20 mg/日)	52.8% (19/36 例)	8.3% (3/36 例)	47.2% (17/36 例)
塩酸パロキセチン高用量群 (20～40 mg/日)	47.5% (19/40 例)	25.0% (10/40 例)	46.3% (19/41 例)
塩酸イミプラミン群 (50～150 mg/日)	50.0% (23/46 例)	23.9% (11/46 例)	38.3% (18/47 例)

表8 最終評価時投与量別の最終全般改善度

投与群			改善率 (中等度改善以上)
塩酸パロキセチン低用量群 (10～20mg/日)	10mg/日	I 薬	30.8% (4/13 例)
	20mg/日	II 薬及びIII 薬	65.2% (15/23 例)
塩酸パロキセチン高用量群 (20～40mg/日)	20mg/日	I 薬	42.9% (9/21 例)
	30mg/日	II 薬	44.4% (4/9 例)
	40mg/日	III 薬	60.0% (6/10 例)
塩酸イミプラミン群 (50～150mg/日)	50 mg/日	I 薬	42.9% (9/21 例)
	100 mg/日	II 薬	58.3% (7/12 例)
	150mg/日	III 薬	53.8% (7/13 例)

表9 後期第Ⅱ相試験における中等度改善以上の症例の最終投与量別症例分布

投与群	第Ⅰ薬	第Ⅱ薬	第Ⅲ薬	合計
塩酸パロキセチン低用量群 (10～20 mg/日)	4 (10 mg/日)	11 (20 mg/日)	4 (20 mg/日)	19/36 例
塩酸パロキセチン高用量群 (20～40 mg/日)	9 (20 mg/日)	4 (30 mg/日)	6 (40 mg/日)	19/40 例
塩酸イミプラミン群 (50～150 mg/日)	9 (50 mg/日)	7 (100 mg/日)	7 (150 mg/日)	23/46 例

上記用量を臨床的に検証する目的で、第Ⅲ相二重盲検比較試験を塩酸アミトリプチリン (50～150 mg/日) 又は塩酸トラゾドン (75～200 mg/日) を対照に実施した。

その結果を表 10 及び表 11 に示す。塩酸アミトリプチリンを対照とした試験では、有効性、安全性及び有用性に差は認められなかった (それぞれ $p=0.556$, $p=0.640$ 及び $p=0.645$, Wilcoxon 2 標本検定)。一方、塩酸トラゾドンを対照とした試験においては、安全性に差はなかったが ($p=0.800$, Wilcoxon 2 標本検定)、有効性及び有用性は塩酸トラゾドンに有意に優る (それぞれ $p=0.022$ 及び $p=0.039$, Wilcoxon 2 標本検定) という成績を得た。

以上より、本剤の治療用量範囲は 1 日 1 回 20～40 mg と設定した。

表10 第Ⅲ相二重盲検試験成績 (塩酸アミトリプチリンとの比較)

投与群	改善率 (中等度改善以上)	安全率 (全く副作用なし)	有用率 (かなり有用以上)
塩酸パロキセチン群 (20～40 mg/日)	39.3% (42/107 例)	31.8% (34/107 例)	37.4% (40/107 例)
塩酸アミトリプチリン群 (50～150 mg/日)	45.8% (54/118 例)	28.0% (33/118 例)	39.8% (47/118 例)

表11 第Ⅲ相二重盲検試験成績 (塩酸トラゾドンとの比較)

投与群	改善率 (中等度改善以上)	安全率 (安全である)	有用率 (かなり有用以上)
塩酸パロキセチン群 (10～40 mg/日)	62.5% (65/104 例)	42.1% (45/107 例)	52.4% (54/103 例)
塩酸トラゾドン群 (75～200 mg/日)	44.1% (45/102 例)	45.3% (48/106 例)	40.2% (41/102 例)

(2) 初期用量範囲

後期第Ⅱ相試験における副作用の発現件数 (表 12) では、塩酸パロキセチン低用量群の第Ⅰ薬である 10 mg 投与例では 25 件と高用量群の第Ⅰ薬である 20 mg 投与例の 45 件に比べ低かった。さらに低用量群では第Ⅱ薬、第Ⅲ薬 (いずれも 20 mg) へと増量した症例の副作用の発現件数は、それぞれ 7 件、1 件で、第Ⅰ薬の 25 件と合わせても 33 件であり、高用量群の第Ⅰ薬投与例 (20 mg 投与例) の発現件数 45 件より少なかった。このことから、初期用

量を 10 mg より開始し漸増することにより副作用発現件数が軽減できる可能性が示唆された。しかし、本剤の初期用量を 20 mg とした場合（高用量群）であっても、その副作用発現率（53.7%, 22/41 例）は、塩酸イミプラミン群（61.7%, 29/47 例）よりも低く、かつ高度な副作用の発現も低かった（本剤群 6 件 4 例、塩酸イミプラミン群 12 件 8 例）（2-2-5, 表 41）。

以上の成績より、本剤の初期用量については 10～20 mg が妥当であると判断された。

表12 後期第Ⅱ相試験における副作用発現件数

投与群	塩酸パロキセチン低用量群				塩酸パロキセチン高用量群				塩酸イミプラミン群			
	I 薬 (10 mg)	II 薬 (20 mg)	III 薬 (20 mg+P)	合計	I 薬 (20 mg)	II 薬 (30 mg)	III 薬 (40 mg)	合計	I 薬 (50 mg)	II 薬 (100mg)	III 薬 (150mg)	合計
副作用 発現件数	25	7	1	33	45	5	2	52	57	10	2	69

そこで、副作用の発現により慎重な心療内科領域において実施した塩酸トラゾドンを経口投与を対照とした第Ⅲ相二重盲検比較試験では、第Ⅰ薬に 10 mg を設定し、1 週後に 20 mg へと増量する固定増量法を用いた。その後は、患者の症状により原則 1 週ごとに 10 mg ずつ最大 40 mg まで増量する任意漸増法にて試験を実施した。一方、精神科領域にて実施した塩酸アミトリプチリンを経口投与を対照とした試験では、治療用量域と推定された 20 mg から開始し、最高で 40 mg までの任意増量法により実施した。

その結果、有効性における最終全般改善度では、本剤は塩酸トラゾドンに対しては有意に高い成績が得られたが、塩酸アミトリプチリンとの間に有意差は認められなかった。また、安全性においては、概括安全度で塩酸トラゾドン及び塩酸アミトリプチリンとも本剤との間に有意差は認められなかったことから、初期用量を 10～20 mg と設定した。

以上より、塩酸パロキセチンのうつ病・うつ状態における用法・用量は、「通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 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 週間ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 40mg を超えない範囲で適宜増減する。」と設定した。

2-2-2 パニック障害

前期第Ⅱ相試験にて、塩酸パロキセチンを 1 日 1 回夕食後 10～40 mg 任意漸増投与（症例により原則 1 週ごとに 10 mg ずつ増量）した。最終判定時投与量別改善率（中等度改善以上）は、10, 20, 30 及び 40 mg/日でそれぞれ 50% (9/18 例), 100% (11/11 例), 100% (3/3 例) 及び 100% (2/2 例) であり（表 13）、大部分の患者では 30 mg/日までの投与で十分な効果が得られたため 40 mg までの投与は必要としないと判断した。また、本用量範囲における忍容性にも問題がないと考えられた。

表13 前期第Ⅱ相試験成績

投与量	改善率 (中等度改善以上)	安全率 (安全である)	有用率 (かなり有用以上)
10 mg/日	50.0% (9/18 例)	41.7% (10/24 例)	33.3% (8/24 例)
20 mg/日	100% (11/11 例)	36.4% (4/11 例)	100% (11/11 例)
30 mg/日	100% (3/3 例)	50.0% (2/4 例)	75.0% (3/4 例)
40 mg/日	100% (2/2 例)	100% (2/2 例)	100% (2/2 例)

後期第Ⅱ相試験では、至適用量を確認するため、塩酸パロキセチン 10-20-20 mg 投与群 (L 群)、10-20-30 mg 投与群 (H 群) 及びプラセボ群 (P 群) を対照として検討した。

主解析対象群での最終評価時投与量別の改善率を表 14 に示し、塩酸パロキセチン群 (PA 群: L 群+H 群) で集計したものを表 15 に示す。ただし、Ⅰ薬とⅢ薬を誤って処方した 1 例及び過量に投与した 2 例は除き 85 例について集計した。

最終評価時投与量別の改善率は L 群では第Ⅰ薬 (10mg/日) 0%, 第Ⅱ薬 (20mg/日) 57.1%, 第Ⅲ薬 (20mg/日) 75.0%, H 群では第Ⅰ薬 (10mg/日) 66.7%, 第Ⅱ薬 (20mg/日) 20.0%, 第Ⅲ薬 (30mg/日) 76.9% であった。また、L 群及び H 群を併せて投与量別に集計した場合の改善率は 10mg/日 50.0%, 20mg/日 60.7%, 30mg/日 76.9% であった。

表14 最終評価時投与量別の改善率 (解析対象Ⅰ)

投与群	区分	最終投与量	改善率 ¹⁾	
			例数 (%)	[95%信頼区間]
PA 群	L	Ⅰ薬 (10mg/日)	0/1 (0)	—
		Ⅱ薬 (20mg/日)	4/7 (57.1)	[18.4~90.1]
		Ⅲ薬 (20mg/日)	12/16 (75.0)	[47.6~92.7]
	H	Ⅰ薬 (10mg/日)	2/3 (66.7)	[9.4 ~99.2]
		Ⅱ薬 (20mg/日)	1/5 (20.0)	[0.5 ~71.6]
		Ⅲ薬 (30mg/日)	20/26 (76.9)	[56.4~91.0]
P 群	—	Ⅰ薬	1/2 (50.0)	[1.3 ~98.7]
		Ⅱ薬	1/1 (100)	[2.5 ~]
		Ⅲ薬	13/24 (54.2)	[32.8~74.4]

1)中等度改善以上

表15 L群とH群を併せた最終評価時投与量別の改善率（解析対象Ⅰ）

投与群	最終投与量	改善率 ¹⁾	
		例数 (%)	[95%信頼区間]
PA 群	10 mg/日	2/4 (50.0)	[6.8~93.2]
	20 mg/日	17/28 (60.7)	[40.6~78.5]
	30 mg/日	20/26 (76.9)	[56.4~91.0]

1)中等度改善以上

その結果（表16）、各群Ⅲ薬までかつ28日以上投与した症例において、改善率はP群、L群及びH群それぞれ59.1%（13/22例）、75.0%（12/16例）及び87.0%（20/23例）であり、H群はP群より有意に改善した（ $p=0.0472$ 、Fisherの直接確率計算法）。しかし、L群とP群の間には有意差が認められなかった。また安全性においてもP群、L群及びH群の間に有意な差は認められなかった。

以上より本剤のパニック障害に対する至適用量は30mgと推察された。

表16 後期第Ⅱ相試験成績（Ⅲ薬まで、かつ4週間以上投与した症例の成績）

投与群	改善率 (中等度改善以上)	安全率 (安全である)
プラセボ群	59.1% (13/22例)	57.6% (19/33例)
塩酸パロキセチン低用量群 (10-20-20mg/日)	75.0% (12/16例)	33.3% (10/30例)
塩酸パロキセチン高用量群 (10-20-30mg/日)	87.0% (20/23例)	44.4% (16/36例)

後期第Ⅱ相試験で得られた成績を検証するため、第Ⅲ相試験として強制的漸増法による塩酸パロキセチン10-20-30mg投与群（PA群）とプラセボ群（P群）における検証試験を実施した。

二重盲検下で治療された症例における最終評価時投与量別の改善率を表17に示す。最終評価時投与量別の改善率は10mg/日4.8%、20mg/日8.3%、30mg/日80.8%であった。

表17 最終評価時投与量別の改善率（解析対象Ⅰ）

投与群	最終投与量	改善率 ¹⁾	
		例数 (%)	[95%信頼区間]
PA 群	I 薬 (10 mg/日)	1 / 21 (4.8)	[0.1~23.8]
	II 薬 (20 mg/日)	1 / 12 (8.3)	[0.2~38.5]
	III 薬 (30 mg/日)	42 / 52 (80.8)	[67.5~90.4]
P 群	I 薬	0 / 8 (0)	—
	II 薬	0 / 5 (0)	—
	III 薬	27 / 70 (38.6)	[27.2~51.0]

1)中等度改善以上（判定不能を含む）

その結果（表 18）、主要解析の第Ⅲ薬まで増量しかつ 28 日以上投与した症例の改善率は PA 群及び P 群でそれぞれ 82%（41/50 例）及び 43.5%（27/62 例）であり、PA 群が有意に優れていた（ $p=0.013$ ，Fisher の直接確率計算法）。安全性においては、副作用の発現率が PA 群 49.4%（42/85 例；88 件）及び P 群 30.1%（25/83 例；46 件）であり、PA 群が有意に高かった（ $p=0.012$ ，Fisher の直接確率計算法）が、重篤な副作用の発現はなかった。有用率は PA 群及び P 群でそれぞれ 74.0%（37/50 例）及び 43.5%（27/62 例）であり、PA 群が有意に優れていた（ $p=0.002$ ，Fisher の直接確率計算法）。

表18 第Ⅲ相二重盲検試験成績

投与群	改善率 (中等度改善以上)	安全率 (安全である)	有用率 (かなり有用以上)
塩酸パロキセチン群 (10-20-30mg/日)	82.0% (41/50 例)	37.6% (32/85 例)	74.0% (37/50 例)
プラセボ群	43.5% (27/62 例)	65.1% (54/83 例)	43.5% (27/62 例)

以上より、パニック障害における用法・用量は、「通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 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 30mg を超えない範囲で適宜増減する。」と設定した。

3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

禁忌（案）の項目	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者（「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照） 3. 塩酸チオリダジンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）	(1) 医薬品の一般的な注意事項として設定した。 (2) 本剤の海外における添付文書に基づき記載した。 (3) 塩酸チオリダジンの海外におけるドクターレターに基づき記載した。
用法・用量の項目	設定根拠
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 高度の腎・肝障害のある患者では、血中濃度が上昇することがあるので、増量が必要な場合は、最小限にとどめること。（「薬物動態」の項参照）	本剤の海外における薬物動態試験結果に基づき記載した。
使用上の注意（案）の項目	設定根拠
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 躁病の既往歴のある患者〔躁転があらわれることがある。〕 (2) てんかんの既往歴のある患者〔てんかん発作があらわれることがある。〕 (3) 緑内障のある患者〔散瞳があらわれることがある。〕 (4) 抗精神病剤を投与中の患者〔悪性症候群があらわれるおそれがある。〕（「相互作用」の項参照） (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 眠気、めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。	(1)～(4) 本剤の海外における添付文書に基づき記載した。 (5) 平成9年4月25日付薬発第607号通知に従い設定した。具体的な内容は対応する項目に記載した。 本剤の臨床試験において、副作用として傾眠及びめまい等がみられたことから、一般的な注意事項として記載した。

使用上の注意（案）の項目			設定根拠
3. 相互作用			本剤の海外における添付文書並びに公表論文に基づき記載した。 塩酸チオリダジンに関しては、塩酸チオリダジンの海外におけるドクターレターに基づき記載した。
(1) 併用禁忌（併用しないこと）			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
MAO阻害剤 塩酸セレギリン エフビー錠	セロトニン症候群があらわれることがある。 MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者には投与しないこと。また、本剤の投与中止後2週間以内にMAO阻害剤の投与を開始しないこと。 （「重大な副作用」の項参照）	脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。	
塩酸チオリダジン メレリル	QT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）等の重篤な心臓血管系の副作用があらわれるおそれがある。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6を阻害することにより、チオリダジンの血中濃度が上昇するおそれがある。	
(2) 併用注意（併用に注意すること）			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
L-トリプトファンを含む製剤 アミノ酸製剤 経腸成分栄養剤	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）	L-トリプトファンはセロトニンの前駆物質であるため、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	
炭酸リチウム		機序不明	
コハク酸スマトリプタン	選択的セロトニン再取り込み阻害剤との併用により、脱力感、反射亢進、協調運動障害があらわれることがある。	スマトリプタンはセロトニン受容体に作用することから、本剤との併用により、セロトニン作用が増強するおそれがある。	
フェノチアジン系抗精神病剤 ペルフェナジン	悪性症候群の徴候を示す症状が報告されている。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6を阻害することにより、患者によってはこれら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
三環系抗うつ剤 塩酸アミトリプチリン 塩酸ノルトリプチリン 塩酸イミプラミン	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。 イミプラミンと本剤の薬物相互作用試験において、併用投与により鎮静及び抗コリン作用の症状が報告されている。	本剤とペルフェナジンとの併用により、ペルフェナジンの血中濃度が約6倍増加したことが報告されている。 本剤とイミプラミンとの併用により、イミプラミンのAUCが約1.7倍増加したことが報告されている。	
抗不整脈剤 塩酸プロパフェノン 酢酸フレカイニド	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。		
β-遮断剤 マレイン酸チモロール 酒石酸メトプロロール	メトプロロールと本剤の併用投与により、重度の血圧低下が報告されている。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6を阻害することにより、メトプロロールの(S)-体及び(R)-体のT _{1/2} がそれぞれ約2.1及び2.5倍、AUCがそれぞれ約5及び8倍増加したことが報告されている。	

使用上の注意（案）の項目			設定根拠
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
キニジン シメチジン	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 シメチジンとの併用により、本剤の血中濃度が約50%増加したことが報告されている。	
フェニトイン フェノバルビタール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 フェノバルビタールとの併用により、本剤のAUC及び $T_{1/2}$ がそれぞれ平均25及び38%減少したことが報告されている。	
ワルファリン	ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。	
ジゴキシン	ジゴキシンの作用が減弱されるおそれがある。	健康人において、本剤によるジゴキシンの血中濃度の低下が認められている。	
アルコール （飲酒）	本剤服用中は、飲酒を避けることが望ましい。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。	
4. 副作用 うつ病・うつ状態患者及びパニック障害患者を対象とした本邦での臨床試験において、本剤が投与された総症例650例中324例（49.8%）に643件の副作用が発現した。その主な内容は、嘔気（14.3%）、傾眠（13.1%）、口渇（9.2%）、めまい（6.0%）等であった。 臨床検査値の異常変動としては、軽度～中等度のALT（GPT）上昇（7.1%）、γ-GTP上昇（4.8%）等がみられた。（申請時） (1) 重大な副作用 1) セロトニン症候群：まれに（0.1%未満）激越、錯乱、発汗、幻覚、反射亢進、ミオクロヌス、戦慄、頻脈、振戦等があらわれるおそれがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。			平成9年4月25日付薬発第607号通知に従い、臨床試験でみられた副作用の発生状況の概要を記載した。 (1) 平成9年4月25日付薬発第607号通知に従い、減量又は投与中止等の適切な処置を行うべきものについて、海外における添付文書に基づき「重大な副作用」の項に記載した。

使用上の注意（案）の項目	設定根拠																																								
2) 悪性症候群：抗精神病剤との併用により、まれに（0.1%未満）無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。異常が認められた場合には、抗精神病剤又は本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。 3) 錯乱、痙攣：まれに（0.1%未満）錯乱、痙攣があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量又は投与を中止する等適切な処置を行うこと。 4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）：主に高齢者において、まれに（0.1%未満）低ナトリウム血症、痙攣等があらわれることが報告されている。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。 5) 重篤な肝機能障害：まれに（0.1%未満）肝不全、肝壊死等があらわれることがある。必要に応じて肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。																																									
(2) その他の副作用	(2) 本邦の臨床試験において発現した副作用及び臨床検査値の異常変動、並びに、海外における添付文書に基づき記載した。																																								
<table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr><tr><td>全身系</td><td></td><td>疲労、倦怠(感)、ほてり、無力症</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>傾眠、めまい、頭痛</td><td>不眠、振戦、神経過敏、感情鈍麻、緊張亢進、錐体外路障害、知覚減退、離人症</td><td>躁病反応</td></tr><tr><td>消化器系</td><td>嘔気、口渇、便秘</td><td>食欲不振、腹痛、嘔吐、下痢、消化不良</td><td></td></tr><tr><td>循環器系</td><td></td><td>心悸亢進</td><td>頻脈、一過性の血圧上昇又は低下</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、そう痒、紅斑性発疹</td><td>光線過敏症</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値増加又は減少、白血球增多又は減少</td><td>血小板減少症、異常出血、皮下出血、紫斑</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>ALT(GPT)の上昇</td><td>γ-GTP、AST(GOT)、LDH、ALP、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>BUN上昇、尿沈渣(赤血球、白血球)、尿蛋白</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>発汗、排尿困難、性機能異常、視力異常、総コレステロール及び血清カリウムの上昇、総蛋白減少</td><td>急性緑内障、霧視、尿閉、高プロラクチン血症、乳汁漏出、末梢性及び顔面浮腫</td></tr></table>		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	全身系		疲労、倦怠(感)、ほてり、無力症		精神神経系	傾眠、めまい、頭痛	不眠、振戦、神経過敏、感情鈍麻、緊張亢進、錐体外路障害、知覚減退、離人症	躁病反応	消化器系	嘔気、口渇、便秘	食欲不振、腹痛、嘔吐、下痢、消化不良		循環器系		心悸亢進	頻脈、一過性の血圧上昇又は低下	皮膚		発疹、そう痒、紅斑性発疹	光線過敏症	血液		赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値増加又は減少、白血球增多又は減少	血小板減少症、異常出血、皮下出血、紫斑	肝臓	ALT(GPT)の上昇	γ-GTP、AST(GOT)、LDH、ALP、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性		腎臓		BUN上昇、尿沈渣(赤血球、白血球)、尿蛋白		その他		発汗、排尿困難、性機能異常、視力異常、総コレステロール及び血清カリウムの上昇、総蛋白減少	急性緑内障、霧視、尿閉、高プロラクチン血症、乳汁漏出、末梢性及び顔面浮腫	
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満																																						
全身系		疲労、倦怠(感)、ほてり、無力症																																							
精神神経系	傾眠、めまい、頭痛	不眠、振戦、神経過敏、感情鈍麻、緊張亢進、錐体外路障害、知覚減退、離人症	躁病反応																																						
消化器系	嘔気、口渇、便秘	食欲不振、腹痛、嘔吐、下痢、消化不良																																							
循環器系		心悸亢進	頻脈、一過性の血圧上昇又は低下																																						
皮膚		発疹、そう痒、紅斑性発疹	光線過敏症																																						
血液		赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値増加又は減少、白血球增多又は減少	血小板減少症、異常出血、皮下出血、紫斑																																						
肝臓	ALT(GPT)の上昇	γ-GTP、AST(GOT)、LDH、ALP、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性																																							
腎臓		BUN上昇、尿沈渣(赤血球、白血球)、尿蛋白																																							
その他		発汗、排尿困難、性機能異常、視力異常、総コレステロール及び血清カリウムの上昇、総蛋白減少	急性緑内障、霧視、尿閉、高プロラクチン血症、乳汁漏出、末梢性及び顔面浮腫																																						

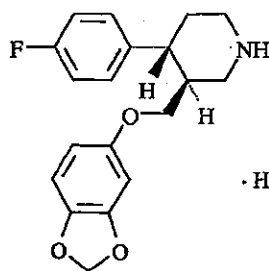
使用上の注意（案）の項目	設定根拠
5. 高齢者への投与 主に高齢者において、まれに（0.1%未満）抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることが報告されているので注意すること。（「重大な副作用」の項参照） 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔母乳中に移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）〕 7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。 8. 過量投与 症状・徴候：外国において、本剤単独 2000 mg までの、また、他剤との併用による過量投与が報告されている。過量投与後にみられる主な症状は、「副作用」の項にあげる症状の他、瞳孔散大、発熱、不随意筋収縮及び不安等である。 飲酒の有無にかかわらず他の精神病用薬と併用した場合に、昏睡、心電図の変化があらわれることがある。 処置：特異的な解毒剤は知られていないので、催吐、胃洗浄等を行うとともに、活性炭投与等適切な療法を行うこと。 9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 10. その他の注意 急激な投与中止により、めまい、知覚障害、睡眠障害、激越、不安、嘔気、発汗等があらわれることがある。投与を中止する際は、徐々に減量すること。	本剤の海外における添付文書に基づき記載した。 (1)動物実験で胎児体重の低値、骨化遅延、生存胎児数の低値等の胎児毒性が認められたことから、平成9年4月25日付薬発第607号通知に従い記載した。 (2)動物実験で乳汁移行が認められたことから、平成9年4月25日付薬発第607号通知に従い記載した。 本剤の臨床試験においては小児の使用経験が少ないため、平成9年4月25日付薬発第607号通知に従い記載した。 本剤の海外における添付文書に基づき記載した。 PTP包装の誤飲対策として、平成8年3月27日付日薬連発第240号通知に従って薬剤交付時の注意を記載した。 他の抗うつ薬と同様に、また、本剤の海外における添付文書に基づき記載した。

◎ 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

頁

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	689
-------------------------	-----

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(-)-(3S,4R)-4-(4-フルオロフェニル)-3-[(3,4-メチレンジオキシ)フェニルメチル]ピペリジン (別名 パロキセチン), その塩類及びそれらの製剤							
構造式	 ·HCl · 1/2 H₂O							
効能・効果	うつ病・うつ状態 パニック障害							
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。							
劇薬等の指定	毒薬	原体	劇薬	製剤	指定	原体・製剤	要指示	原体・製剤
市販名及び有効成分・分量	原体：塩酸パロキセチン水和物 製剤：パキシル錠 10 mg (1錠中パロキセチン 10 mg 含有) パキシル錠 20 mg (1錠中パロキセチン 20 mg 含有)							
毒性	急性	LD ₅₀ (mg/kg) マウス ♂ ♀ ラット ♂♀ サル ♂♀	経口 385 303 374 20 (概略の致死量, 3日間投与)					
		動物種	投与 期間(週)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	
	亜急性	ラット	13	経口	4, 12, 40	4	易刺激性, 体重増加量・ 摂餌量減少, ALP・GPT 高値, 肺胞マクロファージ集 簇, 精巣上体上皮空胞化	
		サル	13	経口	0.8, 2, 6	2	神経質, 興奮, 後肢振 戦, 体重増加量減少	
	慢性	ラット	52	混餌	1, 5, 25	5	易刺激性, 攻撃性, 体重 増加量・摂餌量減少, リンパ節マクロファージ集簇	
		サル	52	経口	1, 3.5, 6	3.5	行動抑制, 体重増加量・ 摂餌量減少, 肝細胞内 ライソゾーム増加	

副 作 用	うつ病・うつ状態			
	副作用発現率	229/458 = 50.0%	臨床検査異常発現率	96/458 = 21.0%
	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数
	傾眠	67	GPT (ALT) 上昇	24
	嘔気	58	総コレステロール 上昇	12
	口渇	49	GOT (AST) 上昇	11
	めまい	34	γ-GTP 上昇	10 等
	便秘	31 等		
	パニック障害			
	副作用発現率	95/192 = 49.5%	臨床検査異常発現率	50/192 = 26.0%
	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数
	嘔気	35	GPT (ALT) 上昇	14
	傾眠	18	γ-GTP 上昇	14
	腹痛	14	GOT (AST) 上昇	6
	不眠(症)	13	LDH 上昇	5 等
	口渇	11 等		
会 社	スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社 原体：輸入， 製剤：輸入			