

衛研発第2706号

平成12年7月19日

厚生省医薬安全局長 殿

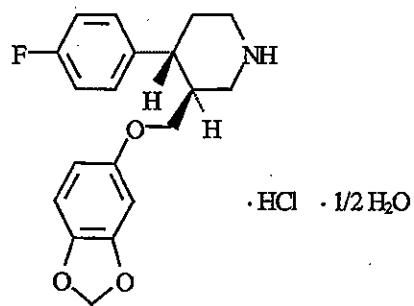
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

[販売名] 塩酸パロキセチン水和物、パキシル錠 10 mg、同 20 mg
[一般名] 塩酸パロキセチン水和物
[申請者名] スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社
[申請年月日] 平成 10 年 12 月 18 日
[剤型・含量] 1錠中塩酸パロキセチン水和物として 11.38 mg 及び 22.76mg
を含有するフィルムコート錠
[申請区分] 医療用医薬品(1) (新有効成分含有医薬品)
[化学構造] 別紙
[審査担当部] 審査第二部



化学名

(日本名) : (-)-(3S,4R)-4-(4-フルオロフェニル)-3-[(3,4-メチレンジオキシ)フェノキシメチル]ピペリジン 一塩酸塩 1/2水和物

(英 名) : (-)-(3S,4R)-4-(4-fluorophenyl)-3-[(3,4-methylenedioxy)phenoxy]methyl]piperidine monohydrochloride hemihydrate

審査結果

平成 12 年 7 月 17 日

[販売名] 塩酸パロキセチン水和物、パキシル錠 10 mg、同 20 mg
[一般名] 塩酸パロキセチン水和物
[申請者名] スミスクライイン・ビーチャム製薬株式会社
[申請年月日] 平成 10 年 12 月 18 日

[審査結果]

本品目は選択的セロトニン再取り込み阻害薬である。今回の承認申請資料から、うつ病・うつ状態及びパニック障害に対して有効性・安全性が示されたと判断する。ただし、本薬の長期使用における安全性・有効性、及び循環器系に対する安全性については、十分な症例数で評価はなされていないと考えられたことから、適切な市販後調査においてかかる安全性・有効性を確認する旨の回答が申請者から提出されている。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

うつ病・うつ状態、パニック障害

[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 20~40mg を経口投与する。

投与は 1 回 10~20mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10mg/日ずつ增量する。

なお、症状により 1 日 40mg を超えない範囲で適宜増減する。

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 30mg を経口投与する。

投与は 1 回 10mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10mg/日ずつ增量する。

なお、症状により 1 日 30mg を超えない範囲で適宜増減する。

審査報告(1)

平成 12 年 4 月 17 日

1. 品目の概要

[販売名] 塩酸パロキセチン水和物、パキシル錠 10 mg、同 20 mg
[一般名] 塩酸パロキセチン水和物
[申請者名] スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社
[申請年月日] 平成 10 年 12 月 18 日
[剤型・含量] 1 錠中塩酸パロキセチン水和物として 11.38 mg 及び 22.76 mg を含有するフィルムコート錠
[申請時効能・効果] うつ病・うつ状態、パニック障害
[申請時用法・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。
なお、投与は 1 回 10~20 mg より開始し、原則として 1 週間隔で 10 mg/日の巾で症状により適宜漸増する。
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。
なお、投与は 1 回 10 mg より開始し、原則として 1 週間隔で 10 mg/日の巾で漸増する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

塩酸パロキセチンは、選択的なセロトニン再取り込み阻害作用を示す薬剤 (SSRI、selective serotonin reuptake inhibitor) である。本薬の開発はデンマークの Ferrosan 社で 年より開始され、その後、英国のスミスクライン・ビーチャム社により開発が進められた。本薬は 1990 年に抗うつ薬として初めて英国で承認された。現在、海外では抗うつ薬として欧米諸国をはじめ世界の 90 カ国以上で、パニック障害及び強迫性障害の治療薬として 70 カ国以上で承認されている。さらに、社会不安障害／社会恐怖症の治療薬として英国で 1998 年に承認されて以来、社会不安障害／社会恐怖症の治療薬としても世界の 50 カ国で承認されている (1999 年 12 月現在)。

本邦においては、当初 により開発がなされたが、その後スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社に開発が引き継がれ、今回、同社より「うつ病・うつ状態、パニック障害」を効能・効果として原薬及び製剤の輸入承認申請がなされた。なお、本邦

では SSRI としては既にマレイン酸フルボキサミンが「うつ病及びうつ状態、強迫性障害」を適応として 1999 年 4 月 7 日に承認されている。一方、「パニック障害」の効能取得に係る申請は、本邦では本薬が最初の申請である。

ロ. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

審査センターでは、重金属の規格値を ppm 以下に変更することが望ましいこと、類縁物質の総量の規格値は実測値を反映したものとすること、定量法の含量規格を再度検討すること等について指摘した。申請者は、重金属については ppm 以下に変更すること、類縁物質の総量の規格値については安全性試験に使用されたロット中には % を示したもののが存在したことから変更しないこと、定量法の規格値については指摘どおりに変更する旨を回答した。さらに、原薬の試験方法に関して、性状の項の を削除すること、水分の試料採取量を增量すること、定量法の試験の再現性を % 以下とできる試験方法とすること、参考試験の残留溶媒で 及び に対する試験を設定すること、標準品において、精製法に乾燥の工程を記載すること、確認試験は核磁気共鳴スペクトル法等を設定すること、類縁物質の総量及び残留溶媒については特に標準品としてのレベルの規格値とすること、純度は直接定量する方法に変更すること等について指摘した。申請者は、 を削除すること、水分の增量については現在の採取量で十分な回収率が得られていることから変更しないこと、定量法は変更の必要がないこと、残留溶媒についても実測値からみて変更の必要がないこと、標準品の乾燥工程を盛り込むこと、核磁気共鳴スペクトル法を設定すること、標準品純度を原則 % 以上に変更すること、純度は直接定量する方法に変更する旨を回答した。

審査センターでは、製剤の規格において類縁物質の規格値等を設定しなかった項目についてその理由及び妥当性について説明させた。また資料 の記載（含量に関する記載等）についても整備を指示した。

これらの指摘等に対する回答から、審査センターは規格及び試験方法は適切に設定されたと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

審査センターは、各種安定性試験で類縁物質として存在している の安全性について指摘したが、塩酸パロキセチンの長期保存試験において増加はみられていないこと、及び現在は合成方法中の反応温度、時間が変更され含有率が % 未満にコントロールされていることから検討の必要がない旨が回答され、これを了承した。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

急性毒性試験は、マウス、ラット及びサルを用いて経口投与により実施された。マウスのLD₅₀値は雄で385 mg/kg、雌で303 mg/kg、ラットでは、雌雄共に374mg/kg、サルでは概略の致死量は雌雄共に20 mg/kgと推察された。また、症状として各動物に振戦等が観察された。

亜急性毒性試験はラット及びサルを用いて経口投与により実施された。ラット2週間投与では50 mg/kg/日以上の投与群に体重増加量、摂餌量の低下、肺胞マクロファージの集簇巣及び精巣上体上皮空胞化が認められたため、無毒性量は5 mg/kg/日と推察された。ラット4週間投与では最低投与量50 mg/kg/日投与群に体重増加量減少等が認められたため、新たに投与量を12.5及び25 mg/kg/日に変更、2週間投与を実施し、25 mg/kg/日に体重増加量及び摂餌量減少が認められたため、無毒性量は12.5 mg/kg/日と推察された。ラット13週間投与では12 mg/kg/日以上の投与群にALP及びGPTの高値等が、サル4週間投与の4 mg/kg/日(最低投与量)以上投与群及びサル13週間投与の6 mg/kg/日(最高投与量)投与群に後肢振戦及び体重増加量減少等が認められたため、無毒性量はそれぞれ4mg/kg/日、4 mg/kg/日未満、2 mg/kg/日と推察された。

慢性毒性試験はラット及びサルを用いて経口投与により実施された。ラット26週間投与では、5及び25 mg/kg/日投与群の血漿中濃度は投与量增加の割合よりも高値を示し、反復投与により約2~5倍に増加した。25 mg/kg/日(最高投与量)投与群に体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は5 mg/kg/日と推察された。52週間投与では各投与群とも投与2週目の血漿中濃度が投与量增加の割合よりも高値を示し、5及び25 mg/kg/日投与群の血漿中濃度は、反復投与により約1.5~4倍に増加した。25 mg/kg/日(最高投与量)投与群に体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は5 mg/kg/日と推察された。サル52週間投与では6及び3.5 mg/kg/日投与群の血漿中濃度は投与量增加の割合よりも高値を示し、反復投与により約5~10倍に増加した。6 mg/kg/日(最高投与量)投与群に行動抑制等が認められたため、無毒性量は3.5 mg/kg/日と推察された。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて経口投与により実施された。ラット受胎能及び一般生殖能試験(Seg. I (1))では、親動物の一般毒性について雄親動物12.8 mg/kg/日及び雌親動物4.3 mg/kg/日以上投与群に体重増加抑制が、親動物の生殖能について12.8 mg/kg/日投与群に受胎率の低下が、胎児及び出生児について4.3 mg/kg/日以上投与群に胎児体重減少及び出生児生存率の低下等が認められたため、無毒性量は、一般毒性で雄4.3 mg/kg/日、雌4.3 mg/kg/日未満、生殖能で雌雄共に4.3 mg/kg/日、胎児及び出生児で4.3 mg/kg/日未満と推察された。また、雌親動物の一般毒性、受胎率の低下及び次世代に及ぼす影響について追加試験が実施された。追加試験(2)では、雌親動物の一般毒性及び次世代に対する無毒性量は、いずれも1 mg/kg/日と推察された。生殖機能及び受胎能試験(追加試験(3))では、無処置雄と処置雌との交配による受胎率に影響はなく、精子数及び精子運動性の低下等が認められた等の理由により、受胎率の低下は雄に起因するものと考えられた。ラット胎児器官形成期投与(Seg. II)では、母動物の一般毒性について12.8 mg/kg/日以上投与群に体重増加抑制が認められ、生殖能につい

て 42.5 mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められず、胎児について 4.3 mg/kg/日以上投与群に発育遅延と関連した骨化遅延が認められたため、無毒性量は、母動物の一般毒性で 4.3 mg/kg/日、生殖能で 42.5 mg/kg/日、胎児で 4.3 mg/kg/日未満と推察された。ウサギを用いた同試験では、5.1 mg/kg/日（最高投与量）投与群で母動物に鎮静が認められたが、生殖能及び胎児には本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は、母動物の一般毒性で 2.6 mg/kg/日、生殖能及び胎児で 5.1 mg/kg/日と推察された。ラット周産期及び授乳期投与試験（Seg. III）、さらに、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、13 mg/kg/日投与群で母動物の体重及び摂餌量の低下、並びに出生児の体重増加量の低下が認められたが、出生児の生存性等には本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は、母動物の一般毒性で 1 mg/kg/日、生殖能で 13 mg/kg/日、次世代出生児で 1 mg/kg/日と推察された。

依存性試験では、サルを用いて経口投与により身体依存性、交差依存性及び精神依存性試験が実施され、本薬は依存性形成能を有しないものと考えられた。

抗原性試験では、モルモット、マウス及びラットを用いて実施され、本薬が抗原性を有する可能性は低いと考えられた。

変異原性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトの培養リンパ球を用いた染色体異常試験、HeLa 細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、マウス小核試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラットを用いた優性致死試験が実施され、いずれの結果も陰性と推察されたため、本薬が生体内で変異原性を発現する可能性は低いものと考えられた。

がん原性試験は、ラット及びマウスを用いて実施され、本薬ががん原性を有する可能性は低いと考えられた。

主要代謝物の毒性については、マウスに単回静脈内投与試験が実施され、その毒性は本薬より低いと考えられた。

また、サルを用いた亜急性毒性試験及びラット 13 週間投与試験では被験物質として酢酸パロキセチンを使用しているため、その毒性についてラットを用いた急性毒性試験により塩酸パロキセチンと比較検討した結果、致死量及び毒性徵候に大きな差はなく、それぞれの毒性は同様に評価しても問題ないものと考えられた。

雄ラットの生殖器に及ぼす影響について、15 週間反復経口投与を実施し、無毒性量は 15 mg/kg/日と推察された。なお、雄生殖器への毒性発現機序は精巣上体上皮がリン脂質蓄積の好発部位であることから、蓄積によって閉塞が起き、精液瘤並びに精細管萎縮が発生したと考えられた。

審査センターでは、申請者に対し、ラット 13 週間投与試験 4 mg/kg/日投与群でみられた ALP の変動を毒性所見として考慮しなかった点についての説明を求めた。申請者は用量反応関係が明らかでないこと、GPT の上昇、肝臓重量及び病理組織学的変化が随伴して

いなかったこと等から当該所見は毒性学的意義に乏しい所見であると回答した。また、本薬の酢酸塩と本薬との毒性比較についてのさらなる考察を求め、申請者は、ラットに¹⁴C標識塩酸塩及び³H標識酢酸塩を経口投与することによる薬物動態学的考察を追加した。さらに高用量投与の動物で認められた攻撃性と本薬との関連について、申請者は、攻撃性と5-HTとの関連が示唆されているが、詳細な発現機序は不明であるとしながらも本薬の現在までの約5千万人に及ぶ海外での臨床使用において攻撃性に関係した有害事象報告は7件であるため、本薬と攻撃行動との関係を示す明確な証拠はないと回答している。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の効力を裏付ける薬理試験成績のうち、尾懸垂試験、高架式十字迷路試験、同種同効薬との取り込み阻害作用に関する比較、背側縫線核及び前頭葉皮質内5-HT含量に及ぼす影響、PCA及びH-77/77誘発自発運動量増加に対する作用、ヒト脳膜分画における各種受容体に対する親和性については参考資料とされている。

塩酸パロキセチンは、マウス強制水泳試験において単回投与では無動時間短縮作用を示さなかつたが、30 mg/kg/日反復腹腔内投与により用量依存的な無動時間短縮作用を示した。マウス尾懸垂試験では、自発運動量に対して影響を示さなかつたが、無動時間を用量依存的に短縮した。

脳内5-HT神経系の機能低下が関与するとされるうつ病モデルである縫線核破壊ラットにおいて、本薬を経口投与すると用量依存的にムリサイド行動を抑制し(ED_{50} 値: 8.6 mg/kg)、その効力はトラゾドン及びイミプラミンの8倍及び20倍であった。また、脳内NA神経系の機能低下が関与するとされるうつ病モデルである嗅球摘出ラットにおいてムリサイド行動に影響を及ぼさなかつたことから、本薬は抗うつ作用を示し、その作用に5-HT神経系が関与するが、NA神経系の関与が少ないことが示された。

ラットsocial interaction(SI)試験において、塩酸パロキセチンの単回経口投与ではSI時間及び自発運動量に対して影響を示さず、反復投与でも自発運動量に影響を与えるなかつたが、3及び10 mg/kg/日を21日間反復経口投与することにより総SI時間を有意に増加させた。ラットVogel型コンフリクト試験において、本薬は単回経口投与では被ショック数に影響を及ぼさなかつたが、反復経口投与で被ショック数を有意に増加させた。また、ラット高架式十字迷路試験において、本薬3 mg/kg/日を21日間経口投与するとopen armでの滞在時間及び進入回数の割合を増加させた。これらのことから、本薬は単回経口投与では抗不安作用を示さないが、反復経口投与により抗不安作用を持つことが示唆された。

塩酸パロキセチンの作用機序については、ラット視床下部粗シナプトソーム分画を用いた取り込み阻害試験において、競合的な[³H]-5-HT取り込み阻害作用を示したが(K_i 値: 7.8 nM)、[³H]-NA (K_i 値: 3269 nM)及び[³H]-DA取り込み阻害作用 (K_i 値: 1100 nM)は弱いことが示された。*Ex vivo*試験においても同様に、本薬は用量依存的な[³H]-5-HT

取り込み阻害作用を示したが、 $[^3\text{H}]\text{-NA}$ 取り込み阻害作用を示さなかった。

塩酸パロキセチン 0.8 mg/kg の静脈内投与によりラット背側縫線核灌流液中 5-HT 含量を増加させ、2.4 mg/kg では右前頭葉皮質及び背側縫線核灌流液中 5-HT 含量を増加させた。また、10 mg/kg/日の 14 日間反復経口投与により、モルモット歯状回における 5-HT 基礎遊離量を有意に増加させた。

塩酸パロキセチンは、2 及び 5 mg/kg 皮下投与で 5-HT の前駆体である 5-ヒドロキシトリプトファン (5-HTP) 誘発 head twitch 行動回数を有意に増加させた。

本薬の皮下投与は PCA 誘発自発運動量増加を用量依存的に抑制したが (ED_{50} 値：1.7 mg/kg)、H 77/77 誘発自発運動増加に対して影響を示さなかった。本薬はカタレプシー誘発作用を示さず、ハロペリドール誘発カタレプシー、アポモルヒネ誘発 climbing 行動及びハロペリドールによるアポモルヒネ誘発 climbing 行動抑制に対して影響を示さなかつたことから、本薬は 5-HT 取り込み阻害作用を有しているが、NA 取り込み阻害作用及び DA 受容体を介した相互作用を発現しないことが示唆された。

また、5-HT_{2c} 受容体作動薬である m-クロロフェニルピペラジン (mCPP) 誘発自発運動活性減少に対して塩酸パロキセチン単回経口投与では影響を示さなかつたが、10 mg/kg の 22 日間反復経口投与で拮抗作用を示したことから、反復投与により 5-HT_{2c} 受容体の down-regulation を誘発することが示唆された。

各種神経伝達物質受容体に対する塩酸パロキセチンの結合親和性が低いことが示された (K_i 値：200 nM 以上)。また、本薬はヒト脳中 5-HT uptake site に対して高い結合親和性を示したが (K_i 値：0.1 nM)、モノアミンオキシダーゼ活性に対して影響を及ぼさなかつた。

代謝物の効力について検討され、BRL36610A 及びそのグルクロン酸抱合体は競合的な $[^3\text{H}]\text{-5-HT}$ 取り込み阻害作用を示したが (K_i 値：2.4 及び 524 μM)、その活性は塩酸パロキセチン (K_i 値：7.8 nM) に比較すると弱く、硫酸抱合体は 5-HT 取り込み阻害作用を示さなかつた。*Ex vivo* 試験において、BRL36610A の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体は 10 mg/kg の静脈内投与でも 5-HT 及び NA 取り込み阻害作用を示さなかつた。また、BRL36610A の各種神経伝達物質受容体に対する結合親和性は低いことが示唆された。

同種同効薬との比較について、視床下部粗シナプトソーム分画への 5-HT 取り込み阻害活性の強さは塩酸パロキセチン > シタロプラム > フルボキサミン > フルオキセチン > フェモキセチン > ジメリジンの順であった。 $K_{i\text{NA}}/K_{i5\text{-HT}}$ 値はシタロプラム > 塩酸パロキセチン > フルボキサミン > ジメリジン > フルオキセチン = フェモキセチンの順であった。また、*ex vivo* 試験における 5-HT 取り込み阻害活性の強さは塩酸パロキセチン > ジメリジン > シタロプラム > フルオキセチン > フルボキサミン > フェモキセチンの順であった。以上から、本薬は類薬と比べ強力かつ選択性的な 5-HT 取り込み阻害作用を有し、反復投与により抗うつ作用及び抗不安作用を示す。その作用機序は、5-HT 遊離量の増大に続く、5-HT_{2c} 受容体の down-regulation によると考えられる。また、本薬は三環系抗うつ薬とは異なり、α₁-アドレナリン受容体、ヒスタミン H₁受容体、ムスカリリン M₁受容体に対する親和性が低いことから、起立性低血圧、

鎮静、口渴及び霧視等の副作用を発現する可能性は低いとしている。

塩酸パロキセチンの一般薬理作用について、呼吸・循環器系に対する影響では、 1 mg/kg(i.v.) 以上で大腿動脈血流量の低下、 3 mg/kg(i.v.) 以上で血圧の低下を示した。ノルエピネフリン誘発昇圧反応に対して、 1 mg/kg(i.v.) で増強作用を示したが、チラミン誘発昇圧反応及びアセチルコリン誘発降圧反応に対しては影響を及ぼさなかった。

審査センターでは、本薬の投与量の妥当性について臨床用量と比較して考察を求めたところ、かけ離れた用量でないこと、試験系によっては確実に作用の発現する比較的高用量が用いられていると説明された。*In vitro* 試験における用量の妥当性については、健康成人に ^{14}C 標識塩酸パロキセチン 30mg を単回経口投与したときの未変化体血漿中濃度は 28.8 nM となり、ラットにおいて脳内濃度は血漿中濃度の約 60% であることから、ヒトに塩酸パロキセチン 30mg を単回経口投与した時の未変化体脳内濃度の C_{max} が 17.3nM と推定され、臨床使用時の効果を推定し得ると説明された。

In vivo 試験の投与経路が腹腔内、経口投与等様々である理由について説明を求めたところ、試験系に適した投与経路、より吸収の良い投与経路及び簡便な投与経路で実施されており、本薬の場合、行動薬理試験で用いた腹腔内投与及び経口投与による吸収率はほぼ同程度と考えるとの回答がなされた。

うつ病及びパニック障害に関する動物モデルの妥当性について説明を求めた。うつ病については確立されたものではないが、臨床において効果の認められている薬物群が効果を示した経験的な動物試験モデルであると説明された。パニック障害については、発症機序が明確でないことから動物試験モデルは作成されていないが、mCPP 誘発行動とパニック障害との関連性が報告されていることから、本モデルが今後パニック障害の動物モデルとなることもあり得ると考察された。パニック障害に関与すると推定される要因及び mCPP 誘発行動試験の動物モデルとしての位置付けについて再度説明を求めたところ、関与する要因から各種動物モデルが開発されているが確立されていないと説明された。mCPP 誘発行動試験は 5-HT_{2c} 受容体の感受性の増大によって発現すると考えられるパニック障害の評価系として位置付けていると説明された。

マウス尾懸垂試験でみられた本薬と類薬との差異について説明を求めたところ、本薬及びリトキセチンは自発運動量に影響を示さない用量で抗うつ作用を示すのに対し、他薬はほぼ同用量で作用を示したことから、臨床的に使用した際、他薬は副作用として鎮静作用を示す可能性があることが説明された。

一般薬理試験において、脳波及び睡眠パターンに関する検討が行われていない点について説明を求めたところ、本薬が自発脳波及びペントバルビタール誘発睡眠に対して影響を及ぼさず中枢神経系の興奮及び抑制症状を示さなかつたことから検討されていないが、本薬の睡眠パターンに及ぼす影響が文献的に報告されていることから参考資料が追加され、睡眠-覚醒パターンに対して 0.32 mg/kg(p.o.) で浅睡眠期の軽度な増加を示したが、 3.2 mg/kg(p.o.) 以上で覚醒期の増加、深睡眠期及びレム睡眠期の減少を示すことが資料中に追記された。

類薬から予想される作用について試験結果及び考察の記載を資料に求めたところ、係る項が追加され、本薬は痙攣作用、催不整脈作用、血圧低下作用、抗コリン作用を誘発しないこと、嘔吐を誘発するが致死用量での作用であり問題ないこと、本薬を臨床使用した際にプロラクチン分泌に影響を及ぼす可能性は低いことが説明された。併せて、本薬は三環系抗うつ薬と同様にレム睡眠の低下を示したもの、脳波の覚醒パターン化をしたことから、臨床使用された際に三環系抗うつ薬で認められているような鎮静を発現する可能性は低いこと、ラットにおける本薬のこれらの作用は 5-HT の取り込み阻害作用を示す用量よりも高い用量で発現したことから、臨床上問題とはならないことが説明された。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には、非標識体（塩酸塩、酢酸塩）、¹⁴C 標識体（ピペリジン及びメチレン標識体の混合物（9:1）、ピペリジン標識体、メチレンジオキシ基標識体）及び³H 標識体が用いられ、標識体の放射化学的純度はいずれも 96% 以上であった。投与量は遊離塩基換算量で表示された。

1. 動物における成績

雌雄ラットに ¹⁴C 標識体を単回経口投与後（0.5、5、25mg/kg）、血液中放射能の Cmax 及び AUC₀₋₂₄ は、雄ラットの 25 mg/kg 群及び雌ラットにおいて投与量増加の割合を上回って増加し、雌ラットでは雄ラットよりも高い傾向を示した。雄ラットに ¹⁴C 標識体を単回経口投与した時、血漿中放射能に対する未変化体の存在比は静脈内投与時に比べて低値を示し、未変化体濃度は投与量増加（5 及び 24.6mg/kg）の割合を上回って増加した。本薬はラットにおいて主に小腸及び大腸で吸収され、尿糞中排泄率に投与経路（経口、静脈内、心臓内）による差は認められず、吸収は良好であるとされた。雌雄アカゲサルにおいても、単回静脈内（1.0～12.5mg/kg）及び反復経口（3.5、6mg/kg）投与時の血漿中濃度は投与量の増加を上回って増加した。¹⁴C 標識体を門脈内持続投与した時の肝抽出率より、肝臓における本薬の初回通過効果は大きく、注入速度の増大に伴い肝抽出率は低下した。

雄ラットに ¹⁴C 標識体 5mg/kg の単回及び 1 日 1 回 21 日間反復経口投与時の組織中放射能は、大部分の組織で投与 6 時間までに最高濃度に達し、血漿中放射能よりも高値を示した。反復投与時、心臓、肺及び脾臓の放射能は単回投与時の 4～5 倍高い値を示したが、最終投与 120 時間後の放射能は大部分の組織で最高濃度の 3% 未満であった。妊娠ラットに ¹⁴C 標識体 5mg/kg を経口投与した時、放射能は胎盤を通過して胎児に移行した。ラット及びサルにおける本薬の血漿タンパク結合率及び血球分配率（in vitro）は、ラットで 86.3～90.3% 及び 60%、サルで 88.8～93.2% 及び 58% であり、血漿タンパク結合率に添加濃度による影響は認められなかった。ラットにおける ³H 標識体の脳内取り込み率は 4-ヨードアンチピリンの 59～64% であり、投与 4 時間後の脳内オートラジオグラムより、

本薬の脳内分布は 5-HT 神経領域とほぼ一致するとされた。

本薬は吸収後に酸化的代謝により、カテコール中間体を経て水酸基のメチル化 (BRL36610、BRL36583) 又はエーテル結合の切断 (BRL35961) を受け、主にグルクロン酸及び硫酸抱合体として排泄されると考えられた。ラットに反復経口投与時の尿糞中代謝物の存在比は単回投与時とほぼ同程度であった。ラットに ^{14}C 標識体経口投与後に採取した胆汁を投与されたレシピエントの胆汁中には、主に BRL35961 及び未同定の代謝物並びにそれらのグルクロン酸抱合体が検出された。ラット肝臓を用いた *in vitro* 代謝試験により、本薬は肝において BRL36610 及び BRL35961 に代謝され、添加濃度の増加に伴い肝代謝能の飽和が示唆された。ラットに本薬 50 mg/kg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与後、陰性対照群と比較してヘキソバルビタール代謝及び p-ニトロアニソール O-脱メチル化酵素活性に変化が認められたが、肝薬物代謝酵素への影響は、陽性対照群（フェノバルビタール）と比較して弱いとされた。

雄ラットに ^{14}C 標識体を単回経口投与 168 時間後までに、投与量の 26.7% が尿中に、74.2% が糞中に排泄され、尿糞中排泄率には反復投与による影響は認められなかった。マウス及びサルの尿中排泄率は約 40~50% であった。ラットにおいて本薬は胆汁排泄され、一部に腸肝循環が認められた。また、授乳ラットに反復経口投与した時、乳汁及び哺乳ラットの胃内容物から本薬が検出された。

2. ヒトにおける成績

本薬のヒトにおける薬物動態は、健康成人（西欧人、日本人）、CYP2D6 の EM (extensive metabolizer) 及び PM (poor metabolizer)、高齢者、うつ病患者、肝又は腎機能低下者において検討された。

健康成人男子（日本人、20~30 歳）に本薬 10、20 及び 40 mg を空腹時単回経口投与した時、 T_{\max} は 3~8 時間、 C_{\max} はそれぞれ 1.93 ± 1.38 、 6.48 ± 4.10 及び 26.89 ± 11.00 ng/mL (平均値土標準偏差、以下同じ)、20 及び 40 mg 群の $AUC_{0-\infty}$ は 119.6 ± 100.1 及び 447.2 ± 254.8 ng·hr/mL であった。血漿中濃度の個人差が大きく、検討用量範囲内で非線形性を示すとされた。血漿中主要代謝物は BRL36610 の抱合体であった。尿中には、主に BRL36610 の抱合体として排泄され、投与 120 時間後までの未変化体及び代謝物の尿中総排泄率は 36~44% であった。健康成人男子（日本人）に本薬 20 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した時、血漿中濃度は投与 7 日目に定常状態に達し、AUC は初回投与時と比べ 3.8 倍高値を示したが、個人差は反復投与により小さくなかった。血漿中主要代謝物は単回投与時と同様 BRL36610 の抱合体であった。

健康成人男子（西欧人）に ^{14}C 標識体 30 mg を単回経口投与した時、放射能は投与 168 時間までに尿中に約 65%、糞中に約 35% が排泄され、尿中の主要代謝物は BRL36610 のグルクロン酸又は硫酸抱合体であった。臨床用量における薬物動態の非線形性は、西欧人及び日本人共通に認められ、肝における CYP2D6 の飽和に起因するとされている。

西欧人の EM 及び PM に本薬 30mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時、投与 1 日目の全身クリアランス CLt は、PM (23L/h) に比べて EM (167L/h) で高値を示し、腎クリアランス CLR には差が認められず、EM における肝クリアランス CLm は PM と比較して大きいことが示唆された。また、投与 14 日目の EM の CLt 及び CLm は 1 日目と比較して有意に減少し、CLR には反復投与の影響は認められず、PM ではこれらクリアランスの変動は認められなかった。また、EM では本薬 30mg の反復投与によりスバルテイン代謝比が上昇し、投与 14 日目には代謝比を指標とした CYP2D6 の表現型が PM 様に変化した。本薬の投与終了に伴い代謝比は再び低下、最終投与 7 日後の値は投与前とほぼ同じ値を示した。さらに、EM 及び PM に本薬 10~70 mg 及び 10~40 mg をそれぞれ漸増投与した時の EM における血漿中濃度は非線形性を示した。EM における消失過程は高親和過程及び低親和過程の二相性を示し、高親和過程におけるクリアランスはスバルテイン代謝比と負の相関を示した。

健康成人（西欧人）を対象に、本薬 20mg を空腹時及び高脂肪食摂食時あるいは本薬 30 mg を空腹時及び食事摂食時にクロスオーバー法にて単回経口投与した時、C_{max} 及び AUC には、空腹時と比較して差は認められず、食事は本薬のバイオアベイラビリティに大きな影響を与えないと判断されている。

健康高齢男子（日本人、65~80 歳）に本薬 20 mg を単回経口投与した時、C_{max} 及び AUC_{0-inf} は健康成人（日本人）の成績と比較して約 1.13 及び 1.45 倍高い値を示した。また、高齢うつ病患者（西欧人）の C_{min} は非高齢うつ病患者に比べて 70~80% 高値を示した。授乳婦患者への本薬の投与により、乳汁移行が認められた。

肝・腎障害の重篤度グレード 1 の肝及び腎機能低下うつ病患者（日本人）に本薬 10mg 1 日 1 回 4 日間、5 日目より 20mg に增量し 1 日 1 回 10 日間を反復経口投与した時の薬物動態は、肝・腎機能正常うつ病患者と明確な差はないと判断されたが、重度腎機能低下者（クレアチニンクリアランス < 30mL/min、西欧人）では、本薬 20mg 反復経口投与時の血漿中濃度は健康成人に比べて約 40~50% 高値を示し、ガラクトース排泄能が正常値の 70% 未満である重度の肝機能低下者の血漿中濃度は健康成人に比べて約 2 倍高値を示した。

ヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は 100 ng/mL で約 95%、400 ng/mL で約 93% であり、血球分配率は 51% であった。ヒト肝ミクロソームにおける CYP2D6 に対する本薬の Ki 値は 0.15 μM (約 50 ng/mL) であり、CYP2C19 に対する Ki 値は 7.5 μM、CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4 に対する Ki 又は IC₅₀ 値は 35~45 μM であった。EM 及び PM より調製した肝ミクロソームによる本薬の代謝速度は EM が高値を示し、キニーネよりもキニジンで脱メチレン化が強く阻害され、本薬からカテコール中間体への代謝経路には CYP2D6 が主に関与するとされた。

薬物相互作用に関しては、海外において健康成人を対象に実施された試験成績及び文献調査の結果が報告された。

CYP2D6 の基質であるデシプラミンと本薬の薬物相互作用を西欧人（PM 及び EM）で検討した結果、デシプラミン 100mg 単独投与時の EM のデシプラミンの CLt は PM と比べて

7倍高値を示し、本薬 20mg 1日1回 20日間併用投与時には5分の1に減少した。PMのCLtには変化は認められなかった。一方、本薬 20mg 1日1回 15日間反復投与は、CYP3A4の基質であるテルフェナジン(60mg)の血漿中動態には影響を及ぼさなかった。また、本薬 30mg とフェノバルビタール 100mg、フェニトイン 300mg 及びシメチジン 300mgとの併用試験において、それぞれ本薬 AUC の減少、フェニトイン AUC の減少及び本薬の定常状態濃度の増加が認められたが、本薬 30mg 又は 0.5mg/kg とプロプラノロール 80mg、アンチピリン 10mg/kg、ジアゼパム 5mg、ワルファリン 5mg、ジゴキシン 0.25mg、アルコール 50g 及びメチルドバ 250mgとの併用試験において、検討された本薬あるいは併用薬の血中濃度に変化は認められなかった。血漿タンパク結合における相互作用に関して、本薬はワルファリン、グリベンクラミド及びフェニトインの血漿タンパク結合率に影響を及ぼさなかった。

臨床試験に使用した製剤の生物学的同等性に関しては、含量の異なる 円形白色錠(10 mg 錠 2錠 / 20 mg 錠 1錠) 及び処方・製法の異なる 20 mg 錠(円形白色錠 / 円形帶紅白色錠、申請製剤)について健康成人を対象とした生物学的同等性試験を実施し、処方・製法の異なる 10mg 錠、形状の異なる製剤及び処方(着色剤)の異なる製剤について溶出試験により生物学的同等性を評価した結果、臨床試験に使用した全ての製剤は生物学的に同等であると判断されている。

審査センターでは、主として以下の点について検討を行った。

本薬の薬物動態は臨床用量の範囲で非線形性を示し、この原因は CYP2D6 の飽和であると説明しているが、CYP2D6 による代謝が本薬の推定代謝経路のどの部分に関与するのかについて、単回投与時及び反復投与時の血中及び尿中排泄データを整理して考察するとともに、本薬の CLtにおいて、CLm 及び CLr 以外の残差クリアランス CLres の寄与が比較的大きく、さらに反復投与により CLres が CLm と同様に変化する機構も含め、本薬の薬物動態の非線形性が CYP2D6 のみで説明され得るのかについて回答を求めた。日本人を対象とした単回投与時の Cmax 及び AUC の平均値及び個別データについて、投与量との関係が示され、単回経口投与時に本薬の薬物動態に明確な非線形性が示された。また、反復経口投与において、血漿中本薬 AUC には非線形性が認められたが主代謝物である BRL36610 抱合体濃度は線形性を示した。西欧人を対象とした試験成績において EM と PM の CLm には差がみられ、EM の尿中主代謝物は BRL36610 の硫酸抱合体であり、PM の尿中主代謝物は BRL36583 のグルクロロン酸抱合体であった。反復経口投与時には EM の CLm は低下、尿中代謝物の平均排泄率は増加し、反復投与による EM の CLm の低下は BRL36610 の硫酸抱合体の尿中排泄率の低下に関係するとされている。肝ミクロソームを用いた検討において本薬からギ酸塩生成の初期速度は PM が低値を示すこと、EM の肝ミクロソームにおける本薬の脱メチレン化はキニジンで強く阻害 ($IC_{50}=1.5 \mu M$) されたが完全には阻害されなかったこと、カテコール中間体は速やかにメチル化され主代謝物 BRL36610 及び BRL36583 となること等から、CYP2D6 以外の酵素の関与も示唆されたが、カテコール中間体への脱

メチレン化が本薬の非線形性の主要因であると考えると回答が提出され、日本人における投与量と薬物動態パラメータとの解析結果及びヒトにおけるクリアランスに関する考察が資料に追加された。

また、海外における本薬の漸増又は反復投与により、一部の被験者で CYP2D6 の表現型が EM から PM 様に変化したことから、臨床用量において表現型が変化した場合に予想される血漿中濃度の範囲及び安全性について説明を求め、また、本薬投与中止時に PM 様を示した表現型が再び EM を示すまでには 1 週間程度の期間を要することから、主に CYP2D6 により代謝される他剤への切り替えについて留意する必要があると考えられる点も含めて、薬物動態の非線形性について添付文書に反映することを求めた。申請者より、本邦での臨床試験及び安全性データベースに基づき情報収集した結果、PM の発現頻度が 5~10% であると報告されている西欧人において、標準用量（40mg/日）で血漿中濃度が高値を示し、それにより重篤な有害事象を引き起こしたという事例はないこと、また、CYP2D6 の表現型の変化は本薬投与中止後約 1 週間後に投与前のレベルに回復することから、臨床的には重要な影響を及ぼさないと考えており、現時点では使用上の注意に反映させる必要はないと考えるが、引き続き CYP2D6 により主に代謝される薬物が本薬と併用された場合又は本薬中止後に投与された場合に生じる有害事象の発現に留意し情報の収集に努めるとの回答が提出された。さらに、添付文書（案）の薬物動態の項に、臨床用量において薬物動態の非線形性が認められたこと及び臨床での用法・用量において、CYP2D6 の表現型が EM から PM 様へ変換する旨の記載が追加された。

薬物相互作用に関して、本薬の K_i 値及び臨床用量での血漿中濃度を考慮し、臨床で併用される可能性のある薬物との相互作用について整理し、添付文書に適切に反映することを求めた。申請者から、ヒト肝ミクロソームの CYP2D6 に対する本薬の K_i 値は $0.15 \mu M$ ($50ng/mL$) であり、臨床用量で得られる血漿中濃度からみて CYP2D6 に関する薬物相互作用の可能性が示唆されるが、添付文書（案）に記載した薬物は腎排泄も受け、また、代謝により消失する場合においても複数の酵素により代謝されることから、本薬により CYP2D6 が阻害された場合においても、これら薬物の血漿中濃度の増加は小さく臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えるとの回答が提出され、薬物相互作用に関する資料中の記載が整備された。

審査センターでは、本薬は申請された用法・用量において、①薬物動態に非線形性が認められること、②強い CYP2D6 の阻害作用を有すること、③反復投与した場合 CYP2D6 の表現型の変換が起こりうることから、市販後においてもこれらの点に留意し、特に長期投与あるいは併用投与時の安全性に係るデータを収集する必要があると考える。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 対象疾患について

うつ病は、抑うつ気分を主とした感情障害、思考障害、意欲低下、食思異常や睡眠障害を主症状とする気分障害である。発症機序は現在でも明らかでないが、身体因としては脳内の神経伝達物質であるモノアミンレベルの低下によりシナプス伝達機能が低下し発症するとのモノアミン仮説が提唱されており、主にノルアドレナリン及びセロトニンが関与していると考えられているが、身体的・精神的ストレスなどの心因の関与もうつ病の発症に深く係わっているとされる。うつ病の診断及び分類は、上記の発症メカニズム及び症状の両方を考慮し、内因性躁うつ病、反応（躁）うつ病、症候性（躁）うつ病、及び神経症性うつ病に分類し、さらに内因性躁うつ病（外的要因や他の疾病の存在なく発症するもの）を、うつ病エピソードと躁病エピソードの両方を発現した「双極性躁うつ病」と、どちらか一方のみ発現した「単極性躁病」「単極性うつ病」と分類することが一般的であるが、他にも性格や発症前状況等を考慮した分類も提唱されている。一方、1980年にアメリカで精神疾患の疾病分類として導入されたDSM-IIIは、判定者の主観が入りにくくより操作的な診断及び分類基準を目指しており、DSM-III-R、DSM-IVと改訂を重ねた分類では、「大うつ病エピソード」（上述のような気分障害が少なくとも2週間以上持続し、社会的機能に障害をきたしている期間）の有無等、純粹に症状のみによって気分障害を細分類している。近年、本邦でもDSM分類が普及してきている。本邦におけるうつ病の時点有病率は1～5%、男女比はおよそ1対2で女性に多く、また単極性うつ病が半数以上を占める。本邦ではうつ病は増加傾向を示しており、特に神経症性うつ病や軽症うつ病の増加が目立つとされる。また、人口の高齢化による初老期うつ病や老年者うつ病の増加も指摘されている。

パニック障害は、以前は不安神経症や恐怖症、時にはうつ病の一症状として認識されていたが、1980年にDSM-IIIの中で不安障害の中の独立した診断カテゴリーとして初めて記載された。そのため、本邦でパニック障害が広く認識されるようになったのは最近のことであり、疫学データ等は現在のところ得られていない。パニック障害は、現行のDSM-IV分類によれば、不安障害の一つで予期しないパニック発作（強い不安、恐怖、または脅威が突然始まり、破滅が目前に迫ってきており感じを伴う期間を指し、この間、息切れ、動悸、胸痛または胸部不快感、窒息感、正氣を失うことに対する恐怖等を経験する）を反復し、さらに発作に対する予期不安を持ち続ける状態を指す。パニック障害は他の不安障害との合併や、うつ病との合併が多いことが知られている。パニック障害の発症機序に関しては、脳内の神経伝達物質の様々な関与が考えられているが、現段階では広く受け入れられている仮説はない。海外での1年有病率は1～2%といわれている。

(2) 提出された資料の概略

1) 第Ⅰ相試験

年ににより塩酸アミトリプチリンを対照とした本薬10、20、30mg単回投与試験及び20mgの1日1回3日間反復投与試験が実施されたが、こ

の後 は本薬の開発を中止し、 年より申請者が、健康成人男子を対象とした本薬 20mg の単回及び 1 日 1 回 10 日間反復投与試験、 40mg 単回投与試験、 10、 20 及び 40mg 単回投与試験、 並びに健康高齢者（65 歳以上）を対象とした 20mg 単回投与試験を実施した。健康成人男子を対象とした試験では、自覚症状として眠気、頭重感、入眠困難、頭痛、便秘、発汗等が報告されたが、いずれも医学的処置を講じることなく回復し、また生理学的検査、臨床検査においても本薬に関する異常は認めなかった。健康高齢者を対象とした試験では忍容性がみられた。

2) 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験

(a) うつ病・うつ状態

①前期第Ⅱ相試験

うつ病・うつ状態患者を対象とした前期第Ⅱ相試験（用量検討試験）では、原則として DSM-III-R 分類により双極性障害、うつ病性障害と診断される中等度以上のうつ病又はうつ状態を有する患者 62 例に本薬 10、20 及び 30mg が任意漸増法により 6 週間投与された。うち 42 例が投与期間中に脱落・中止した。有効性解析対象例は 56 例（最終評価時投与量； 10mg 群：12 例、 20mg 群：15 例、 30mg : 29 例）で、最終全般改善度（中等度改善以上）は 42.9% （10mg 群：25%、 20mg 群：46.7%、 30mg : 48.3%）であった。副作用は 59 例中 47.5% にみられ、主なものは眠気、恶心等であったが、高度の尿閉が 1 例認められ、投与中止により消失した。また死亡例として自殺と事故死が各 1 例報告された。

これらの結果及び軽度改善以上が 30mg 投与群で 72.4% と高かったことから、さらに 40mg まで增量すればより高い改善率が得られる可能性が示唆された。また、眠気が多く発現したため、以降の試験では朝食後投与から夕食後投与とした。

②後期第Ⅱ相試験

後期第Ⅱ相試験は、原則として DSM-III-R 分類により双極性障害、うつ病性障害と診断される中等度以上のうつ病又はうつ状態を有する患者 138 例を対象に、本薬 1 日 1 回夕食後 10～20mg (L 群)、同 20～40mg (H 群) 及び塩酸イミプラミン 1 日 2～3 回 50～150mg 投与 (I 群) を用いた 6 週間投与、二重盲検法により実施された。各群とも原則として最初の 1 週間は最低量を投与し、以後効果を見ながら原則 1 週間間隔で投与量を漸増した。なお、このうち 77 例 (L 群 : 25 例、 H 群 : 21 例、 I 群 : 31 例) が投与期間中に脱落・中止したが、脱落・中止の有無について 3 群間に有意差はみられなかった。また、自殺によると思われる死亡（嚙下による窒息死）が本薬投与開始後 5 日目に 1 例みられた。

有効性解析対象例 122 例 (L 群 : 36 例、 H 群 : 40 例、 I 群 : 46 例) で、最終全般改善度は L 群 52.8%、 H 群 47.5%、 I 群 50.0% で 3 群間に有意差はなかった。参考として行った最終全般改善度の比較でも L 群と H 群の間に有意差は見られなかった。しかし著明改善

率は L 群 8.3%、H 群 25.0%、I 群 23.9% と L 群で低かった。安全性解析対象の 124 例中、副作用は 70 例 (L 群 : 19 例 / 36 例、H 群 : 22 例 / 41 例、I 群 : 29 例 / 47 例) に発現し、3 群間に有意差は見られなかった。いずれかの群で 10% 以上発現した副作用は、口渴、傾眠、便秘、嘔気、めまいであった。

これらの結果より、本薬は 1 日 1 回 (10~40mg/日) 投与で塩酸イミプラミン 1 日 2~3 回 (50~150mg/日) 投与と同程度の臨床効果を示すとされた。また、安全性において I 群に比べ H 群で抗コリン性副作用が少なく、最終全般改善度の改善率等の評価項目には L 群と H 群の間に差が認められなかったものの、H 群の著明改善率が高かったことから、本薬の至適用量範囲は 1 日 1 回 20~40mg と推定された。

③第Ⅲ相試験

うつ病・うつ状態患者を対象とした第Ⅲ相比較試験として、塩酸トラゾドンを対照とした試験と、塩酸アミトリプチリンを対照とした試験が行われた。

塩酸トラゾドンを対照薬とした二重盲検試験は、DSM-IV 分類において「うつ病性障害」、「他の気分障害」、ICD-10 分類において躁病エピソード及び双極性感情障害を除く「気分障害」と診断されるうつ病又はうつ状態を有する患者 226 例を対象に、塩酸トラゾドン 1 日 3 回 75~200mg 投与を対照薬として、本薬 1 日 1 回夕食後 10~40mg を用いた 6 週間投与で実施された。原則として最初の 1 週間は最低量を投与し、以後効果を見ながら原則 1 週間間隔で投与量を漸増した。なお、このうち 80 例 (本薬群 : 36 例、対照薬群 : 44 例) が投与期間中に脱落・中止したが、脱落・中止の有無について両群間に有意差はみられなかった。

主要解析対象例は二重盲検下で治療された症例 (本試験に 2 度組み入れられた 1 例を除く) 219 例で、最終全般改善度の分布は、本薬群が対照薬群よりも有意に優れていた ($p=0.022$: Wilcoxon2 標本検定)。また改善率 (中等度改善以上) も本薬群が対照薬群よりも有意に高かった ($p=0.012$: Fisher の直接確率計算法)。副作用は本薬群 55% (61/111)、対照薬群 55.6% (60/108) に認められ、発現率に有意差はなかった。副作用の種類は両群間で類似しており、めまい、傾眠、嘔気、便秘、口渴等であった。生理学的検査及び臨床検査で臨床的に問題があると判定された症例はなかった。

塩酸アミトリプチリンとの比較試験は、DSM-IV 分類において「うつ病性障害」、「双極性障害」、ICD-10 分類において躁病エピソードを除く「気分障害」と診断される中等度以上のうつ病又はうつ状態を有する患者 228 例を対象に、塩酸アミトリプチリン 1 日 2 回 50~150mg 投与を対照薬として、本薬 1 日 1 回夕食後 20~40mg を用いた 6 週間投与により実施された。原則として最初の 1 週間は最低量を投与し、以後効果を見ながら原則 1 週間間隔で投与量を漸増した。なお、このうち 109 例 (本薬群 : 51 例、対照群 : 58 例) が投与期間中に脱落・中止したが、脱落・中止の有無について両群間に有意差はみられなかった。なお、対照薬投与群に自殺 (縊死) が 1 例みられた。

解析対象例は、二重盲検下で治療された 225 例 (本薬群 : 107 例、対照群 : 118 例) が

解析対象 I (ITT 解析)、症例検討委員会で薬効評価上問題ないとされた 160 例 (本薬群：72 例、対照群：88 例) が解析対象 II (PC 解析) とされた。解析対象 I、II とも最終全般改善度の分布は両群間に有意差はみられなかった。改善率 (中等度改善以上) では本薬群の対照群に対する同等性 (非劣性) は検証されなかつた (解析対象 I で本薬群：39.3% (42/107)、対照薬群：45.8% (54/118))。副作用は本薬群 64.5% (69/107)、対照薬群 65.3% (77/118) に認められたが、両群間の発現率に有意差はみられなかつた。副作用の頻度の高かつたものは、本薬群では頭痛、めまい、傾眠、嘔気、食欲不振、腹痛、便秘、口渴、嘔吐及び多汗、対照薬群では口渴、傾眠、便秘、めまい及び嘔気であった。生理学的検査及び臨床検査で、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つた。解析対象 I において概括安全度の分布には両群間で有意差は認められなかつた。解析対象 I 及び II において、有用度の分布は両群間で有意差はみられなかつた。有用度の同等性 (非劣性) は、解析対象 I では検証できなかつた。検査値の異常変動は本薬群及び対照薬群ともに散見されたが、本薬群により多いと思われる異常変動項目はなかつた。心電図変化は投与前正常で投与後に異常となつた例は本薬群で 1 例、対照薬群で 4 例であった。

④ その他の試験

国内では 3 つのオープン試験が行われた。中等度以上のうつ病・うつ状態を有する患者 37 例を対象とした長期投与試験 (28 週間)、高齢うつ病患者 (65 歳以上) 49 例を対象とした試験が行われたが、どちらの試験でも、有効性、安全性に特に問題はみられなかつた。肝・腎機能低下のうつ病患者 (肝機能低下患者 2 例、腎機能低下患者 1 例) を対象とした試験では実施されたが症例数が少なく、十分な検討は行えなかつた。

また、海外で実施された 21 試験の成績が参考資料として提出された。

(b) パニック障害

① 前期第 II 相試験

パニック障害患者を対象とした前期第 II 相試験は、DSM-III-R 分類に基づき診断されたパニック障害患者 44 例を対象に、初期用量 10mg、最高用量 40mg の任意漸増法を用い 12 週間投与された。そのうち 20 例が投与期間中に脱落・中止した。有効性解析対象例は 34 例 (最終評価時投与量；10mg 群：18 例、20mg 群：11 例、30mg：3 例、40mg 群：2 例) で、最終全般改善度 (中等度改善以上) は 73.5% (10mg 群：50%、20mg 群：100%、30mg：100%、40mg 群：100%) であった。副作用は安全性解析対象例の 41 例中 48.8% にみられ、主なものは嘔気、不眠、眠気であった。重症度が高度と判定された副作用は 4 件みられたが、いずれも本薬投与継続中あるいは中止後に回復した。臨床検査値、生理学的検査及び心電図所見では、臨床的に問題があると判定された症例はなかつた。

これらの結果から、パニック障害に対しては 40mg/日の投与は不必要と考えられた。

②後期第Ⅱ相試験

パニック障害患者を対象とした後期第Ⅱ相二重盲検試験は DSM-IV分類に基づき診断されたパニック障害患者 120 例を対象に、本薬 1 日 1 回夕食後 10~20mg (L 群)、同 10~30mg (H 群) 及びプラセボ (P 群) を用いた 8 週間投与により実施された。各群とも原則として 1 週ごとに增量する強制漸増法が用いられた。なお、このうち 56 例 (L 群: 20 例、H 群: 18 例、P 群: 18 例) が投与期間中に脱落・中止したが、脱落・中止の有無について 3 群間に有意差はみられなかった。また、本薬投与群で自殺企図による過量服薬が 1 例みられた。

二重盲検下で治療された症例のうち、7 日以内に中止・脱落した症例を除く有効性解析対象例 88 例 (L 群: 24 例、H 群: 36 例、P 群: 28 例) で、パニック発作の回数及び重症度改善率は、全ての投与群で投与前に比べて改善がみられ、3 群間に有意差はなかった。予期不安の程度と空間恐怖的回避についても同様の結果で、最終全般改善度でも 3 群間に有意差はみられなかった。しかし、事後の探索的解析として、治験実施計画書の規定通り最終用量まで增量され、かつ投与期間が 28 日以上の症例 61 例 (L 群: 16 例、H 群: 23 例、P 群: 22 例) を対象とした解析を行うと、改善率（中等度改善以上）は P 群 59.1%、L 群 75%、H 群 87% となり、P 群と L、H 群の間に最大段差が認められた ($p=0.044$: max-t 検定)。副作用は二重盲検下で治療された症例 113 例中 46 例にみられ、3 群間で副作用の発現率に有意差はみられなかった。主なものは嘔気、眠気、不眠、口渴、下痢、胃不快感等で、重症度が高度であったものは投与中止により消失した。

これらの結果から、本薬のパニック障害に対する至適用量は 30mg/日であるとされた。

③第Ⅲ相試験

パニック障害を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験は、DSM-IV分類に基づいて診断されたパニック障害患者を対象に、プラセボを対照薬として、本薬 1 日 1 回夕食後 10~30mg を用いた 8 週間投与により実施された。原則として 1 週ごとに增量する強制漸増法が用いられた。なお、無作為化された 171 例のうち 75 例（本薬群: 41 例、プラセボ群: 34 例）が投与期間中に脱落・中止したが、脱落・中止の有無について両群間に有意差はみられなかった。解析対象例は、二重盲検下で治療された 168 例（本薬群: 85 例、対照群: 83 例）が解析対象 I (ITT 解析)、28 日未満投与例やプロトコール違反例 56 例を除外した 112 例（本薬群: 50 例、対照群: 62 例）が解析対象 II (PC 解析) とされ、解析対象 II 为主要解析対象とされた。解析対象 II (PC 解析) では、患者背景のうち、性別、年齢、罹病期間、発病年齢、治療歴及び合併症に両群間の均一性に有意な偏り ($p<0.15$) がみられた。

解析対象 II (PC 解析) では、投与終了（又は中止）時のパニック発作重症度改善率（1 段階以上改善した症例の割合）が本薬群 76%、プラセボ群 46.8% で、本薬群が有意に高かった ($p=0.002$: Fisher の直接確率計算法)。予期不安の改善率（1 段階以上改善した症例の割合）も、本薬群 88%、プラセボ群 58.1% で、本薬群で有意に高かった ($p=0.001$: Fisher の直接確率計算法)。広場恐怖的回避の程度には両群間で有意な差はみられなかっ

た（本薬群 54%、プラセボ群 37.1%、 $p=0.087$ ：Fisher の直接確率計算法）。最終全般改善度は、改善率（中等度改善以上）が解析対象 II（PC 解析）で本薬群 82%に対しプラセボ群 43.5%で、本薬群で有意に高かった（ $p<0.001$ ：Fisher の直接確率計算法）。解析対象 I（ITT 解析）でも、改善率が本薬群 51.8%に対しプラセボ群 32.5%で、本薬群で有意に高かった（ $p=0.013$ ：Fisher の直接確率計算法）。副作用は治験薬が投与された全症例 168 例中 67 例にみられ、発現率は本薬群 49.4%に対しプラセボ群 30.1%と、本薬群で有意に高かった（ $p=0.012$ ：Fisher の直接確率計算法）。本薬群での主なものは嘔気、眠気、不眠、口渴、腹痛、便秘、食欲不振、倦怠、嘔吐、めまい等で、本薬群で重症度が高度とされたのは、めまい、神経過敏、不眠、嘔気、食欲不振、倦怠、ほてりが各 1 件だった。なお、ほとんどの副作用は、投与中又は投与中止後に消失した。また、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として、本薬群に飲酒による急性アルコール性肝障害、プラセボ群にパニック発作の悪化、サルモネラ中毒が 1 例ずつ計 3 例、治療のための入院期間延長が必要になったものに、プラセボ群にパニック発作の増加が 1 例にみられた。臨床検査では、異常変動発現率が、GPT（本薬群 7.7%（6/78）、プラセボ群 0%（0/75））及び γ -GTP（本薬群 10.1%（7/69）、プラセボ群 0%（0/70））において本薬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された症例はなかった。生理学的検査（血圧、脈拍数、体重）では、両群とも収縮期血圧が有意に低下したが、投与前後の変動が両群ともに 2mmHg（中央値）であり、臨床的には問題ないとされた。解析対象 II（PC 解析）における有効性及び安全性を加味した有用性では、有用率（かなり有用以上）は本薬群 74%に対しプラセボ群 43.5%と、本薬群が有意に高かった（ $p=0.002$ ：Fisher の直接確率計算法）。

④ その他の試験

他の試験として、海外臨床試験のうち、プラセボ、アルプラゾラム、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）の成績が参考資料として提出された。

（3）審査センターにおける審査の概要

1) 有効性について

① 臨床試験のデザイン

審査センターでは、対象選択基準として、うつ病・うつ状態患者を対象とした試験では、後期 II 相試験まで、パニック障害を対象とした試験では前期第 II 相試験まで DSM- III -R を、それ以降は DSM- IV 及び ICD-10 を用いているが、各分類の診断基準の違いに関して説明を求めたところ、これら三つの分類を比較した結果、今回の治験で使用した分類項目について相違がないとの回答を得、これを了承した。

うつ病・うつ状態の試験において、前期第Ⅱ相試験では Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) の項目 No. 1～17 の合計点 16 点以上の患者を対象としていたのが、後期第Ⅱ相試験から合計 18 点以上に変更された理由を尋ねた。これに対して、前期第Ⅱ相試験では 1979 年 4 月翻訳版の HAM-D を使用していたが、1992 年 10 月に翻訳改訂があり「激越」「身体についての不安」の点数配分に変更があり、後期第Ⅱ相試験からは改訂版を用いたため、対象選択基準を変更したとの回答がなされ、これを了承した。また、うつ病・うつ状態に対する各臨床試験において HAM-D の合計点が症例選択基準に満たない患者が採用されていることについて申請者の見解を問うたところ、前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験では HAM-D に関する症例選択基準には「原則として」との表現があり、プロトコル違反とはしなかったこと、また、症例検討会で全ての症例がうつ病の確定診断がなされているので薬効評価に影響はないと判断し採用したこと、塩酸アミトリプチリンを対照とした第Ⅲ相比較試験では、投与前の重症度が中等度である症例はうつ病の確定診断がなされているので薬効評価に影響はないと判断し採用、その他は不採用としたとの回答がなされた。しかし、審査センターでは、疾患の程度を示す客観的指標と考えられる HAM-D による選択基準を曖昧にすることで、得られた患者群の均一性が保てず、結果的に解析結果の質を落としていることは否めないと考える。

うつ病・うつ状態に対する各臨床試験において增量基準が「十分な効果が得られた場合はその用量を継続する」、「十分な効果が得られず忍容性のある場合は增量する」とされており、「十分な効果」の定義が明確ではないことについて説明を求めた。申請者は、実施計画書では規定をしていなかったものの、「十分な効果」は、担当医師が投与開始時と比較し問診等により臨床症状を評価した週別改善度が「中等度改善」以上の状態を指すとの回答を行った。審査センターでは、事前に明確な規定が示されておらず、特に同等性（非劣性）の検証を目的としている第Ⅲ相試験の妥当性を損なう可能性があることから申請者の試験計画時の対応が不十分であったと考える。しかしながら、第Ⅲ相試験においては症例検討会において共通した基準で担当医師による增量の考え方が適当であるか否かが検討されていること、その結果、問題となる症例が塩酸トラゾドン対照試験では 8 例、塩酸アミトリプチリン対照試験では 11 例であったと回答されていることから、審査センターでは第Ⅲ相試験の評価において大きな影響はないと判断している。

②臨床試験の質

40mg 単回投与による第Ⅰ相試験の総括報告書の作成が後期第Ⅱ相試験（うつ病・うつ状態）の開始に間に合っていないことを指摘したところ、後期第Ⅱ相参加施設における治験審査委員会までに、第Ⅰ相試験の終了報告書を入手し、中間報告として結果を治験審査委員会に示したとの回答がなされた。審査センターでは、事実関係を確認の上、申請者の回答を了承した。また、うつ病・うつ状態患者の後期第Ⅱ相試験において、目標症例数に達する前に登録を終了した経緯について問うたところ、解析結果に大きな影響を及ぼすことがないと判断され、キープレーク前の症例検討会において中央委員及びコントローラーの

確認をうけ、治験総括医師が判断したとの説明がされ、資料にも同様の記載がなされ、審査センターはこれを了承した。

患者を対象とした試験全般に完了例の割合が低く、治験の質が懸念されることについて問うたところ、完了率は全試験の合計で 53.2% (569/1069) と低かったが、未完了例の主な理由が臨床試験の性質上発生しうる「有害事象」、「治療効果不十分」及び「被験者の希望」等が 39.3% を占めていたこと、他の精神疾患用剤の治験においても今回の試験とはほぼ同様の完了率であったこと、また精神症状を対象とした試験では一般的に他の疾患の試験に比べて被験者の不安、焦燥が惹起されやすいために脱落が多くなりがちであることを理由として挙げ、今回の試験の質は適切に確保されているとの回答であった。申請者は、一つの例として、パニック障害を対象とした第Ⅲ相試験における 28 日未満脱落・中止症例 50 例の脱落・中止理由について集計した結果を示し、精神症状を対象とした臨床試験において被験者の不安、焦燥が惹起されやすいとの仮定の説明を試みているが、適切な解析では無く、審査センターではデータからはそのような傾向がないと判断している。また、他の仮定について申請者の主張を裏付けるデータは示されていない。審査センターは、申請者の回答について一般的な仮説としては理解するものの、治験の質に関わるやむを得ない事情であるとの申請者の主張は了承していない。

③用法

朝食後投与で行われた前期第Ⅱ相試験において、副作用として眠気が多かったため、以降は朝食後投与から夕食後投与としたが、審査センターは、この理由が科学的でないことを指摘し、説明を求めた。申請者は、海外のうつ病の試験において朝及び夕投与を比較した結果、有効性及び安全性に明らかな差は認められなかったこと、海外の健康人を対象とした薬物動態試験で朝及び夕投与を比較し、AUC、 $T_{1/2}$ に差はみられないことから、朝食後投与あるいは夕食後投与のいずれを選択しても特に問題はないとして、眠気を夜間の睡眠時期と重ならせることにより患者の負担を軽減することが望ましいとの中央委員会での意見を受けて夕食後投与としたと述べた。審査センターはこれを了承した。

④用量

うつ病・うつ状態患者の後期第Ⅱ相試験では、20mg/日を最高用量とする L 群と 40mg/日を最高用量とする H 群の間に、改善率及び HAM-D 等の評価に有意差が見られなかつたが、著明改善率、有用度及び H 群においても抗コリン性副作用が対照薬である塩酸イミプラミンに比べて低かったこと等を考慮して、至適用量範囲を 1 日 1 回 20~40mg とした。審査センターでは、用量相関が見いだせなかつたことについて説明を求めたが、申請者は、L、H 両群に海外における最小有効用量とされる 20mg/日を含むデザインであり、両群で 20mg/日を投与された症例に中等度改善が多かつたためと説明した。また、審査センターは、10mg/日を至適用量域から外した理由及び 40mg/日までを至適用量とした妥当性について尋ねた。申請者からは、最終投与量が 10mg/日であった症例 (L 群) における改善率

が 30.8%で、20mg/日への增量例の改善率 65.2%に比較して低かったことから 10mg/日を至適用量域からはずしたこと、H 群の最終評価時投与量別改善率が 20mg/日から 30mg/日、40mg/日と增量するにつれて上昇したため、本薬を 40mg/日まで增量する必要があると考えたとの説明があった。また、審査センターは、初期用量を 10~20mg/日と設定した根拠を尋ねたが、治験総括医師から、心療内科領域では身体症状が前面にでている病態が多く、精神科領域と同様の用量では副作用が強く現れる可能性が考えられるため、精神科領域の初期用量の半量を心療内科領域における初期用量とするのが通常であるとの意見が出されたためと回答された。なお、参考資料として提出された海外試験のうち、10、20、30、40mg/日のプラセボ対照固定用量試験では、6 週間時の HAM-D スコアを主要評価項目として解析し、最小有効投与量を 20mg/日としている（ト－参 9）。また、プラセボを対象とした海外の試験のうち、30mg/日の固定用量試験 2 試験では、本薬はプラセボと比較して有意差がなかったが、初期用量 10mg/日で 10~50mg/日を投与した 11 試験のうち、8 試験で本薬群はプラセボ群に対して有意な改善がみられている（ト－参 2~8、ト－参 10~15）。

パニック障害に対する至適用量の設定根拠を問うたところ、前期第Ⅱ相試験では、最終投与量別にみた最終全般改善度の中等度以上改善率が、10mg/日では 50%であったのに対し、20mg/日以上では 100%であり、大部分の患者では 30mg/日までの投与で十分な効果が得られたことから、40mg/日の投与は必要ないとされ、後期第Ⅱ相試験では解析対象 I では有意差が得られなかったものの、事後解析でプラセボ群と本薬高用量群の間に改善率で有意差がみられたことから、パニック障害に対する至適用量は 30mg/日としたとの説明が申請者からなされた。なお、参考資料として提出された海外臨床試験 6 試験のうち、本薬 3 投与量（10、20、40mg/日）とプラセボ投与の 4 群での二重盲検比較試験では、本薬 40mg 投与群のみパニック発作回数の有意な減少が観察された（ト－参 24）。

⑤比較試験

審査センターでは、うつ病及びうつ状態に対する第Ⅲ相試験（トラゾドン対照）において、最終全般改善度では群間差が見られたにもかかわらず HAM-D 減少度では差が見られなかったことから、最終全般改善度の評価変数としての妥当性を尋ねたが、HAM-D の減少率においては最終全般改善度と同様の結論に至るとの回答を得たことから、これを了承した。

一方、塩酸アミトリピチリンを対照とした第Ⅲ相試験では同等性（非劣性）の検証がなされていないことに関して申請者の見解を問うたところ、HAM-D の合計点の推移は本薬群、対照薬群とともに投与開始 1 週目より有意に減少し 6 週目までに週を追う毎に下降しており、また、HAM-D 減少の群間差は -1.4 (90%CI; -3.9~1.1) で、対照薬に有意に劣るものではなく、また、安全性については、対照薬群との比較では、両群間で副作用発現率には差がなかったが副作用プロファイルに違いがみられた。以上を踏まえ、本薬の有効性は塩酸アミトリピチリンに有意に劣ることはないとの回答がなされた。しかし、審査センターでは、本試験が有効性評価に係る当初の目的を達成したとは判断していない。

なお、本剤の有効性を示す資料として、参考資料ではあるが、プラセボ投与群が対照群に含まれた海外臨床試験結果が提出されている。これらの試験では、症例選択基準を HAM-D 合計点が 18 点以上の中等度以上のうつ病患者としており、本邦の臨床試験とほぼ同等の基準と思われた。これらの試験では、初期用量 10mg/日で 10~50mg/日を投与した 11 試験のうち 8 試験で、本薬群はプラセボ群に対して、6 週後の HAM-D 合計点の有意な改善がみられた（ト－参 2~8、ト－参 10~15）。一方、塩酸イミプラミン（65~275mg/日）投与群が対照群に含まれた 6 試験では、6 週後の HAM-D 合計点は 1 試験で本薬群の方がより改善、1 試験で塩酸イミプラミン群の方がより改善、及び残りの 4 試験では有意差なしという結果であった（ト－参 10~15）。

審査センターでは、パニック障害の第Ⅲ相試験で投与日数 28 日以上の症例を主要な解析対象集団としたことの妥当性を申請者に尋ねた。申請者は、後期第Ⅱ相試験において用量反応性は検証できなかったものの、「投与期間が 28 日以上かつ最終投与量が第Ⅲ薬（最高用量）まで增量できた」症例 61 例の事後解析で用量反応性が示唆されたことから、これを本剤の投与継続によるものと考え、第Ⅲ相試験では投与期間が 28 日以上である症例（112 例）を主要な解析対象集団としたと回答した。

審査センターは、168 例中 56 例（33%）が解析除外例であり、中止・脱落が起こらず 28 日間投与可能であることそのものが治療効果と関連している可能性がある以上このような対象のみにしほった評価は妥当性を欠くこと、申請者の主張は仮定に基づくものであり（28 日間）投与を継続することが有効性に影響を与えるとのデータは示されていないことから、申請者の主張を了承できないと考える。そのため、パニック障害の第Ⅲ相試験における本薬の有効性評価は、二重盲検下で治療された症例 168 例を対象とした解析結果（「中等度改善」以上改善率　本薬群：51.8%（44/85）、プラセボ群：32.5%（27/83）、 $p=0.013$ （Fisher の直接確率計算法））によって行うべきであると判断している。

なお、参考資料として提出された海外臨床試験のうち、プラセボ投与群を対照群に含んだ 4 試験のうち 3 試験で、10 週あるいは 12 週後のパニック発作回数あるいはパニック発作回数が 50% 以上減少した症例数が本薬投与群で有意に優っていた。一方、塩酸クロミプラミン（50~150mg/日）あるいはアルプラゾラム（1~6mg/日）投与群を含んだ試験では、本薬群と対照薬群で症状改善に有意差は認められていない（ト－参 25、26）。

2) 安全性について

① 死亡及び重篤な有害事象

本薬の試験では、本薬と関連が疑われる死亡例はみられなかった。自殺及び自殺企図についても別項に記した。本薬投与群の重篤な有害事象としては、うつ病・うつ状態の試験では、第Ⅲ相試験（トラゾドン対照）で髄膜腫 1 例（関連なし）と体のふるえ 1 例（関連なし）、第Ⅲ相試験（アミトリリブチリン対照）で抑うつ気分、希死念慮等の増強のための入院 1 例（関連なし）、原疾患の悪化及び副作用発現のための入院 1 例（多分関係有り）、長

期投与試験で治療のための入院に該当する交通事故、原疾患の悪化による入院1例（関連なし）が報告された。またパニック障害の試験では、前期第Ⅱ相試験で恶心及び嘔吐1例（多分関連有り）、第Ⅲ相試験で、飲酒による急性アルコール性肝障害による入院1例が報告された。

○自殺及び自殺企図について

うつ病・うつ状態の試験で、前期第Ⅱ相試験で自殺（縊死）が本薬投与開始後5日目に1例、後期第Ⅱ相試験で自殺によると思われる死亡（嚙下による窒息死）が本薬投与開始後5日目に1例、長期投与試験で自殺企図（絞首）が本薬投与開始後119日目に1例みられた。また、塩酸アミトリプチリンを対照とした第Ⅲ相試験で、対照薬投与群に自殺（縊死）が1例みられた（投与開始後10日）。パニック障害に対する臨床試験では、後期第Ⅱ相試験で自殺企図による過量服薬が1例（関連なし）報告された。

②その他の有害事象

本邦の試験で認められた主な副作用は、眼気、頭痛、口渴、嘔気、便秘等であった。

○セロトニン症候群

本邦の試験では、セロトニン症候群を思わせる激越、錯乱、発汗、幻覚、反射亢進、ミオクローヌス、戦慄、頻脈、振戦等の症状のうち、ミオクローヌスがうつ病の前期第Ⅱ相試験の本薬10mg群に1例、振戦がうつ病の後期第Ⅱ相試験の本薬H群に1例、第Ⅲ相試験で8例、及びパニック障害の第Ⅲ相試験で1例、多汗がうつ病の後期第Ⅱ相試験の本薬H群に1例、第Ⅲ相試験で9例及びパニック障害の第Ⅲ相試験で2例みられたが、いずれも担当医はセロトニン症候群とは診断しなかった。しかし、海外ではこれらの有害事象の報告があり、海外の添付文書に記載されていることから、使用上の注意（重大な副作用）に記載された。

○SIADH(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)

本邦の試験では低ナトリウム血症、SIADHの有害事象は見られなかったが、海外ではこれらの有害事象が多数報告されており、使用上の注意（重大な副作用）に記載された。

○抗コリン作用

前期第Ⅱ相で高度排尿困難が1例、第Ⅲ相試験（アミトリプチリン）では軽度から中等度の排尿障害が3例みられた。口渴、便秘、排尿困難及び排尿障害を抗コリン性副作用としてまとめた場合、発現率は本薬群17.1～38.9%で、対照薬群より有意に低い出現率であった。また高齢うつ病患者49例に本薬10～40mg/日を6週間投与した試験では、口渴、便秘、排尿困難は各1件であった。

③臨床検査値、バイタルサイン、その他の検査異常

本邦の試験を通して、臨床的に問題となる臨床検査値、バイタルサイン、生理学的検査

等の異常は認められなかつたとされているが、うつ病・うつ状態及びパニック障害の第Ⅲ相試験の両方で、観察日ごとのバイタルサインの記載が必須項目であったが、実際には欠測値が多く見られた（記載率：本薬群 74～90%、プラセボまたは対照薬群 77～93%）。申請者からは、投与後に来院がなかつた、被験者の測定拒否及び測定し忘れであろうとの説明がなされた。また、全試験を通して投与前後の心電図検査が必須項目であったにもかかわらず、実際には規定どおり実施されなかつた例が非常に多かつた（実施率：本薬群 24～72%、プラセボまたは対照薬群 33～80%）。審査センターでは、規定どおり心電図測定がされていない症例の安全性評価に関して尋ねたところ、心電図検査が未実施の場合、担当医は問診、副作用、随伴症状等の患者の状態及び臨床検査結果より総合的に判断して症例の概括安全度を決定していたこと、各試験の症例検討会で心電図未測定例の概括安全度判定の妥当性について検討されたが、担当医の安全性評価の妥当性が認められたことが回答された。しかし審査センターは、以上のような方法では安全性の確保が十分であったとは言えず、特に心機能に与える影響についての検討は現時点では不十分であると考える。

④過量投与

パニック障害の後期第Ⅱ相試験でみられた過量服薬例では、投与終了後に口渴、眠気、瞳孔散大及び霧視が認められた。また、海外の重篤な有害事象報告で、服薬量は不明だがおそらく自殺目的の本薬の過量摂取によると思われる死亡例がみられた。これらを受け、使用上の注意には過量投与時の症状及び処置が記載された。

⑤投与中止の影響

投与中止の影響に関するデータは本邦では得られていないが、本薬を含む SSRI の急激な中止が、めまい、頭痛、不眠、倦怠感、不安増強、激越、嘔気及び感覚障害等の退薬症候群を引き起こすことが稀にあることが知られている（海外文献）。これらを受け、使用上の注意には投与中止時の症状及び処置が記載された。

⑥薬物相互作用

モノアミン酸化酵素阻害薬と本薬を含む SSRI を併用した患者に、悪性症候群類似の症状あるいはセロトニン症候群の増悪が出現し、時に致死的であることが報告されている。本邦の試験ではこの事象に関するデータは得られていないが、海外報告等に基づき、モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者に対して本薬は禁忌とされた。

⑦妊娠、産婦、授乳婦等への投与

本薬の生殖発生毒性プロファイル（二項参照）を踏まえ、使用上の注意には「治療上の有益性が危険性を上回ると判断されたときのみ投与すること（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）」と記載された。また授乳婦への投与に関しては、「避けることが望

ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること」とされた。

また、海外の重篤な有害事象報告の中で、本薬との関連が否定できないとされた症例に、妊娠期間中に本薬を服用していた母親から出生した新生児に耳の奇形と、赤血球增多症が各1例報告されているが、妊娠中の本薬服用例における出生児異常発生率と自然発生率との比較で有意な差はなかったと申請者は回答している。

⑧高齢者

健康高齢男子（国内、海外）において C_{max} 及び AUC が高値を示した（ヘ項参照）が、本邦で本剤が投与されたうつ病患者においては、高齢者（65歳以上）93例と非高齢者365例で有効性、副作用発現率及び副作用の内容に差異はみられなかった。

⑨肝・腎障害患者

本邦では、肝機能及び腎機能低下者に関する薬物動態の検討は行われていないが、参考資料として、海外で実施された西欧人の腎機能低下者及び肝機能低下者に対する試験結果が提出されている（ヘ項参照）。

3) 用法・用量について

漸増法を明確にするため、類薬の表現を参考として、用法用量の記載を次のとおり修正することとなった。

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20-40mgを経口投与する。なお、投与は1回10-20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ、症状により適宜漸増する。

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30mgを経口投与する。なお、投与は1回10mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ漸増する。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等）があった。審査センターでは、各臨床試験における心電図検査の実施率を資料概要に記載させた上で、本調査結果に関して承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査を行ったうちの 1 施設において、当該施設で実施された治験の全 24 例（ト-4:12 例、ト-9:12 例）において臨床検査結果の原資料が確認できなかったことをはじめ、治験実施計画書からの逸脱、症例報告書への未記載等が散見されたことから、これら 24 例を資料より削除することとした上で GCP 適合とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

うつ病・うつ状態の適応に関して、有効性については塩酸アミトリプチリンとの比較試験では同等性（非劣性）が検証されなかつたが、塩酸トラゾドンとの比較試験においては本薬群が有意に優るという結果が示され、安全性については SSRI の特徴（抗コリン作用が弱いこと等）に基づくと考えられる結果が示されている。

パニック障害の適応に関しては、解析対象群の選択について申請者の考え方が適切かどうか等、薬効評価上の問題点は残されているが、プラセボ対照試験の結果等から本薬の有効性・安全性は示されたものと判断する。

専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断された場合には本薬を承認して差し支えないものと考える。

審査報告（2）

平成 12 年 7 月 14 日作成

専門協議以降、主として以下の点が検討され、必要な対応がなされた。

ロ. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

標準品の定量法が類縁物質も同時に測定される可能性がある方法で設定されており、その定量法で用いたフリー体含有量を原薬及び製剤の定量等の際に係数として用いているため、定量精度の低下等の懸念があること等から、標準品の品質を向上させるように指摘したところ、類縁物質総量及び残留溶媒の規格値がより厳しい値に変更された。また、標準品の確認試験の 1 つである赤外吸収スペクトル法が参照スペクトル法に変更された。審査センターではこれらの変更は適切になされたものと判断した。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

受胎能及び一般生殖能試験で親動物の死亡は投与過誤によるものとされているが、用量依存的に死亡例の増加が認められていることから、死亡の原因が本薬の毒性に起因するものではないと解釈していることについて説明を求めた。申請者から、用量に応じた投与過誤による死亡例の増加については受胎能及び一般生殖能試験でのみ認められていることであり、他の試験では投与過誤による死亡例は認められていないことから、本試験でみられた用量依存的な投与過誤による死亡例の増加は偶発的なものであるとの回答がなされ、これを了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

マウスの強制水泳試験において、本薬の単回投与では作用がなく反復投与時のみに作用が認められる理由を尋ねたところ、本薬の反復投与により 5-HT 受容体の down-regulation を誘発して薬理作用が発現されると考えられていること、また、他の SSRI においても単回投与では強制水泳試験において無動時間の短縮を示さないか高用量でのみ作用が認められ、反復投与した場合に無動時間の短縮作用が発現もしくは増強がみられるとの回答がなされた。

5-HTP 誘発の head twitch 行動に対して、本薬 2mg/kg 群で最大効果を示し、5mg/kg 群では head twitch 行動が減少していることから、本作用に対する用量反応関係がベルシェイプになる理由について説明を求めたところ、申請者から 2mg/kg 群では 1 例が高値であり見かけ上ベルシェイプとなっているが、2mg/kg 群と 5mg/kg 群には差がなくプラトーになっていることが考えられる。また、5-HTP 誘発の head twitch 行動は 5-HT_{2A}

受容体を介した作用と考えられているが、本薬は単回投与で 5-HT_{2A}受容体に対して結合親和性及び受容体数に影響を及ぼす可能性は低いと考えられることが回答された。審査センターではこれらの回答を了承した。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬と併用される可能性の高い薬剤との相互作用について、薬物動態学的考察を行い、添付文書への記載を検討するように求めた（下記臨床の項を参照）。また、本薬の Cmax 及び AUC における個体差が単回投与よりも反復投与において小さくなる傾向を示した理由を求めたところ、申請者から、本薬単回投与時の Cmax 及び AUC の個体差は主として CYP2D6 活性の個体差を反映すると考えられるが、反復投与時には CYP2D6 による代謝が飽和し、Cmax 及び AUC の個体差は単回投与時に比べて小さくなると考えられるとの回答がなされた。審査センターでは、回答を了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

- (1) 本薬の効能・効果に関して、本邦では「パニック障害」の診断名がまだ臨床現場に浸透していない現状で、「うつ病」など他の精神疾患にも漫然と投与されることが予想されるため、本薬が適切に使用されるために何らかの方策をたてる必要性がないか尋ねた。申請者からは、パニック障害の診断基準など疾病に関する情報や、本薬の適正使用に関する情報などを医療機関に提供する旨の回答がなされた。
- (2) うつ病・うつ状態の第Ⅲ相試験として 2 試験が実施されたが、この 2 つの試験は対照薬が異なるのみならず、内科・心療内科領域と精神科領域という患者層の違い、開始用量の違いなどがあり、一方の試験で優越性が検証されるだけで有効性が検証されたと言えるかについて申請者の見解を求めた。申請者からは、海外でも本薬の臨床試験が数多く実施されており、アミトリプチリン、イミプラミンを対照薬として、うつ病・うつ状態に対して同等の有効性が示されていること、本邦における治験でアミトリプチリンに対する非劣性が証明できなかったことについては、海外とは有効性の評価方法が異なること等に起因すると考えられるが、海外においても必ずしも全ての試験で有効性が検証されているわけではないこと、また、市販後臨床試験で副次的に有効性を確認する計画があることなどが回答された。
- (3) パニック障害の後期第Ⅱ相試験において、目標症例数設定で想定した改善率と実際に得られた結果との乖離がみられ、また最終全般改善度の採用/不採用に関して群間に不均衡があり、第Ⅲ相試験においても症例採用に関する同様の問題が見られたため、これらの試験から「パニック障害」に対する本薬の薬効評価は適切に行われたと主張し

うるかという点について尋ねたところ、乖離がみられた理由は、改善率の設定根拠とした試験がオープン試験であったのに対し本試験は二重盲検試験であったこと等が挙げられた。採用／不採用に係わる不均衡についてはITT集団による評価と第Ⅲ相試験でプロトコル上主たる解析とされていたPC集団（28日間以上投与された症例）による評価との関係について議論された。PC集団では症例の約1/3が脱落しており、かつ実薬群での脱落が多く、有効率の評価にあたって本薬に有利な症例のみを残した解析対象集団による評価となっている可能性が否定できないため、有効率の見積もりについては添付文書上ITT集団のものを表示すると回答された。また、精神疾患患者を対象とする臨床試験では一般的に未完了率が高くなるものの、本治験の質は十分確保できており、評価に値するものと考える旨の回答がなされた。

- (4) 本薬の依存性及び退薬症状に関する情報の収集を求めたところ、前臨床及び臨床における安全性データベースの解析から、主たる症状はめまい、投与期間に関わらず退薬症状の種類に差はなく、程度は軽度から中等度であったこと、また徐々に減量することで防止できること等が回答された。
- (5) 本薬はCYP2D6の強力な阻害剤であることから、臨床において本薬と併用される可能性の高い薬物（ β -遮断薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬物等）について、CYP2D6の関与の程度も含めて薬物動態の特徴を考慮した上で、薬物動態学的及び薬力学的相互作用の考察を行い、併用薬に関する追加情報を添付文書に記載する必要性を尋ねた。申請者から新たに、 β -遮断薬である酒石酸メトプロロールと本薬を併用した時にメトプロロールの消失半減期の延長及びAUCの増大がみられたこと、また、米国の市販後調査で本薬とメトプロロール併用時に重度の血圧低下が報告（1例）されていることが示され、 β -遮断薬についてはマレイン酸チモロールも含め使用上の注意の相互作用の項に追加記載された。その他に、スマトリプタン、キニジン等についても使用上の注意の相互作用の項に追加記載すると回答した。一方、ハロペリドール、塩酸クロルプロマジン等の抗精神病薬については、薬物動態等を考慮して、本薬との相互作用を起こす可能性が低いこと、また、ベンゾジアゼピン系薬物については、本邦での臨床試験において本薬との併用例でみられた有害事象は非併用例でもみられていること等から相互作用を起こす可能性は低いと考えられ、現時点ではこれらの薬剤について使用上の注意の相互作用の項には追加記載しないと回答した。

本薬の投与により、CYP2D6の表現型がEM（extensive metabolizer）型からPM（poor metabolizer）型様に変換し、投薬を中止しても表現型の回復には1週間程度かかるとされていることから、本薬の投与を中止した後にCYP2D6で代謝される薬物が投与される際の安全性が問題とならないかについて尋ねた。申請者からは、本邦で実施された臨床試験では該当する有害事象はみられなかったこと、海外では自発報告として1例（本薬投与中止後desipramineを服用し4日後に重篤な発汗及び頭痛が

みられた) 報告されていることが示され、市販後調査において本薬の投与中止後に CYP2D6 で代謝される薬物が投与された際の安全性について調査すると回答がなされた。

また、St. John's Wort (西洋オトギリソウ) 含有製品との相互作用について申請者の対応を尋ねたところ、海外における副作用報告の分析及び薬物動態の成績からは本薬との相互作用は考えにくいが、St. John's Wort の抗うつ作用に関する作用機序として、明確ではないものの 5-HT、ノルアドレナリン及びドバミンの再取り込み阻害作用が推定されており、本薬の 5-HT 再取り込み阻害作用に影響を及ぼす可能性があること、併用時の相互作用について市販後調査時に情報収集を行う予定である旨が回答された。

(6) 有害事象として記載されている振戦、ミオクローヌスなどの症状とセロトニン症候群との関連性について考察を求めたところ、これらの副作用を発現した症例では、セロトニン症候群に特徴的な症状が複数みられず、セロトニン症候群の基準には合致しないとの回答がなされた。

(7) 海外のガイドラインにおける記載を見ても、本薬は長期にわたって使用される可能性があるが、国内での長期投与試験症例数が少なく長期使用における安全性、有効性は十分に評価されているとはいえないこと、また、臨床試験全般において心電図測定の実施率が低かったことから、市販後調査において、本薬の長期使用における安全性、有効性の確認、及び本薬の循環器系に対する安全性の確認を行うように指導した。申請者からは、本薬の長期使用時の安全性、有効性の評価のためには、1年以上投薬された症例を対象にした特別調査を実施すること、また、循環器系に対する安全性の確認については、本薬の有用性を確認する市販後臨床試験を計画中であり、その一項目として心電図測定を含める計画である旨が回答された。

審査センターでは以上の回答を了承した。

○用法・用量

申請者から、表現を明確にするため、用法・用量の記載を見直したいとの申し出があつた（下記参照）。審査センターでは、この変更について特に問題はないとの判断した。

[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 20~40mg を経口投与する。

投与は 1 回 10~20mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10mg/日ずつ增量する。

なお、症状により 1 日 40mg を超えない範囲で適宜増減する。

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 30mg を経口投与する。

投与は 1 回 10mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10mg/日ずつ增量する。

なお、症状により 1 日 30mg を超えない範囲で適宜増減する。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目について、申請時の用法・用量を上記のように変更させた上で承認して差し支えないと判断した。なお、本品目は医薬品第一特別部会において審議されることが適当である。また、毒薬及び劇薬の指定に関しては、急性毒性等の成績から原体は毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断した。さらに、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 6 年とすることが適当と判断する。

3. 薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ウ
に該当する医薬品(平成12年9月22日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備考
塩酸バロキセチン水和物 パキシル錠 10mg パキシル錠 20mg	スミスクラン・ビ ーチャム製薬(株)	(-)-(3S,4R)-4-(4-フロロフェニル)-3-[(3,4-メチレンジオキシ)フェノキシ]チル]ビペリジン 一塩酸塩 1/2水和物 (-)-(3S,4R)-4-(4-フロロフェニル)-3-[(3,4-メチレンジオキシ)フェノキシ]チル]ビペリジン methyl]piperidine monohydrochloride hemihydrate (一般的名称: 塩酸バロキセチン水和物 paroxetine hydrochloride hydrate)	6年 (注2)	規制区分 劇薬(但し、 原体は毒薬) 指定医薬品 要指示医薬品 1錠中、塩酸バロキセチン水和物をパキセチンとして10mg又は20mg含有する錠 剤 效能・効果は 「うつ病・うつ状態、パニック障害」 (精神神経用剤: 117)

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。
(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法

施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の11第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。