

審査報告書

平成 17 年 9 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	パキシル錠 10mg、同 20mg
[一 般 名]	塩酸パロキセチン水和物
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 15 年 6 月 18 日
[剤 型 ・ 含 量]	1 錠中に塩酸パロキセチン水和物として 11.38mg 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（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 17 年 9 月 26 日

[販 売 名] パキシル錠 10mg、同 20mg
[一 般 名] 塩酸パロキセチン水和物
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 15 年 6 月 18 日
[審 査 結 果]

提出された資料から本剤の強迫性障害に対する有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内で実施された二重盲検比較試験の成績等から示されたと判断する。また、安全性については、高齢者への投与、長期投与等に関して製造販売後に確認する必要があると考えるが、現時点で本剤のベネフィットがリスクを上回るものと判断する。

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

[効 能 ・ 効 果] うつ病・うつ状態
 パニック障害
 強迫性障害
 (下線部今回追加)

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

審査報告(1)

平成 17 年 8 月 18 日作成

・申請品目

[販 売 名]	パキシル錠 10mg、同 20mg
[一 般 名]	塩酸パロキセチン水和物
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 15 年 6 月 18 日
[剤 型 ・ 含 量]	1 錠中に塩酸パロキセチン水和物として 11.38mg 及び 22.76mg 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 <u>強迫性障害</u> (下線部今回追加)
[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 20~40mg 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。 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。 <u>強迫性障害</u> <u>通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 40mg を経口投与する。投与は 1 回 20mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 50mg を超えない範囲で適宜増減する。</u> (下線部今回追加)

・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本品目にかかる審査は国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（審査センター）において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構（機構）が設立され、その審査が移行されたことから、本報告においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

1．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本剤の有効成分は、塩酸パロキセチン水和物であり、英国 SmithKline Beecham Pharmaceuticals 社（現

機構は、OCD の発症過程並びに OCD に対する本薬の作用機序について、現時点での知見を整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

OCD は強迫観念と強迫行為を主症状とする不安障害であり、反復される思考や衝動により増強された不安を軽減させるため、不合理な行為を過剰に繰り返すという臨床的特徴を有しており、OCD 症状に類似した行動指標は明確になっておらず、OCD の病態モデルは確立されていない。

そのため OCD の病態については、臨床試験において検討されているが、その詳細は未だほとんど解明されていないが、OCD 患者では前頭眼窩皮質及び尾状核の糖代謝の亢進が認められ、SSRI や行動療法によって強迫症状が改善すると右尾状核の糖代謝が低下すること (Baxter LR-Jr et al, *Arch Gen Psychiatry*, 44: 211-218, 1987, *Am J Psychiatry*, 145: 1560-1563, 1988, *Arch Gen Psychiatry*, 49: 681-689, 1992)、クロミプラミンによる OCD 患者の治療反応性と前頭眼窩皮質における糖代謝率の低下が相関すること (Swedo SE et al, *Arch Gen Psychiatry*, 46: 518-523, 1989)、PET 及び fMRI 研究で有症状時の OCD 患者では前頭眼窩皮質における糖代謝、血流及び神経活動の亢進が認められ、治療により低下することから OCD の病態には前頭眼窩皮質 - 尾状核 - 視床の神経回路が関与していると考えられていること (Adler CM et al, *J Psychiatr Res*, 34: 317-324, 2000、Davidson J et al, *Expert Opin Investig Drugs*, 12: 993-1001, 2003) 等が報告されている。また、OCD 患者では 5-HT の主要代謝物である 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) の髄液中濃度が上昇しており、OCD の改善が 5-HIAA の髄液中濃度の減少と相関しているとの報告 (Thoren P et al, *Arch Gen Psychiatry*, 37: 1289-1294, 1980) もある。更に、5-HT_{2C} 受容体作動薬である m-CPP を OCD 患者に投与すると OCD 症状が増悪し (Hollander E et al, *Arch Gen Psychiatry*, 49: 21-28, 1992)、健康人に m-CPP を投与すると前頭眼窩皮質、尾状核及び帯状回における神経活動が亢進すること (Anderson IM et al, *Neuroreport*, 13: 1547-1551, 2002) から、OCD の病態には前頭眼窩皮質及び尾状核における 5-HT_{2C} 受容体を介する 5-HT 神経系の機能亢進が関連している可能性が示唆されている。

非臨床学的な検討から本薬は SSRI であり、ラットにおける m-CPP 誘発自発運動量低下に対して、単回投与で影響はなく、反復投与で抑制したことから、5-HT_{2C} 受容体の脱感作を誘発する可能性が示唆されており、本薬を反復投与し治療効果が認められた OCD 患者において、前頭眼窩皮質及び尾状核における糖代謝が低下したことが報告されている (Saxena S et al, *Neuropsychopharmacol*, 21: 683-693, 1999)。

以上から申請者は、本薬は前頭眼窩皮質及び尾状核における 5-HT_{2C} 受容体を脱感作することにより、亢進した 5-HT 神経系機能を抑制し、OCD 症状を改善すると考えられることを説明した。

機構は、OCD の発症機序そのものが明確になっておらず、OCD の病態モデル及び OCD 症状に類似した行動指標が明確になっていないため、OCD に対する本薬の作用機序について結論付けることは困難であるが、5-HT_{2C} 受容体を脱感作させることで、亢進した 5-HT 神経系を抑制することが機序の一つである可能性については理解できるものと判断し、以上について了承した。

(2) 安全性薬理試験について

機構は、既承認時における本薬の用法・用量は、うつ病・うつ状態に対して 1 日 40 mg が最大投与量であるが、OCD に対しては、1 日 50 mg が最大投与量と設定されていることから、既承認時における非

臨床試験の一般薬理試験の結果から、本薬の安全性が担保できるか、申請者に考察を求めた。

申請者は、*in vivo* での一般薬理試験については、臨床での最大用量(50 mg: 体重 50 kg として 1 mg/kg) の約 7.7 倍の用量で影響は認められていないこと、*in vitro* での摘出回腸の自動運動及びケミカルメディエーター誘発収縮に対しては約 13 倍の用量で影響が認められていないこと、イヌでの呼吸・循環器系に及ぼす影響を検討する試験では、静脈内投与では 1 mg/kg 以上の用量で動脈血流量の低下が認められたが、三環系抗うつ薬の作用よりも弱く、サルにおける経口投与の場合には 6 mg/kg の用量でも循環器系への影響は認められていないこと、ウサギでの自発脳波への影響を検討した試験では 30 mg/kg の用量で、サルでの嘔吐への影響を検討した試験では 8 mg/kg の用量で影響は認められていないことから、1 日上限を 50 mg と設定した場合にも、非臨床的な観点から安全性は担保されていると考える旨を説明した。

機構は、以上について了承するが、最大用量を 50 mg と設定した際の安全性については、臨床成績も踏まえて判断する必要があると考える。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

日本人 OCD 患者を対象とした長期非盲検非対照試験(344 試験: 5.3.5.2.2)に組み入れられた 25 例の内、採血が可能であった 9 例において、本剤投与時の薬物動態が検討された。採血時期、採血時間は、各症例で異なっているものの、血漿中パロキセチン濃度は、本剤 10 mg/日投与時(n=4)で 7.83 ~ 13.13 ng/mL (採血時期: 投与後 8 ~ 67 週、採血時間: 投与後 11.0 ~ 22.8 時間)、本剤 20 ~ 40 mg/日投与時(n=5)で 12.16 ~ 266.49 ng/mL (採血時期: 投与後 8 ~ 11 週、採血時間: 投与後 15.3 ~ 20.0 時間)であった。なお、代謝物の非抱合体はいずれの種も定量限界(5 ng/mL)未満であり、抱合体についても多くの症例で定量限界(5 ng/mL)未満であった。

また、海外でのプラセボ対照二重盲検群間比較試験(116 試験: 5.3.5.1.3)で、実施可能な症例に対して検討された結果では、本薬の血漿中トラフ濃度は、投与 4 週間までに定常状態に達し、投与後 12 週 の値(平均値 ± SD)は、20 mg/日群で 34 ± 34 ng/mL (n=52)、40 mg/日群で 74 ± 47 ng/mL (n=58)、60 mg/日群で 179 ± 102 ng/mL (n=46)であり、各患者でのばらつきが大きく、治療期中の最大値は、20 mg/日群で 199.3 ng/mL、40 mg/日群で 356.4 ng/mL、60 mg/日群で 637.1 ng/mL であった。

< 審査の概略 >

・日本人及び外国人 OCD 患者での薬物動態の類似性及び加齢の影響について

機構は、日本人と外国人の本剤の薬物動態の類似性について申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人 OCD 患者での長期非盲検非対照試験(344 試験: 5.3.5.2.2)及び外国人 OCD 患者でのプラセボ対照二重盲検群間比較試験(116 試験: 5.3.5.1.3)の結果から、本剤 10 ~ 40 mg/日投与した場合には、日本人及び外国人のいずれにおいても、血漿中パロキセチン濃度は、パロキセチン投与後の最初の採血時点(344 試験: 投与後 8 週、116 試験: 投与後 4 週)までには定常状態に達し、非線形性であ

り個人差が大きいと考えられたこと、日本人で認められた値の多くは外国 116 試験での範囲内であったことから、国内試験で血液試料を採取できたのは 9 例 11 件であり、薬物動態成績は限定的なものであるが、日本人と外国人での本薬の薬物動態の類似性が示唆されたことを説明した。その上で申請者は、日本人 2 例において海外 116 試験における血漿中濃度の標準偏差の最大値よりも高値が認められたが、116 試験で認められた血漿中濃度の最大値よりも低く、加齢の影響等が関与していると考えられ、海外では、うつ病を対象とした試験において、非高齢者よりも高齢者で血漿中パロキセチン濃度が高いとの結果が得られており（初回承認時<2000 年 9 月> 参考資料へ-10）高齢者での推移は海外 116 試験での推移よりも高かったことを説明した。

機構は、高齢者で本薬の血漿中濃度が非高齢者に比して高くなることから、高齢者における安全性について申請者に考察を求めた。

申請者は、日本人 OCD 患者を対象とした 414 試験（5.3.5.1.1）及び 660 試験（5.3.5.1.2）での年齢別の有害事象発現率は、35 歳以下で 60.2%（50/83 例）、36～64 歳で 73.8%（48/65 例）、65 歳以上で 57.1%（4/7 例）であり、加齢による影響は認められず、高齢者で報告された有害事象は、食欲不振（軽度～中等度）、頭痛（軽度）、めまい（軽度）、心悸亢進（軽度）、多汗（軽度）、感情鈍麻（中等度）、不眠（症）（中等度）、嘔気（中等度）、下痢（軽度）、糖尿（軽度）、尿蛋白（軽度）、発熱（中等度）、疲労（軽度）及びかぜ症候群（軽度）で、これらの有害事象のほとんどは、64 歳以下でも確認されていることから、国内 414 及び 660 試験の高齢者で報告された有害事象の発現例、種類及び重症度は非高齢者と大きな差はないと考えられる旨を説明した。その上で申請者は、薬物動態の観点からは、非高齢者よりも高齢者で血漿中濃度が高く推移するとの結果もあることから、本剤を高齢者に投与する場合には注意が必要であり、添付文書の「高齢者への投与」の項に高齢者では血中濃度が上昇するおそれがあり十分に注意しながら投与する必要がある旨を追記すると説明した。また申請者は、国内外での市販後での副作用発現状況（平成 12 年 9 月 22 日～約 4 年間*）を確認したところ、

非高齢者に比して高齢者で多く認められている主な事象は、抗利尿ホルモン不適合分泌及び低ナトリウム血症であるが、当該事象は高齢者で発現しやすいことが知られており、既に添付文書の「重大な副作用」の項で記載し注意を喚起していること、それ以外の事象について大きな差異はないと考えられたことを説明した。

機構は、以上について、日本人 OCD 患者と外国人 OCD 患者での本薬の薬物動態の類似性については、十分な検討は行われておらず、提出された資料から判断することは困難であると考える。また、高齢者の安全性についても、さらに製造販売後調査の中で十分に検討する必要があると考える。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

（1）前期第 相試験（添付資料 5.3.5.2.4: 324 試験 < 19 ■ 年 ■ 月 ~ 19 ■ 年 ■ 月 >）

DSM-Ⅳ-R 分類で OCD と診断された患者（目標症例数 30 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び至適投与量を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。投与前観察期間は 1 週間で、用法・用量は本剤 10 mg/日より開始し、十分な効果が得られず忍容性のある場合には原則として 1 週間隔で 10 mg/

日ずつ 30 mg/日まで増量することとし、いずれも 1 日 1 回朝食後に経口投与、また、30 mg/日に増量しても十分な効果が得られず、忍容性のある場合には、50 mg/日まで増量可能と設定された。また、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例数 37 例全例が安全性解析対象であり、さらに選択基準違反 3 例（対象外疾患：摂食障害 1 例、恐慌性障害 1 例、精神分裂病 [現・統合失調症] 1 例）及び GCP 違反 3 例の計 6 例を除く 31 例が有効性解析対象であった。また、試験を完了した症例は 16 例で、18 例が脱落・中止し、脱落・中止の主な理由は「来院せず」が 5 例、副作用による中止が 3 例等であった。

主要評価項目である最終全般改善度（非常に改善、かなり改善、やや改善、不変、やや悪化、かなり悪化、非常に悪化の 7 段階評価）の「かなり改善」以上の割合は 58.1 %（18/31 例）であり、用量別では、10 mg/日で 22.2 %（2/9 例）、20 mg/日で 71.4 %（5/7 例）、30 mg/日で 75.0 %（9/12 例）、40 mg/日で 50.0 %（1/2 例）及び 50 mg/日で 100 %（1/1 例）であった。また、Y-BOCS（Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale）合計点（平均値 ± SD）は、投与前で 26.6 ± 5.9 であったが、投与 4 週後では 17.4 ± 6.1、投与 8 週後では 14.5 ± 6.1、投与 12 週後では 10.1 ± 6.8 と減少し、最終評価時における減少度は -9.8 であった。

因果関係が否定できない有害事象発現率（本試験では因果関係が否定できない有害事象のみが収集された）は 59.5 %（22/37 例）であり、死亡及び重篤な事象は認められず、主な事象は、傾眠 9 例（24.3 %）、嘔気 5 例（13.5 %）、食欲不振 5 例（13.5 %）、神経過敏（症）4 例（10.8 %）、頭痛 3 例（8.1 %）等であった。なお、投与量別での発現率は 10 mg/日で 37.8 %（14/37 例）、20 mg/日で 23.1 %（6/26 例）、30 mg/日で 43.5 %（10/23 例）、40 mg/日で 57.1 %（4/7 例）及び 50 mg/日で 25.0 %（1/4 例）であった。

臨床検査値異常は 21.6 %（8/37 例）で認められ、因果関係の否定できなかった事象は AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、 γ -GTP 上昇及び LDH 上昇 1 例、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少及び赤血球数減少 1 例の計 2 例であった。

以上より申請者は、本剤は 20 ~ 40mg/日で臨床効果が期待でき、安全性については、忍容性が高いことが示されたと説明した。

（2）後期第 相試験（添付資料 5.3.5.1.1: 414 試験 <19 ■年■月~19 ■年■月>）

DSM-IV-R 分類で OCD と診断された患者（目標症例数 各 40 例計 80 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び至適投与量を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された。投与前観察期間は 1 週間で、この期間には必要に応じプラセボ錠を 1 日 1 回夕食後に投与することが認められた。用法・用量は本剤群が本剤 10 mg/日（1 日 1 回夕食後）を第 1 週に投与し、十分な効果が得られなかった場合には、1 週間間隔で 10mg/日ずつ 40 mg/日まで増量すると設定され、プラセボ群では、プラセボを同様に投与すると設定された。投与期間は漸増期間も含め合計で 8 週間と設定された。

総投与症例数 117 例（本剤群 61 例、プラセボ群 56 例）のうち本試験に 2 度組み入れられた 1 例について 2 度目の組入れが解析から除外され、116 例（本剤群 60 例、プラセボ群 56 例）が安全性及び有効性の解析対象であった。本試験の完了例は 45 例（本剤群 26 例 [42.6 %]、プラセボ群 19 例 [33.9 %]）で、72 例（本剤群 35 例 [うち 1 例は 2 度目の組入れ症例]、プラセボ群 37 例）が脱落・中止しており、その理由は両群ともに「被験者の希望」が最も多かった（本剤群: 15 例、プラセボ群: 14 例）。また、

有害事象による中止は、本剤群で 6 例（副作用のため：4 例、重篤な有害事象のため：2 例）及びプラセボ群 1 例（副作用のため）の計 7 例であった。

主要評価項目の最終全般改善度における「かなり改善」以上の割合は、本剤群で 27.8 %（15/54 例）、プラセボ群で 24.5 %（13/53 例）であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった（判定不能 9 例を除いた集計、Fisher's exact test $p=0.827$ ）。

Y-BOCS の合計点（平均値 \pm SD）は、投与開始前に本剤群で 24.5 ± 7.1 、プラセボ群で 25.7 ± 7.2 であったが、投与 4 週後では本剤群で 19.1 ± 8.9 、プラセボ群で 20.4 ± 10.0 、投与 8 週後では本剤群で 17.0 ± 9.4 、プラセボ群で 17.3 ± 11.2 と投与前に比べ有意に減少したが、減少度において両群間で有意差は認められなかった（本剤群-3.9、プラセボ群-4.2: Wilcoxon の順位和検定 $p=0.927$ ）。

因果関係が否定できない有害事象発現率（本試験では因果関係が否定できない有害事象のみが収集された）は、本剤群で 33.3 %（20/60 例）、プラセボ群で 30.4 %（17/56 例）で認められた（なお、本剤群の他 4 例では因果関係が「なし」と判定されたものの収集された事象があった）。死亡例はなく、重篤な事象としては、本剤群で交通事故による入院 1 例、乳がん 1 例の計 2 例が、プラセボ群では過量摂取による多幸症 1 例が認められたが、いずれの事象も投与中止等により消失しており、本剤群での事象はいずれも因果関係が否定されている（本剤群での事象については因果関係が否定されたため、発現率の集計には含まれていない）。その他の主な事象は、本剤群では、嘔気（6 例 10.0 %）、食欲不振（6 例 10.0 %）、頭痛（5 例 8.3 %）、口渇（5 例 8.3 %）、腹痛（5 例 8.3 %）等であり、プラセボ群では、嘔気（6 例 10.7 %）、傾眠（5 例 8.9 %）、嘔吐（5 例 8.9 %）、頭痛（3 例 5.4 %）等であった。

臨床検査値異常は本剤群で 31.7 %（19/60 例）、プラセボ群で 35.7 %（20/56 例）、そのうち因果関係が否定できない臨床検査値異常は本剤群で 15.0 %（9/60 例）、プラセボ群で 23.2 %（13/56 例）で認められ、主な事象は、ALT(GPT)上昇 6 例（本剤群 2 例、プラセボ群 4 例）、AST(GOT)上昇 4 例（各群 2 例）、白血球数増加 3 例（本剤群 2 例、プラセボ群 1 例）、リンパ球減少 3 例（本剤群 1 例、プラセボ群 2 例）等であった。

以上より申請者は、本試験では、本剤群の有効性は認められなかったことなどを説明した。

（3）第 相検証的試験（添付資料 5.3.5.1.2: 660 試験 < 200 年 月 ~ 200 年 月 >）

後期第 相試験（414 試験）で、プラセボに対する優越性が示せなかった理由について、申請者は、用法・用量が 10 ~ 40 mg/日の範囲での任意漸増法で明確な増量規定を設けていなかったため、40 mg/日まで増量された症例が全体の 56.7 %に留まり用量不足の可能性があったこと、投与期間を 324 試験での 12 週間から 8 週間に短縮したことによる投与期間不足などを考え、事後的に最大用量（40mg/日又はプラセボ）まで増量された症例について、投与期間別に層別して解析したところ、主要評価項目であった全般改善度での「かなり改善」以上の割合は、投与期間が長くなるほど、本剤群とプラセボ群との差が大きかった（統計学的な有意差は認められていない）。また、国内長期投与試験（344 試験）での週別全般改善度においても、12 週時以降で改善率が一定となっていた。

従って申請者は、本剤の最小有効用量は 40 mg/日と推定し、これ以上の用量で一定期間以上投与（投与期間を 12 週間以上）とすることが本剤の有効性を示す上では必要と考え、用法・用量を変更した上

で、再度 DSM- 分類で OCD と診断された患者（目標症例数 各群 90 例計 180 例）を対象に、本剤の有効性と安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検群間比較試験を実施した。

投与前観察期間は 1 週間で、この期間には全患者にプラセボ錠 1 日 1 回夕食後投与し、その反応性等から組入れの適切性が判断された。用法・用量は、本剤群が 1 週目に本剤 20 mg/日（1 日 1 回夕食後）を投与し、1 週間隔で 10 mg/日ずつ強制的に 40 mg/日まで増量すると設定され、40 mg/日で 4 週間投与しても十分な効果が得られず、忍容性のある場合にのみ 50 mg/日まで増量可能で、40～50 mg/日の間で適宜増減すると設定された。プラセボ群では、プラセボを同様に投与すると設定された。投与期間は、強制増量期間も含め合計で 12 週間であり、40～50 mg/日での任意増減時期は 6 週間と設定された。なお、初期用量が 20 mg/日に変更されている点について申請者は、これまでの試験で 20 mg/日での忍容性は確認されており、より早期に有効用量（40 mg/日）へ到達させるためと説明している。

総投与症例数は、191 例（本剤群: 95 例、プラセボ群: 96 例）で契約期間外での投与、服薬状況不明の 2 例を除く 189 例（本剤群: 95 例、プラセボ群: 94 例）が安全性解析対象であり、さらに有効性評価未実施の 1 例を除く 188 例（本剤群: 94 例、プラセボ群: 94 例）が FAS（Full Analysis Set）解析対象であった。本試験の完了例は 144 例（本剤群 71 例 [74.7%]、プラセボ群 73 例 [76.0%]）で、47 例（本剤群 24 例、プラセボ群 23 例）が脱落・中止しており、その主な理由は、有害事象による中止が 16 例（本剤群 9 例 [うち重篤 2 例]、プラセボ群 7 例 [うち重篤 1 例]）、同意撤回 11 例（本剤群 7 例、プラセボ群 4 例）、効果不十分 9 例（本剤群 2 例、プラセボ群 7 例）等であった。

主要評価項目である治療開始時の値で調整した最終評価時（LOCF）の Y-BOCS 合計点（推定値±SE）は、本剤群で 15.8 ± 0.73 、プラセボ群で 20.3 ± 0.73 であり（群間差 -4.52、95%信頼区間 [-6.57, -2.48]）、両群間で有意差が認められた（共分散分析 $P < 0.001$ ）。

最終全般改善度における「かなり改善」以上の割合は、本剤群で 50.0%（47/94 例）、プラセボ群で 23.7%（22/93 例）であり、両群間で有意差が認められた（Fisher's exact test $p < 0.001$ ）。

有害事象（臨床検査値異常を含む）（治験薬投与終了後から事後検診（12 週時から 2 週後、中止例は中止時から 2 週後）までに発現した有害事象を含む）は、本剤群で 82.1%（78/95 例）、プラセボ群で 63.8%（60/94 例）に認められた。死亡例はなく、重篤な有害事象は、本剤群で 3 例（原疾患増悪、自殺企図、気管支炎各 1 例）、プラセボ群 3 例（自殺企図、けいれん、胃腸出血各 1 例）、投与前観察期間で 1 例（自殺企図）の計 7 例が認められたが、いずれの事象も投与中止等により消失し、本剤群での事象はいずれも因果関係は「関連なし」又は「多分関連なし」と判定されている。

その他因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤群で 71.6%（68/95 例）、プラセボ群で 35.1%（33/94 例）に認められ、本剤群での発現率はプラセボ群よりも有意に高かった。主な事象は以下の表のとおりであり、嘔気、傾眠、便秘等の事象が本剤群で多く、本剤群での事象は初期の 20 mg/日投与時に、プラセボ群での事象は投与開始 15 日～28 日目（本剤群では本剤 40 mg/日投与期）に最も多く発現した。

因果関係が否定できない主な有害事象

	本剤群 n=95	プラセボ群 n=94
副作用発現例数 (%)	68 (71.6)	33 (35.1)
嘔気	27 (28.4)	3 (3.2)
傾眠	21 (22.1)	12 (12.8)
便秘	11 (11.6)	1 (1.1)
倦怠 (感)	8 (8.4)	3 (3.2)
食欲不振	8 (8.4)	1 (1.1)
不眠 (症)	8 (8.4)	0 (0.0)
頭痛	8 (8.4)	2 (2.1)
めまい	8 (8.4)	2 (2.1)
感情鈍麻	6 (6.3)	1 (1.1)
腹痛	5 (5.3)	1 (1.1)
振戦	5 (5.3)	0 (0.0)
口渇	4 (4.2)	2 (2.1)
そう痒 (症)	3 (3.2)	1 (1.1)
射精不能	3(9.4)*	0 (0.0)
食欲亢進	3 (3.2)	0 (0.0)
蛋白尿	3(3.2)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	6(6.4)

*: 性別修正発現率

以上より申請者は、本剤 40 mg/日の有効性が確認され、50 mg/日に増量した場合の忍容性にも問題はないことが確認された旨を説明した。

(4) 長期投与試験 (添付資料 5.3.5.2.2: 344 試験 <19 年 月-19 年 月>)

DSM- 分類で OCD と診断された患者 (目標症例 25 例) に対する長期投与時の有効性、安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。投与前観察期間は 1 週間で、用法・用量は、本剤 10 mg/日 (1 日 1 回夕食後投与) から開始し、十分な効果が得られず、かつ忍容性がある場合には、原則として 1 週間隔で 10 mg/日ずつ十分な効果が得られるまで増量し、最大用量は 40mg/日と設定された。投与期間は合計で 28 週間、可能な場合には最長 52 週まで投与を継続すると設定された。

総投与症例数は 25 例で全例が安全性及び有効性の解析対象であった。本試験での完了例 (28 週) は 11 例で、脱落・中止理由としては「被験者の希望」が 8 例と最も多く、副作用による中止例は 1 例であった。

本試験における全期間を通じての平均投与量は 21.0 mg/日であり、その最大値は 38.8 mg/日であった。本試験における平均投与量は 4 週時以降 23.53 ~ 26.92 mg/日と安定し、最終評価時では 22.40 mg/日 (範囲 10 ~ 40 mg/日) であった。

最終全般改善度における「かなり改善」以上の割合は、全症例 (「判定不能」を含む) で 44.0 % (11/25 例) 週別の推移は 8 週時で 50.0 % (8/16 例) 12 週時で 80.0 % (12/15 例) 28 週時で 81.8 % (9/11 例) であった。52 週まで投与した症例は 4 例で、いずれの症例も「かなり改善」以上の改善が維持された。

Y-BOCS 合計点 (平均値 ± SD) は、投与前 25.0 ± 5.8 から、投与 28 週時で 10.3 ± 7.1 であり、投与 3 週以降、最終週まで有意な減少が認められた (Dunnett 法、乱塊法分散分析 p<0.05)。

因果関係が否定できない有害事象発現率 (本試験では因果関係が否定できない有害事象のみが収集さ

れた。)は、28.0%(7/25例)で認められ、死亡及び重篤な事象は認められなかった(なお、他1例では因果関係が「なし」と判定されたものの収集された事象があった)。その他の主な事象は、傾眠(3例12.0%)、嘔気(3例12.0%)、口渇(2例8.0%)等であった。

臨床検査値異常は、24.0%(6/25例)で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は、判定不能であったALT(GPT)上昇1例のみであった。

以上より申請者は、本剤長期投与時にも有効性は維持され、安全性上も問題ないとする旨を説明した。

その他、海外臨床試験成績も提出され、Y-BOCS 合計点で本剤40 mg/日群及び60 mg/日群のプラセボ群に対する優越性(12週間投与:添付資料5.3.5.1.3:116試験<19■■年■■月~19■■年■■月>、12週間投与:添付資料5.3.5.1.5:136試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)、本剤が有効であった患者での長期(6ヶ月間)にわたる改善の維持(添付資料5.3.5.1.6:126試験<19■■年■■月~19■■年■■月>、添付資料5.3.5.1.7:127試験<19■■年■■月~19■■年■■月>、添付資料5.3.5.1.8:241試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)等が確認されている。また、海外臨床試験での有害事象について、12週間投与での試験と長期投与試験を比較すると、無力症、頭痛、不眠(症)、傾眠、嘔気、口渇、便秘、下痢等の有害事象は同程度に認められ、長期投与時に増加していた事象としては体重増加、異夢、神経症、副鼻腔炎、うつ病等があったが、全体として長期投与時に有害事象が大幅に増加するという傾向は認められなかった。なお1試験(12週間投与:添付資料5.3.5.1.4:118試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)では、Y-BOCS 合計点で本剤のプラセボに対する優越性が検討されたが、優越性は検証されなかった。

< 審査の概略 >

(1) 認知行動療法と本剤による治療との臨床的位置づけについて

機構は、国内外での現時点におけるOCDに対する治療について、認知行動療法と薬剤治療の関係も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国ではエキスパートコンセンサスガイドライン(March JS, Frances A, Kahn DA, Carpenter D eds. *The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. J Clin Psychiatry*, 58 (suppl 4): 1-72, 1997)により、認知行動療法単独又は認知行動療法と薬物療法との併用で治療を開始することが推奨されているものの、現実的には、熟練した認知行動療法士が不足しており、薬物療法が重要な位置付けとなっていること、本邦においても薬物療法や行動療法が治療の主体であり、必要に応じこれらを組み合わせることが推奨されている(上島国利編集,「強迫性障害は怖くない-正しい知識と治療」,アークメディア,2001)が、病状が重い場合や早急に症状を改善させる必要がある場合には積極的に薬物療法が行われており、認知行動療法は患者自身の意欲や努力を相当に必要とするため、実施が困難と考えられていることを述べ、国内外ともに認知行動療法の重要性は認識されているが、薬物療法も重要であり、特に国内外で大きな違いはないと推察していることを説明した。

機構は、臨床試験で認知行動療法が実施された症例の有無を明確にし、評価に与える影響を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験で認知行動療法が併用された症例は、414 試験で 9 例（本剤群 5/58 例、プラセボ群 4/54 例）、660 試験で 12 例（本剤群 6/94 例、プラセボ群 6/94 例）であり、併用ありの場合に Y-BOCS 合計点の減少度が小さい傾向にあったが、有害事象については特に違いは認められておらず、症例数が少なく明確に結論付けることは困難であるが、試験結果に大きな影響を及ぼしている可能性は低いと考える旨を説明した（なお、海外臨床試験では、認知行動療法は併用禁止と設定されていた）。

機構は、認知行動療法が評価に与える影響については明確ではないものの、今回実施された 660 試験で認知行動療法を併用していた症例は少なく、本剤の有効性及び安全性を評価する上では特に問題となるものではないと考えるが、今後同様の臨床試験を実施する場合には、より慎重な対応が必要と考える。また機構は、OCD に対する認知行動療法の利用・普及等についても、さらに検討を進めていく必要があると考える。

（2）660 試験での組入れ患者の妥当性について

機構は、国内 660 試験では、双極性障害患者は除外されていたが、海外臨床試験では 3 ヶ月以内に大うつ病性障害の病歴がある単極性の患者も除外しており、当該事項が評価に与える影響について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験は海外臨床試験を参考に計画したが、Y-BOCS については、うつ病や他の不安障害の影響を受けず、選択的に強迫症状の重症度評価が可能であることが報告されていたことから（Goodman WK et al, *Arch Gen Psychiatry*, 46: 1006-1011, 1989）組入れ可能性も考慮して大うつ病性障害に関する除外基準は設定しなかったが、実際に 660 試験で組入れられた患者 188 例のうち、うつ病歴を有していたのは 27 例と少数例であったこと、また選択基準は国内外とも Y-BOCS 合計点数が 16 点以上と規定しており、同様の OCD 重症度を有する患者が組入れられたと考えており、Y-BOCS に基づく評価の信頼性及び妥当性については本邦でも確認されており（中嶋照夫他, *臨床評価*, 21: 491-498, 1993）Y-BOCS を主要評価項目として設定し評価していることから、うつ病等の他の精神疾患による影響はなく、強迫症状の変化を適切に反映しているものと考えていることを説明した。

機構は、うつ病等の精神疾患について、合併又は既往歴の有無で患者を層別し、本剤の有効性及び安全性を比較考察するよう申請者に求めた。

申請者は、精神疾患（不眠症、うつ病が主）の合併又は既往歴を有していたか否かで層別したところ、Y-BOCS 合計点の減少度（平均値 ± SD）は、合併又は既往ありの場合に、本剤群で -8.00 ± 8.29 (n=27)、プラセボ群で -4.33 ± 6.39 (n=30)、合併又は既往なしの場合に、本剤群で -8.15 ± 7.94 (n=67)、プラセボ群で -3.05 ± 5.89 (n=64) であり、ほぼ同様の値を示したこと、有害事象発現率は、合併又は既往ありの場合に、本剤群で 70.4% (19/27 例)、プラセボ群で 66.7% (20/30 例)、合併又は既往なしの場合に、本剤群で 86.8% (59/68 例)、プラセボ群で 62.5% (40/64 例) であり、合併又は既往なしの場合にかぜ症候群を除き、本剤群での有害事象発現率、特に嘔気、便秘、食欲不振、傾眠、めまい、頭痛等の事象で発現率が高かったことを説明した。

機構は、塩酸クロミプラミン、塩酸パロキセチン又はマレイン酸フルボキサミンによる前治療歴の有無が評価に与える影響を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、これら 3 薬剤のいずれかによる前治療歴があるか否かで層別したところ、Y-BOCS 合計点の減少度（平均値±SD）は、前治療歴ありの場合に、本剤群で -3.93 ± 7.11 （n=29）、プラセボ群で -2.35 ± 7.29 （n=37）、前治療歴なしの場合に、本剤群で -9.97 ± 7.71 （n=65）、プラセボ群で -4.18 ± 5.04 （n=57）であり、前治療歴なしの場合により大きな改善が認められたこと、有害事象発現率は、前治療歴ありの場合に、本剤群で 75.9%（22/29 例）、プラセボ群で 59.5%（22/37 例）、前治療歴なしの場合に、本剤群で 84.8%（56/66 例）、プラセボ群で 66.7%（38/57 例）であり、前治療歴なしの場合に発現率は高く、かぜ症候群を除き、嘔気、食欲不振、めまい、便秘、頭痛、傾眠等の事象で、本剤群での発現率がプラセボ群よりも高かったことを説明した。

機構は、OCD 以外の他の精神疾患の合併がないあるいは前治療がない場合に、本剤投与時の有害事象が多く認められていることから、これらの症例に本剤を投与する場合を想定して何らかの注意喚起が必要ないか申請者に見解を求めた。

申請者は、OCD 以外の他の精神疾患の合併がないあるいは前治療がない場合に多く認められた有害事象は、頭痛、めまい、傾眠、嘔気、食欲不振、便秘等であり、いずれも本剤の主な副作用として知られている事象であり、添付文書の「その他の副作用」の項で既に記載していることから、特に新たな注意喚起は必要ないと考えることを説明した。

機構は、軽症 OCD 患者あるいは OCD を発症してから間もない症例に投与した場合に、有害事象発現率が高くなると考えられ、更なる注意喚起の必要性については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

（3）660 試験について併用薬の評価に与える影響について

機構は、海外試験と異なり国内の 660 試験では、ベンゾジアゼピン系薬剤等の抗不安薬又は睡眠薬の併用が禁止されていなかった点について、評価に与える影響を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、660 試験ではベンゾジアゼピン系薬剤のうち、クロキサゾラム、メキサゾラム及びプロマゼパムについては「神経症における強迫」の効能・効果を有しているため、併用禁止としていたが、その他のベンゾジアゼピン系薬剤については、「神経症における不安・緊張」や「不眠症」などの効能・効果を有しているものの、「神経症における強迫」の効能・効果は有していないため、併用可能と設定していたこと、OCD に伴う不安感、緊張感などを緩和させる目的でマイナートランキライザーを用いることはあるものの、OCD そのものに対する効果は一般的には認められていないこと（作田勉編、*強迫神経症の治療*、金剛出版、1990）を説明した。

その上で申請者は、660 試験について、抗不安薬又は睡眠薬の併用の有無別に Y-BOCS 合計点の減少度を検討したところ、本剤群及びプラセボ群のいずれの群でも、併用なし群に比べ抗不安薬又は睡眠薬を併用していた群で、Y-BOCS 合計点の減少度が 10～35%程度小さかったが、いずれの場合にも、本剤群での Y-BOCS 減少度はプラセボ群よりも大きかったこと、抗不安薬併用の有無、睡眠薬併用の有無を因子として共分散分析を実施した結果、各因子による有意な影響は認められず、調整後の投与群間差も調整前と比べて大きく異ならなかったことから、抗不安薬及び睡眠薬の併用は結果に影響を及ぼしていないと考える旨を説明した。

機構は、以上について評価する上で特に問題はないと判断した。

(4) 50 mg/日投与時の有効性及び安全性について

機構は、国内臨床試験では、50 mg/日の投与について 660 試験のみで検討され、国内長期投与試験における最高用量は 40 mg/日であったことから、日本人に 50 mg/日を投与した際の安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、660 試験で効果不十分 (Y-BOCS 合計点の減少率が 25 %未満) で安全性上問題がないと判断され、40 mg/日から 50 mg/日へ増量した症例は本剤群で 47/94 例、プラセボ群で 62/94 例あり、これらの症例で Y-BOCS 合計点の減少率が 25 %以上となった症例の割合は、本剤群で 40 mg/日投与時 (投与後 6 週) には 29.8 % (14/47 例) であったが 50 mg/日投与時 (投与後 12 週) には 53.2 % (25/47 例) に大きく増大したが、プラセボ群では 40 mg/日投与時 (投与後 6 週) の 11.3 % (7/62 例) から 50 mg/日投与時 (投与後 12 週) の 19.4 % (12/62 例) とわずかな増加にとどまり、本剤の増量による改善効果が示されていることを説明した。その上で申請者は、660 試験での有害事象発現率は、投与開始用量である 20 mg/日投与時に最も高く (50.5 % [48/95 例])、95 例中 49 例*が 50 mg/日まで増量し 30.6 % (15/49 例) で有害事象が認められたが、重篤な事象あるいは高度と判定された事象はなく、有害事象により中止に至った症例もなかったこと、薬物動態学的には、個人差が大きいものの血中濃度は日本人と外国人で同程度と考えられ (「3.1 臨床薬物動態成績」の項参照)、日本人うつ病患者で報告されている本剤 10 ~ 40 mg/日投与時の血中パロキセチン濃度 (澤村一司他, *臨床精神薬理*, 6: 331-335, 2003) は、海外 116 試験での結果と類似しており、増量時にも同様の非線形性を示すと考えられたこと、また、海外長期試験 (126 試験、127 試験、241 試験) での最終投与量の中央値は、いずれも 50 mg/日以上であったが、長期投与時に有害事象が大幅に増加するという傾向は認められず、40 mg/日までの用量で実施された国内長期投与試験においても、特に安全性上問題は認められなかったことから、50 mg/日を日本人に長期投与した場合にも、安全性上問題はないと考える旨を説明した。

また申請者は、既承認の効能・効果に対して実施している使用成績調査及び特別調査では、50 mg/日以上を投与している患者が 9 例 (うつ病・うつ状態 8 例、パニック障害 1 例) 報告されているが、いずれの症例でも副作用は認められていないこと、市販後の自発報告において 50 mg/日以上が投与されていた症例は 20 例で、意図的な過量投与、併用薬の影響等から本剤との因果関係が否定できると考えられた症例は 9 例、残る 11 例については本剤との因果関係は否定できず 2 例は重篤 (躁病、ネフローゼ症候群) と判定されているが、いずれの症例でも回復が確認されていること、その他の症例では傾眠、気分障害等が認められているが、いずれの事象も減量、投与中止等により回復していることなどを説明し、市販後の状況においても本剤 50mg/日を投与することについて特に問題はないと考えられることを説明した。

機構は、本剤 40 mg/日で効果が認められない症例で 50 mg/日まで増量することについては、現時点で特に問題はないと考えられるが、製造販売後調査において更に安全性を確認する必要があると考える。

*: 49 例が 50 mg/日まで増量されたが、うち 2 例は有害事象のため 40 mg/日に減量されており、50 mg/日まで増量した症例での有効性評価は 47 例で実施されている。

また、本剤は必要最小限の用量で投与することが重要であり、その旨を添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」項で記載するよう求め、申請者は了承した。

(5) 本剤投与による自殺リスクについて

機構は、本剤投与時の自殺リスクについて、国内外の臨床試験結果、市販後での調査結果、公表文献、海外規制当局での検討等を整理し、成人、小児を区別した上で考察し、最新の知見に基づいても、本剤投与によるベネフィットはリスクを上回っていると言えるか、申請者に見解を示すよう求めた。

申請者は、自殺企図（完遂例を含む）や自殺念慮など自殺関連事象について検討を行い、成人での臨床試験においては、プラセボ群に比して本剤群で自殺関連事象の発現率が上昇するといった結果は得られていないこと、一方、小児を対象とした臨床試験（海外：大うつ病性障害、OCD、社会不安障害に対する試験）においては、自殺完遂例はなかったこと、ハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）での項目3（自殺に関する評価項目）では、プラセボ群に比して本剤群で自殺念慮が多く認められる傾向にあり（本剤群 3.2%（5/154 例）、プラセボ群 0.7%（1/146 例）、オッズ比 4.87、95%信頼区間 [0.56, 42.16]、 $p=0.22$ ）、さらに自殺に関連する有害事象発現率も本剤群で高かった（本剤群 2.4%（18/738 例）、プラセボ群 1.1%（7/647 例）、オッズ比 2.29、95%信頼区間 [0.95, 5.51]、 $p=0.069$ ）が、いずれも統計学的な有意差は認められなかったこと、近年、欧州医薬品審査庁（EMA）の科学委員会（CHMP）が本剤の再評価を行っており、疾患に関連した注意喚起を強化し、自殺行動の危険性が高い患者（自殺行動の既往がある患者、若年成人（18-29 歳）等）については十分な観察が必要であるが、うつ病、OCD、パニック障害等既承認の効能・効果におけるベネフィットはリスクを上回ると結論付けており、18 歳未満の患者に対する本剤の投与については有効性が明確になっておらず、添付文書において「投与すべきではない」と記載されているが、禁忌として設定されていないこと（英国では 18 歳未満の大うつ病性障害患者への本剤の投与が禁忌と設定されていたが、欧州委員会での決定を受けて禁忌ではなく特別な使用上の注意として記載するよう改訂することとなった）、米国 FDA でも本剤をはじめとする抗うつ薬を投与した際の自殺リスクについて検討され、小児及び青年期の患者で自殺関連有害事象の発現率が抗うつ薬投与時に上昇すること（抗うつ薬投与群 4%、プラセボ群 2%）が確認されたため、全ての抗うつ薬で共通の注意喚起（臨床上的必要性を判断し、症状悪化、自殺念慮、行動変化等について患者を慎重に観察する必要がある旨、小児への投与については承認されていない旨など）が添付文書に記載されたことなどを説明した。また申請者は、本邦で実施した成人での臨床試験で、自殺に関連する有害事象の発現は少数であり、プラセボ群及び実薬対照群と大きな差異は認められなかったことを説明した（なお、小児を対象とした臨床試験は、本邦で実施されていない）。

機構は、本申請での OCD（成人）における本剤のベネフィットについては、リスクを上回るものと考え、以上について了承する（なお、本剤の小児への投与については、現時点で承認されておらず、今後さらに検討が必要と考える）。

・医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・機構）による資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、5.3.5.2.1（324 試験）の 3 症例（症例番号 324.1*、324.2* 及び 324.3*）については、当該被験者は未成年であったにもかかわらず被験者本人の同意のみであったことから、本症例を解析対象から除外するという条件の下に GCP 適合と判断した。

なお機構は、当該 3 症例を削除した場合の結果を確認し、当該症例の削除が本剤の有効性及び安全性を否定するものではないと判断した。

. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤の OCD に対する有効性は示されていると判断する。安全性について、本剤と自殺リスクとの関連について更に検討が必要であり、高齢者、軽症患者等への投与時の安全性についても製造販売後に確認する必要があると考える。

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

審査報告(2)

平成 17 年 9 月 21 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構(機構)において、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1. 製造販売後調査について

機構は、強迫性障害(OCD)患者を対象として、長期投与あるいは高用量投与時の安全性、高齢者における安全性等を検討するため、長期特定使用成績調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、300例を対象に、投与期間を1年間と設定して、長期特定使用成績調査を実施すること、100例以上の高齢者を組入れ、高齢者における安全性についても検討すること、40mg/日を超えた症例については、増量理由を明確化するとともに、安全性について検討することなどを説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤のOCDに対する安全性を確認する必要があると考える。

その他、機構は、軽症OCD患者あるいはOCDを発症してから間もない症例に投与した場合に、有害事象発現率が高くなることについては、専門協議での検討も踏まえ、特に本剤でそのリスクが高いあるいはOCD患者でのみ認められるというわけではなく、類薬での発現も含め臨床現場において既に広く認識されていると考えられたこと、本剤の投与量は低用量から開始し、徐々に増量して必要最小限となるよう用量を調節する必要がある旨が既に添付文書に記載されていることから、現時点で新たな注意喚起は必要ないと考えるが、製造販売後の調査結果等からさらに検討が必要と判断する。

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の強迫性障害(OCD)に対する効能・効果及び用法・用量を追加で承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は4年とすることが適当と判断する。