

1.8. 添付文書（案）

1.8.1. 添付文書（案）

* 最新の添付文書を参照する

2005 年 9 月（第 6 版）

日本標準商品分類番号
871179

選択的セロトニン再取り込み阻害剤

パキシル[®]錠 10mgパキシル[®]錠 20mgPaxil[®] Tablets

塩酸パロキセチン水和物錠

規制区分：劇薬、指定医薬品、

処方せん医薬品

（注意 - 医師等の処方せん
により使用すること）

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

	10mg	20mg
承認番号	(12AMY)200	(12AMY)201
薬価収載	2000 年 11 月	
販売開始	2000 年 11 月	
国際誕生	1990 年 12 月	

【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. チオリダジンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）
4. ピモジドを投与中の患者（「相互作用」の項参照）
5. 18 歳未満の患者（大うつ病性障害患者*）（「小児等への投与」の項参照）

*DSM-IV 参照

【組成・性状】

1. 組成

販売名	パキシル錠 10mg	パキシル錠 20mg
1 錠中の塩酸パロキセチン水和物（パロキセチンとして）含量	11.38mg （10mg）	22.76mg （20mg）
添加物	カルボキシメチルスターチナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、マクロゴール 400、ポリソルベート 80、酸化チタン、三二酸化鉄	

2. 性状

本剤は帯紅白色円形のフィルムコート錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表 （直径）	裏	側面 （厚さ）	重量
パキシル錠 10mg	GS FC1	 6.6 mm		 3.6 mm	178mg
パキシル錠 20mg	GS FE2	 8.1 mm		 4.8 mm	357mg

【効能・効果】

うつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害

【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。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。なお、肝障害及び高度の腎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特に注意すること。（「薬物動態」の項参照）

【使用上の注意】**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）
- (6)出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者〔皮膚及び粘膜出血（胃腸出血等）が報告されている。〕（「相互作用」の項参照）

2．重要な基本的注意

- (1)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。これらの症状は治療開始早期に多くみられている。
- (2)うつ症状を呈する患者は自殺念慮及び自殺企図のおそれがあるので、うつ症状の悪化、自殺念慮や自殺企図、ならびに不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃、衝動性、アカシジア、軽躁、躁病等の新たな症状の発現について投与中は注意深く観察し、これらの症状の発現がこれまでの病態から予想できない場合には、投与量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行なうこと。また、うつ症状の回復段階早期で自殺の危険性が高まることが知られており、投与開始早期ならびに投与量を変更する際には特に注意する必要がある。

上記について、患者、必要に応じて家族に十分説明を行い、自殺念慮や自殺企図も含めこれまでにみられていない新たな症状等が発現した場合には、直ちに医師に相談するよう指導すること。

- (3)投与中止（特に突然の中止）又は減量により、めまい、知覚障害（錯感覚、電気ショック様感覚等）、睡眠障害（悪夢を含む）、不安、焦燥、興奮、嘔気、振戦、錯乱、発汗、頭痛、下痢等があらわれることがある。

症状の多くは投与中止後数日以内にあらわれ、軽症から中等症であり、2週間程で軽快するが、患者によっては重症であったり、また、回復までに2、3ヶ月以上かかる場合もある。これまでに得られた情報からはこれらの症状は薬物依存によるものではないと考えられている。

本剤の減量又は投与中止に際しては、以下の点に注意すること。

- 1) 突然の投与中止を避けること。投与を中止する際は、患者の状態を見ながら数週間又は数ヶ月かけて徐々に減量すること。
- 2) 減量又は投与中止後に耐えられない症状が発現した場合には、減量又は中止前の用量にて投与を再開し、より緩やかに減量することを検討すること。
- 3) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。また、飲み忘れにより上記のめまい、知覚障害等の症状が発現することがあるため、患者に必ず指示されたとおりに服用するよう指導すること。

3．相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。また、CYP2D6 の阻害作用をもつ。

(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	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。
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。
ピモジド オーラップ	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。	ピモジド（2mg）と本剤との併用により、ピモジドの血中濃度が上昇したことが報告されている。本剤がピモジドの代謝を阻害するおそれがある。

(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
セロトニン作用薬 炭酸リチウム 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 トリプタン系薬剤（スマトリプタン等） セロトニン前駆物質（L-トリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン等）含有製剤又は食品等 トラマドール リネゾリド セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）	相互にセロトニン作用が増強するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノチアジン系抗精神病剤 ペルフェナジン リスベリドン	これらの抗精神病剤との併用により悪性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） これらの薬剤の作用が増強され、過鎮静、錐体外路症状等の発現が報告されている。	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。 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。
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。	本剤とリスベリドンとの併用により、リスベリドン及び活性代謝物の血中濃度が約 1.4 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。	
-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。
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 カルバマゼピン リファンピシン	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。
止血・血液凝固を阻害する薬剤 非ステロイド性抗炎症剤、アスピリン、ワルファリン等 出血症状の報告のある薬剤 フェノチアジン系抗精神病剤、非定型抗精神病剤、三環系抗うつ剤等	出血傾向が増強するおそれがある。	これらの薬剤を併用することにより作用が増強されることが考えられる。
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、パニック障害患者及び強迫性障害患者を対象とした本邦での臨床試験において、総症例 867 例中 516 例(59.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気 130 例(15.0%)、傾眠 117 例(13.5%)、口渇 72 例(8.3%)、めまい 50 例(5.8%)、便秘 49 例

(5.7%)、頭痛 48 例(5.5%)、食欲不振 45 例(5.2%)であった（承認時）。

使用成績調査 3112 例中、487 例(15.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気 151 例（4.9%）、傾眠 113 例（3.6%）、食欲不振 41 例（1.3%）、めまい 40 例（1.3%）であった（第 7 回安全性定期報告時）。

(1) 重大な副作用

- 1) **セロトニン症候群**(1%未満)：不安、焦燥、興奮、錯乱、幻覚、反射亢進、ミオクロヌス、発汗、戦慄、頻脈、振戦等があらわれるおそれがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること（「相互作用」の項参照）。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
- 2) **悪性症候群**(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。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び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。本症発現時には、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、幻覚、せん妄、痙攣**(1%未満)：錯乱、幻覚、せん妄、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)**(頻度不明^{注 1)}、²⁾)：主に高齢者において、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**(頻度不明^{注 1)}、²⁾)：肝不全、肝壊死、肝炎、黄疸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

	1%～10% 未満	1%未満	頻度不明 ^{注 1)}
全身症状	倦怠(感)	疲労、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、あくび	
消化器	嘔気、口渇、便秘、食欲不振、腹痛、嘔吐	下痢、消化不良	
循環器		心悸亢進、一過性の血圧上昇又は低下、頻脈	
過敏症		発疹、そう痒、蕁麻疹、血管浮腫	紅斑性発疹、光線過敏症 ^{注 2)}
血液		白血球増多又は減少、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、血小板減少症、異常出血（皮下溢血、紫斑、胃腸出血等）	
肝臓	ALT(GPT)の上昇	γ-GTP、AST(GOT)、LDH、Al-P、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 ^{注 4)} 、視力異常、総コレステロール上昇、血清カリウム上昇、総蛋白減少、尿閉、乳汁漏出、霧視、末梢性浮腫	急性緑内障 ^{注 2)} 、高プロラクチン血症 ^{注 3)}

注 1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注 2) 海外での頻度： 0.01%未満

注 3) 海外での頻度： 0.1%未満

注 4) 強迫性障害患者を対象とした本邦での臨床試験において 95 例中 6 例（6.3%）に射精遅延等の性機能異常が認められた。

5．高齢者への投与

高齢者では血中濃度が上昇するおそれがあるため、十分に注意しながら投与すること。また、高齢者において抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、出血の危険性が高くなるおそれがあるの
で注意すること（「重大な副作用」及び「慎重投与」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。また、妊娠末期に本剤を投与された婦人が出産した新生児において、呼吸抑制、無呼吸、チアノーゼ、多呼吸、てんかん様発作、振戦、筋緊張低下又は亢進、反射亢進、ぴくつき、易刺激性、持続的な泣き、嗜眠、傾眠、発熱、低体温、哺乳障害、嘔吐、低血糖等の症状があらわれたとの報告があり、これらの多くは出産直後又は出産後 24 時間までに発現していた。なお、これらの症状は、新生児仮死あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。〕

(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。

海外で実施した 7～18 歳の双うつ病性障害患者（DSM-IV*における分類）を対象としたプラセボ対照の臨床試験において本剤の有効性が確認できなかったとの報告がある。

また、7～18 歳の双うつ病性障害、強迫性障害、社会不安障害患者を対象とした臨床試験を集計した結果、2%以上かつプラセボ群の 2 倍以上の頻度で報告された有害事象は以下の通りであった。

本剤投与中：食欲減退、振戦、発汗、運動過多、敵意、激越、情動不安定（泣き、気分変動、自傷、自殺念慮、自殺企図等）なお、自殺念慮、自殺企図は主に 12～18 歳の双うつ病性障害患者で観察された。

本剤減量中又は中止後：神経過敏、めまい、嘔気、情動不安定、腹痛
（「禁忌」の項参照）

*DSM-IV：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition（DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル）

8．過量投与

症状・徴候：外国において、本剤単独 2000mg 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、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

海外において、1 日量 10mg ずつ 1 週間間隔で減量し 20mg で 1 週間投与継続し中止する漸減法を実施した臨床試験を集計した結果、漸減期又は投与中止後に観察された有害事象の頻度は 30%、プラセボ群は 20%であった。さらに 10mg まで減量する漸減法を実施した 7～18 歳の患者が対象の試験では本剤 32%、プラセボ群 24%であった。（「重要な基本的注意(3)」の項参照）

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人(20～27歳)に本剤 10、20 又は 40mg を単回経口投与した時の投与量で補正した最高血漿中濃度(C_{max})の平均値は 10mg 群と比較して 20 及び 40mg 群でそれぞれ 1.98 及び 4.69 倍であり、投与量の増加を上回った増加が確認された。また、40mg 群の投与量で補正した血漿中濃度曲線下面積(AUC)は 20mg 群の 2.48 倍であり、C_{max} と同様に投与量の増加を上回った増加がみられ、薬物動態の非線形性が確認された¹⁾。

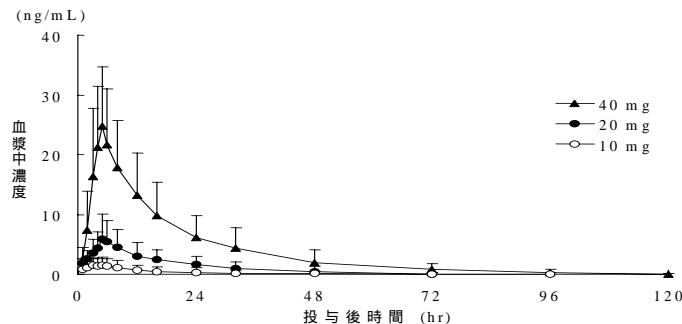


図 健康成人に本剤 10、20 又は 40mg を単回経口投与した時の血漿中パロキセチン濃度
(平均値+標準偏差、n=19)

表 健康成人に単回経口投与した時の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
10	1.93 ± 1.38	4.61 ± 1.04	-	-
20	6.48 ± 4.10	5.05 ± 1.22	119.6 ± 100.1	14.35 ± 10.99
40	26.89 ± 11.00	4.58 ± 0.96	447.2 ± 254.8	14.98 ± 11.51

- : 算出できず 平均値 ± 標準偏差(n=19)

T_{max} : 最高濃度到達時間、T_{1/2} : 消失半減期

健康成人(21～27歳)に本剤 20mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した時の血漿中濃度は、初回投与 5 時間後に C_{max}12.5ng/mL に達し、T_{1/2} は約 10 時間であった。C_{min} は反復投与 7 日目に定常状態(約 23ng/mL)に達した。反復投与時の血漿中濃度は、最終投与 5 時間後に C_{max}59.5ng/mL に達し、T_{1/2} は約 15 時間であった²⁾。

健康高齢者(65～80歳)に本剤 20mg を単回経口投与した時の血漿中濃度は投与約 6 時間後に C_{max}7.3ng/mL に達し、T_{1/2} は約 18 時間であった³⁾。

食事の影響(海外データ) : 健康成人に本剤 20mg を空腹時又は食後に単回経口投与した時の薬物動態学的パラメータに差は認められず、食事の影響はないと考えられる。

2. 代謝・排泄(海外データ)

健康成人に ¹⁴C 標識塩酸パロキセチン 30mg を単回経口投与した時の放射能は、投与後 168 時間以内に投与量の約 64% が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約 35% が排泄された⁴⁾。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験により、本剤の CYP2D6 に対する阻害様式は拮抗阻害であり、sparteine の脱水素反応を指標とした K_i 値は 0.15μM であった⁵⁾。

本剤は主に肝臓の CYP2D6 により代謝されることから、薬物動態の非線形性は CYP2D6 による代謝の飽和と考えられる。

本剤が CYP2D6 を阻害し、表現型が Extensive Metabolizer から Poor Metabolizer 様へ変換することから、CYP2D6 で代謝される薬剤との相互作用が考えられる^{6)~8)}。(「相互作用」の項参照)

なお、この表現型の変換は休薬後約 1 週間で回復する⁹⁾。

3．腎機能障害時の血漿中濃度(海外データ)

腎機能障害者に本剤 20mg を 1 日 1 回 18 日間反復経口投与した時、高度の腎機能障害者(クレアチニンクリアランス値 30mL/分未満)において、血漿中濃度の上昇及び AUC の増大が認められた。

4．肝機能障害時の血漿中濃度(海外データ)

肝機能障害者に肝機能低下の程度に応じ本剤 20 又は 30mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時、血漿中濃度の上昇、 $T_{1/2}$ の延長及び AUC の増大が認められた¹⁰⁾。

5．血漿タンパク結合率及び血球分配率

ヒト血漿にパロキセチンの 100 又は 400ng/mL を添加した時の血漿タンパク結合率は、それぞれ約 95 及び 93% であった。また、パロキセチンはワルファリン、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(*in vitro*)。ヒト血液に ¹⁴C 標識塩酸パロキセチンを添加した時の血球分配率は 51% 以上であり、血球移行が認められた(*in vitro*)。

6．乳汁移行(海外データ)

授乳婦の患者に本剤 10～40mg を 1 日 1 回 8 日間以上反復経口投与した時、投与量の約 1% が乳汁中へ移行した¹¹⁾。

(参考)

胎盤・胎児移行(動物試験)

妊娠ラットに ¹⁴C 標識塩酸パロキセチンを経口投与した時、放射能の胎盤・胎児への移行が認められた。

【臨床成績】

国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

1．うつ病・うつ状態

二重盲検比較試験^{12)～14)}及び一般臨床試験^{15)～18)}において、うつ病・うつ状態に対して、1 回 10～40mg、1 日 1 回投与の有効率は 50.4%(229/454)であった。

なお、高齢のうつ病・うつ状態患者を対象とした一般臨床試験¹⁷⁾での有効率は 55.1%(27/49)であり、認められた副作用の種類、副作用発現率及びその程度は、非高齢者と同様であった。

2．パニック障害

二重盲検比較試験^{19), 20)}及び一般臨床試験²¹⁾において、パニック障害に対して、1 回 10～30mg、1 日 1 回投与の有効率は 60.2%(106/176)であった。

なお、プラセボを対照とした二重盲検比較試験²⁰⁾において本剤の有用性が確認された。

3．強迫性障害

プラセボを対照とした二重盲検比較試験²²⁾において、強迫性障害に対して、1 回 20～50mg、1 日 1 回投与の有効率は 50.0%(47/94)であり、本剤の有用性が確認された。

【薬効薬理】

塩酸パロキセチンは選択的なセロトニン(5-HT)取り込み阻害作用を示し、神経間隙内の 5-HT 濃度を上昇させ、反復経口投与によって 5-HT_{2C} 受容体の down-regulation を誘発することにより、抗うつ作用及び抗不安作用を示すと考えられる。

1．抗うつ作用

(1)マウス強制水泳試験において反復投与により用量依存的な無動時間の短縮作用を示した。

(2)マウス尾懸垂試験において用量依存的な無動時間の短縮作用を示した²³⁾。

(3)縫線核破壊ラットのムリサイド行動に対して用量依存的な抑制作用を示した²⁴⁾。

2．抗不安作用

(1)ラット social interaction 試験において反復投与により social interaction 時間の増加作用を示した²⁵⁾。

(2)ラット Vogel 型コンフリクト試験において反復投与により抗コンフリクト作用を示した。

(3)ラット高架式十字迷路試験において反復投与により open arm における滞在時間及び進入回数を増加させた²⁶⁾。

3．抗強迫性障害作用

マウスガラス玉覆い隠し行動試験においてガラス玉覆い隠し行動を抑制した。

4. 作用機序

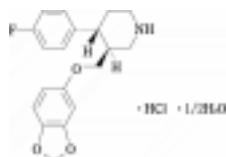
- (1) 塩酸パロキセチンは *in vitro* においてラット視床下部シナプトソーム分画への 5-HT 取り込み阻害作用を示した²⁷⁾。 *Ex vivo* 試験においても経口投与により 5-HT 取り込み阻害作用を示し、反復投与しても 5-HT 取り込み阻害作用は示すものの、ノルアドレナリン取り込み阻害作用は示さず、その 5-HT 取り込み阻害作用は最終投与 24 時間後に消失した²⁷⁾。
- (2) 塩酸パロキセチンはラットの背側縫線核及び前頭葉皮質における細胞外 5-HT 含量を増加させた²⁸⁾。また、ラットにおける 5-HTP 誘発 head twitch 行動の増強作用及び PCA 誘発自発運動量増加の抑制作用を示したことから²⁹⁾、行動薬理学的にも 5-HT 取り込み阻害作用が示された。
- (3) 塩酸パロキセチンは mCPP 誘発自発運動活性減少に対して単回投与では作用を示さなかったが、反復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された³⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：塩酸パロキセチン水和物 Paroxetine Hydrochloride Hydrate

化学名：(-)-(3*S*,4*R*)-4-(4-fluorophenyl)-3- [(3,4-methylenedioxy)phenoxy]methyl] piperidine monohydrochloride hemihydrate

構造式：



分子式：C₁₉H₂₀FN₃O₃ · HCl · 1/2H₂O

分子量：374.84

性状：白色の結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)又はエタノール(99.5)にやや溶けやすく、水、アセトニトリル、無水酢酸、2-プロパノール又はテトラヒドロフランに溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包装】

錠 10mg：100 錠(10 錠 × 10)，500 錠(10 錠 × 50)，
140 錠(14 錠 × 10)，700 錠(14 錠 × 50)，500 錠(瓶)

錠 20mg：100 錠(10 錠 × 10)，500 錠(10 錠 × 50)，
140 錠(14 錠 × 10)，700 錠(14 錠 × 50)，500 錠(瓶)

【主要文献】

- 1) 入江廣ほか,薬理と治療,28(Suppl 1), 47-68 (2000)
- 2) 村崎光邦ほか,薬理と治療,28(Suppl 1), 37-46 (2000)
- 3) 永田良一ほか,薬理と治療,28(Suppl 1), 89-110 (2000)
- 4) Kaye C.M.,et al.Acta Psychiatr Scand Suppl, 350, 60-75 (1989)
- 5) Crewe H.K.,et al.Br J Clin Pharmacol,34, 262-265 (1992)
- 6) Özdemir V.,et al.Clin Pharmacol Ther,62, 334-347 (1997)
- 7) Albers L.J.,et al.Psychiatry Res,59, 189-196 (1996)
- 8) Hemeryck A.,et al.Clin Pharmacol Ther,67, 283-291 (2000)
- 9) Sindrup S.H.,et al.Clin Pharmacol Ther,51, 278-287 (1992)
- 10) Dalhoff K.,et al.Eur J Clin Pharmacol,41, 351-354 (1991)

- 11) Öhman R.,et al.J.Clin.Psychiatry,60, 519-523 (1999)
- 12) 三浦貞則ほか,薬理と治療,28(Suppl 1), 137-160 (2000)
- 13) 筒井未春ほか,薬理と治療,28(Suppl 1), 161-185 (2000)
- 14) 三浦貞則ほか,薬理と治療,28(Suppl 1), 187-210 (2000)
- 15) 三浦貞則ほか,薬理と治療,28(Suppl 1), 119-135 (2000)
- 16) 斎藤正己ほか,薬理と治療,28(Suppl 1), 211-223 (2000)
- 17) 片岡憲章ほか,薬理と治療,28(Suppl 1), 225-236 (2000)
- 18) 小林一広ほか,薬理と治療,28(Suppl 1), 237-252 (2000)
- 19) 筒井未春ほか,薬理と治療,28(Suppl 1), 271-294 (2000)
- 20) 筒井未春ほか,薬理と治療,28(Suppl 1), 295-314 (2000)
- 21) 筒井未春ほか,薬理と治療,28(Suppl 1), 253-269 (2000)
- 22) 上島国利ほか,薬理と治療,32, 577-591 (2004)
- 23) Perrault G.H.,et al.Pharmacol Biochem Behav,42, 45-47 (1992)
- 24) 島田瞭ほか,実中研・前臨床研究報,20, 163-167 (1996)
- 25) Lightowler S.,et al.Pharmacol Biochem Behav,49, 281-285 (1994)
- 26) Cadogan A.K.,et al.Br J Pharmacol,107(Proc Suppl Oct), 108P (1992)
- 27) Thomas D.R.,et al.Psychopharmacology,93, 193-200 (1987)
- 28) Gartside S.E.,et al.Br J Pharmacol,115, 1064-1070 (1995)
- 29) Lassen J.B.,Psychopharmacology,57, 151-153 (1978)
- 30) Kennett G.A.,et al.Neuropharmacology,33, 1581-1588 (1994)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
 〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
 カスタマー・ケア・センター
 TEL : 0120-561-007 (9 : 00 ~ 18 : 00/土日祝日を除く)
 FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社
 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

強迫性障害（効能追加）

1.8.2.2. 設定根拠

本剤は本邦において「うつ病・うつ状態」、「パニック障害」を効能・効果として既に承認されている。

一方、海外においては「強迫性障害」についても既に承認されている。また、本邦においても強迫性障害に対する治療薬として医療上の必要性があることから、今回、本剤の「強迫性障害」に対する有効性及び安全性を検討するために、臨床試験を実施した。

第Ⅱ相検証的試験（660 試験）として、プラセボを対照にパロキセチン 20～50mg/日の有効性を検証する二重盲検比較試験を実施した。660 試験においては、有効性の主要評価項目として Y-BOCS 合計点を設定した。Y-BOCS は、Goodman らに OCD に対する薬物療法の治療効果判定を目的として開発された、評価者による症状評価尺度であり^{1,2)}、強迫症状の内容や重症度を評価する半構造化面接法で、本邦では中嶋らにより翻訳され、その信頼性と妥当性が検証されている³⁾。近年 OCD に対する臨床試験はこの評価法を用いて実施されている例が多い。

660 試験における「治療開始日（0 週）の値で調整した最終評価時の Y-BOCS 合計点」（主要評価項目）は表 1.8.2-1 に示すとおり、パロキセチン群及びプラセボ群でそれぞれ 15.8 及び 20.3 であり、パロキセチン群がプラセボ群に比し統計学的に有意に低い値を示した（ $p=0.00002$ ）。

**表 1.8.2-1 治療開始日（0 週）の値で調整した最終評価時の Y-BOCS 合計点
（FAS : LOCF）：660 試験**

投与群	例数	最終評価時の Y-BOCS 合計点		投与群間の差		
		推定値	SE	推定値	95%CI	p 値
パロキセチン群	94	15.8	0.73	-4.52	(-6.57～-2.48)	0.00002*
プラセボ群	94	20.3	0.73			

* : $p<0.05$ 、共分散分析による投与群の効果

LOCF : Last Observation Carried Forward Data Set

また、治療開始日（0 週）の値で調整した 6 週時（パロキセチン群では 40mg/日の 4 週間継続投与時点に該当）の Y-BOCS 合計点においても表 1.8.2-2 に示すとおり、パロキセチン群及びプラセボ群でそれぞれ 17.0 及び 20.8 であり、パロキセチン群がプラセボ群に比し統計学的に有意に低い値を示した（ $p=0.00002$ ）。

表 1.8.2-2 治療開始日（0 週）の値で調整した 6 週時の Y-BOCS 合計点（FAS）：660 試験

投与群	例数	6 週時の Y-BOCS 合計点		投与群間の差		
		推定値	SE	推定値	95%CI	p 値
パロキセチン群	78	17.0	0.64	-3.87	(-5.62～-2.11)	0.00002*
プラセボ群	85	20.8	0.61			

* : $p < 0.05$ 、共分散分析による投与群の効果

更に、副次的評価項目である最終全般改善度における改善率（「かなり改善」以上）についても、表 1.8.2-3 に示すとおり、パロキセチン群及びプラセボ群でそれぞれ 50.0%（47/94 例）及び 23.7%（22/93 例）であり、パロキセチン群がプラセボ群に比し有意に高い改善率を示した（ $p = 0.0003$ ）。

表 1.8.2-3 最終全般改善度（FAS）：660 試験

投与群	例数	例数 (%)								Wilcoxon 2 標本 検定 ¹⁾	改善率 ²⁾ 例数 (%) [95%CI]	Fisher 直接確率 計算法
		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	判定 不能			
パロキセチン群	94	20 (21.3)	27 (28.7)	20 (21.3)	23 (24.5)	0	4 (4.3)	0	0	Z=4.042 p=0.0001*	47/94 (50.0) [39.5～60.5]	p=0.0003*
プラセボ群	94	5 (5.4)	17 (18.3)	24 (25.8)	35 (37.6)	9 (9.7)	2 (2.2)	1 (1.1)	1		22/93 (23.7) [15.5～33.6]	

¹⁾ 「判定不能」を除く、²⁾ 「かなり改善」以上（「判定不能」を除く）

* : $p < 0.05$

以上のとおり、強迫性障害に対し本剤の有効性が確認されたことから、本剤の効能・効果に「強迫性障害」を追加申請することとした。

-
- 1) Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, Use, and Reliability. Arch Gen Psychiatry 1989;46:1006-11.
 - 2) Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. Arch Gen Psychiatry 1989;46:1012-6.
 - 3) 中嶋照夫, 中村道彦, 多賀千明, 山上栄, 切池信夫, 永田利彦 ら. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版 (JY-BOCS) とその信頼性・妥当性の検討. 臨床評価 1993;21(3):491-8.

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1. 用法・用量

強迫性障害（用法・用量追加）

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。

1.8.3.2. 設定根拠

1.8.3.2.1. 治療用量範囲

前期第Ⅱ相試験（324試験）では、本剤10～50mgを1日1回朝食後に投与した（オープン試験）。投与量は10mg/日より開始し、十分な効果が得られず、かつ忍容性のある場合には原則として1週間隔で10mg/日ずつ30mg/日まで増量した。この時点においても十分な効果が得られず、かつ忍容性のある場合には、50mg/日まで増量可能とした。十分な効果が得られた際には、その用量を継続し、合計12週間投与した。

その結果、有効性の主要評価項目である最終全般改善度の改善率（「かなり改善」以上）は、58.1%（18/31例）であった。また、最終投与量別改善率は10mg/日、20mg/日、30mg/日、40mg/日及び50mg/日でそれぞれ22.2%（2/9例）、71.4%（5/7例）、75.0%（9/12例）、50.0%（1/2例）及び100%（1/1例）であった。

担当医師が判定した至適投与量は、20～40mg/日が適当と判断された症例が54.8%（17/31例）であったのに対し、10mg/日が9.7%（3/31例）、50mg/日が0%（0/31例）、記入なしが35.5%（11/31例）であった。

以上の成績を総合し、10mg/日では臨床効果を期待するには投与量が少ないものと考えられ、本剤は20～40mg/日で臨床効果が期待できるものと考えられた。

後期第Ⅱ相試験（414試験）では、二重盲検下で本剤10～40mg又はプラセボを1日1回夕食後に投与した。投与量は第Ⅰ薬（10mg/日又はプラセボ）より開始し、十分な効果が得られず、かつ忍容性のある場合には原則として1週間隔で第Ⅱ薬（20mg/日又はプラセボ）、第Ⅲ薬（30mg/日又はプラセボ）、第Ⅳ薬（40mg/日又はプラセボ）と、十分な効果が得られるまで増量した。十分な効果が得られた際には、その用量を継続し、合計8週間投与した。投与時期については先に実施した324試験では朝食後に投与し、傾眠を多く認めたこと

（24.3%）、また本邦における「うつ病・うつ状態」に対する前期第Ⅱ相試験において、副作用として「眠気」が最も多く発現（15.3%）したため、その後の臨床試験では夕食後投与に変更していることから、414試験では夕食後投与に変更した。

その結果、有効性の主要評価項目である最終全般改善度の改善率（「かなり改善」以上）は、パロキセチン群及びプラセボ群でそれぞれ27.8%（15/54例）及び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。

414試験においてプラセボに対する有意に高い有効性が示されなかった理由として、本試験は10～40mg/日の範囲での任意漸増法とし、また、明確な増量規定を設けていなかったこ

とからパロキセチン群で最大用量（40mg/日）まで増量された症例が全体の 56.7%に留まったこと、最終評価時の平均投与量が 29.7 ± 12.9 mg/日であったことから、用量不足が考えられた。また、投与期間を 324 試験の 12 週間から 8 週間に短縮したことから、投与期間不足が考えられた。

平均投与量が約 30mg/日ではプラセボとの間に有効性の差が認められなかったことから、30mg/日以下の用量では OCD に対して有効性を示せないものと考えられた。そのため、事後解析として、最大用量（40mg/日又はプラセボ）まで増量された症例の有効性について、投与日数で層別解析を行った。その結果、40mg/日を 14 日、21 日及び 28 日以上投与した症例の改善率は、パロキセチン群でそれぞれ 35.7%（10/28 例）、40.0%（10/25 例）及び 43.5%（10/23 例）、対応するプラセボ群でそれぞれ 26.3%（5/19 例）、23.5%（4/17 例）及び 23.1%（3/13 例）であり、統計学的な有意差は認められなかったものの、パロキセチン群の方がプラセボ群に比し改善率が高く、かつ、投与期間が長くなるほどその差は大きくなった。また、Y-BOCS 合計点の減少度についても投与期間別（14 日、21 日及び 28 日以上）に事後解析をした結果、パロキセチン群でそれぞれ -6.61、-7.36 及び -8.04、対応するプラセボ群でそれぞれ -5.11、-5.29 及び -3.85 であり、改善率と同様の傾向を示し、28 日以上（4 週間以上）の継続投与時に最も両群間の差が大きくなった。

したがって、本剤の推奨用量は 30mg/日以下ではなく、40mg/日の継続投与により有効性が示されるものと考えられた。また、海外における用量設定試験（116 試験）においても 40mg/日の 4 週間継続投与により（6 週時）、プラセボ群との間に統計学的な有意差を示していた。

以上の結果を踏まえ、検証的試験として 660 試験を実施した。660 試験では、二重盲検下で本剤 20～50mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後に投与した。投与量は第Ⅰ薬（20mg/日又はプラセボ）を 1 週間投与し、以後 1 週間隔で第Ⅱ薬（30mg/日又はプラセボ）、第Ⅲ薬（40mg/日又はプラセボ）と強制増量し、第Ⅲ薬を 4 週間投与した後、十分な効果（治験期開始日の Y-BOCS 合計点に比べ、25%以上の減少を認める場合を目安とした）が得られている場合は、第Ⅲ薬を継続投与することとした。第Ⅲ薬の継続投与により十分な効果が得られず、かつ忍容性のある場合には、第Ⅳ薬（50mg/日又はプラセボ）への増量を行うこととし、合計 12 週間投与した。

なお、先に実施した 324 及び 414 試験では、有効性の主要評価項目を最終全般改善度としていたが、660 試験においては海外及び本邦において強迫性障害の有効性指標として信頼性と妥当性が検証されている Y-BOCS（合計点）を用いることとした。先に実施した 414 試験において、主要評価項目とした最終全般改善度と Y-BOCS 合計点の減少度との相関性が高いことが確認されたため（2.7.3.3.2 項参照）、より客観的に評価できるよう Y-BOCS 合計点を主要評価項目とした。

その結果、「治療開始日（0 週）の値で調整した最終評価時の Y-BOCS 合計点」は表 1.8.3-1 に示すとおり、パロキセチン群及びプラセボ群でそれぞれ 15.8 及び 20.3 であり、パロキセチン群がプラセボ群に比し統計学的に有意に低い値を示した（ $p=0.00002$ ）。

**表 1.8.3-1 治療開始日（0 週）の値で調整した最終評価時の Y-BOCS 合計点
（FAS : LOCF）：660 試験**

投与群	例数	最終評価時の Y-BOCS 合計点		投与群間の差		
		推定値	SE	推定値	95%CI	p 値
パロキセチン群	94	15.8	0.73	-4.52	(-6.57~-2.48)	0.00002*
プラセボ群	94	20.3	0.73			

* : p<0.05、共分散分析による投与群の効果

LOCF : Last Observation Carried Forward Data Set

また、治療開始日（0 週）の値で調整した 6 週時（パロキセチン群では 40mg/日の 4 週間継続投与時点に該当）の Y-BOCS 合計点においても表 1.8.3-2 に示すとおり、パロキセチン群及びプラセボ群でそれぞれ 17.0 及び 20.8 であり、パロキセチン群がプラセボ群に比し統計学的に有意に低い値を示した（p=0.00002）。

**表 1.8.3-2 治療開始日（0 週）の値で調整した 6 週時の Y-BOCS 合計点
（FAS）：660 試験**

投与群	例数	6 週時の Y-BOCS 合計点		投与群間の差		
		推定値	SE	推定値	95%CI	p 値
パロキセチン群	78	17.0	0.64	-3.87	(-5.62~-2.11)	0.00002*
プラセボ群	85	20.8	0.61			

* : p<0.05、共分散分析による投与群の効果

副次的評価項目である最終全般改善度における改善率（「かなり改善」以上）についても、表 1.8.3-3 に示すとおり、パロキセチン群（50.0%）がプラセボ群（23.7%）に比し有意に高い改善率を示した（p=0.0003）。

表 1.8.3-3 最終全般改善度（FAS）：660 試験

投与群	例数	例数 (%)								Wilcoxon 2 標本 検定 ¹⁾	改善率 ²⁾ 例数 (%) [95%CI]	Fisher 直接確率 計算法
		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	判定 不能			
パロキセチン群	94	20 (21.3)	27 (28.7)	20 (21.3)	23 (24.5)	0	4 (4.3)	0	0	Z=4.042 p=0.0001*	47/94 (50.0) [39.5~60.5]	p=0.0003*
プラセボ群	94	5 (5.4)	17 (18.3)	24 (25.8)	35 (37.6)	9 (9.7)	2 (2.2)	1 (1.1)	1		22/93 (23.7) [15.5~33.6]	

¹⁾ 「判定不能」を除く、²⁾ 「かなり改善」以上（「判定不能」を除く）

* : p<0.05

更に、40mg/日投与で効果が不十分であった症例について、50mg/日まで増量した場合の効果について検討した。

パロキセチン群において 6 週以上投与された症例について、最終評価時の投与量別（40mg/日、50mg/日）に、レスポnder率（Y-BOCS 合計点の減少率が 25%以上）を検討した。その結果、表 1.8.3-4 に示すとおり、40mg/日が最終投与量であった症例では、レスポnder率は 6 週時及び最終評価時とも 87.1%（27/31 例）と、6 週時の高いレスポnder率が最終評価時まで継続されていた。

一方、40mg/日投与で十分な効果が認められず 50mg/日まで増量した症例では 6 週時点で 29.8% (14/47 例) と低いレスポonder率から、最終評価時には 53.2% (25/47 例) まで 23.4%レスポonder率が上昇した。

なお、プラセボ群におけるレスポonder率は、第Ⅲ薬が最終評価時治験薬であった症例では 6 週時及び最終評価時でそれぞれ 56.5% (13/23 例) 及び 60.9% (14/23 例)、第Ⅳ薬に増量し継続した症例ではそれぞれ 11.3% (7/62 例) 及び 19.4% (12/62 例) であり、いずれもパロキセチン群よりも低かった。また、第Ⅳ薬に増量した症例において 6 週時から最終評価時へのレスポonder率の上昇は 8.1%であり、パロキセチン群の 50mg/日 (23.4%) よりも小さかった。

したがって、本剤 40mg/日の継続投与による有効性が確認されると共に、40mg/日の投与で効果不十分な患者には 50mg/日への増量投与が有効であることが示唆された。

表 1.8.3-4 6 週時及び最終評価時の Y-BOCS 合計点減少率のレスポonder率
(FAS : 6 週時以降投与例) : 660 試験

投与群	最終評価時 治験薬	時期	例数	レスポonder		ノンレス ポonder	
				例数	%	例数	%
パロキセチン群	第Ⅲ薬 (40mg/日)	6 週	31	27	87.1	4	12.9
		最終評価時	31	27	87.1	4	12.9
	第Ⅳ薬 (50mg/日)	6 週	47	14	29.8	33	70.2
		最終評価時	47	25	53.2	22	46.8
プラセボ群	第Ⅲ薬	6 週	23	13	56.5	10	43.5
		最終評価時	23	14	60.9	9	39.1
	第Ⅳ薬	6 週	62	7	11.3	55	88.7
		最終評価時	62	12	19.4	50	80.6

本剤の長期投与時における効果の持続性については、344 試験において本剤 10～40mg/日を最長 52 週まで投与して検討した。投与量は 10mg/日より開始し、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 10mg/日ずつ十分な効果が得られるまで増量（最大用量 40mg/日）することとした。十分な効果が得られた際にはその用量を継続し、合計 28 週間（可能な症例については最長 52 週まで）投与した。

その結果、Y-BOCS 合計点は投与開始 3 週以降、各観察時点において（各々の観察時期の評価例における投与前値との差）、統計学的に有意な減少が認められた（ $p<0.05$ 、乱塊法分散分析、Dunnett 法多重比較）。長期（28 週まで：10 例、52 週まで：4 例）にわたりその効果は維持されていることが示唆された。

安全性に関して、各試験における有害事象発現率及び重症度別有害事象発現件数をそれぞれ表 1.8.3-5 及び表 1.8.3-6 に示す。

表 1.8.3-5 有害事象発現率

	有害事象発現率% (発現例数/評価例数)	
	パロキセチン群	プラセボ群
324 試験*	59.5% (22/37)	—
414 試験*	40.0% (24/60)	30.4% (17/56)
344 試験*	28.0% (7/25)	—
660 試験	82.1% (78/95)	63.8% (60/94)

324、414 及び 344 試験では副作用として収集したため、担当医師により最終的に「関連なし」と判断された副作用を含む集計

表 1.8.3-6 重症度別有害事象発現件数*

投与群 重症度	パロキセチン群				プラセボ群			
	軽度	中等度	高度	不明	軽度	中等度	高度	不明
324 試験	26	24	2	—				
414 試験	37	19	4	—	21	14	5	—
344 試験	9	5	0	—				
660 試験	184	46	1	1	94	15	5	0

*：重症度別有害事象の合計件数（同一症例における同一の有害事象については一番重い有害事象にて集計）

324、414 及び 344 試験では副作用として収集したため、担当医師により最終的に「関連なし」と判断された副作用を含む集計

324 試験においては、有害事象（担当医師により最終的に治験薬との関連性が「関連なし」と判断された副作用を含めたもの）が 59.5%（22/37 例）に認められた。主な有害事象（5%以上）は、傾眠、嘔気、食欲不振、神経過敏（症）、頭痛、口渇、嘔吐、腹痛及び便秘であった。また、副作用による試験中止率は 16.7%（3/34 例）であった。副作用による試験中止例 3 例において認められた事象は蕁麻疹、嘔気／嘔吐／食欲不振、神経過敏（症）であった。重症度が高度であった有害事象は、運動過多、神経過敏（症）が各 1 例であり、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、本剤の忍容性に問題がないことが確認された。

414 試験においては、有害事象（担当医師により最終的に治験薬との関連性が「関連なし」と判断された副作用を含めたもの）がパロキセチン群及びプラセボ群でそれぞれ 40.0%（24/60 例）及び 30.4%（17/56 例）に認められた。主な有害事象（5%以上）はパロキセチン群では、嘔気、頭痛、口渇、食欲不振、腹痛、便秘、多汗及び不眠（症）であり、プラセボ群では、嘔気、傾眠、嘔吐及び頭痛であった。また、有害事象による試験中止率はパロキセチン群 10.0%（6/60 例、副作用のため：4 例、重篤な有害事象のため：2 例、計 6 例）及びプラセボ群 1.8%（1/56 例、副作用のため）であった。副作用による試験中止例において認められた事象はパロキセチン群（4 例）では運動過多／嘔気、紅斑性発疹／頭痛／腹痛／不眠（症）／めまい、そう痒（症）、下痢／食欲不振／不眠（症）／めまいであり、プラセボ群（1 例）では嘔気／嘔吐であった。また、パロキセチン群における重篤な有害事象による中止例（2 例）は交通事故による入院、女性乳房悪性腫瘍が各 1 例であった。重症度が高度であった有害事象はパロキセチン群では運動過多、不安、嘔気及び女性乳房悪性腫瘍が各 1 例、プラセボ群では傾眠、神経過敏（症）、多幸症、嘔気及び食欲不振が各 1 例であり、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、本剤の忍容性に問題がないことが確認された。

344 試験（長期投与試験）においては、有害事象（担当医師により最終的に治験薬との関連性が「関連なし」と判断された副作用を含めたもの）が 28.0%（7/25 例）に認められた。主な有害事象（2 件以上）は、口渇、傾眠及び嘔気であった。長期投与時に認められた有害事象はいずれも 12 週までの投与試験又はうつ病及びうつ状態を対象とした 6 週間の投与試験において認められたものと同様であり、未知なものは認められなかった。12 週までの投与試験に比し有害事象の発現率が増加する傾向はなく、高度の有害事象も増加する傾向は認められなかったことから、本剤の長期投与時の忍容性に問題がないことが確認された。

660 試験においては、有害事象がパロキセチン群及びプラセボ群でそれぞれ 82.1%（78/95 例）及び 63.8%（60/94 例）に認められ、パロキセチン群がプラセボ群に比し高い発現率を示した。重症度が高度であった有害事象はパロキセチン群では 1 例（便秘）、プラセボ群では 3 例に 5 件（痙攣／躁病反応／クレアチンフォスフォキナーゼ上昇が 1 例、自殺企図が 1 例、伝染性単核症が 1 例）であり、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。

有害事象による試験中止率は、パロキセチン群及びプラセボ群でそれぞれ 9.5%（9/95 例）及び 7.4%（7/94 例）であり、両群間で大きな差は認められなかった。有害事象による試験中止例において認められた有害事象は、パロキセチン群（9 例）では自律神経失調、嘔気／感情鈍麻／食欲不振、月経異常／振戦／便秘、原疾患の増悪、悪寒／口渇／感情鈍麻／めまい、嘔気、自殺企図、湿疹、倦怠（感）であり、プラセボ群（7 例）では伝染性単核症、嘔気／下痢／頭痛／倦怠（感）、嘔気、知覚減退／倦怠（感）、躁病反応、胃腸出血、胃腸炎であった。

また、50mg/日投与時において、有害事象による試験中止例は認められず、高度な有害事象も認められなかった。

したがって、有害事象発現率はパロキセチン群がプラセボ群に比し高かったものの、有害事象による試験中止率は両群間で大きな差が認められず、重症度においてはほとんどが軽度又は中等度であり、更に 50mg/日投与時においては有害事象による試験中止例ならびに高度な有害事象が認められなかったことから、本剤 50mg/日投与時の忍容性は高いものと考えられた。

以上の成績から、本剤 40mg/日の継続投与による有効性が確認されると共に、40mg/日の投与で効果不十分な患者には 50mg/日への増量投与が有効であることが示唆された。また、本剤の有効性は長期にわたり維持されていることが示唆された。

一方、安全性については、本剤 50mg/日投与時の有害事象による試験中止例ならびに高度な有害事象も認められなかったことから、本剤 50mg/日投与時の忍容性は高いものと考えられた。

したがって、本剤の推奨用量は 1 日 1 回 40mg、最大用量は 1 日 50mg と設定した。

1.8.3.2.2. 初期用量

324、414 及び 344 試験では初期用量を 10mg/日と設定し、実施した。

660 試験においては、414 試験の結果から有効用量が 40mg/日であると推測されたため、40mg/日へ早期に増量すべく初期用量を 20mg/日と設定し、実施した。20mg/日を初期用量とした臨床試験は、既に本剤の「うつ病・うつ状態」を対象とした後期第Ⅱ相試験において、塩酸イミプラミン（以下、イミプラミンと略す）50～150mg/日を対照としてパロキセチン低用量群（10～20mg/日群）とパロキセチン高用量群（20～40mg/日群）の安全性を検討している。その結果、副作用の発現状況は 10mg/日では 20mg/日と比べ副作用発現件数が少なかったが、20mg/日においてもイミプラミン群よりも副作用発現率は低く、かつ高度なものも少なく 20mg/日の忍容性が高いことが確認されていた（初回承認時資料概要設定根拠 p678～679）。

初期用量を 20mg/日として実施した 660 試験における有害事象発現率は、パロキセチン群及びプラセボ群でそれぞれ 82.1%（78/95 例）及び 63.8%（60/94 例）であり、パロキセチン群がプラセボ群に比し高い発現率を示した。

パロキセチン群において認められた有害事象のほとんどは、これまで本邦で実施された臨床試験（OCD、うつ病・うつ状態、パニック障害）で認められたものと同様であった。また、パロキセチン群における主な有害事象（5%以上）は、嘔気、傾眠、便秘、かぜ症候群、めまい、頭痛、食欲不振、倦怠（感）、射精不能、不眠（症）、感情鈍麻、腹痛及び振戦であり、いずれもこれまで本邦で実施された OCD を対象とした臨床試験においても認められている。

パロキセチン群で認められた有害事象のうち、重症度が高度のものは便秘 1 例（30mg/日投与時）のみであり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。

有害事象による試験中止率は、パロキセチン群及びプラセボ群でそれぞれ 9.5%（9/95 例）及び 7.4%（7/94 例）であり、両群間で大きな差は認められなかった。

一方、初期用量を 10mg/日として先に実施した 414 試験のパロキセチン群における有害事象による試験中止率（副作用、重篤な有害事象による）は 10.0%（6/60 例、副作用のため：4 例、重篤な有害事象のため：2 例、計 6 例）であり、660 試験（20～50mg/日）の 9.5%

（9/95 例）と比べて有害事象による試験中止率に大きな差は認められなかった。更に、このうち初期用量投与時に発現した有害事象（414 試験では副作用）が原因で中止した症例は、414 及び 660 試験でそれぞれ 5.0%（3/60 例）及び 5.3%（5/95 例）であり、10mg/日及び 20mg/日のいずれを初期用量としても治療継続への影響に大きな差は認められなかった。

以上の成績から、初期用量を 20mg/日又は 10mg/日とした場合の有害事象による試験中止率に大きな差はなく、20mg/日を初期用量としても高度な有害事象が増加する傾向は認められなかったことから、初期用量 20mg/日投与時の忍容性に問題はないことが示唆された。したがって、OCD に対しては早期に有効用量である 40mg/日へ増量することが必要と考え、忍容性に問題のなかった 20mg/日を初期用量と設定した。

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

禁忌（案）	設定根拠
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. チオリダジンを投与中の患者（「相互作用」の項参照） 4. ピモジドを投与中の患者（「相互作用」の項参照） 5. 18 歳未満の患者（大うつ病性障害患者*）（「小児等への投与」の項参照） *DSM-IV 参照 	現行通り
用法・用量に関連する使用上の注意（案）	設定根拠
本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。なお、肝障害及び高度の腎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特に注意すること。（「薬物動態」の項参照）	安易に増量することなく、適正な用量が投与されるよう注意喚起を追記した。
使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (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） (6) 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者〔皮膚及び粘膜出血（胃腸出血等）が報告されている。〕（「相互作用」の項参照） <p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 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。これらの症状は治療開始早期に多くみられている。 (2) うつ症状を呈する患者は自殺念慮及び自殺企図のおそれがあるので、うつ症状の悪化、自殺念慮や自殺企図、ならびに不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃、衝動性、アカシジア、軽躁、躁病等の新たな症状の発現について投与中は注意深く観察し、これらの症状の発現がこれまでの病態から予想できない場合には、投与量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行なうこと。また、うつ症状の回復段階早期で自殺の危険性が高まることが知られており、投与開始早期ならびに投与量を変更する際には特に注意する必要がある。上記について、患者、必要に応じて家族に十分説明を行い、自殺念慮や自殺企図も含めこれまでにみられていない新たな症状等が発現した場合には、直ちに医師に相談するよう指導すること。 	<p>(6)については、「相互作用」へ「止血・血液凝固を阻害する薬剤」を追記したことに伴い「相互作用」の項を参照する旨追記した。 上記を除き、現行通り</p> <p>現行通り</p> <p>うつ病・うつ状態やその他の精神疾患を有する患者へ投与する際の、自殺念慮、自殺企図などの自殺関連事象に対するより具体的な注意喚起及び措置を追記した。</p>

使用上の注意（案）			設定根拠
<p>(3)投与中止（特に突然の中止）又は減量により、めまい、知覚障害（錯感覚、電気ショック様感覚等）、睡眠障害（悪夢を含む）、不安、焦燥、興奮、嘔気、振戦、錯乱、発汗、頭痛、下痢等があらわれることがある。</p> <p>症状の多くは投与中止後数日以内にあらわれ、軽症から中等症であり、2週間程で軽快するが、患者によっては重症であったり、また、回復までに2、3ヶ月以上かかる場合もある。これまでに得られた情報からはこれらの症状は薬物依存によるものではないと考えられている。</p> <p>本剤の減量又は投与中止に際しては、以下の点に注意すること。</p> <p>1) 突然の投与中止を避けること。投与を中止する際は、患者の状態を見ながら数週間又は数ヶ月かけて徐々に減量すること。</p> <p>2) 減量又は投与中止後に耐えられない症状が発現した場合には、減量又は中止前の用量にて投与を再開し、より緩やかに減量することを検討すること。</p> <p>3) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。また、飲み忘れにより上記のめまい、知覚障害等の症状が発現することがあるため、患者に必ず指示されたとおりに服用するよう指導すること。</p>			現行通り
<p>3 . 相互作用</p> <p>本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。また、CYP2D6 の阻害作用をもつ。</p>			現行通り
(1)併用禁忌(併用しないこと)			現行通り
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	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。	
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。	
ビモジド オーラップ	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。	ビモジド（2mg）と本剤との併用により、ビモジドの血中濃度が上昇したことが報告されている。本剤がビモジドの代謝を阻害するおそれがある。	
(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	
セロトニン作用薬 炭酸リチウム 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 トリプタン系薬剤（スマトリプタン等） セロトニン前駆物質（L-トリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン等）含有製剤又は食品	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）	相互にセロトニン作用が増強するおそれがある。	現行通り

使用上の注意（案）			設定根拠
等 トラマドール リネゾリド セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等			併用注意に記載されているリスベリドンについて、薬物動態試験の結果を記載した。 以下、現行通り
フェノチアジン系抗精神病剤 ベルフェナジン	これらの抗精神病剤との併用により悪性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） これらの薬剤の作用が増強され、過鎮静、錐体外路症状等の発現が報告されている。	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。 本剤とベルフェナジンとの併用により、ベ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。	
リスベリドン		本剤とリスベリドンとの併用により、リスベリドン及び活性代謝物の血中濃度が約 1.4 倍増加したことが報告されている。	
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。		
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。	
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 カルバマゼピン リファンピシン	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。	
止血・血液凝固を阻害する薬剤 非ステロイド性抗炎症剤、アスピリン、ワル	出血傾向が増強するおそれがある。	これらの薬剤を併用することにより作用が増強されることが考えられる。	「慎重投与(6)」の「出血の危険性を高める薬剤を併用している患者」の記

使用上の注意（案）			設定根拠											
ファリン等 出血症状の報告のある薬剤 フェノチアジン系抗精神病剤、非定型抗精神病剤、三環系抗うつ剤等			載に基づき、米国添付文書及び英国添付文書を参照し、本項へも薬剤名とともに注意喚起を追記した。 以下、現行通り											
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、パニック障害患者及び強迫性障害患者を対象とした本邦での臨床試験において、総症例 867 例中 516 例(59.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気 130 例(15.0%)、傾眠 117 例(13.5%)、口渇 72 例(8.3%)、めまい 50 例(5.8%)、便秘 49 例(5.7%)、頭痛 48 例(5.5%)、食欲不振 45 例(5.2%)であった（承認時）。 使用成績調査 3112 例中、487 例(15.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気 151 例（4.9%）、傾眠 113 例（3.6%）、食欲不振 41 例（1.3%）、めまい 40 例（1.3%）であった（第 7 回安全性定期報告時）。 (1) 重大な副作用 1) セロトニン症候群 (1%未満)：不安、焦燥、興奮、錯乱、幻覚、反射亢進、ミオクロヌス、発汗、戦慄、頻脈、振戦等があらわれるおそれがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること（「相互作用」の項参照）。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。 2) 悪性症候群 (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。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び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。本症発現時には、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、幻覚、せん妄、痙攣 (1%未満)：錯乱、幻覚、せん妄、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) (頻度不明 ^{注1)} 、 ²⁾)：主に高齢者において、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 (頻度不明 ^{注1)} 、 ²⁾)：肝不全、肝壊死、肝炎、黄疸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			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臨床試験の結果と使用成績調査（第 7 回安全性定期報告時）に、強迫性障害患者を対象とした臨床試験結果を追加した。 現行通り											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>1%～10% 未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明^{注1)}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身症状</td><td>倦怠(感)</td><td>疲労、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、不眠</td><td>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、あくび</td><td></td></tr> </tbody> </table>			1%～10% 未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	全身症状	倦怠(感)	疲労、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、あくび	
	1%～10% 未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}											
全身症状	倦怠(感)	疲労、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、あくび												

使用上の注意（案）				設定根拠
消化器	嘔気、口渇、便秘、食欲不振、腹痛、嘔吐	下痢、消化不良		使用成績調査（第7回安全性定期報告時）に、強迫性障害患者を対象とした臨床試験の結果を反映し、頻度を再計算した。また、脚注に強迫性障害の臨床試験における発現頻度を記載した。上記を除き、現行通り
循環器		心悸亢進、一過性の血圧上昇又は低下、頻脈		
過敏症		発疹、そう痒、蕁麻疹、血管浮腫	紅斑性発疹、光線過敏症 ^{注2)}	
血液		白血球増多又は減少、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、血小板減少症、異常出血（皮下溢血、紫斑、胃腸出血等）		
肝臓	ALT(GPT)の上昇	γ-GTP、AST(GOT)、LDH、Al-P、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 ^{注4)} 、視力異常、総コレステロール上昇、血清カリウム上昇、総蛋白減少、尿閉、乳汁漏出、霧視、末梢性浮腫	急性緑内障 ^{注2)} 、高プロラクチン血症 ^{注3)}	
注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。				
注2) 海外での頻度：0.01%未満				
注3) 海外での頻度：0.1%未満				
注4) 強迫性障害患者を対象とした本邦での臨床試験において95例中6例（6.3%）に射精遅延等の性機能異常が認められた。				
5．高齢者への投与				
高齢者では血中濃度が上昇するおそれがあるため、十分に注意しながら投与すること。また、高齢者において抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、出血の危険性が高くなるおそれがあるので注意すること(「重大な副作用」及び「慎重投与」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。また、妊娠末期に本剤を投与された婦人が出産した新生児において、呼吸抑制、無呼吸、チアノーゼ、多呼吸、てんかん様発作、振戦、筋緊張低下又は亢進、反射亢進、びくつき、易刺激性、持続的な泣き、嗜眠、傾眠、発熱、低体温、哺乳障害、嘔吐、低血糖等の症状があらわれたとの報告があり、これらの多くは出産直後又は出産後24時間までに発現していた。なお、これらの症状は、新生児仮死あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。〕				
(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) 〕				
				現行通り

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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。 海外で実施した7～18歳の大うつ病性障害患者（DSM-IV*における分類）を対象としたプラセボ対照の臨床試験において本剤の有効性が確認できなかったとの報告がある。 また、7～18歳の大うつ病性障害、強迫性障害、社会不安障害患者を対象とした臨床試験を集計した結果、2%以上かつプラセボ群の2倍以上の頻度で報告された有害事象は以下の通りであった。 本剤投与中：食欲減退、振戦、発汗、運動過多、敵意、激越、情動不安定（泣き、気分変動、自傷、自殺念慮、自殺企図等）なお、自殺念慮、自殺企図は主に12～18歳の大うつ病性障害患者で観察された。 本剤減量中又は中止後：神経過敏、めまい、嘔気、情動不安定、腹痛（「禁忌」の項参照） <small>*DSM-IV：American Psychiatric Association (米国精神医学会)のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル)</small></p>	現行通り
<p>8．過量投与 症状・徴候：外国において、本剤単独2000mg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、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。</p>	現行通り
<p>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。]</p>	現行通り
<p>10．その他の注意 海外において、1日量10mgずつ1週間間隔で減量し20mgで1週間投与継続し中止する漸減法を実施した臨床試験を集計した結果、漸減期又は投与中止後に観察された有害事象の頻度は30%、プラセボ群は20%であった。さらに10mgまで減量する漸減法を実施した7～18歳の患者が対象の試験では本剤32%、プラセボ群24%であった。（「重要な基本的注意(3)」の項参照）</p>	現行通り