

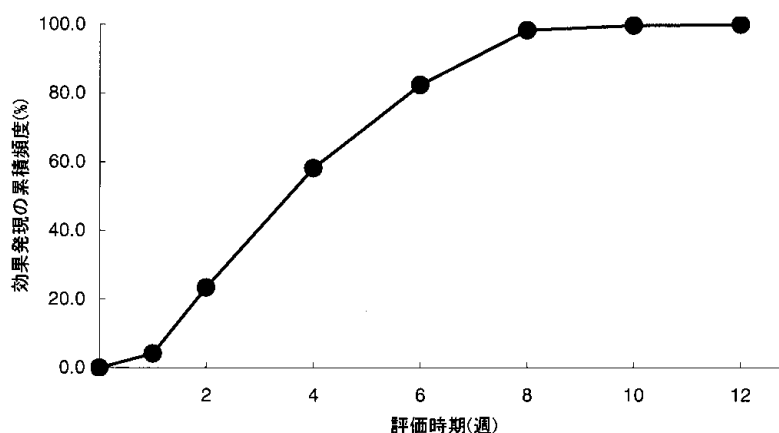
集計すると、投与 4 週までに効果が発現した症例の割合は各試験で 38.1～65.2%であり、いずれの試験においても高く、試験全体では 58.2%（209/359 例）であった。さらに、5 週以降に効果が発現する症例も多く認められた。

表ト-290 効果発現時期

試 験	投与 期間	1 週	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週	合計
前期第Ⅱ相試験	12 週間	—	5 (23.8)	3 (38.1)	3 (52.4)	8 (90.5)	2 (100.0)	0 (100.0)	21
後期第Ⅱ試験	12 週間	—	18 (39.1)	12 (65.2)	11 (89.1)	1 (91.3)	3 (97.8)	1 (100.0)	46
ランダム化治療 中止試験	8 週間 ^{a)}	15 (5.1)	46 (20.9)	110 (58.6)	73 (83.6)	48 (100.0)	—	—	292
全 体		15 (4.2)	69 (23.4)	125 (58.2)	87 (82.5)	57 (98.3)	5 (99.7)	1 (100.0)	359

a) 非盲検期

()：累積%



図ト-39 効果発現時期

④ 増量による効果

ランダム化治療中止試験の非盲検期では、初期用量を塩酸セルトラリン 25mg/日、最高用量を 100mg/日とする強制増量法を用いた。本試験の成績により、塩酸セルトラリンの増量による効果を検討した（表ト-291）。

25mg/日投与で「中等度改善」以上の効果が得られず 50mg/日に増量した 355 例のうち、49 例（14.6%）で「中等度改善」以上の効果が認められ、50mg/日投与で「中等度改善」以上の効果が得られず 75mg/日に増量した 161 例のうち、79 例（49.1%）で「中等度改善」以上の効果が認められた。さらに、75mg/日投与で「中等度改善」以上の効果が認められず投与 7 週目で 100mg/日に増量した 81 例のうち、55 例（67.9%）で効果が認められた。

表ト-291 増量による効果

	25→50mg/日	50→75mg/日	75→100mg/日
増量により「中等度改善」以上になった割合	14.6% (49/335)	49.1% (79/161)	67.9% (55/81)

⑤ パニック発作の回数

投与前及び終了・中止時におけるパニック発作の回数（平均±標準偏差）を表ト-292に示した。

投与前のパニック発作の回数（平均）は各試験で5.0～8.9回/週、試験全体で5.4回/週であった。いずれの試験においても、終了・中止時に1.5～1.8回/週まで有意に減少し、試験全体では1.5回/週まで有意に減少した（ $p<0.001$ ）。

表ト-292 投与前及び終了・中止時におけるパニック発作の回数（回/週）

試 験	投与前期間	投与前		終了・中止時	
		症 例 数	平 均 ±標準偏差	症 例 数	平 均 ±標準偏差
前期第Ⅱ相試験	12 週間	24	8.9 ±5.0	24	1.6 ±1.9
後期第Ⅱ相試験	12 週間	77	6.0 ±6.3	77	1.8 ±3.3
ランダム化治療中止試験	8 週間 ^{a)}	393	5.0 ±5.1	393	1.5 ±3.0
全 体		494	5.4 ±5.4	494	1.5 ±3.0
		投与前との比較 ^{b)}		$p<0.001$	

a) 非盲検期

b) 対数変換値に基づく1標本t検定

⑥ 再燃率及び再燃－時間曲線

ランダム化治療中止試験における再燃率及びKaplan-Meier法による再燃－時間曲線を表ト-293及び図ト-40に示した。

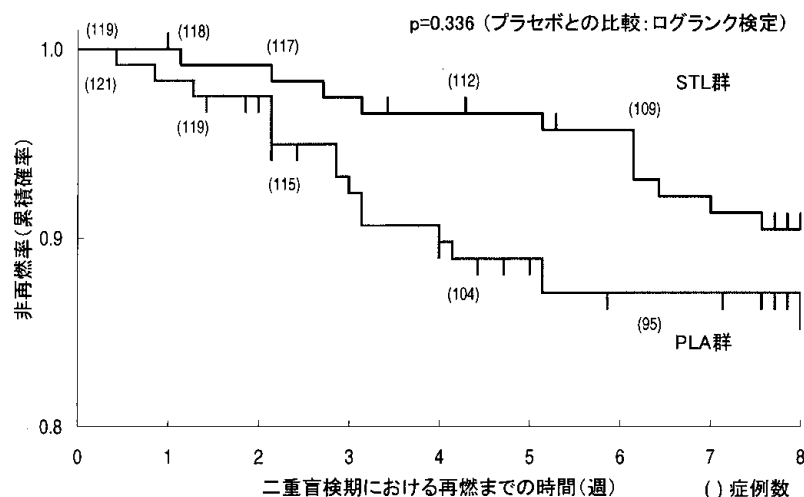
再燃率は、塩酸セルトラリン群で10.1%（12/119例）であり、プラセボ群の13.2%（16/121例）に比較して低かったが、有意な差は認められなかった（ $p=0.449$ ）。Kaplan-Meier法による再燃－時間の推定曲線では、二重盲検期を通して塩酸セルトラリン群の再燃率はプラセボ群に比較して低かったが、有意な差は認められなかった（ $p=0.336$ ）。

表ト-293 再燃率

	塩酸セルトラリン群	プラセボ群
再燃率	10.1% (12/119)	13.2% (16/121)
再燃率の比較 ^{a)}	$p=0.449$	
再燃－時間曲線の比較 ^{b)}	$p=0.336$	

a) カイ2乗検定（両側）

b) ログランク検定（両側）



図トー40 Kaplan-Meier 法による再燃一時間曲線

⑦ 16 週間投与による効果

ランダム化治療中止試験における二重盲検期開始時及び終了・中止時の全般改善度における改善率（「中等度改善」以上の割合）、パニック発作の回数を表トー294に示した。

二重盲検期終了・中止時の全般改善度における改善率は、塩酸セルトラリン群で 89.9%（107/119 例）、プラセボ群で 74.4%（90/121 例）であり、塩酸セルトラリン群はプラセボ群に比較して有意に高かった（ $p=0.003$ ）。

二重盲検期開始時におけるパニック発作の回数（平均）は、塩酸セルトラリン群で 0.8 回/週、プラセボ群では 0.9 回/週であった。塩酸セルトラリン群では終了・中止時に 0.6 回/週まで有意に減少した（ $p=0.012$ ）。一方、プラセボ群では 1.0 回/週とほとんど変化しなかった。また、二重盲検期開始時から終了・中止時までのパニック発作の回数の変化に薬剤群間で有意な差が認められた（ $p=0.012$ ）。

以上のことから、塩酸セルトラリンの長期投与により、パニック障害の症状をさらに有意に改善することが示された。

表トー294 二重盲検期開始時及び終了・中止時の全般改善度における改善率及びパニック発作の回数

	塩酸セルトラリン群 (症例数：119)			プラセボ群 (症例数：121)			群間比較
	二重盲検期 開始時	終了・ 中止時	開始時と の比較	二重盲検期 開始時	終了・ 中止時	開始時と の比較	
全般改善度における改善率 ^{a)}	100% (119 例)	89.9% (107 例)	—	100% (121 例)	74.4% (90 例)	—	$p=0.003$ ^{c)}
パニック発作の回数 (回/週)	0.8 ± 1.7	0.6 ± 1.3	$p=0.012$ ^{b)}	0.9 ± 2.1	1.0 ± 1.8	$p=0.598$ ^{b)}	$p=0.012$ ^{d)}

a) 「中等度改善」以上の割合

b) 対数変換値に基づく 1 標本 t 検定 (両側) c) カイ 2 乗検定 (両側)

d) 二重盲検期開始時のパニック発作の回数を共変量とする共分散分析 (対数変換値)

⑧ 背景因子別の有効性

患者背景因子別の最終全般改善度における改善率を表ト-295に示した。

性別，年齢，投与前のパニック発作の回数及び概括重症度により，改善率に違いは認められなかった。

表トー295 患者背景因子別の最終全般改善度における改善率

資料番号		トー14			トー15			トー16		
試験名		前期第Ⅱ相試験			後期第Ⅱ相試験			ランダム化治療中止試験 (非盲検期)		
項目		解析対象 例数	改善例数 ^{a)}	改善率 (%)	解析対象 例数	改善例数 ^{a)}	改善率 (%)	解析対象 例数	改善例数 ^{a)}	改善率 (%)
評価例数		24	21	87.5	78	46	59.0	393	292	74.3
性別										
男		10	8	80.0	44	22	50.0	142	109	76.8
女		14	13	92.9	34	24	70.6	251	183	72.9
年齢										
18歳未満		17	15	88.2	64	38	59.4	324	241	74.4
18歳以上45歳未満		7	6	85.7	13	8	61.5	69	51	73.9
45歳以上65歳未満					1	0	0.0	1	0	0.0
65歳以上					6	2	33.3	3	2	66.7
0回/週					38	22	57.9	235	175	74.5
1～4回/週		5	4	80.0	15	10	66.7	95	72	75.8
5～8回/週		10	8	80.0	7	3	42.9	25	20	80.0
9～12回/週		2	2	100.0	11	8	72.7	35	23	65.7
13～38回/週		7	7	100.0	1	1	100.0			
不明								1	1	100.0
ハニック発作の回数										
軽症		3	3	100.0	65	37	56.9			
中等症		11	8	72.7	13	9	69.2			
重症		8	8	100.0						
極めて重症		2	2	100.0						
併用薬										
なし		20	18	90.0	47	26	55.3	26	19	73.1
あり		4	3	75.0	29	20	69.0	367	273	74.4
不明					2	0	0.0			
合併症										
なし		19	16	84.2	59	35	59.3	132	100	75.8
あり		5	5	100.0	19	11	57.9	261	192	73.6
25mg		8	7	87.5	11	7	63.6			
50mg		12	11	91.7	34	19	55.9			
75mg		3	3	100.0	9	5	55.6			
100mg		1	0	0.0	13	8	61.5			
125mg										
150mg					11	7	63.6			
200mg										
25mg		9	8	88.9	14	10	71.4	42	2	4.8
50mg		11	10	90.9	34	18	52.9	42	22	52.4
75mg		3	3	100.0	8	4	50.0	55	47	85.5
100mg		1	0	0.0	12	7	58.3	252	221	87.7
125mg										
150mg					10	7	70.0			
200mg										
0～6日								29	0	0.0
7～13日		1	0	0.0	8	0	0.0	23	4	17.4
14～27日		1	0	0.0	9	0	0.0	5	0	0.0
28～41日					6	3	50.0	10	3	30.0
42～55日					3	1	33.3	58	43	74.1
56～83日		8	7	87.5	9	8	88.9	156	130	83.3
84～167日		14	14	100.0	43	34	79.1	112	112	100.0
168～363日										
364～日										
不明										
合計										
解析対象 例数		495			29			495		
改善例数 ^{a)}		359			29			359		
改善率 (%)		72.5			0.0			72.5		

a) 最終全般改善度において、「中等度改善」以上の例数

(2) 安全性のまとめ

1) 国内

① 試験別の有害事象及び副作用

うつ病及びうつ状態、パニック障害を対象とした国内試験で認められた有害事象ならびに副作用をそれぞれ表ト-299及び表ト-300に示した。また、有害事象が発現した患者の一覧を資料概要別冊に記載した。

うつ病及びうつ状態、パニック障害を対象としたすべての国内試験を合計した本薬の副作用発現率は、59.6% (881/1478 例) であった。

(i) うつ病及びうつ状態

うつ病及びうつ状態を対象とした、前期第Ⅱ相試験 (内科・心療内科)、前期第Ⅱ相試験 (精神科)、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験 (内科・心療内科)、第Ⅲ相試験 (精神科)、ランダム化治療中止試験、高齢者試験、長期投与試験及び再燃抑制試験における本薬の副作用発現率は 19.6～68.4%、試験全体では 51.5% (497/965 例) であった。主な副作用は、いずれの試験においても類似しており、試験全体では悪心 13.2% (127/965 例)、傾眠 12.3% (119/965 例)、口内乾燥 10.2% (98/965 例)、頭痛 6.8% (66/965 例) 及び下痢 NOS 5.0% (48/965 例) であった。

また、本薬の副作用による中止率は 6.5～20.0% であり、試験全体では 10.6% であった。

(ii) パニック障害

パニック障害を対象とした、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、ランダム化治療中止試験における本薬の副作用発現率は 32.1～82.2%、試験全体では 74.9% (384/513 例) であった。主な副作用は、いずれの試験においても類似しており、試験全体では悪心 29.6% (152/513 例)、傾眠 20.7% (106/513 例)、頭痛 9.6% (49/513 例)、下痢 NOS 9.2% (47/513 例)、口内乾燥 7.6% (39/513 例)、浮動性めまい 7.6% (39/513 例)、倦怠感 6.6% (34/513 例)、食欲不振 6.6% (34/513 例)、胃不快感 6.0% (31/513 例)、食欲減退 NOS 5.8% (30/513 例) であった。

また、本薬の副作用による中止率は、7.1～19.8% であり、試験全体では 13.8% であった。

以上のように、両疾患で副作用の種類は類似し、また副作用による中止率は同程度であったが、パニック障害を対象とした試験における副作用発現率はうつ病及びうつ状態を対象とした試験より高かった。このことは、一般にパニック障害の患者は身体症状の変化に対して過敏であることによるものと考えられた。

② 重症度別の有害事象及び副作用

うつ病及びうつ状態、パニック障害を対象としたすべての試験における重症度別の有害事象及び副作用を疾患別にまとめ、それぞれ表ト-301及び表ト-302に示した。

(i) うつ病及びうつ状態

本薬における軽度, 中等度, 重度の副作用発現率は, それぞれ 40.8% (394/965 例), 19.2% (185/965 例) 及び 2.7% (26/965 例) であり, 軽度の割合が高かった。

(ii) パニック障害

本薬における軽度, 中等度, 重度の副作用発現率は, それぞれ 63.7% (327/513 例), 25.7% (132/513 例) 及び 1.8% (9/513 例) であり, 軽度の割合が高かった。

③ 発現時期別の有害事象及び副作用

うつ病及びうつ状態, パニック障害を対象としたすべての試験における発現時期別の有害事象及び副作用を疾患ごとにまとめ, それぞれ表ト-303及び表ト-304に示した。

(i) うつ病及びうつ状態

本薬における発現時期別の副作用発現率は, 1~7 日, 8~14 日, 15~28 日, 29~56 日, 57 日以降でそれぞれ 31.5% (304/965 例), 16.6% (143/862 例), 13.2% (104/785 例), 14.5% (103/710 例) 及び 24.6% (56/228 例) であり, 副作用の多くは 7 日以内に発現していた。

(ii) パニック障害

本薬における発現時期別の副作用発現率は, 1~7 日, 8~14 日, 15~28 日, 29~56 日, 57 日以降でそれぞれ 55.0% (282/513 例), 21.3% (97/455 例), 16.7% (72/430 例), 24.1% (101/419 例) 及び 21.7% (52/240 例) であり, 副作用の多くは 7 日以内に発現していた。

④ 発現時投与量別の有害事象及び副作用

うつ病及びうつ状態, パニック障害を対象としたすべての試験において, 有害事象及び副作用が発現した時の投与量別の有害事象及び副作用を疾患ごとにまとめ, それぞれ表ト-305及び表ト-306に示した。

(i) うつ病及びうつ状態

本薬における 25mg/日, 50mg/日, 75mg/日, 100mg/日及び 150mg/日での副作用発現率は, 33.6% (307/913 例), 26.6% (199/748 例), 16.0% (75/470 例), 22.4% (76/339 例) 及び 27.6% (8/29 例) であり, 初期投与量である 25mg/日投与時の副作用発現率が最も高かった。

(ii) パニック障害

本薬における 25mg/日, 50mg/日, 75mg/日, 100mg/日及び 150mg/日での副作用発現率は, 56.5% (265/469 例), 37.8% (167/442 例), 20.2% (67/331 例), 25.1% (71/283 例) 及び 16.7% (2/12 例) であり, 初期投与量である 25mg/日投与時の副作用発現率が最も高かった。

⑤ 投与期間別の有害事象及び副作用

うつ病及びうつ状態、パニック障害を対象としたすべての試験における投与期間別の有害事象及び副作用を疾患ごとにまとめ、それぞれ表ト-307及び表ト-308に示した。

(i) うつ病及びうつ状態

本薬における副作用発現率は、8週以内、8週以降24週以内、24週以降52週以内の投与で、それぞれ48.8% (362/742例)、65.7% (113/172例)、及び43.1% (22/51例)であり、投与期間が8週以降24週以内であった症例における発現率が高かったが、発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。

(ii) パニック障害

本薬における副作用発現率は、8週以内、8週以降16週以内の投与で、それぞれ82.2% (226/275例)、66.4% (158/238例)であり、8週を超えて投与した症例において発現率の増加及び新たな副作用の発現傾向は認められなかった。

⑥ 背景因子別の有害事象及び副作用

うつ病及びうつ状態、パニック障害を対象としたすべての試験における性別、年齢別、併用薬の有無別、合併症の有無別の有害事象及び副作用を疾患ごとにまとめ、表ト-309から表ト-316に示した。

うつ病及びうつ状態、パニック障害の両疾患とも性別、年齢、併用薬の有無、合併症の有無により副作用発現率及び副作用の種類に大きな違いは認められなかった。

⑦ 試験別の臨床検査値の異常変動

うつ病及びうつ状態、パニック障害を対象とした国内試験で認められた因果関係を問わない臨床検査値の異常変動を表ト-317に示した。

うつ病及びうつ状態、パニック障害を対象としたすべての国内試験を合計した本薬の臨床検査値の異常変動発現率は、26.1% (330/1263例)であった。

(i) うつ病及びうつ状態

うつ病及びうつ状態を対象とした前期第Ⅱ相試験（内科・心療内科）、前期第Ⅱ相試験（精神科）、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験（内科・心療内科）、第Ⅲ相試験（精神科）、ランダム化治療中止試験、高齢者試験、長期投与試験及び再燃抑制試験における本薬の臨床検査値の異常変動発現率は16.4～66.7%、試験全体で28.9% (231/798例)であった。主な臨床検査値の異常変動の項目は、試験全体では尿潜血陽性化9.9% (34/343例)、GPT上昇5.9% (47/791例)であった。

(ii) パニック障害

パニック障害を対象とした前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、ランダム化治療中止試験

における本薬の臨床検査値の異常変動発現率は 19.3～30.8%，試験全体で 21.3%（99/465 例）であった。主な臨床検査値の異常変動の項目は，試験全体では尿潜血陽性化 10.6%（40/377 例）であった。

以上のように，うつ病及びうつ状態，パニック障害を対象とした試験において，本薬の臨床検査値の異常変動の項目は両疾患とも同様であった。

⑧ 重篤な有害事象

本薬の臨床試験で認められた重篤な有害事象を表ト-296及び表ト-297に示した。

本薬のうつ病及びうつ状態，パニック障害を対象とした試験において，死亡 8 例，その他の重篤な有害事象が 26 例に認められた。そのうち，因果関係が否定されなかったものは，死亡で本薬 1 例，対照薬（塩酸イミプラミン）2 例，その他の重篤な有害事象で，本薬 8 例であった。なお，重篤な有害事象の一覧を資料概要別冊に記載した。

表ト-296 重篤な有害事象（死亡）

申請効能	資料番号	試験名	被験者 ID	性別	年齢	発現時 投与量 (mg/日)	重篤な 有害事象	投与期間 (日)	発現日 (日)	因果関係	転帰
うつ病及び うつ状態	ト-5	前期第Ⅱ相試験 (内科・心療内科)	116	男	51	STL 25	自殺既遂	3	3	なし	死亡
	ト-7	後期第Ⅱ相試験	1 組 5 番	女	47	IMI 50	自殺既遂	5	5	どちらとも いえない	死亡
			35 組 1 番	女	55	IMI 50	自殺既遂	3	4	どちらとも いえない	死亡
	ト-8	第Ⅲ相試験 (内科・心療内科)	36 組 2 番	女	43	STL 75	自殺既遂	23	23	どちらとも いえない	死亡
	ト-9	第Ⅲ相試験 (精神科)	8 組 4 番	男	59	AMI 50	自殺既遂	4	4	多分なし	死亡
	ト-10	ランダム化治療 中止試験	S01003	男	53	—	自殺既遂	165	終了後 29 日	なし	死亡
	ト-13	再燃抑制試験	11	男	28	STL 25	自殺既遂	5	6	多分なし	死亡
パニック 障害	ト-16	ランダム化治療 中止試験	S4207	男	35	プラセボ	凍死	N/A ^{a)}	95	なし	死亡

a) セルトラリン 56 日間，プラセボ 28 日間服用，以降 11 日間の服用状況不明

STL：塩酸セルトラリン，IMI：塩酸イミプラミン，AMI：塩酸アミトリプチリン

—：中止後発現

表ト-297 重篤な有害事象（その他）

申請効能	資料 番号	試験名	被験者 ID	性 別	年 齢	発現時 投与量 (mg/日)	重篤な 有害事象	投与期間 (日)	発現日 (日付)	因果関係	転帰
うつ病・ うつ状態	ト-7	後期第Ⅱ相試験	42組3番	男	56	IMI 150	貧血	42	43	多分あり	消失
	ト-8	第Ⅲ相試験 (内科・心療内科)	11組4番	男	56	STL 25	自殺企図	6	6	なし	不明
	ト-9	第Ⅲ相試験 (精神科)	9組4番	男	54	STL 75	自殺企図	26	26	なし	消失
			11組3番	男	48	STL 75	脳出血	18	19	どちらとも いえない	消失
			32組4番	女	64	AMI 50	血圧低下	23	18	多分あり	消失
	ト-10	ランダム化治療 中止試験	S01401	男	31	STL 75	頸部捻挫	166	46	なし	消失
			S03506	女	50	STL 25	衝動行為	2	3	なし	消失
			S03218	女	50	—	うつ病の悪化	29	中止後 29日	なし	消失
			S05001	女	37	STL 100	嘔吐	56	61	なし	消失
			S01008	女	41	STL 50	乳癌	28	29	不明	不明
			S02002	女	39	—	うつ病の悪化	56	中止後 29日	なし	消失
			S01101	女	58	STL 100	腰痛 食欲低下	55	45 45	なし なし	消失 消失
			S04719	女	38	—	不安の悪化	92	中止後 17日	なし	消失
			S00902	女	25	PLA	自傷行為	76	73	あり・不明	消失
			S00907	女	32	PLA	大腸憩室炎	153	155	なし	消失
			S01206	男	56	PLA	腸閉塞	123	131	なし	消失
			S04112	女	37	PLA	自殺企図	96	96	なし	消失
	ト-12	長期投与試験	21	女	63	STL 25	血圧上昇 振戦，固縮	28	8 29	どちらとも いえない 多分あり	消失 消失
			32	男	76	STL 50	肝機能障害	6	中止後 6日	多分なし	消失
			98	男	25	STL 100	アルコール性 膵炎	28	29	なし	消失
	ト-13	再燃抑制試験	45	女	26	STL 50	不正出血	13	11	どちらとも いえない	消失
パニック 障害	ト-16	ランダム化治療 中止試験	S0817	女	35	STL 100	急性腸炎	52	56	あり	消失
			S4401	女	31	STL 50 —	自殺企図 抑うつ状態	21	18 中止後 8日	なし なし	消失 消失
			S5002	女	36	—	転換性障害	39	中止後 11日	なし	消失
			S0808	女	22	—	自殺企図	55	中止後 45日	なし	消失
			S1505	女	30	—	パニック障害 の悪化	77	中止後 11日	なし	消失

STL：塩酸セルトラリン，IMI：塩酸イミプラミン，AMI：塩酸アミトリプチリン，PLA：プラセボ

—：中止後発現

⑨ 高齢者

(i) 有害事象及び副作用

うつ病及びうつ状態、パニック障害を対象とした試験における非高齢者及び高齢者での有害事象及び副作用をそれぞれ表ト-318及び表ト-319に示した。

非高齢者及び高齢者における副作用発現率は、それぞれ 60.3% (827/1372 例) 及び 50.9% (54/106 例) であり、大きな違いは認められなかった。高齢者における主な副作用は、口内乾燥 13.2% (14/106 例)、傾眠 7.5% (8/106 例)、浮動性めまい 5.7% (6/106 例) であり、発現傾向は非高齢者と同様であった。

(ii) 臨床検査値の異常変動

うつ病及びうつ状態、パニック障害を対象とした試験における非高齢者及び高齢者での因果関係を問わない臨床検査値の異常変動を表ト-320に示した。

臨床検査値の異常変動発現率は非高齢者及び高齢者でそれぞれ 25.6% (300/1174 例)、33.7% (30/89 例) であり、大きな違いは認められなかった。高齢者における主な臨床検査値異常の項目は GPT 上昇 12.5% (11/88 例)、GOT 上昇 11.4% (10/88 例)、 γ -GTP 上昇 10.6% (9/85 例)、BUN 上昇 5.7% (5/87 例) であった。

⑩ 強迫性障害、神経性過食症を対象とした臨床試験における有害事象及び副作用

..... 参考資料ト参-14~18

申請外適応症である強迫性障害及び神経性過食症を対象とした国内試験で認められた有害事象ならびに副作用をそれぞれ表ト-321及び表ト-322に示した。また、これらの試験で認められた重篤な有害事象を表ト-323に示した。

(i) 強迫性障害

強迫性障害を対象とした、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び長期投与試験における本薬の副作用発現率は 46.7~54.8%、試験全体では 50.0% (56/112 例) であった。主な副作用は、いずれの試験においても類似しており、試験全体では悪心 13.4% (15/112 例)、傾眠 11.6% (13/112 例)、不眠症 10.7% (12/112 例) 及び倦怠感 8.9% (10/112 例) であった。

また、これらの試験において、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(ii) 神経性過食症

神経性過食症を対象とした、前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験における本薬の副作用発現率はそれぞれ 21.7% 及び 26.6%、試験全体では 24.9% (49/197 例) であった。主な副作用は、いずれの試験においても類似しており、試験全体では傾眠 11.7% (23/197 例)、悪心 8.6% (17/197 例)、倦怠感 5.6% (11/197 例) 及び頭痛 4.1% (8/197 例) であった。

また、これらの試験において、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、自傷行為が 2 例 (本薬 1 例、プラセボ 1 例) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係

は否定された。

以上のように、両疾患で副作用の種類は類似していた。また、これらの臨床試験で認められた副作用は、申請適応症であるうつ病・うつ状態及びパニック障害を対象とした臨床試験で認められた副作用とも類似しており、新たな注意喚起を必要とするような安全性情報は認められなかった。

2) 外国

① 有害事象

米国の添付文書に記載されている、大うつ病、パニック障害及び強迫性障害（申請外適応症）を対象としたプラセボ対照試験において認められた有害事象を表ト-298に示した。なお、これらの患者には1日50～200mgの用量が投与された。

大うつ病・その他を対象とした試験における本薬の主な有害事象は、悪心（26%）、下痢・軟便（18%）、口内乾燥（16%）、不眠症（16%）などであった。

パニック障害を対象とした試験における本薬の主な有害事象は、悪心（29%）、不眠症（25%）、下痢・軟便（20%）、射精不能（19%）、口内乾燥（15%）、傾眠（15%）などであった。

申請外適応症である強迫性障害を対象とした試験における本薬の主な有害事象は、悪心（30%）、不眠症（28%）、下痢・軟便（24%）、射精不能（17%）、浮動性めまい（17%）、傾眠（15%）などであった。

外国においても大うつ病、パニック障害及び強迫性障害を対象とした試験における主な有害事象は、いずれの疾患でも同様であった。

表ト-298 プラセボ対照試験で認められた主な有害事象^{a)}

	事象が報告された患者の割合 (%)					
	大うつ病・ その他 ^{b)}		パニック障害		強迫性障害	
器官・ 有害事象	STL 群 (N=861)	PLA 群 (N=853)	STL 群 (N=430)	PLA 群 (N=275)	STL 群 (N=533)	PLA 群 (N=373)
自律神経系						
射精不能 ^{c)}	7	<1	19	1	17	2
口内乾燥	16	9	15	10	14	9
多 汗	8	3	5	1	6	1
中枢・末梢神経系						
傾 眠	13	6	15	9	15	8
振 戦	11	3	5	1	8	1
浮動性めまい	12	7	10	10	17	9
全身系						
疲 労	11	8	11	6	14	10
疼 痛	1	2	3	3	3	1
倦怠感	<1	1	7	14	1	1
消化管系						
腹痛	2	2	6	7	5	5
食欲不振	3	2	7	2	11	2
便 秘	8	6	7	3	6	4
下痢・軟便	18	9	20	9	24	10
消化不良	6	3	10	8	10	4
悪 心	26	12	29	18	30	11
精神系						
激 越	6	4	6	2	6	3
不眠症	16	9	25	18	28	12
libido 減退	1	<1	7	1	11	2

a) 米国の添付文書に記載されているプラセボ対照試験成績（大うつ病、パニック障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害、社会不安障害）のうち、大うつ病、パニック障害及び強迫性障害を対象とした試験成績を記載した。

b) 大うつ病及びその他を対象とした市販前比較試験

c) 主に射精遅延。男性患者のみを母数とした（大うつ病・その他：STL 群 N=271, PLA 群 N=271, パニック障害：STL 群 N=216, PLA 群 N=134, 強迫性障害：STL 群 N=296, PLA 群 N=219）。

STL：塩酸セルトラリン、PLA：プラセボ

② 重篤な有害事象など 参考資料ト参-19, 20 [外国データ]

ファイザー社では有害事象に関する情報を自発報告、文献、公的機関からの報告及び臨床試験などから、因果関係を問わず継続的に収集、評価しており、これらの情報から安全性に関する重要な情報が得られた場合には、添付文書等の製品関連資料の改訂を行っている。

集積対象期間 2003 年 9 月 1 日から 2004 年 8 月 31 日における定期安全性報告では 1,820 例 (5,152 件)、集積対象期間 2004 年 9 月 1 日から 2005 年 2 月 28 日における定期安全性報告（補遺）では 852 例 (2,214 件) の有害事象が全世界より集積された。これらの報告で認められた主な有害事象は、不安、うつ病、薬物相互作用、悪心、異常感、低ナトリウム血症、浮動性めまい、下痢、振戦、不眠症、激越、痙攣、頭痛、多汗症、嘔吐などであった。

なお、2003 年第 3 四半期から 2004 年第 2 四半期におけるセルトラリン製剤の世界的な販売実績より、セルトラリンの使用者は約 590 万患者・年と推定されている。報告された有害事象の集積結果を分類し、未知で発現頻度が 2%以上の事象、臨床的に重要な薬剤と関連する可能性がある事象、また/あるいは規制当局あるいは前回の定期安全性報告により継続的な監視が提言されている事象について検討した。更に、集積対象期間における発現頻度は低い、臨床的に重要と評価された事象についても検討した。その結果、セルトラリンの全般的な安全性に影響を及ぼす所見は認められず、安全性に関する企業中核情報の変更はなかった。また、米国規制当局からの要請に伴い 2004 年 7 月及び 2005 年 2 月に米国における添付文書を改訂した（添付資料イ参一1 参照）。

なお、外国から報告されたセルトラリンとの因果関係を否定できない重篤な有害事象については、厚生省薬務局審査課（1997 年 6 月報告まで）、医薬品医療機器審査センター（2004 年 3 月報告まで）及び医薬品医療機器総合機構（2004 年 4 月報告から）に 2005 年 8 月 31 日までに 1,773 例報告している（資料概要別冊）。

表ト-299- (1) 試験別の有害事象

申請効能		うつ病・うつ状態																パニック障害				合計
資料番号		ト-5	ト-6	ト-7	ト-8	ト-9	ト-10	ト-11	ト-12	ト-13	小計		ト-14	ト-15	ト-16	小計	合計					
試験名	試験 ^{a)}	前期第Ⅱ相試験		後期第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験		ランダム化 治療中止試験 ^{b)}	高齢者試験	長期投与 試験	抑燃抑制 試験 ^{b)}	小計		前期第Ⅱ相 試験	後期第Ⅱ相 試験	ランダム化 治療中止試験 ^{b)}	試験 ^{a)}	小計	合計				
		内科・心療内科	精神科		内科・心療内科	精神科					内科・心療内科	精神科										
発現例数 (%)		92	60	98	95	79	361	47	87	46	965	593	28	91	394	513	1478					
発現件数		22 (23.9)	24 (40.0)	49 (50.0)	44 (46.3)	52 (65.8)	305 (84.5)	30 (63.8)	42 (48.3)	25 (54.3)	593 (61.5)	9 (32.1)	57 (62.6)	362 (91.9)	362 (91.9)	1298	1021 (69.1)					
発現件数		37	42	120	81	121	975	73	87	46	1582	16	115	1298	1429	3011						
精神障害	不眠症	1 (1.1)	1 (1.7)	3 (3.1)	1 (1.1)	3 (3.8)	7 (1.9)	3 (6.4)	2 (2.3)	3 (6.5)	22 (2.3)			3 (3.3)	20 (5.1)	23 (4.5)	45 (3.0)					
	錯乱状態		1 (1.7)			1 (1.3)	7 (1.9)				11 (1.1)			3 (3.3)	8 (2.0)	21 (2.1)	22 (1.5)					
	初期不眠症						4 (1.1)				4 (0.4)				18 (4.6)	18 (3.5)	22 (1.5)					
	早期覚醒			1 (1.0)	1 (1.1)	2 (2.5)	7 (1.9)	2 (4.3)	2 (2.3)	1 (2.2)	16 (1.7)				1 (0.3)	1 (0.2)	17 (1.2)					
	中期不眠症						2 (0.6)				2 (0.2)				11 (2.8)	11 (2.1)	13 (0.9)					
	睡眠障害NOS					2 (2.5)	4 (1.1)				6 (0.6)			3 (3.3)	3 (0.8)	6 (1.2)	12 (0.8)					
	不眠増悪						8 (2.2)				8 (0.8)			1 (1.1)	3 (0.8)	3 (0.6)	11 (0.7)					
	不安		1 (1.7)		1 (1.1)		4 (1.1)								3 (0.8)	3 (0.6)	10 (0.7)					
	早期覚醒				1 (1.1)		3 (0.8)				4 (0.4)				3 (0.8)	3 (0.6)	10 (0.7)					
	うつ病				1 (1.1)		1 (1.3)								1 (1.1)	6 (1.5)	6 (1.6)	10 (0.7)				
	リビドー減退								1 (2.1)			2 (0.2)			8 (2.0)	8 (1.6)	10 (0.7)					
	不安増悪											1 (0.1)			5 (1.3)	5 (1.0)	6 (0.4)					
	易興奮性							1 (0.3)				1 (0.1)			4 (1.0)	4 (0.8)	5 (0.3)					
	落ち着きのなさ											4 (0.4)			1 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.3)					
	対象への恐怖											1 (0.1)			1 (1.1)	2 (0.5)	3 (0.2)					
	神経過敏											1 (0.1)			1 (1.1)	2 (0.5)	3 (0.2)					
	自殺既遂																	2 (0.1)				
	幻視																	2 (0.1)				
	躁病																	2 (0.1)				
	自殺念慮																	2 (0.1)				
神経系障害	譫妄			1 (1.0)											1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.1)					
	パニック発作														1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.1)					
	無感情																1 (0.1)					
	被害妄想																1 (0.1)					
	傾眠	8 (8.7)		15 (15.3)	8 (8.4)	12 (15.2)	77 (21.3)	5 (10.6)	5 (5.7)	3 (6.5)	133 (13.8)	1 (3.6)	9 (9.9)	102 (25.9)	66 (16.8)	70 (21.8)	245 (16.6)					
	頭痛	1 (1.1)		4 (4.1)	3 (3.2)	4 (5.1)	63 (17.5)	4 (8.5)	7 (8.0)	4 (8.7)	90 (9.3)		4 (4.4)	4 (4.4)	43 (10.9)	48 (9.4)	88 (6.0)					
	浮動性めまい		1 (1.7)	7 (7.1)	1 (1.1)	1 (1.3)	27 (7.5)	3 (6.4)			40 (4.1)	1 (3.6)	4 (4.4)	3 (3.3)	11 (2.8)	14 (2.7)	44 (3.0)					
	振戦	2 (2.2)	1 (1.7)	7 (7.1)	1 (1.1)	3 (3.8)	12 (3.3)	1 (2.1)	3 (3.4)		30 (3.1)				17 (4.3)	17 (3.3)	29 (2.0)					
	感覚減退	1 (1.1)					8 (2.2)	2 (4.3)		1 (2.2)	12 (1.2)				5 (1.3)	5 (1.0)	17 (1.2)					
	体位性めまい			2 (2.0)	2 (2.1)	1 (1.3)	9 (2.5)	2 (0.6)			5 (0.5)				6 (1.5)	6 (1.2)	11 (0.7)					
	味覚異常	1 (1.1)					2 (0.6)								5 (1.3)	5 (1.0)	7 (0.5)					
	注意力障害						4 (1.1)	1 (0.3)			4 (0.4)				2 (0.5)	2 (0.4)	6 (0.4)					
	頭痛NOS増悪						1 (0.3)	1 (0.3)			2 (0.2)				2 (0.5)	2 (0.4)	4 (0.3)					
	記憶障害						1 (0.3)	2 (0.6)			3 (0.3)				2 (0.5)	2 (0.4)	4 (0.3)					
	平衡障害NOS						1 (0.3)	3 (0.3)			3 (0.3)				2 (0.5)	2 (0.4)	3 (0.2)					
精神的機能障害NOS						1 (0.3)	3 (0.3)			3 (0.3)				2 (0.5)	2 (0.4)	3 (0.2)						
昏迷						1 (0.3)	3 (0.3)			3 (0.3)				2 (0.5)	2 (0.4)	3 (0.2)						
失調						1 (0.3)	3 (0.3)			3 (0.3)				2 (0.5)	2 (0.4)	3 (0.2)						
会話障害	1 (1.1)							1 (2.1)		1 (2.2)	2 (0.2)						2 (0.1)					
異常感覚											1 (0.1)						2 (0.1)					
シンスギネジー	1 (1.1)										1 (0.1)						2 (0.1)					
健忘								1 (2.1)			1 (0.1)						1 (0.1)					
脳出血											1 (0.1)						1 (0.1)					
構音障害											1 (0.1)						1 (0.1)					

いずれかの試験で発現率が1%以上の事象を記載した。

a) 低用量群と高用量群を合わせた。

b) 再燃抑制試験及びランダム化治療中止試験において、塩酸セルトラリンを服用した期間の有害事象を集計した。

表ト-299- (2) 試験別の有害事象

申請効能 資料番号	うつ病・うつ状態										パニック障害					合計									
	ト-5		ト-6		ト-7		ト-8		ト-9		ト-10		ト-11		ト-12		ト-13		ト-14		ト-15		ト-16		
	前期第Ⅱ相試験 内科・心療内科	後期第Ⅱ相試験 精神科	前期第Ⅱ相試験 精神科	後期第Ⅱ相試験 精神科	前期第Ⅱ相試験 内科・心療内科	後期第Ⅱ相試験 精神科	前期第Ⅱ相試験 内科・心療内科	後期第Ⅱ相試験 精神科	前期第Ⅱ相試験 内科・心療内科	後期第Ⅱ相試験 精神科	ランダム化 治療中止試験 ^{a)}	高齢者試験	長期投与 試験	再燃抑制 試験 ^{b)}	小計		前期第Ⅱ相 試験	後期第Ⅱ相 試験	ランダム化 治療中止試験 ^{a)}	高齢者 試験 ^{b)}	前期第Ⅱ相 試験	後期第Ⅱ相 試験	ランダム化 治療中止試験 ^{a)}	高齢者 試験 ^{b)}	
試験名	92	24 (40.0)	60	98	44 (46.3)	52 (65.8)	305 (84.5)	47	87	361	305 (84.5)	30 (63.8)	42 (48.3)	25 (54.3)	965 (61.5)	28	57 (62.6)	362 (91.9)	394	513	428 (83.4)	1478			
発現例数 (%)	22 (23.9)	24 (40.0)	24 (40.0)	49 (50.0)	44 (46.3)	52 (65.8)	305 (84.5)	44 (46.3)	42 (48.3)	305 (84.5)	305 (84.5)	30 (63.8)	42 (48.3)	25 (54.3)	965 (61.5)	28	57 (62.6)	362 (91.9)	394	513	428 (83.4)	1478			
発現割合 (%)	37	42	42	120	81	121	975	73	87	975	975	73	87	46	1582	16	115	1298	1298	1429	1021 (69.1)	3011			
神経系障害																									
反射亢進																									
片頭痛NOS																									
間代性痙攣																									
胃腸障害																									
悪心	4 (4.3)	12 (20.0)	12 (20.0)	20 (20.0)	9 (9.2)	9 (9.2)	7 (7.4)	7 (7.4)	8 (10.1)	8 (10.1)	84 (23.3)	2 (4.3)	9 (10.3)	7 (15.2)	142 (14.7)	3 (10.7)	20 (22.0)	140 (35.5)	163 (31.8)	305 (20.6)					
口内乾燥	3 (3.3)	3 (5.0)	3 (5.0)	7 (7.1)	6 (6.1)	7 (7.1)	6 (6.3)	6 (6.3)	24 (30.4)	24 (30.4)	49 (13.6)	7 (14.9)	1 (1.1)	1 (2.2)	101 (10.5)	1 (3.6)	4 (4.4)	38 (9.6)	42 (8.2)	143 (9.7)					
下痢NOS	1 (1.1)	4 (6.7)	4 (6.7)	6 (6.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	3 (3.8)	3 (3.8)	45 (12.5)	3 (6.4)	5 (5.7)	4 (8.7)	73 (7.6)	2 (7.1)	10 (11.0)	49 (12.4)	60 (11.7)	133 (9.0)					
胃不快感	1 (1.1)	3 (5.0)	3 (5.0)	5 (5.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.3)	1 (1.3)	24 (6.6)	1 (2.1)	6 (6.9)	7 (15.2)	44 (4.6)	2 (7.1)	6 (6.6)	28 (7.1)	36 (7.0)	80 (5.4)					
便秘		2 (3.3)	2 (3.3)	5 (5.1)	3 (3.2)	3 (3.2)	3 (3.2)	3 (3.2)	6 (7.6)	6 (7.6)	24 (6.6)	4 (8.5)	2 (2.3)	1 (2.2)	47 (4.9)	3 (3.3)	3 (3.3)	16 (4.1)	19 (3.7)	66 (4.5)					
嘔吐NOS	1 (1.1)	1 (1.7)	1 (1.7)	5 (5.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.3)	1 (1.3)	13 (3.6)	2 (4.3)	5 (5.7)	2 (4.3)	31 (3.2)	1 (3.6)	2 (2.2)	14 (3.6)	16 (3.1)	47 (3.2)					
上腹部痛															23 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	23 (5.8)	24 (4.7)	47 (3.2)					
軟便															12 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	13 (3.3)	14 (2.7)	26 (1.8)					
腹部膨満															8 (0.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	14 (3.3)	15 (2.9)	23 (1.6)					
腹痛NOS															11 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.2)	10 (1.9)	10 (1.9)	22 (1.5)					
消化不良															5 (1.3)	5 (1.3)	5 (1.3)	5 (1.3)	5 (1.0)	16 (1.1)					
消化器不調															5 (0.5)	9 (2.3)	9 (2.3)	10 (1.9)	10 (1.9)	15 (1.0)					
腹部不快感															2 (0.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	3 (0.6)	3 (0.6)	8 (0.5)					
口内炎															2 (0.2)	1 (3.6)	1 (3.6)	6 (1.5)	6 (1.2)	8 (0.5)					
歯痛															2 (0.2)	7 (1.8)	7 (1.8)	7 (1.8)	7 (1.4)	7 (0.5)					
胃腸障害NOS															5 (0.5)	4 (1.0)	4 (1.0)	4 (1.0)	4 (0.8)	5 (0.3)					
便秘増悪															1 (0.1)	5 (1.3)	5 (1.3)	5 (1.3)	5 (1.0)	5 (0.3)					
胃腸炎NOS															3 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.4)	3 (0.2)					
胃炎NOS															1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.1)					
口の感覚鈍麻															1 (0.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.1)	1 (0.1)					
口腔内不快感															1 (0.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.1)	1 (0.1)					
流涎過多															1 (0.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.1)	1 (0.1)					
嚥下障害															1 (0.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.1)	1 (0.1)					
口唇乾燥															1 (0.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.1)	1 (0.1)					
歯周炎															1 (0.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.1)	1 (0.1)					
アレルギー性鼻炎															42 (4.4)	4 (4.4)	4 (4.4)	35 (8.9)	39 (7.6)	81 (5.5)					
倦怠感	1 (1.1)	1 (1.7)	1 (1.7)	6 (6.1)	5 (5.3)	5 (5.3)	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.5)	2 (2.5)	22 (6.1)	2 (4.3)	3 (3.4)	1 (2.2)	42 (4.4)	1 (3.6)	1 (1.1)	11 (2.8)	12 (2.3)	17 (1.2)					
胸痛	1 (1.1)	1 (1.7)	1 (1.7)	6 (6.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.3)	1 (1.3)	7 (1.9)	1 (2.1)	1 (1.1)	5 (0.9)	9 (0.9)	4 (4.0)	1 (1.1)	4 (1.0)	4 (0.8)	13 (0.9)					
発熱															8 (0.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (1.0)	5 (1.0)	13 (0.9)					
無力症	3 (3.3)			1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.6)	1 (2.1)	1 (1.1)	1 (2.2)	8 (0.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (1.0)	4 (0.8)	12 (0.8)					
熱感				2 (2.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (0.8)	1 (2.1)	1 (1.1)		3 (0.3)	6 (1.5)	1 (1.1)	6 (1.5)	6 (1.2)	9 (0.6)					
異常感															3 (0.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.3)					
胸部不快感				1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (0.3)	1 (2.1)	1 (1.1)	1 (2.2)	3 (0.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.3)					
胸部圧迫感															3 (0.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.3)					
疲労															3 (0.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.3)					
浮腫NOS															2 (0.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)					
悪寒															2 (0.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)					
冷感															1 (0.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.4)	3 (0.2)					
不快感NOS															2 (0.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.5)	2 (0.4)	3 (0.2)					
多汗				3 (3.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	7 (8.9)	7 (8.9)	8 (2.2)	2 (4.3)	1 (1.1)	22 (2.3)	22 (2.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	18 (4.6)	19 (3.7)	41 (2.8)					
発汗															8 (0.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	16 (4.1)	18 (3.5)	26 (1.8)					
皮膚及び皮下組織障害															7 (1.9)	1 (1.1)	1 (1.1)	16 (4.1)	18 (3.5)	26 (1.8)					

いずれかの試験で発現率が1%以上の事象を記載した。

a) 使用量群と商用量群を合わせた。

b) 再燃抑制試験及びランダム化治療中止試験において、塩酸セルトラリンを服用した期間の有害事象を集計した。

表ト-299-(3) 試験別の有害事象

[illegible]

いずれかの試験で発現率が1%以上の事象を記載した。

a) 低用量群と高用量群を合わせた。

a) 再燃抑制試験及びランダム化治療中止試験において、塩酸セルトランを服用した期間の有害事象を集計した。

