

審査報告書

平成 25 年 10 月 9 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 5 mg、同錠 10 mg、同錠 20 mg
[一 般 名]	パロキセチン塩酸塩水和物
[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 24 年 12 月 19 日
[剤形・含量]	1 錠中にパロキセチン塩酸塩水和物 5.69、11.38 又は 22.76 mg（パロキセチンとして 5、10 又は 20 mg）を含有する錠剤
[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]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 25 年 10 月 9 日

[販 売 名] パキシル錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 20 mg
[一 般 名] パロキセチン塩酸塩水和物
[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 24 年 12 月 19 日
[審 査 結 果]

提出された資料、公表文献等から、本剤の外傷後ストレス障害に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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、以下の効能・効果及び用法・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
 社会不安障害
 外傷後ストレス障害
 （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 20～40 mg を経口投与する。投与は 1 回 10～20 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 40 mg を超えない範囲で適宜増減する。
 パニック障害
 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 30 mg を経口投与する。投与は 1 回 10 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 30 mg を超えない範囲で適宜増減する。
 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 40 mg を経口投与する。投与は 1 回 20 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 50 mg を超えない範囲で適宜増減する。
 社会不安障害
 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 20 mg を経口投与

する。投与は1回10 mgより開始し、原則として1週ごとに10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40 mgを超えない範囲で適宜増減する。

外傷後ストレス障害

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20 mgを経口投与する。投与は1回10～20 mgより開始し、原則として1週ごとに10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40 mgを超えない範囲で適宜増減する。

(下線部今回追加)

審査報告 (1)

平成 25 年 8 月 2 日

I. 申請品目

[販 売 名]	パキシル錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 20 mg
[一 般 名]	パロキセチン塩酸塩水和物
[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 24 年 12 月 19 日
[剤形・含量]	1 錠中にパロキセチン塩酸塩水和物 5.69、11.38 又は 22.76 mg（パロキセチンとして 5、10 又は 20 mg）を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	うつ病・うつ状態 パニック障害 強迫性障害 社会不安障害 <u>外傷後ストレス障害</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 20～40 mg を経口投与する。投与は 1 回 10～20 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 40 mg を超えない範囲で適宜増減する。 パニック障害 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 30 mg を経口投与する。投与は 1 回 10 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 30 mg を超えない範囲で適宜増減する。 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 40 mg を経口投与する。投与は 1 回 20 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 50 mg を超えない範囲で適宜増減する。 社会不安障害 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 20 mg を経口投与する。投与は 1 回 10 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 40 mg を超えない範囲で適宜増減する。 <u>外傷後ストレス障害</u>

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20～40 mgを経口投与する。投与は1回10～20 mgより開始し、原則として1週ごとに10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40 mgを超えない範囲で適宜増減する。

(下線部今回追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、下記のとおりである。なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」、「非臨床に関する資料」のうち薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

1. 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

外傷後ストレス障害（Posttraumatic Stress Disorder; PTSD）は、極度な外傷的出来事への曝露の結果として発症し、① 外傷的出来事の再体験、② 外傷と関連した刺激からの回避と全般的反応性の麻痺及び③ 覚醒亢進症状を特徴とする精神疾患であり（松下正明編、*臨床精神医学講座 S6 外傷後ストレス障害 (PTSD)*、中山書店、3-17、2003）、慢性化した場合は重く耐え難い症状、社会生活上及び職業生活上の機能障害が認められる（5.4.1.14）。

本剤の有効成分であるパロキセチン塩酸塩水和物（本薬）は、英国 SmithKline Beecham Pharmaceuticals 社（現 GlaxoSmithKline 社）で開発された選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI）である。本邦では「うつ病・うつ状態」及び「パニック障害」を効能・効果として2000年9月に承認され、その後「強迫性障害」の適応が2006年1月に、「社会不安障害」の適応が2009年10月に承認されている。

本剤は、うつ病の治療薬として1990年に英国で初めて承認を取得して以来、2012年10月時点で海外110ヶ国以上において承認されており、今回の効能追加の対象である「外傷後ストレス障害」の適応についても60ヶ国以上で承認されている。

本邦における本剤のPTSDに対する開発については、2002年5月より非盲検非対照の長期投与試験が、使用経験を得ることを目的として実施された。また、2008年1月より交通事故後に発症したPTSD患者を対象とするプラセボ対照無作為化単盲検比較試験が開始されたが、症例集積が困難であったことから、2008年12月に試験が中止されている。

その後、2011年3月11日の東日本大震災を受け、被災者でのPTSD発症が想定されたことから、2011年4月に日本トラウマティック・ストレス学会（JSTSS）より「外傷後ストレス障害に対するパロキセチンに関する緊急の要望書」が、2011年5月に日本不安障害学会から「外傷後ストレス障害（PTSD）治療薬の早期承認を求める要望書」が厚生労働大臣に提出された。また、JSTSSによりPTSDに対する治療実態調査が併せて実施され（5.4.1.66）、本剤を含むSSRIが本邦のPTSDに対する薬物治療の第一選択薬として臨床使用されているとの調査結果が取りまとめられた。

これらを踏まえ、申請者は、国内外の医学教科書及び治療ガイドライン、公表文献等の調査を行った結果、PTSDに対して本剤を使用することの有用性は医学薬学上公知に該当すると判断し、

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、新たに臨床試験を実施することなく、「外傷後ストレス障害」の効能・効果を追加するための承認事項一部変更承認申請を行った。なお、現在本邦において PTSD に係る効能・効果を有する薬剤は承認されていない。

2. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請においては、効力を裏付ける試験として、外傷後ストレス障害（PTSD）動物モデルを使用した試験成績が新たに提出された。なお、本薬の投与量は、パロキセチン塩酸塩の量として記載されている。

（1）効力を裏付ける試験

single prolonged stress（SPS）負荷ラット¹⁾に本薬（1.20、3.33 及び 11.08 mg/kg²⁾）を 15 日間経口投与したとき、3.33 及び 11.08 mg/kg 群では、SPS 負荷により増加した状況恐怖誘発すくみ行動時間³⁾が減少した（参考 4.2.1.1.1）。

<審査の概略>

（1）本薬の作用機序について

機構は、PTSD に対する本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PTSD の病態には、恐怖体験やストレスを受けた際に活性化するセロトニン（5-HT）神経系、ノルアドレナリン神経系、視床下部-下垂体-副腎皮質（HPA）系の異常等の多様な生体機能変化の関与が示唆されており、中でも HPA 系におけるネガティブフィードバックの過剰状態は、PTSD の病態形成に密接に関連していると考えられていること（Bomyea J et al, *Clin Psychol Rev*, 32: 630-641, 2012、Krystal JH et al, *Brain Res*, 1293: 13-23, 2009）を説明した。その上で申請者は、SSRI である本薬の PTSD に対する作用機序として、以下の点が考えられることを説明した。

- PTSD 患者において、ストレス負荷により HPA 系の過剰な活性化が認められることが示唆されているが（Bremner JD et al, *Psychoneuroendocrinol*, 28:733-750, 2003）、PTSD 患者に対する本剤の長期投与により、投与前と比較してストレス負荷後の唾液中コルチゾール濃度上昇が抑制されたという報告があることから（Vermetten E et al, *Ann N Y Acad Sci*, 1071:184-202, 2006）、本薬はストレスを受けた際の HPA 系の過剰な活性化を抑制することで、ネガティブフィード

¹⁾ SPS として 2 時間の拘束、20 分間の強制水泳、15 分間の休憩、エーテル麻酔を負荷した。SPS 負荷ラットでは PTSD 患者と同様の神経内分泌反応（視床下部-下垂体-副腎皮質（HPA）系のネガティブフィードバックの過剰状態）を示すとともに、過剰な驚愕反応及び不安関連行動の増加が認められることから、PTSD 動物モデルと考えられている（Liberzon I et al, *Psychoneuroendocrinology*, 22:443-453, 1997、Khan S et al, *Psychopharmacology*, 172:225-229, 2004、Takahashi T et al, *Psychopharmacol*, 189:165-173, 2006）。

²⁾ パロキセチン塩酸塩をそれぞれ 0.01、0.03 及び 0.1 mg/mL となるよう飲料水に溶解し、SPS 負荷直後から 15 日間自由摂取させた。

³⁾ SPS 負荷から 14 日後に、ラットを条件付け用の箱に入れて 3 分間放置した後、4 秒間の電気刺激を与え、24 時間後に同箱に 3 分間入れた際のすくみ行動時間を測定した。

バック機構の形成を軽減させると考えられる。

- PTSD 患者では、HPA 系のネガティブフィードバック機構の亢進状態及び定常状態における末梢組織での糖質コルチコイド濃度の低下が認められる (Bomyea J et al, *Clin Psychol Rev*, 32: 630-641, 2012) が、5-HT はコルチコトロピン放出ホルモン (CRH) の遊離促進作用を示し (Locatelli V et al, *Endocr Dev*, 17: 108-120, 2010)、本薬は 5-HT 再取込み阻害作用により脳内 5-HT 濃度を上昇させることから、CRH 遊離促進作用を介して定常状態における末梢組織での糖質コルチコイド濃度を上昇させ、その結果として、ストレス応答を改善させると考えられる。

さらに申請者は、以下のとおり、扁桃体における 5-HT_{2C} 受容体の脱感作誘導作用や海馬の機能改善が本薬の PTSD に対する効果に寄与している可能性も考えられることを説明した。

- SPS 負荷ラットにおいて、ストレス負荷の 7 日後に扁桃体での 5-HT_{2C} 受容体の mRNA の発現レベルの上昇が認められ、その上昇と増強された不安症状との間に関連性が示唆されている (Harada K et al, *Pharmacol Biochem Behav*, 89: 11-16, 2008)。一方、SPS 負荷ラットにおいて、本薬の 15 日間反復投与により増強された状況恐怖誘発すくみ行動が抑制されたこと (参考 4.2.1.1.1)、ラットにおいて、本薬の 21 日間反復投与により 5-HT_{2C} 受容体の脱感作が誘導される可能性が報告されていることから (Kennett GA et al, *Neuropharmacology*, 133: 1581-1588, 1994)、本薬の扁桃体における 5-HT_{2C} 受容体の脱感作誘導作用が PTSD 症状の軽減に寄与している可能性が考えられる。
- PTSD 患者では、記憶に関与し、HPA 系を上位中枢として制御する機能も担っている海馬において、萎縮や言語陳述記憶符号化タスク時の血流量低下が認められることが報告されている (Bremner JD et al, *Am J Psychiatry*, 160:924-932, 2003)。一方、SSRI はうつ病患者の海馬において神経前駆細胞の増殖を促進させることが示唆されており (Boldrini M et al, *Biol Psychiatry*, 72:562-571, 2012)、PTSD 患者において、本薬の長期投与により投与前と比較して海馬の容積の増加、言語陳述記憶機能及び PTSD 症状の改善が認められたとの報告もあること (5.1.4.44) から、本薬の PTSD に対する作用機序として海馬機能の改善作用が関与している可能性が考えられる。

機構は、PTSD に対する本薬の作用機序について、完全に明らかとはなっていないものの、現在得られている知見からは適切に説明されているものと考え、以上の説明を了承した。

3. 臨床に関する資料

(i) 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>

有効性及び安全性に関する評価資料として、PTSD 患者を対象とした国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 799 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 651 試験、5.3.5.1.2: 648 試験、5.3.5.1.3: 627 試験、5.3.5.1.4: 650 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、既存資料、国内外の公表文献、ガイドライン、成書等が提出された。

(1) 国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 799 試験<2002 年 5 月～2004 年 11 月>)

DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition) により外傷後ストレス障害 (PTSD) と診断された日本人患者 (目標症例数 50 例) を対象に、本剤の長期投与における安全性及び有効性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 20～40 mg/日 (開始用量 20 mg/日、増減基準⁴⁾ に従い増量幅 10 mg/日、増量間隔 2 週間以上で増量) を 1 日 1 回夕食後に経口投与、投与期間は 52 週間と設定された。なお、投与期間終了時又は中止時に本剤 30 及び 40 mg/日が投与されていた被験者は、漸減期⁵⁾ を経て投与終了すると設定された。

総投与症例 52 例全例が安全性解析対象集団であり、対象疾患外であった 1 例及び治療期間の有効性評価がすべて未実施であった 2 例を除外した 49 例が有効性解析対象集団の FAS (Full Analysis Set) であった。中止例は 27 例であり、主な中止理由は有害事象 (10 例)、来院せず (4 例)、被験者申し出 (4 例) 等であった。

有効性評価項目である CAPS-SX (Clinician Administered PTSD Scale One week Symptom Status Version) 合計スコア⁶⁾ の変化量及び CGI-GI (Clinical Global Impression-Global Improvement) レスポンダー率⁷⁾ の推移は表 1 のとおりであった。

表 1 CAPS-SX 合計スコア変化量及び CGI-GI レスポンダー率の推移 (FAS、LOCF)

	評価 例数	CAPS-SX 合計スコア ^{a)}	CGI-GI レスポンダー率 ^{b)}
ベースライン	49	74.6 ± 2.59	
投与 4 週		-19.1 ± 2.52 [-24.2, -14.1]	38.8 (19)
投与 8 週		-19.7 ± 3.15 [-26.0, -13.4]	40.8 (20)
投与 12 週		-22.8 ± 2.95 [-28.7, -16.8]	46.9 (23)
投与 24 週		-29.1 ± 3.42 [-36.0, -22.2]	59.2 (29)
投与 36 週		-30.1 ± 3.26 [-36.7, -23.6]	59.2 (29)
投与 52 週 (中止時)		-32.3 ± 3.48 [-39.3, -25.3]	67.3 (33)

a) ベースライン: 実測値、平均値 ± 標準誤差

投与 4～52 週: ベースラインからの変化量、平均値 ± 標準誤差 [95%信頼区間]

b) レスポンダー率 (%) (該当例数)

有害事象 (臨床検査値異常を含む)⁸⁾ は 92.3 % (48/52 例) に認められた。死亡は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は、企図的過量投与 2 例、人工流産、胃腸炎、解離、躁病、外傷後ストレス障害、衝動行為・攻撃性、外傷後ストレス障害・うつ病各 1 例が認められ、躁病及び攻撃性については本剤との因果関係は否定されていない。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 65.4 % (34/52 例) に認められた。主な事象は、悪心 18 例、傾眠 14 例、倦怠感及び頭痛各 6 例、振戦 5 例、下痢、嘔吐及び浮動性めまい各 4 例、動悸、腹部不快感、上腹部痛、肝機能異常、悪夢、外傷後ストレス障害及び寝汗各 3 例等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体重) について、動悸 (3 例)、頻脈、血圧上昇及び体重増

⁴⁾ 十分な効果 (CGI-GI (Clinical Global Impression Global Improvement) が「著明改善」又は「中等度改善」を目安) が得られず忍容性に問題がない場合は増量し、有害事象の発現により減量が必要な場合は 10 mg/日ずつ減量した。

⁵⁾ 1 週ごとに 10 mg/日ずつ漸減し、20 mg/日を 1 週間投与した後投与終了すると設定された。

⁶⁾ 基準 B (再体験症状)、基準 C (回避と感情麻痺症状) 及び基準 D (覚醒亢進症状) の合計。

⁷⁾ CGI-GI による 7 段階 (1: 「著明改善」、2: 「中等度改善」、3: 「軽度改善」、4: 「不変」、5: 「軽度悪化」、6: 「中等度悪化」、7: 「著明悪化」) 評価のうち、「著明改善」又は「中等度改善」であった被験者の割合。

⁸⁾ 投与期間、漸減期及び事後検診時までにおける成績。

加（各 1 例）が認められた以外に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、PTSD 患者に対して本剤 20～40 mg/日を長期投与した際の安全性に大きな問題はなく、有効性も示唆されたと考えることを説明した。

（2）海外第Ⅲ相試験

1) 海外プラセボ対照比較試験①（5.3.5.1.1: CPMS-651 試験＜1999 年 2 月～2000 年 1 月＞）

DSM-IV により PTSD と診断された外国人患者（目標症例数 441 例、各群 147 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 20 mg/日又は 40 mg/日を 1 日 1 回朝に経口投与、投与期間は 12 週間と設定された。なお、本剤 40 mg/日群は、20 mg/日から開始し、1 週後に 30mg/日、2 週後に 40 mg/日に増量して以後同量を継続し、投与期間終了後は漸減期⁵⁾を経て投与終了すると設定された。

総投与症例 551 例（プラセボ群 186 例、本剤 20 mg/日群 183 例、本剤 40 mg/日群 182 例）全例が ITT（Intention To Treat）集団及び安全性解析対象集団であり、少なくとも 1 回のベースライン後の有効性評価が行われた又は有害事象を発現した被験者を有効性解析対象集団⁹⁾とした。投与中止例は 196 例（プラセボ群 66 例、本剤 20 mg/日群 61 例、本剤 40 mg/日群 69 例）であり、主な理由は、有害事象（プラセボ群 18 例、本剤 20 mg/日群 21 例、本剤 40 mg/日群 28 例）、来院せず（プラセボ群 24 例、本剤 20 mg/日群 21 例、本剤 40 mg/日群 18 例）等であった。

2 つの主要評価項目¹⁰⁾のうち最終評価時の CAPS-2¹¹⁾合計スコア⁶⁾のベースラインからの変化量は表 2 のとおりであり、本剤 20 mg/日群及び 40 mg/日群ともプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した（いずれも $p < 0.001$ （用量間の検定の多重性は Hochberg の方法により調整）、投与群、施設、性別、外傷的出来事の種類の、ベースライン値、外傷的出来事からの時間及びベースラインの MADRS（Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale）合計スコアを共変量とした共分散分析）。もう一方の主要評価項目である最終評価時の CGI-GI レスポンダー率⁷⁾は表 3 のとおりであり、本剤 20 mg/日群及び 40 mg/日群ともプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも $p < 0.001$ （用量間の検定の多重性は Hochberg の方法により調整）、投与群、施設、性別、外傷的出来事の種類の、ベースライン値、外傷的出来事からの時間及びベースラインの MADRS 合計スコアを共変量としたロジスティック回帰分析）。

⁹⁾ 各評価項目においてベースライン後の評価が 1 回以上行われた被験者をそれぞれの評価項目における有効性解析対象集団としているため、評価項目ごとに解析対象集団が異なる。

¹⁰⁾ 2 つの主要評価項目の両方でプラセボ群と本剤群（CPMS-651 試験（5.3.5.1.1）では本剤 20 及び 40 mg/日群のそれぞれについて）の間に統計学的な有意差が認められた場合に有効性が検証されたと判断することとされており、評価項目間の検定の多重性の調整はされていない。

¹¹⁾ 試験の実施計画書及び統括報告書には、「CAPS-2」を使用したと記載されているが、本審査の過程において症例報告書の記載を確認したところ、実際には「CAPS-2」の改訂版であり、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: 799 試験）で使用された「CAPS-SX」が使用されていたことが明らかになった。

表2 CAPS-2 合計スコア（有効性解析対象集団、LOCF）

		ベースライン ^{a)}	変化量		
			最終評価時	群間差 [95 %信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{c)}
プラセボ群		74.4 ± 1.2 (186)	-25.3 ± 2.0 (167)		
本剤群	20 mg/日群	75.3 ± 1.2 (183)	-39.6 ± 2.0 (166)	-14.3 [-19.7, -8.8]	< 0.001
	40 mg/日群	74.3 ± 1.2 (182)	-37.9 ± 2.3 (156)	-12.2 [-17.7, -6.6]	< 0.001

平均値 ± 標準誤差（評価例数）

a) ベースラインにおける評価は ITT 集団を対象

b) 主要解析モデルにより調整した平均値の差

c) 投与群、施設、性別、外傷的出来事の種類、ベースライン値、外傷的出来事からの時間及びベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析、用量間の検定の多重性は Hochberg の方法により調整

表3 CGI-GI レスポンダー率（有効性解析対象集団、LOCF）

		最終評価時	オッズ比 [95 %信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{b)}
プラセボ群		36.6 (67/183)		
本剤群	20 mg/日群	62.8 (113/180)	3.20 [2.0, 5.1]	< 0.001
	40 mg/日群	56.6 (99/175)	2.42 [1.5, 3.8]	< 0.001

%（レスポンダー例数/評価例数）

a) 主要解析モデルにより調整したプラセボ群に対する本剤群のオッズ比

b) 投与群、施設、性別、外傷的出来事の種類、ベースライン値、外傷的出来事からの時間及びベースラインの MADRS 合計スコアを共変量としたロジスティック回帰分析、用量間の検定の多重性は Hochberg の方法により調整

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹²⁾ は、プラセボ群で 74.7 %（139/186 例）、本剤 20 mg/日群で 81.4 %（149/183 例）及び本剤 40 mg/日群で 84.6 %（154/182 例）に認められた。死亡は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で 2 例（頭蓋内圧上昇、うつ病・外傷・感情不安定・異常思考・不安各 1 例）、本剤 20 mg/日群で 3 例（子宮新生物、予定外妊娠、幻覚・不安・感情不安定各 1 例）、本剤 40 mg/日群で 6 例（感情不安定 2 例、皮膚良性新生物、偶発的過量投与、頭痛、回腸炎・直腸出血・躁病各 1 例）に認められ、偶発的過量投与、頭痛、感情不安定及び直腸出血（いずれも本剤 40 mg/日群）については治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群で 55.4 %（103/186 例）、本剤 20 mg/日群で 72.7 %（133/183 例）及び本剤 40 mg/日群で 74.2 %（135/182 例）に認められた。主な事象は、傾眠（同 9 例、29 例、36 例）、悪心（同 7 例、27 例、34 例）、頭痛（同 31 例、26 例、27 例）、無力症（同 7 例、21 例、24 例）、口内乾燥（同 10 例、17 例、18 例）、不眠症（同 12 例、21 例、17 例）、便秘（同 7 例、6 例、13 例）、食欲減退（同 2 例、10 例、12 例）、下痢（同 5 例、21 例、11 例）、射精障害（同 1 例、9 例、11 例）、勃起不全（同 0 例、4 例、11 例）、女性性器障害（同 2 例、8 例、7 例）、リビドー減退（同 3 例、15 例、8 例）、多汗症（同 1 例、11 例、5 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）並びに心電図検査について、投与 12 週時のプラセボ群 1 例に心電図異常が認められた以外に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、PTSD 患者に対する本剤 20 mg/日及び 40 mg/日の有効性が検証され、安全性についても大きな問題ないと考えることを説明した。

2) 海外プラセボ対照比較試験②（5.3.5.1.2: CPMS-648 試験＜1999 年 2 月～2000 年 2 月＞）

DSM-IV により PTSD と診断された外国人患者（目標症例数 250 例、各群 125 例）を対象に、

¹²⁾ 有害事象（ただし、死亡及びその他の重篤な有害事象を除く）、バイタルサイン及び心電図検査については、投与期間（漸減期及び追跡調査期間を含まない）における成績。

本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 20～50 mg/日（開始用量 20 mg/日、担当医師の判断により増量幅 10 mg/日、増量間隔 2 週間以上で増量）を 1 日 1 回朝に経口投与、投与期間は 12 週間と設定された。なお、投与期間終了時又は中止時に本剤 30～50 mg/日が投与されていた被験者は、漸減期⁵⁾を経て投与終了すると設定された。

総投与症例 307 例¹³⁾（プラセボ群 156 例、本剤群 151 例）が ITT 集団及び安全性解析対象集団であり、少なくとも 1 回のベースライン後の有効性評価が行われた又は有害事象が発現した被験者を有効性解析対象集団⁹⁾とした。投与中止例は 120 例（プラセボ群 62 例、本剤群 58 例）であり、主な中止理由は、来院せず（プラセボ群 17 例、本剤群 16 例）、試験実施計画の逸脱（プラセボ群及び本剤群各 16 例）、有害事象（プラセボ群 10 例、本剤群 18 例）等であった。

2 つの主要評価項目¹⁰⁾のうち、最終評価時の CAPS-2¹¹⁾ 合計スコア⁶⁾のベースラインからの変化量は表 4 のとおりであり、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した（ $p < 0.001$ 、投与群、施設、性別、外傷的出来事の種類、ベースライン値、外傷的出来事からの時間及びベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析）。もう一方の主要評価項目である最終評価時の CGI-GI レスポンダー率⁷⁾は表 5 のとおりであり、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（ $p < 0.001$ 、投与群、施設、性別、外傷的出来事の種類、ベースライン値、外傷的出来事からの時間及びベースラインの MADRS 合計スコアを共変量としたロジスティック回帰分析）。

表 4 CAPS-2 合計スコア（有効性解析対象集団、LOCF）

	ベースライン ^{a)}	変化量		
		最終評価時	群間差 [95 %信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{c)}
プラセボ群	73.2 ± 1.3 (156)	-24.7 ± 2.0 (133)	-10.6 [-16.2, -5.0]	< 0.001
本剤群	74.3 ± 1.4 (151)	-35.5 ± 2.0 (136)		

平均値 ± 標準誤差（評価例数）

a) ベースラインにおける評価は ITT 集団を対象

b) 主要解析モデルにより調整した平均値の差

c) 投与群、施設、性別、外傷的出来事の種類、ベースライン値、外傷的出来事からの時間及びベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析

表 5 CGI-GI レスポンダー率（有効性解析対象集団、LOCF）

	最終評価時	オッズ比 [95 %信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{b)}
プラセボ群	38.0 (57/150)	2.6 [1.6, 4.3]	< 0.001
本剤群	58.8 (87/148)		

%（レスポンダー例数/評価例数）

a) 主要解析モデルにより調整したプラセボ群に対する本剤群のオッズ比

b) 投与群、施設、性別、外傷的出来事の種類、ベースライン値、外傷的出来事からの時間及びベースラインの MADRS 合計スコアを共変量としたロジスティック回帰分析

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹²⁾は、プラセボ群で 73.7 %（115/156 例）及び本剤群で 85.4 %（129/151 例）に認められた。死亡は、本剤群で 1 例（偶発的過量投与）に認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で 4 例（感情不安定、狭心症、予定外妊娠、妊娠時の障害各 1 例）、本剤群で 11 例（肺炎、アルコール乱用、胆嚢炎、予

¹³⁾ 無作為化例 323 例（プラセボ群 160 例、本剤群 163 例）のうち、ベースライン以降追跡不能となった症例（プラセボ群 4 例、本剤群 12 例）が除外されている。

定外妊娠、皮膚癌、蜂巣炎、頻脈、予定外妊娠・死産、悪心・嘔吐、うつ病・感情不安定、悪心・片頭痛・呼吸困難各 1 例) に認められ、蜂巣炎、頻脈、悪心・嘔吐、うつ病・感情不安定、悪心・片頭痛・呼吸困難 (いずれも本剤群) については治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群で 58.3 % (91/156 例)、本剤群で 77.5 % (117/151 例) に認められた。主な事象は、不眠症 (プラセボ群 25 例、本剤群 26 例)、傾眠 (同 6 例、26 例)、悪心 (同 12 例、24 例)、頭痛 (同 30 例、22 例)、口内乾燥及び無力症 (同 7 例、20 例)、下痢 (同 8 例、16 例)、便秘 (同 5 例、12 例)、食欲減退 (同 7 例、9 例)、浮動性めまい (同 5 例、9 例)、消化不良及び神経過敏 (同 8 例、7 例)、射精障害 (同 2 例、6 例)、勃起不全 (同 1 例、5 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) 並びに心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、PTSD 患者に対する本剤 20～50 mg/日の有効性が検証され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

3) 海外プラセボ対照比較試験③ (5.3.5.1.3: CPMS-627 試験<1998 年 7 月～2000 年 1 月>)

DSM-IV により PTSD と診断された外国人患者 (目標症例数 250 例、各群 125 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 20～50 mg/日 (開始用量 20 mg/日、担当医師の判断により、増量幅 10 mg/日、増量間隔 2 週間以上で増量) を 1 日 1 回朝に経口投与、投与期間は 12 週間と設定された。なお、投与期間終了時又は中止時に本剤 30～50 mg/日が投与されていた被験者は、漸減期⁵⁾を経て投与終了すると設定された。

総投与症例 322 例 (プラセボ群 162 例、本剤群 160 例) 全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団であり、少なくとも 1 回のベースライン後の有効性評価が行われた又は有害事象が発現した被験者を有効性解析対象集団⁹⁾とした。投与中止例は 105 例 (プラセボ群 56 例、本剤群 49 例) であり、主な中止理由は、試験実施計画の逸脱 (プラセボ群 20 例、本剤群各 15 例)、有害事象 (プラセボ群 9 例、本剤群 16 例)、来院せず (プラセボ群及び本剤群各 12 例) 等であった。

2 つの主要評価項目¹⁰⁾のうち、最終評価時の CAPS-2¹¹⁾ 合計スコア⁶⁾のベースラインからの変化量は表 6 のとおりであり、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した ($p = 0.047$ 、投与群、施設、性別、外傷的出来事の種類、ベースライン値、外傷的出来事からの時間及びベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析)。もう一方の主要評価項目である最終評価時の CGI-GI レスポンダー率⁷⁾は表 7 のとおりであり、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的な差は認められなかった ($p = 0.134$ 、投与群、施設、性別、外傷的出来事の種類、ベースライン値、外傷的出来事からの時間及びベースラインの MADRS 合計スコアを共変量としたロジスティック回帰分析)。

表 6 CAPS-2 合計スコア（有効性解析対象集団、LOCF）

	ベースライン ^{a)}	変化量		
		最終評価時	群間差 [95 %信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{c)}
プラセボ群	78.4 ± 1.3 (161)	-26.2 ± 1.9 (159)	-5.5 [-10.9, -0.1]	0.047
本剤群	77.4 ± 1.5 (158)	-30.8 ± 2.1 (154)		

平均値 ± 標準誤差（評価例数）

a) ベースラインにおける評価は ITT 集団を対象

b) 主要解析モデルにより調整した平均値の差

c) 投与群、施設、性別、外傷的出来事の種類、ベースライン値、外傷的出来事からの時間及びベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析

表 7 CGI-GI レスポンダー率（有効性解析対象集団、LOCF）

	最終評価時	オッズ比 [95 %信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{b)}
プラセボ群	43.5 (70/161)	1.46 [0.9, 2.4]	0.134
本剤群	50.0 (78/156)		

%（レスポンダー例数/評価例数）

a) 主要解析モデルにより調整したプラセボ群に対する本剤群のオッズ比

b) 投与群、施設、性別、外傷的出来事の種類、ベースライン値、外傷的出来事からの時間及びベースラインの MADRS 合計スコアを共変量としたロジスティック回帰分析

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹²⁾ は、プラセボ群で 54.9 %（89/162 例）、本剤群で 70.6 %（113/160 例）に認められた。死亡は、プラセボ群で 1 例（うつ病・自殺企図）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で 10 例（不安 2 例、激越、痙攣、卵巣障害、感情不安定、うつ病、うつ病・感情不安定、胃腸障害・吐血、うつ病・感情不安定・アルコール乱用各 1 例）、本剤群で 6 例（うつ病・感情不安定各 2 例、うつ病、頭痛、失神及び不安・うつ病各 1 例）に認められ、プラセボ群の痙攣及び胃腸障害並びに本剤群のうつ病及び頭痛については治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群で 41.4 %（67/162 例）、本剤群で 63.1 %（101/160 例）に認められた。主な事象は、悪心（プラセボ群 18 例、本剤群 37 例）、頭痛（同 21 例、32 例）、傾眠（同 6 例、15 例）、無力症（同 5 例、13 例）、多汗症（同 5 例、12 例）、下痢（同 4 例、11 例）、浮動性めまい（同 8 例、11 例）、口内乾燥（同 6 例、10 例）、腹痛（同 5 例、10 例）、不眠症（同 10 例、8 例）、振戦（同 1 例、8 例）、射精障害（同 0 例、4 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、本剤群 1 例で拡張期血圧上昇が認められ、心電図検査では、本剤群 1 例で投与 4 日目に心電図異常が認められた以外に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、PTSD に対する本剤 20～50 mg/日の有効性が示唆され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

4) 海外ランダム化治療中止試験（5.3.5.1.4: CPMS-650 試験＜1999 年 3 月～2001 年 1 月＞）

DSM-IV により PTSD と診断された外国人患者（目標症例数（二重盲検期）104 例、各群 52 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照二重盲検ランダム化治療中止試験が実施された。

用法・用量は、単盲検期として、本剤 20～50 mg/日（開始用量 20 mg/日、担当医師の判断により、増量幅 10 mg/日、増量間隔 2 週間以上で増量）を 1 日 1 回朝経口投与し、投与期間は 12 週間

と設定された。単盲検期に続く二重盲検期では、単盲検期に効果が得られた症例¹⁴⁾に対し、本剤（単盲検期終了時の用量を継続）又はプラセボ（二重盲検期開始後 3 週間で本剤を漸減）を、1 日 1 回朝経口投与、投与期間は 24 週間と設定された。なお、投与期間終了時又は中止時に本剤 30～50 mg/日が投与されていた被験者は、漸減期¹⁵⁾を経て投与終了すると設定された。

単盲検期における総投与症例 265 例のうち、同意撤回及びベースライン以降の評価が未実施各 1 例を除外した 263 例が単盲検期 ITT 集団であり、安全性解析対象集団（単盲検期）であった。二重盲検期に移行した 176 例（プラセボ群及び本剤群各 88 例）のうち、同意撤回 2 例及び選択基準違反 1 例を除外した 173 例（プラセボ群 86 例、本剤群 87 例）が二重盲検期 ITT 集団であり、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団（二重盲検期）であった。投与中止例は、単盲検期は 87 例（単盲検期終了時に中止した症例を含む）、二重盲検期は 43 例（プラセボ群 20 例、本剤群 23 例）であり、主な中止理由は、効果不十分（単盲検期: 32 例、二重盲検期: プラセボ群及び本剤群各 8 例）等であった。

主要評価項目である二重盲検期における再発率¹⁵⁾は、プラセボ群で 12.8 % (11/86 例)、本剤群で 10.3 % (9/87 例)、プラセボ群に対する本剤群のオッズ比 [95 %信頼区間] は 0.65 [0.2, 1.8] であり、統計学的な有意差は認められなかった ($p = 0.411$ 、投与群、施設、性別、外傷的出来事の種類、年齢、外傷的出来事からの時間、ベースラインの CGI-SI 及びベースラインの MADRS 合計スコアを共変量としたロジスティック回帰分析)。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、単盲検期では 46.0 % (121/263 例)、二重盲検期では、プラセボ群で 33.7 % (29/86 例)、本剤群で 42.5 % (37/87 例) に認められた。死亡は、単盲検期に 1 例（自殺企図）が認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、単盲検期では 6 例（胸痛、予定外妊娠、感情不安定、子宮内膜障害、高血圧・脳血管障害、うつ病・胸痛各 1 例）、二重盲検期では、プラセボ群で 2 例（胃炎、離脱症候群各 1 例）、本剤群で 6 例（脳血管障害、外傷、血管形成異常、心筋虚血、期外収縮、背部痛・外傷・嘔吐各 1 例）に認められ、胸痛及びうつ病（単盲検期）並びに脳血管障害及び心筋虚血（二重盲検期本剤群）については治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、単盲検期では 36.5 % (96/263 例) 二重盲検期では、プラセボ群で 16.3 % (14/86 例)、本剤群で 23.0 % (20/87 例) に認められた。主な事象は、単盲検期では、悪心 32 例、傾眠 24 例、不眠症 23 例、頭痛 16 例、無力症 12 例、多汗症 11 例、射精障害 10 例、勃起不全 7 例等であり、二重盲検期では、不眠症（プラセボ群 2 例、本剤群 4 例）、傾眠（同 0 例、4 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体重）について、単盲検期で体重増加及び減少（各 2 例）、拡張期及び収縮期血圧低下（各 1 例）、二重盲検期で体重増加（プラセボ群 7 例、本剤群 19 例）、体重減少（同 6 例、0 例）が認められた。

以上より申請者は、PTSD 患者の再発抑制に対する本剤 20～50 mg/日の有効性は示されなかったものの、長期投与時の安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

¹⁴⁾ CGI-SI (Clinical Global Impression Severity of Illness、7 段階 (1:「正常」、2:「境界」、3:「軽症」、4:「中等症」、5:「やや重症」、6:「重症」、7:「最も重症」)) で評価) が 2 ポイント以上減少し、「軽症」以下となった症例。

¹⁵⁾ CGI-SI が二重盲検期開始時から 2 ポイント以上増加又は治療効果不十分のため中止した患者の割合。

(3) 国際的に標準とされている教科書等における記載

PTSD 患者に対して薬物療法を行う場合は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor: SNRI)、三環系抗うつ薬等が推奨されること、本剤を投与する場合は、開始用量は 10～20 mg/日、増量幅は 10～20 mg/日、増量間隔は 2 週ごと、維持用量は 20～50 mg/日で投与すること等が記載されている。

【提出された資料】

- 5.4.1.13: Allan T et al editors, *PSYCHIATRY Third Edition Volume 2*, John Wiley & Sons, Ltd, 1472-1493, 2008
- 5.4.1.21: Hales RE et al editors, *Textbook of PSYCHIATRY, fifth edition*, The American Psychiatric Publishing Inc, 604-605, 2008
- 5.4.1.35: Sadock BJ et al editors, *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 9th Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, 1906-1914, 2009

(4) 国内教科書における記載

PTSD 患者に対して薬物療法を行う場合は、SSRI 等が推奨されること、本剤を投与する場合は、10～40 mg/日で投与すること等が記載されている。また、一部の教科書では、本剤を含む SSRI の有効性に影響を与える因子についても言及されており、性別、外傷的出来事の種類及び重症度により本剤の有効性が異なる可能性があることが記載されているが、明確な結論は得られていない。

【提出された資料】

- 5.4.1.16: 松下正明編, *臨床精神医学講座 S6*, 中山書店, 2000
- 5.4.1.53: 大熊輝雄編, *現在臨床精神医学 第10版*, 金原出版, 2005
- 5.4.1.57: 山口徹ら編, *今日の治療方針 第16章*, 医学書院, 2012

(5) 国内外の総説、ガイドライン等における記載

PTSD 患者に対する第一選択薬として、本剤を含む SSRI 又は SNRI 等が推奨されること等が記載されており、本剤の用法・用量について記載されている総説、ガイドライン等における開始用量、増量幅、増量間隔及び維持用量は、概ね以下のとおりであった。

- 開始用量: 10～20 mg/日
- 増量幅: 10～20 mg/日
- 増量間隔: 1～2 週ごと
- 維持用量: 20～60 mg/日

また、一部の総説、ガイドライン等では、本剤を含む SSRI の有効性について、退役軍人の PTSD 患者を対象とした臨床試験成績、退役軍人その他の PTSD 患者に対する有効性の比較結果等を基に、外傷的出来事の種類により本剤を含む SSRI の有効性が異なる可能性があることが記載されている。本剤を含む SSRI の安全性については、三環系抗うつ薬やモノアミンオキシダーゼ阻害剤と比較すると安全性は高いが、副作用として不安、不眠、悪心、性機能障害等が認められること

等が記載されている。

【提出された資料】

(海外)

- 5.4.1.1: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49: 414-430, 2010
- 5.4.1.2: Albuher RC et al, *J Psychiatr Res*, 36: 355-367, 2002
- 5.4.1.3: Benedek DM et al, *APA Practice Guidelines*, 2009
- 5.4.1.4: Asnis GM et al, *Drugs*. 64: 383-404, 2004
- 5.4.1.11: Expert Consensus Guideline, *J Clin Psychiatry*. 60(S16): 3-76, 1999
- 5.4.1.18: Hageman I et al, *Acta Psychiatr Scand*, 104: 411-422, 2001
- 5.4.1.19: Hetrick SE et al, *Cochrane database syst rev*, CD007316, 2010
- 5.4.1.20: Hidalgo RB et al, *J Psychopharmacol*, 14: 70-76, 2000
- 5.4.1.23: Institute of Medicine of the National Academies, *Treatment of PTSD: An Assessment of the Evidence*, 2007
- 5.4.1.24 Foa EB et al editors, *Effective Treatments for PTSD: Practice Guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies, 2nd Edition*, Guilford Press, 2009
- 5.4.1.29: Nash I et al, *Psychiatry*, 6: 143-148, 2007
- 5.4.1.31: National Health and Medical Research Council: *Australian Guidelines for the Treatment of Adults with Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder*, 2007
- 5.4.1.32: National Institute for Clinical Excellence, *Post-traumatic stress disorder (PTSD), The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care*, Clinical Guideline 26 Developed by the National Collaborating Centre for Mental Health, 2005
- 5.4.1.37: Schoenfeld FB et al, *Psychiatric Services*, 55: 519-531, 2004
- 5.4.1.42: Stein DJ et al, *CNS spectrums*, 14 (1 Suppl 1): 25-31, 2009
- 5.4.1.43: The Department of Veterans Affairs and The Department of Defense: *VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Post-Traumatic Stress*, 2010
- 5.4.1.45: Wagstaff AJ et al, *CNS Drugs*. 16: 425-434, 2002
- (国内)
- 5.4.1.55: 金吉晴編, *心的トラウマの理解とケア第2版*, じほう, 2006
- 5.4.1.56: 金吉晴、原恵理子訳, *PTSD 薬物治療アルゴリズム*, Medical Front International Limited, 2007
- 5.4.1.62: 田亮介ら, *臨床精神医学*. 2002; 増刊号, 111-117, 2002
- 5.4.1.65: 日本トラウマティック・ストレス学会, *PTSD の治療薬処方の手引き*, 2005
- 5.4.1.68: 広常秀人ら, *トラウマティック・ストレス*, 1: 29-38, 2003

(6) 臨床報告等

海外で実施された PTSD 患者を対象とした本剤の臨床試験成績が提出された。

1) Celik C et al, *Bull Clin Psychopharmacol*, 21: 179-185, 2011 (5.4.1.9)

DSM-IV により慢性 PTSD と診断された患者を対象に、本剤及びアミトリプチリンの有効性及

び安全性を検討するために、アミトリプチリン対照無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10～60 mg/日（10 mg/日 1 週間投与し、忍容性及び臨床的な必要性により、2 週ごとに増量幅 10 mg/日で最大 60 mg/日まで増量）又はアミトリプチリン 75～200 mg/日（25 mg/日を 3 日間、50 mg/日を 4 日間、75 mg/日を 2 週間投与し、その後必要に応じて 100 mg/日に増量し、5 週目以降は 200 mg/日まで増量又は 75 mg/日に減量可）を経口投与、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例 50 例（本剤群 25 例、アミトリプチリン群 25 例）のうち試験を完了した 42 例（本剤群 22 例、アミトリプチリン群 20 例）が有効性解析対象集団であった。投与中止例は 8 例（本剤群 3 例、アミトリプチリン群 5 例）であり、いずれも中止理由は副作用であった。

有効性評価項目である最終評価時における CAPS 合計スコア及びそのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤群 35.6 ± 9.6 （変化量: -10.3 ± 12.8 ）、アミトリプチリン群 29.6 ± 11.9 （同: -20.2 ± 16.7 ）であり、本剤群とアミトリプチリン群の比較において最終評価時における合計スコア値では統計学的に有意な差は認められなかった（ $p = 0.16$ 、Mann-Whitney U 検定）が、変化量では統計学的に有意な差が認められた（ $p = 0.03$ 、Mann-Whitney U 検定）。また、最終評価時の CGI-S 変化量及び CGI-I（平均値 ± 標準偏差）については、両群間で統計学的に有意な差は認められなかった（それぞれ $p = 0.18$ 及び $p = 0.40$ 、Mann-Whitney U 検定）。

安全性について、副作用発現割合に関して投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。副作用により中止した被験者（本剤群 3 例、アミトリプチリン群 5 例）に認められた主な副作用は、本剤群では悪心、性的嫌悪、傾眠及びあくび、アミトリプチリン群では口渇、便秘、悪心、傾眠及び性的嫌悪であった。

2) Frommberger U et al, *Int J Psychiatry Clin Pract*, 8: 19-23, 2004 (5.4.1.17)

DSM-III-R により慢性 PTSD と診断された患者を対象に、認知行動療法（Cognitive-behavioural therapy; CBT）及び本剤の有効性及び安全性を検討するために、CBT 対照無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10～50 mg/日（10 mg/日より開始し、臨床反応及び忍容性により、1 週間隔で 10 mg/日ずつ最大 50 mg/日まで増量）を経口投与、CBT は毎週実施すると設定され、治療期間は 12 週間と設定された。

総治療症例 21 例（CBT 群 10 例、本剤群 11 例）全例が安全性解析対象集団とされ、試験完了例のみが有効性解析対象集団とされた。

本剤の最大投与量（平均値（最小値, 最大値））は 28（20, 50）mg/日であった。

有効性評価項目である投与 12 週後における CAPS スコア（平均値 ± 標準偏差）は、CBT 群で 34.8 ± 15.0 （ベースライン: 70.5 ± 7.2 ）、本剤群で 36.1 ± 12.1 （同: 65.0 ± 13.4 ）であり、両群ともベースラインと比較して統計学的に有意な減少が認められたが、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった（ $p > 0.10$ 、治療群及び評価時点、治療群と評価時点の交互作用を因子とした分散分析）。

安全性について、CBT 群では最初の暴露前に不安の増大により 2 例が試験を中止し、本剤群では最初の 2 週間以内に、神経過敏、激越、頭痛、悪心、浮動性めまい又は霧視のため 3 例が試験

を中止した。その他本剤群に認められた副作用は、疲労、射精障害、乳房腫脹及び不規則月経であり、臨床検査、心電図及び脳波検査において臨床的に意義のある有害事象は認められなかった。

3) Marshall RD et al, *Depress Anxiety*, 24: 77-84, 2007 (5.4.1.27)

DSM-IV により慢性 PTSD と診断された患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、単盲検期としてプラセボを 1 週間投与し、非反応例は二重盲検期に移行、二重盲検期としてプラセボ又は本剤 10～60 mg/日（開始用量 10 mg/日、症状が残る場合は二重盲検期 2 週目より 20 mg/日、4 週目より 40 mg/日、7 週目より 60 mg/日に増量）を経口投与、投与期間は 10 週間と設定された。

二重盲検期における総投与症例 52 例（プラセボ群 27 例、本剤群 25 例）全例が安全性解析対象集団であり、このうち少なくとも 1 回の独立評価者による Clinical Global Impression-Improvement Scale (CGI-I) 評価が行われた 43 例（プラセボ群 22 例、本剤群 21 例）が主要な有効性解析対象集団であった。投与中止例は 22 例（プラセボ群 14 例、本剤群 8 例）であり、主な中止理由は効果不十分（プラセボ群 7 例、本剤群 2 例）、追跡不能（プラセボ群 4 例、本剤群 3 例）等であった。

有効性評価項目である二重盲検期における CGI-I 反応率は、プラセボ群で 27.3 % (6/22 例)、本剤群で 66.7 % (14/21 例) であり、本剤群の反応率はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった ($p = 0.0096$ 、 χ^2 検定)。

安全性については、プラセボ群及び本剤群の有害事象の発現割合には統計学的に有意な差は認められなかった。主な有害事象として、羞明（プラセボ群 2 例、本剤群 4 例）、霧視（プラセボ群 1 例、本剤群 4 例）、振戦（プラセボ群 1 例、本剤群 2 例）、体重増加（プラセボ群 2 例、本剤群 4 例）及び鼻閉（プラセボ群 1 例、本剤群 4 例）が認められた。

4) Naylor JC et al, *Psychiatry Res*, 206: 318-320, 2013 (5.4.1.30)

subthreshold PTSD¹⁶⁾ の基準を満たした退役軍人の患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 10～40 mg/日（臨床反応及び忍容性により増減）を経口投与、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例 12 例（プラセボ群 7 例、本剤群 5 例）全例が有効性及び安全性解析対象集団であった。投与中止例は 2 例（本剤群及びプラセボ群各 1 例）であり、中止理由はそれぞれ服薬不遵守及びスケジュールの調整不可であった。

本剤群における最終投与量（平均値（最小値，最大値））は 34 (30, 40) mg/日であった。

有効性評価項目である最終評価時における CAPS 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ群で -5.0 ± 6.78 、本剤群で -3.40 ± 7.37 であり、両群間で統計学的に有意な差は認められなかった（対応のない t 検定）。

安全性について、いずれの群においても重篤な有害事象は認められず、本剤の忍容性は全般的に良好であった。

5) Petrakis IL et al, *Neuropsychopharmacology*, 37: 996-1004, 2012 (5.4.1.34)

¹⁶⁾ CAPS による評価で、基準 A（外傷的出来事への曝露）に該当し、基準 B～D のそれぞれについて少なくとも 1 つの症状（頻度 ≥ 1 かつ強度 ≥ 2 ）を有するが、PTSD の診断基準を満たさない患者。

DSM-IV により PTSD 及びアルコール依存症と診断された患者を対象に、本剤及び Desipramine (Des) の有効性及び安全性を検討するために、Des 対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本剤 + Naltrexone 群 (PN 群)、本剤 + プラセボ群 (PP 群)、Des + Naltrexone 群 (DN 群) 及び Des + プラセボ群 (DP 群) の 4 群が設定され、用法・用量は、プラセボ、本剤 40 mg/日 (10 mg/日より開始し、2 週間以上かけて 40 mg/日に漸増。ただし忍容性により減量可。)、Naltrexone 50 mg/日 (投与初日のみ 25 mg/日) 又は Des 200 mg/日 (25 mg/日より開始し、2 週間以上かけて 200 mg/日に漸増。ただし忍容性により減量可。) を経口投与、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例 88 例 (PP 群 20 例、PN 群 22 例、DP 群 24 例、DN 群 22 例) 全例が有効性及び安全性解析対象集団であった。投与中止例は 21 例 (PP 群 4 例、PN 群 8 例、DP 群 3 例、DN 群 6 例) であり、主な中止理由は、追跡不能 (PP 群 3 例、PN 群 3 例、DP 群 3 例、DN 群 2 例) 等であった。

少なくとも 4 週間投与された患者での本剤及び Des の維持投与量 (平均値 + 標準偏差) はそれぞれ 39.7 ± 1.4 mg/日及び 187.2 ± 31.7 mg/日であった。

PTSD 症状に対する有効性評価項目である最終評価時における CAPS 合計スコア (平均値 $\pm$ 標準誤差) は、PN 群で 40.02 ± 5.53 (ベースライン: 73.54 ± 5.01)、PP 群で 36.59 ± 5.57 (同: 69.81 ± 5.17)、DN 群で 26.75 ± 5.35 (同: 62.50 ± 5.05)、DP 群で 41.39 ± 4.95 (同: 77.83 ± 4.83) であった。CAPS 合計スコアのベースラインから最終評価時の変化量について、本剤投与と Des 投与の比較では統計学的に有意な差は認められなかった。

安全性について、医学的な有害事象は、PN 群 1 件、PP 群 1 件、DN 群 1 件、DP 群 2 件であり、業務関連の死亡 1 件、浮動性めまい (Des 投与群 2 件)、薬剤性頻脈 (Des 投与群 1 件)、痙攣 (PP 群 1 件) が認められたが、業務関連の死亡は投与中止 4 週間後の事象であり、治験薬との因果関係はないと考えられている。精神医学的な有害事象は計 4 件であり、アルコール中毒による収監 (PN 群及び DP 群各 1 件)、重度の不安による入院 (PP 群 1 件) 及び自殺念慮 (PP 群 1 件) が認められたが、自殺念慮は投与中止 9 週間後の事象であり、治験薬との因果関係はないと考えられている。

6) Seo HJ et al, *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 8: 84-89, 2010 (5.4.1.38)

DSM-IV により PTSD と診断された患者を対象に、本剤及びミルタザピンの有効性及び安全性を検討するために、ミルタザピン対照無作為化評価者盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10~60 mg/日 (10 mg/日より開始し、医師の判断により最大 60 mg/日まで増量) 又はミルタザピン 15~60 mg/日 (15 mg/日より開始し、医師の判断により最大 60 mg/日まで増量) を経口投与、投与期間は 8 週間と設定された。

総投与症例 40 例 (本剤群及びミルタザピン群各 20 例) 全例が有効性及び安全性解析対象集団であった。投与中止例は 8 例 (本剤群 2 例、ミルタザピン群 6 例) であり、主な中止理由は、有害事象 (本剤群 1 例、ミルタザピン群 2 例)、来院せず (同 1 例、3 例) 等であった。

有効性評価項目である最終評価時における CAPS 合計スコア (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、本剤群 68.70 ± 26.02 (ベースライン: 106.75 ± 4.34)、ミルタザピン群 64.65 ± 16.19 (同: 104.20 ± 7.38) であり、各群ともベースラインと比較して統計学的に有意に減少した (各々 $p < 0.001$ 、対応のある t

検定)が、両群間で統計学的に有意な差は認められなかった ($p = 0.691$ 、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析)。また、いずれの CAPS 下位尺度スコア (再体験症状、回避と感情麻痺症状及び覚醒亢進症状) についても両群間で統計学的な有意差は認められなかった (それぞれ $p = 0.965$ 、 $p = 0.615$ 及び $p = 0.517$ 、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析)。

安全性について、主な有害事象は、激越 (本剤群 0 例、ミルタザピン群 4 例)、神経過敏/不安 (同 3 例、3 例)、疲労 (同 2 例、3 例)、不眠 (同 2 例、0 例) 等であった。重篤な有害事象は認められなかった。

7) Vermetten E et al, *Biol Psychiatry*, 54: 693-702, 2003 (5.4.1.44)

DSM-IV により PTSD と診断された患者を対象に、本剤の長期投与時の有効性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 20~50 mg/日 (10 mg/日より開始し、4 日後に 20 mg/日に漸増し、反応が得られない場合は 10 mg/日ずつ最大 50 mg/日まで増量) を経口投与、投与期間は 9 ヶ月間と設定された。

総投与症例 28 例のうち試験を完了した 23 例が有効性解析対象集団であった。投与中止例は 5 例であり、中止理由は服薬不遵守であった。

本剤の投与量 (平均値 (最小値, 最大値)) は 20 (10, 30) mg/日であった。

有効性評価項目である最終評価時 (投与 36~48 週後) における CAPS 合計スコアは、ベースラインと比較して統計学的に有意に減少した ($p = 0.000$ 、対応のある t 検定)。

(7) 臨床使用実態調査

1) 飛鳥井望ら, *トラウマティック・ストレス*, 3: 87-93, 2005 (5.4.1.47)

日本トラウマティック・ストレス学会 (JSTSS) 正会員である医療、心理、保健福祉専門職を対象に、PTSD に対する治療経験の内容についての実態調査が実施された (調査期間: 2004 年 9 月~2004 年 10 月)。回答者 (計 352 名) のうち医師 134 名の回答結果において、これまでに PTSD に対して使用した経験のある薬剤 (複数回答可) の割合は、本剤 (82.4 %)、抗不安薬 (81.7 %)、睡眠導入剤 (80 %)、フルボキサミン (76%)、抗精神病薬 (63%)、他の抗うつ薬 (54%) 等であった。また、現在第一選択の主剤として使用している薬剤は、本剤 (63 %) が最も多く、次いでフルボキサミン (19 %)、抗不安薬 (6 %) 等であった。本調査結果より、本邦において PTSD 患者に対して本剤を含む SSRI が広く使用されていることが明らかとなった。

2) 大江美佐里ら, *トラウマティック・ストレス*, 5: 71-78, 2007 (5.4.1.52)

PTSD 患者に対する本剤の使用経験を有する医師を対象に、本剤の有効性及び安全性等に関する調査が実施された (調査期間: 2005 年 11 月~2006 年 2 月)。PTSD 患者 185 例に対する本剤の有効性は、「効果あり」が 56.2 % (104/185 例)、「効果不十分」が 37.3 % (69/185 例)、「有効性不明」が 6.5 % (12/185 例) であった。副作用が認められた患者は 21.6 % (40/185 例) であり、主な副作用は「嘔気」(14 例) 及び「眠気」(9 例) 等であった。

3) 網島浩一ら, *Therapeutic Research*, 26: 1901-1909, 2005 (5.4.1.61)

PTSD 症状が 3 ヶ月以上持続した患者の治療経験を有する精神科医を対象に、PTSD の薬物治療

に関する実態調査が実施された（調査期間：2004 年 7 月）。精神科医 201 名の回答結果において、PTSD 患者における各薬剤の使用率¹⁷⁾は、抗うつ薬（91.1 %）が最も多く、その内訳は本剤（38.5 %）、フルボキサミン（33.0 %）、ミルナシプラン（5.6 %）等であった。また、本剤の使用経験者 145 名の医師において、PTSD 患者 304 例に使用した本剤の平均開始用量は 12.8 mg/日、平均維持用量は 25.1 mg/日であった。本調査結果より、本邦において PTSD 患者に対して本剤を含む SSRI が第一選択とされている実態が明らかとなった。

4) 日本トラウマティック・ストレス学会、大規模災害後の外傷後ストレス障害 (PTSD) の治療実態報告書, 2012 (5.4.1.66)

JSTSS 会員の所属医療機関等の医師を対象に、2011 年 6 月～2012 年 5 月の期間に、調査参加施設において新たに PTSD と診断され、薬物治療が行われたすべての患者に関する治療実態調査が実施された（調査期間：2012 年 6 月～2012 年 9 月）。PTSD 患者 58 例に対し全治療回数を通して主剤として使用された薬剤は、塩酸セルトラリン 23.4 %（18/77 回）、本剤 22.1 %（17/77 回）等であった。本剤が主剤として使用された 17 例における用量（平均値 ± 標準偏差（最小値, 中央値, 最大値））は、開始用量 17.1 ± 10.47 （10, 10, 40）mg/日、維持用量 27.1 ± 10.47 （10, 30, 40）mg/日、最大用量 30.0 ± 10.61 （10, 30, 40）mg/日であり、その治療効果は CGI-GI（Clinical Global Impression-Global Improvement）で「著明改善」3 例、「中等度改善」7 例、「軽度改善」5 例、「不変」1 例及び「軽度悪化」1 例であった。当該患者のうち、副作用は 29.4 %（5/17 例）に認められ、その内訳は、悪心、悪夢、感覚鈍麻、食欲亢進、多汗症、尿閉及び躁病各 1 例であった。

<審査の概略>

(1) 本剤の PTSD に対する投与を医学薬学上公知と判断することの妥当性について

機構は、本剤の PTSD に対する投与を医学薬学上公知と判断することの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点から、本剤の PTSD に対する有効性及び安全性については医学薬学上公知と考えられることを説明した。

- PTSD の診断には、国内外ともに DSM が使用されており（5.4.1.1、5.4.1.2、5.4.1.4、5.4.1.13、5.4.1.18、5.4.1.19、5.4.1.20、5.4.1.21、5.4.1.28、5.4.1.31、5.4.1.43、5.4.1.52、5.4.1.53、5.4.1.62）、また、PTSD の原因となる外傷的出来事の種類については、海外では戦争体験の割合が高いことを除き、その他の主な外傷的出来事（性的・身体的暴行、交通事故、自然災害、児童虐待等）は共通していること（5.4.1.1、5.4.1.11、5.4.1.13、5.4.1.19、5.4.1.20、5.4.1.21、5.4.1.22、5.4.1.31、5.4.1.32、5.4.1.43、5.4.1.52、5.4.1.61、5.4.1.66）。
- 本剤の PTSD に対する効能・効果は、ドイツで 2000 年に承認されて以降、2012 年 10 月時点で欧米をはじめ世界 60 ヶ国以上で承認されており、既に 10 年以上の使用実績があること。また、海外で PTSD を効能・効果とした承認申請に用いた主要海外臨床試験（5.3.5.1.1: CPMS-651 試験、5.3.5.1.2: CPMS-648 試験、5.3.5.1.3: CPMS-627 試験、5.3.5.1.4: CPMS-650 試験）の資料に基づき、その科学的根拠を説明可能であること。

¹⁷⁾ 医師に薬剤ごとの投与患者数を確認し、全医師の薬剤ごとの合計患者数と PTSD の患者総数より、PTSD 患者における各薬剤の使用率を算出した。

- PTSD の治療に関する国際的な教科書（5.4.1.13、5.4.1.21、5.4.1.35）、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る文献（5.4.1.9、5.4.1.17、5.4.1.27、5.4.1.30、5.4.1.34、5.4.1.38、5.4.1.44）及び総説（5.4.1.2、5.4.1.4、5.4.1.18、5.4.1.19、5.4.1.20、5.4.1.23、5.4.1.29、5.4.1.37、5.4.1.42、5.4.1.45）並びにガイドライン（5.4.1.1、5.4.1.3、5.4.1.11、5.4.1.24、5.4.1.31、5.4.1.32、5.4.1.43）が存在し、その多くで本剤を含む SSRI が PTSD 治療の第一選択薬として推奨されていること。
- 国内の複数の治療実態調査（5.4.1.47、5.4.1.52、5.4.1.61、5.4.1.66）において、本邦でも本剤が PTSD の治療に対し既に適応外で使用されている実態が確認されていること。

機構は、欧米等の諸外国では、主要海外臨床試験成績に基づき PTSD に対して承認されていること、国内外の成書、公表文献、ガイドライン等においては、海外の承認状況を踏まえ、本剤の PTSD に対する第一選択薬としての投与が推奨されていることを踏まえると、本剤の PTSD に対する有効性及び安全性は、世界的に広くコンセンサスが得られているものと考え。その上で機構は、提出された治療実態調査結果等から、本邦の医療現場においても欧米と概ね同様の用量範囲での PTSD に対する使用実態が確認されていること、また、本邦の PTSD 以外の精神疾患領域での使用経験から本剤の安全性プロファイルに関する知見が集積していることを勘案すると、新たな臨床試験を実施する必要性は乏しく、PTSD に対する有効性及び安全性について医学薬学上公知と認め得るものと考え。ただし機構は、上記の治療実態調査は PTSD 治療の専門医・専門施設を中心に実施されたものであり、本剤の PTSD に対する投与が拡大する可能性が考えられることから、効能追加にあたっては本剤の適正使用を推進するための方策を十分に講じる必要があると考える（詳細は、「(6) 本剤の PTSD 治療における臨床的位置付けと適正使用について」の項参照）。また、本邦における用法・用量の具体的な記載については、「(3) 用法・用量について」の項において議論することとする。

(2) 安全性について

1) 既承認の効能・効果との安全性プロファイルの異同について

機構は、海外で実施された PTSD 及び既承認の効能・効果（大うつ病性障害（Major Depressive Disorder; MDD）、パニック障害（Panic Disorder; PD）、強迫性障害（Obsessive-Compulsive Disorder; OCD）、社会不安障害（Social Anxiety Disorder; SAD））を対象とした臨床試験において、有害事象の発現プロファイルに差異が認められていないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PTSD 及び既承認の効能・効果（MDD、PD、OCD、SAD）を対象とした海外プラセボ対照比較試験¹⁸⁾における有害事象の発現状況¹⁹⁾は表 8 のとおりであり、各疾患の有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかったこと、PTSD で発現割合が特に高い事象も認められなかったこと、各事象の重症度別の発現割合にも大きな差異は認められなかったことを説明した。したがって申請者は、本剤を PTSD 患者に対して使用することにより、既承認の効能・効果と比較

¹⁸⁾ 投与期間 12 週間以下かつ本剤投与量 20～60 mg/日であるプラセボ対照二重盲検比較試験として、PTSD 3 試験（5.3.5.1.1: CPMS-651 試験、5.3.5.1.2: CPMS-648 試験、5.3.5.1.3: CPMS-627 試験）、MDD 116 試験、PD 4 試験、OCD 3 試験、SAD 3 試験を、それぞれ併合して解析した。

¹⁹⁾ 投与期間、漸減期及び追跡調査期間を含むすべての期間における成績。

して、有害事象の発現プロファイルが異なることはないことを説明した。

表 8 PTSD 及び既承認の効能・効果を対象とした海外プラセボ対照試験における有害事象の発現状況

	PTSD		MDD ^{a)}		PD		OCD		SAD	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	504	676	1226	6145	324	469	265	542	339	522
有害事象	69.0 (348)	81.7 (552)	67.9 (833)	76.3 (4687)	74.4 (241)	84.2 (395)	84.9 (225)	87.8 (476)	73.2 (248)	85.6 (447)
軽度	18.1 (91)	18.3 (124)	18.3 (224)	13.9 (855)	13.6 (44)	15.4 (72)	21.1 (56)	16.6 (90)	19.8 (67)	17.4 (91)
中等度	37.7 (190)	44.8 (303)	34.2 (419)	34.6 (2128)	41.4 (134)	42.0 (197)	43.0 (114)	47.2 (256)	43.1 (146)	43.7 (228)
重度	13.3 (67)	18.5 (125)	15.0 (184)	25.9 (1592)	19.4 (63)	26.9 (126)	20.8 (55)	24.0 (130)	10.3 (35)	24.5 (128)
主な有害事象										
悪心	8.9 (45)	20.0 (135)	11.2 (137)	22.0 (1351)	17.3 (56)	22.8 (107)	10.2 (27)	23.2 (126)	8.0 (27)	26.6 (139)
傾眠	4.8 (24)	16.0 (108)	6.1 (75)	15.9 (974)	10.8 (35)	18.8 (88)	7.5 (20)	24.5 (133)	5.6 (19)	23.6 (123)
不眠症	12.1 (61)	13.9 (94)	9.5 (117)	13.1 (808)	10.2 (33)	17.9 (84)	13.6 (36)	24.0 (130)	16.5 (56)	25.1 (131)
射精障害 ^{b)}	1.6 (3)	12.6 (30)	0.6 (3)	10.5 (222)	0.9 (1)	20.5 (34)	1.3 (2)	23.3 (77)	1.7 (3)	32.7 (93)
無力症	4.6 (23)	12.4 (84)	5.4 (66)	11.9 (733)	4.6 (15)	13.6 (64)	14.0 (37)	21.8 (118)	14.2 (48)	23.4 (122)
下痢	5.8 (29)	10.9 (74)	6.9 (84)	9.2 (564)	6.5 (21)	11.7 (55)	9.8 (26)	10.3 (56)	6.5 (22)	9.8 (51)
口内乾燥	4.8 (24)	10.2 (69)	6.7 (82)	14.1 (868)	10.8 (35)	18.1 (85)	8.7 (23)	18.1 (98)	2.9 (10)	9.2 (48)
勃起不全 ^{b)}	0.5 (1)	9.2 (22)	0.4 (2)	3.6 (77)	0 (0)	5.4 (9)	1.3 (2)	8.2 (27)	1.1 (2)	6.0 (17)
浮動性めまい	5.0 (25)	8.3 (56)	6.4 (79)	10.2 (626)	9.9 (32)	14.1 (66)	6.0 (16)	12.7 (69)	7.1 (24)	20.1 (105)
食欲減退	2.8 (14)	6.1 (41)	2.0 (25)	4.8 (294)	2.8 (9)	7.0 (33)	3.4 (9)	9.0 (49)	1.5 (5)	8.0 (42)
便秘	3.4 (17)	5.6 (38)	5.5 (67)	9.4 (578)	5.2 (17)	7.9 (37)	6.8 (18)	15.7 (85)	1.8 (6)	6.5 (34)
リビドー減退	1.8 (9)	5.2 (35)	0.5 (6)	3.3 (201)	1.2 (4)	8.5 (40)	3.8 (10)	7.2 (39)	0.9 (3)	11.5 (60)
多汗症	1.4 (7)	4.9 (33)	2.5 (31)	10.6 (652)	5.9 (19)	14.3 (67)	3.0 (8)	9.0 (49)	2.1 (7)	10.9 (57)
女性生殖器障害 ^{b)}	0.6 (2)	4.8 (21)	0 (0)	2.2 (88)	0.5 (1)	8.9 (27)	0 (0)	3.3 (7)	0.6 (1)	8.4 (20)
振戦	1.4 (7)	4.7 (32)	2.1 (26)	8.7 (536)	1.2 (4)	8.5 (40)	1.5 (4)	10.7 (58)	1.2 (4)	9.8 (51)
あくび	0.2 (1)	2.1 (14)	0.2 (3)	1.6 (98)	0 (0)	1.9 (9)	0.4 (1)	1.7 (9)	0.3 (1)	6.7 (35)

発現割合 (%) (発現例数)

a) MDD では重症度が記載されていない事象があるため、重症度別の合計例数が全発現例数と異なる。

b) 性別集計での発現割合

機構は、以上について了承し、PTSD 及び既承認の効能・効果 (MDD、PD、OCD、SAD) における本剤の安全性プロファイルに大きな差異はないものとする。ただし、PTSD では精神疾患の併存割合が高いこと (Spinazzola J et al, *J Trauma Stress*, 18: 425-436, 2005)、自殺リスクが他の精神疾患と比較して高いこと (Berna M et al, *J Affect Disorders*, 101: 27-34, 2007、Davidson JRT et al, *Psychol Med*, 21: 713-721, 1991、Hendin H et al, *Am J Psychiatry*, 148: 586-591, 1991) が報告されていることから、次項以降で精神障害関連、自殺関連及び他害行為関連の有害事象並びに精神疾患の併存が本剤の安全性に及ぼす影響について、さらに個別に検討を行った。

2) 精神障害関連の有害事象について

機構は、本剤による精神障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PTSD を対象とした国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 799 試験) 及び海外プラセボ対照比較試験¹⁸⁾ における精神障害関連の有害事象²⁰⁾ の発現割合¹²⁾ は表 9 のとおりであり、海外プラセボ対照比較試験¹⁸⁾ における当該事象の発現割合は本剤群とプラセボ群で差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 799 試験) では重症度が重度の事象は認められなかったことを説明した。

²⁰⁾ MedDRA SOC で「精神障害」に該当する事象。

表 9 PTSD を対象とした国内外臨床試験における精神障害関連の有害事象発現割合

	国内 799 試験 (5.3.5.2.1)	海外プラセボ対照比較試験 ¹⁸⁾	
		プラセボ群	本剤群
評価例数	52	504	676
精神障害 関連の有害事象	19.2 (10)	16.3 (82)	16.1 (109)
不眠症	1.9 (1)	11.3 (57)	11.8 (80)
不安	9.6 (5)	4.0 (20)	3.8 (26)
激越	1.9 (1)	3.2 (16)	1.9 (13)
躁病	0	0	0.1 (1)
パニック発作	1.9 (1)	0	0
軽躁	1.9 (1)	0	0
衝動行為	1.9 (1)	0	0
中期不眠症	1.9 (1)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は PTSD を対象とした国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 799 試験) 及び海外プラセボ対照比較試験¹⁸⁾ における精神障害関連の有害事象²⁰⁾ の発現時期別の発現割合¹²⁾ は表 10 のとおりであり、国内外ともに投与 14 日までの発現割合が高い傾向が認められたが、海外プラセボ対照比較試験¹⁸⁾ では、プラセボ群と本剤群の時期別での発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 10 PTSD を対象とした国内外臨床試験における発現時期別の精神障害関連の有害事象発現割合

		国内 799 試験 (5.3.5.2.1)	海外プラセボ対照比較試験 ¹⁸⁾	
			プラセボ群	本剤群
評価例数		52	504	676
発現 時期	投与 1～14 日	3.8 (2)	6.0 (30)	9.5 (64)
	投与 15～28 日	1.9 (1)	4.2 (21)	3.0 (20)
	投与 29～56 日	1.9 (1)	4.0 (20)	2.7 (18)
	投与 57～84 日	1.9 (1)	2.0 (10)	1.0 (7)
	投与 85 日～	9.6 (5)		
	漸減期 ^{a)}	0	1.8 (9)	3.3 (22)
	事後検診 ^{b)}	3.8 (2)	2.0 (10)	2.2 (15)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 国内 799 試験及び海外 CPMS-651 試験: 2 週間

海外 CPMS-648 試験及び CPMS-627 試験: 3 週間

b) 国内 799 試験: 最終投与 1～5 週後

海外プラセボ対照比較試験: 最終投与 2 週後

以上より申請者は、精神障害関連の有害事象に関して、PTSD に対して本剤を投与する際に特に注意すべきと考えられる内容はなく、精神障害関連の有害事象が大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤による精神障害関連の有害事象の発現については既に添付文書でも注意喚起されており、PTSD に対する投与に際し精神障害関連の有害事象が大きな問題となる可能性は低いと考える。

3) 自殺関連及び他害行為関連の有害事象について

機構は、本剤による自殺関連有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 799 試験) における自殺関連有害事象^{12) 21)} は 15.4 % (8/52 例) に認められ、事象別では、企図的過量投与及び自傷行動が各 7.7 % (4/52 例) 及び自傷

²¹⁾ MedDRA PT で自殺既遂、希死念慮を有するうつ病、企図的過量投与、故意の自殺行為、企図的多剤過量投与、故意の中毒、自傷行動、自傷念慮、自殺行為、自殺念慮及び自殺企図に該当する事象。

念慮が 1.9 % (1/52 例) であったことを説明した。なお申請者は、PTSD を対象とした海外プラセボ対照比較試験¹⁸⁾では、自殺関連有害事象^{12) 21)}は認められなかったが、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 799 試験) とこれらの海外臨床試験では、投与期間や試験デザインが異なるため、これらの試験成績に基づいて国内外での本剤投与による自殺関連有害事象の発現リスクの正確な比較は困難と考えることを説明した。その上で申請者は、国内外で実施された 18 歳以上 (一部試験では 16 歳以上) の各適応疾患を対象とした本剤の国内外プラセボ対照比較試験²²⁾ 57 試験の併合解析における PTSD 患者での自殺関連の有害事象 (自殺行動 (自殺既遂、自殺のための準備行動及び自殺企図) 及び自殺念慮) の発現割合¹⁹⁾ は、プラセボ群で 1.18 % (6/510 例)、本剤群で 0.43 % (3/698 例)、プラセボ群に対する本剤群のオッズ比 [95 %信頼区間] は 0.4 [0.1, 1.5] であり、本剤の投与により自殺関連の有害事象が高くなる傾向は認められなかったことを説明した (社会不安障害の効能追加に係る審査報告書参照)。

機構は、本剤による他害行為関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PTSD を対象とした国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 799 試験) 及び海外プラセボ対照比較試験¹⁸⁾における他害行為関連の有害事象²³⁾の発現割合¹²⁾は表 11 のとおりであり、海外プラセボ対照比較試験¹⁸⁾では当該事象の発現割合は本剤群とプラセボ群の間で差異は認められなかったこと、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 799 試験) における発現割合は海外臨床試験併合成績と比較して高くなることはなかったことを説明した。

表 11 PTSD を対象とした国内外臨床試験における他害行為関連の有害事象発現割合

	国内 799 試験 (5.3.5.2.1)	海外プラセボ対照比較試験 ¹⁸⁾	
		プラセボ群	本剤群
評価例数	52	504	676
敵意・攻撃性 関連の有害事象	17.3 (9)	17.1 (86)	17.2 (116)
不眠症	1.9 (1)	11.3 (57)	11.8 (80)
不安	9.6 (5)	4.0 (20)	3.8 (26)
激越	1.9 (1)	3.2 (16)	1.9 (13)
感情不安定	0	1.6 (8)	1.2 (8)
敵意	0	0.2 (1)	0.1 (1)
躁病	0	0	0.1 (1)
アカシジア	1.9 (1)	0	0
パニック発作	1.9 (1)	0	0
易刺激性	1.9 (1)	0	0
軽躁	1.9 (1)	0	0
攻撃性	1.9 (1)	0	0
衝動行為	1.9 (1)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

さらに申請者は、各適応疾患を対象とした本剤の国内臨床試験²⁴⁾ 及び海外プラセボ対照比較試験¹⁸⁾の併合解析における他害行為関連の有害事象²³⁾の発現割合¹⁹⁾は表 12 のとおりであり、国内 OCD 対象試験を除き、PTSD 以外のすべての適応疾患でプラセボを上回るリスクが示唆された

²²⁾ 18 歳以上 (16 歳以上を一部含む) の成人を対象とし、総症例 30 例以上、投与期間 16 週以下のプラセボ対照試験 57 試験 (適応疾患及び試験数: 大うつ病性障害 19 試験、パニック障害 9 試験、月経前不快気分障害 6 試験、強迫性障害及び社会不安障害各 5 試験、全般性不安障害 4 試験、外傷後ストレス症候群 3 試験、間欠性短期うつ病 2 試験、気分変調性障害、双極性障害、アルコール依存症及び線維筋痛症各 1 試験)

²³⁾ MedDRA SMQ の「敵意／攻撃性」に該当する事象及び MedDRA PT で不安、パニック発作、不眠症、アカシジアに該当する事象。

²⁴⁾ OCD: 660 試験、SAD: 661 試験、776 試験。MDD 及び PD を対象とした国内臨床試験は、副作用のみを収集していたため、解析対象から除外されている。

ものの、PTSD では、本剤投与による他害行為関連の有害事象の発現リスクはプラセボとほぼ同様であったことを説明した。

表 12 PTSD 及び既承認の効能・効果を対象とした国内外プラセボ対照試験における他害行為関連の有害事象発現割合

		プラセボ群	本剤群	オッズ比 [95 %信頼区間]
国内試験	OCD	3.2 (3/94)	4.2 (4/95)	0.75 [0.163, 3.446]
	SAD	5.5 (14/253)	11.6 (58/500)	0.446 [0.244, 0.817]
海外試験	PTSD	17.1 (86/504)	17.2 (116/676)	0.993 [0.731, 1.349]
	MDD	16.2 (199/1226)	21.7 (1332/6145)	0.7 [0.595, 0.825]
	PD	15.4 (50/324)	24.9 (117/469)	0.549 [0.380, 0.792]
	OCD	21.1 (56/265)	28.6 (155/542)	0.669 [0.472, 0.948]
	SAD	20.6 (70/339)	30.7 (160/522)	0.589 [0.427, 0.813]

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

以上より申請者は、PTSD での本剤投与による自殺及び他害行為関連有害事象の発現リスクが、他の適応疾患 (MDD、PDD、OCD 及び SAD) と比較して高くなる可能性は低く、添付文書において更なる注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、提出された臨床試験成績等からは、本剤を PTSD 患者に投与した際の自殺関連及び他害行為関連有害事象の発現リスクが他の適応疾患と比較して特に高い傾向は認められないことから、現時点では添付文書において更なる注意喚起を行う必要はないと考える。ただし機構は、PTSD 患者における自殺リスクは他精神疾患と比較して高いことが報告されていること、さらに、PTSD 患者では、本剤投与時に自殺関連有害事象の発現リスクが高くなる可能性が報告されている MDD の併存割合が高い (37~48 %) と報告されていること (Spinazzola J et al, *J Trauma Stress*, 18: 425-436, 2005) を踏まえると、PTSD 患者に対する本剤の使用に際しては、自殺関連有害事象の発現リスクに十分に注意する必要があると考える。当該リスクを考慮した適正使用については「(5) 本剤の PTSD 治療における臨床的位置付けと適正使用について」の項で議論することとする。

4) 精神疾患の併存が本剤の安全性に及ぼす影響について

機構は、精神疾患の併存が本剤の安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PTSD を対象とした国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 799 試験) 及び海外プラセボ対照比較試験¹⁸⁾ 併合成績における有害事象の発現割合¹²⁾ は表 13 のとおりであり、国内外臨床試験ともに精神疾患併存ありの集団において発現割合が高い傾向であったが、海外プラセボ対照比較試験¹⁸⁾ ではプラセボ群においても同様の傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び精神障害関連の有害事象²⁰⁾ について、精神疾患の有無別での発現割合に大きな差異はなかったことも踏まえると、精神疾患の併存が本剤の安全性に及ぼす影響は小さいと考えることを説明した。

表 13 PTSD を対象とした国内外臨床試験における精神疾患の併存有無別の有害事象発現割合

	国内 799 試験 (5.3.5.2.1)		海外プラセボ対照比較試験 ¹⁸⁾			
			プラセボ群		本剤群	
精神疾患の併存	有り	無し	有り	無し	有り	無し
評価例数	24	28	321	183	443	233
有害事象	100.0 (24)	82.1 (23)	70.4 (226)	63.9 (117)	81.7 (362)	78.5 (183)
重篤な有害事象	12.5 (3)	7.1 (2)	3.1 (10)	0 (0)	3.4 (15)	1.7 (4)
投与中止に至った有害事象	12.5 (3)	17.9 (5)	7.2 (23)	6.6 (12)	10.6 (47)	14.6 (34)
精神障害関連の有害事象 ²⁰⁾	25.0 (6)	14.3 (4)	13.1 (42)	21.9 (40)	16.3 (72)	15.9 (37)

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、以上について了承し、精神疾患の併存が本剤の安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

(3) 用法・用量について

機構は、国内外の教科書、総説、ガイドライン等に記載されている本剤の PTSD に対する用法・用量について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の教科書、総説、ガイドライン等に記載されている用法・用量は表 14 のとおりであり、海外では欧米における承認用法・用量に近い値が記載されており、本邦では本剤の他の適応疾患に対する国内外での用法・用量における傾向と同様に、海外に比較してやや低い用量が記載されていることを説明した。

表 14 海外添付文書並びに国内外の教科書、総説及び治療ガイドライン^{a)}に記載されている PTSD に対する用法・用量

			開始用量	増量幅	増量間隔	維持用量	最大用量
本邦での申請用法・用量			10～20 mg/日	10 mg/日	1 週ごと	20～40 mg/日	40 mg/日
海外	添付文書	米国	20 mg/日	10 mg/日	1 週ごと	20 mg/日	50 mg/日
		英国	20 mg/日	10 mg/日	-	20 mg/日	50 mg/日
	医学教科書	Psychiatry, 3rd Edition (5.4.1.13)	10～20 mg/日	10～20 mg/日	2 週ごと	-	50 mg/日
		Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry ^{b)} (5.4.1.35)	10 mg/日	-	-	20～50 mg/日	-
	国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説	Psychiatry (5.4.1.29)	-	-	-	20～50 mg/日	-
		Psychiatric Services (5.4.1.37)	-	-	-	20～60 mg/日	-
		CNS Drugs (5.4.1.45)	20 mg/日 (高齢者: 10 mg/日)	10 mg/日	1 週ごと	-	50 又は 60 mg/日 (高齢者: 40 mg/日)
	治療ガイドライン	Expert Consensus ガイドライン (5.4.1.11)	10～20 mg/日	-	-	20～50 mg/日	50 mg/日
		VA/DoD ガイドライン (5.4.1.43)	-	-	-	20～60 mg/日	-
国内	医学教科書	臨床精神医学講座 (5.4.1.16)	-	-	-	10～40 mg/日	-
		現代臨床精神医学第 10 版 ^{b)} (5.4.1.53)	-	-	-	20～40 mg/日	-
		今日の治療指針 (5.4.1.57)	-	-	-	10～20 mg/日	-
	学術雑誌に掲載された総説	PTSD の治療学 (PTSD の薬物療法) (5.4.1.62)	-	-	-	10～40 mg/日	-
		PTSD の薬物療法紹介 (5.4.1.68)	-	-	-	10～40 mg/日	-
	治療ガイドライン	心的トラウマの理解とケア (5.4.1.55)	10 mg/日	-	-	10～40 mg/日	-
		PTSD 薬物療法アルゴリズム (5.4.1.56)	10～20 mg/日	10～20 mg/日	2 週ごと	-	50 mg/日

-: 記載なし

a) 提出された資料のうち、PTSD に対する用法・用量の記載がないもの又は臨床試験における用法・用量のみが記載されているものについては掲載していない。

b) 不安障害全般に対する用法・用量

機構は、開始用量について、欧米での開始用量は 20 mg/日のみであり（表 14）、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: 799 試験）での開始用量は 20 mg/日と設定されていたが、本邦における開始用量を 10～20 mg/日と設定することの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: 799 試験）は、海外臨床試験（5.3.5.1.1: CPMS-651 試験、

5.3.5.1.2: CPMS-648 試験、5.3.5.1.3: CPMS-627 試験、5.3.5.1.4: CPMS-650 試験)と同様に、開始用量を 20 mg/日と設定したこと、国内長期投与試験における投与開始 2 週間後までの中止例は 1.9 % (1/52 例)と少なかったことを説明した。一方で申請者は、綱島らの国内使用実態調査 (5.4.1.61、145 例)における本剤の平均投与開始用量は 12.8 mg/日、JSTSS による国内使用実態調査 (5.4.1.66、17 例)における本剤開始用量は平均値 17.1 mg/日及び中央値 10 mg/日であったこと、うつ病・うつ状態を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験 (うつ病・うつ状態に係る申請添付資料ト-3: 325 試験)における副作用の発現状況から、初期用量を 10 mg/日とした場合には 20 mg/日よりも投与初期の副作用の発現を軽減できる可能性が示唆されたことを説明した。以上より申請者は、開始用量を 10～20 mg/日と設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、欧米での推奨維持用量は 20 mg/日と設定されている (表 14) が、本邦での維持用量を 20～40 mg/日と設定することの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、固定用量群を設定した海外 CPMS-651 試験 (5.3.5.1.1)において、本剤 20 mg/日群及び本剤 40 mg/日群ともプラセボ群に対する優越性が示されたが、本剤 20 mg/日と比較して 40 mg/日の有益性が高いことを示す根拠が十分でなかったことから、海外の推奨維持用量は 20 mg/日と設定されたことを説明した。しかしながら申請者は、以下の点から、本邦では本剤の維持用量を 20～40 mg/日と設定することは適切であると考えたことを説明した。

- 海外 CPMS-651 試験 (5.3.5.1.1)において維持用量が投与されていた投与開始 2 週間後から漸減期開始前までの有害事象発現状況を各投与群別に比較すると、射精障害 (プラセボ群: 0 % (0/62 例)、本剤 20 mg/日群: 3.5 % (2/57 例)、本剤 40 mg/日群: 14.5 % (8/55 例))及び勃起不全 (プラセボ群: 0 % (0/62 例)、本剤 20 mg/日群: 3.5 % (2/57 例)、本剤 40 mg/日群: 14.5 % (8/55 例))は用量増加に伴い発現割合は増加したが、すべての有害事象の発現割合は本剤 20 mg/日群及び本剤 40 mg/日群で同程度 (プラセボ群: 55.9 % (104/186 例)、本剤 20 mg/日群: 54.1 % (99/183 例)、本剤 40 mg/日群: 57.1 % (104/182 例))であったこと。
- 国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 799 試験)における最終評価時の本剤の投与量 (平均値 ± 標準偏差 (最小値, 中央値, 最大値))は 29.4 ± 9.16 (20, 30, 40) mg/日、最終評価時投与量別の有効性は表 15 のとおりであったことから、40 mg/日まで増量することにより効果が得られる可能性が推定されること。

表 15 国内 799 試験 (5.3.5.2.1)における最終評価時投与量別の CAPS-SX 合計スコア変化量及び CGI-GI レスポンダー率 (FAS、LOCF)

		20 mg/日	30 mg/日	40 mg/日
評価例数		21	9	19
CAPS-SX 合計スコア	ベースライン	65.1 ± 2.87	78.2 ± 5.08	83.4 ± 4.52
	変化量	-41.1 ± 3.55	-32.1 ± 7.99	-22.7 ± 6.67
CGI-GI レスポンダー率 ^{a)}		81.0 (17)	66.7 (6)	52.6 (10)

平均値 ± 標準誤差

a) CGI-GI レスポンダー率 (%) (該当例数)

- 国内使用実態調査 (5.4.1.61、5.4.1.66)における本剤の平均維持用量は、それぞれ 25.1 mg/日 (145 例)及び 27.1 mg/日 (17 例)であり、後者の調査 (5.4.1.66)における用量分布は、10 mg/日 2 例、20 mg/日 6 例、30 mg/日 4 例、40 mg/日 5 例であったこと。

機構は、増量間隔について、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 799 試験)では 2 週間と設定されて

いたが、本邦における増量間隔を1週間と設定することの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の総説、ガイドライン等では増量間隔は1又は2週間と記載されていること（表14）、米国では増量間隔1週間で承認されていることを説明した上で、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: 799試験）では増量間隔を2週間と設定したが、これは安全性の観点からではなく、当該試験実施当時は、PTSDの診断及び治療を行うことが出来る医療機関に限られており、当該試験に参加可能な患者の多くが遠方からの通院となることが想定されたため設定したものであることを説明した。さらに申請者は、増量間隔を1週間として実施した海外CPMS-651試験（5.3.5.1.1）並びに2週間として実施した海外臨床試験（5.3.5.1.2: CPMS-648試験、5.3.5.1.3: CPMS-627試験）併合成績及び国内長期投与試験（5.3.5.2.1: 799試験）の投与初期における発現時期別の有害事象の発現割合は表16のとおりであり、増量間隔の設定により有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかったこと、また、投与初期における発現時期別の精神障害関連の有害事象²⁰⁾及び消化器系有害事象²⁵⁾の発現割合にも大きな差異は認められなかったことを説明した。

表16 PTSDを対象とした国内外臨床試験の投与初期における発現時期別の有害事象の発現割合

	海外 CPMS-651 試験 ^{a)b)} (5.3.5.1.1)		海外 CPMS-648 及び 627 試験 併合成績 (5.3.5.1.2、5.3.5.1.3) ^{c)}		国内 799 試験 ^{c)} (5.3.5.2.1)
	プラセボ群	本剤 40 mg/日群	プラセボ群	本剤群	
増量間隔	1 週間		2 週間		2 週間
投与 1～7 日	35.5 (66/186)	53.8 (98/182)	32.7 (104/318)	48.9 (152/311)	46.2 (24/52)
投与 8～14 日	24.4 (44/180)	33.9 (56/165)	22.7 (68/299)	32.0 (91/284)	18.0 (9/50)
投与 15～21 日	20.2 (35/173)	27.2 (41/151)	18.4 (53/288)	22.1 (27/122)	15.8 (3/19)
投与 22～28 日	22.2 (37/167)	21.1 (32/152)	14.0 (39/278)	19.7 (27/137)	15.8 (3/19)
投与 29～35 日	13.8 (22/159)	19.3 (27/140)	14.6 (39/267)	21.1 (15/71)	25.0 (1/4)
投与 36～42 日	15.8 (23/146)	17.3 (23/133)	12.5 (32/256)	11.3 (9/80)	60.0 (3/5)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

a) 本剤群については、増量が行われた 40 mg/日群についてのみ提示している。

b) 投与 1～7 日は 20 mg/日、投与 8～14 日は 30 mg/日、投与 15～42 日は 40 mg/日の投与経験のある被験者のみを解析対象とした。

c) 投与 1～14 日は 20 mg/日、投与 15～28 日は 30 mg/日、投与 29～42 日は 40 mg/日の投与経験のある被験者のみを解析対象とした。

その上で申請者は、本邦において、既承認の効能・効果の増量間隔は1週間と設定されており、臨床現場への混乱を避けるためにも、本邦における既承認の効能・効果の承認用法・用量及び PTSD に対する海外承認用法・用量の増量間隔と同じ1週間と設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、PTSDにおける本剤の用法・用量について、国内外の教科書、総説、ガイドライン等での記載、国内外臨床試験成績、国内使用実態調査結果等を踏まえると、本剤の開始用量を10～20 mg/日、増量間隔を1週間とすることに大きな問題はないと考える。一方で機構は、本剤の維持用量について、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: 799試験）及び国内使用実態調査（5.4.1.66）において、30 mg/日又は40 mg/日の投与例が一定数認められていることを踏まえると、20 mg/日を超える用量の必要性を否定するものではないが、海外プラセボ対照固定用量比較試験（5.3.5.1.1: CPMS-651試験）において、本剤40 mg/日群で20 mg/日群を上回る有効性は示されていないのに対し、射精障害及び勃起不全が用量依存性に増加していること、欧米での推奨維持用量は20 mg/

²⁵⁾ MedDRA SOC で「胃腸障害」に該当する事象。

日とされていることを踏まえると、本邦において通常の維持用量に 40 mg/日を含める必要性は乏しく、本剤の通常の維持用量は 20 mg/日のみとし、可能な限り低用量で使用する事が適切と考える。なお機構は、最高用量について、欧米では 50 mg/日と設定されているが、国内使用実態調査（5.4.1.66）での最高用量は 40 mg/日であること、国内臨床試験（5.3.5.2.1: 799 試験）における PTSD 患者に対する投与経験は 40 mg/日までであることを考慮すると、本邦においては申請用法・用量のとおり 40 mg/日とすることが適切と考える。

以上を踏まえ機構は、用法・用量を以下のように設定することが適切と考えるが、最終的な記載については、専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。

[用法・用量]

通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 20 mg を経口投与する。投与は 1 回 10～20 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 40 mg を超えない範囲で適宜増減する。

（4）本剤の PTSD 治療における臨床的位置付けと適正使用について

機構は、本剤の PTSD 治療における臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PTSD は、1980 年に米国精神医学会が公表した DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition) により初めて確立された疾患概念であり、災害、事件、事故や暴力等により発症し、本邦での一般人口における有病率は 0.39 %であるとの報告がある（5.4.1.51）ことを説明した。さらに申請者は、PTSD 患者の経過は、発症後 3 ヶ月以内に約半数が完全に回復（5.4.1.60）、半年以内に約 7 割が自然寛解（5.4.1.57）するが、慢性化した場合は、社会生活や職業生活上の機能障害に及ぶこと（5.4.1.14）を説明した。そして申請者は、PTSD の主な治療方法として精神療法と薬物療法があり、国内外治療ガイドラインではそれぞれの単独又は併用が第一選択の治療法として推奨されていること（5.4.1.1、5.4.1.3、5.4.1.11、5.4.1.24、5.4.1.31、5.4.1.32、5.4.1.43、5.4.1.56）、また一部のガイドラインでは、PTSD に対する薬物療法は重度かつ／または持続的な症状がある患者、日常生活の障害が深刻である患者、精神療法の効果が不十分な患者等が対象となることが記載されていること（5.4.1.11、5.4.1.31、5.4.1.32、5.4.1.65）を説明した。その上で申請者は、PTSD に対する薬物療法では、本剤を含む SSRI、SNRI、三環系抗うつ薬等が使用されることがあるが、複数のランダム化比較試験において良好な結果が得られている等、エビデンスレベルが高いことから、多くの教科書、総説及びガイドラインで本剤を含む SSRI が第一選択薬として推奨されていること（5.4.1.2、5.4.1.4、5.4.1.11、5.4.1.13、5.4.1.18、5.4.1.19、5.4.1.20、5.4.1.21、5.4.1.24、5.4.1.29、5.4.1.35、5.4.1.37、5.4.1.42、5.4.1.43、5.4.1.45、5.4.1.55、5.4.1.56、5.4.1.57、5.4.1.62、5.4.1.65、5.4.1.68）を説明した。

機構は、国内外ガイドライン等において本剤を含む SSRI が PTSD の薬物治療における第一選択薬とされていること、現在本邦において他の PTSD 治療薬は承認されていないことを踏まえると、本剤は本邦における PTSD の治療に新たな選択肢を与えるものと考え。一方で機構は、現状では国内においても複数の治療ガイドラインが整備されているが、以下の点については、添付文書

における注意喚起又は資材等を通した情報提供が必要と考える。

- 提出された国内使用実態調査（5.4.1.47、5.4.1.52、5.4.1.61、5.4.1.66）はいずれも PTSD の治療経験がある専門医・専門施設を中心とした調査結果であること、これまで本邦において PTSD に対し適応を有する薬剤はないことを踏まえると、本剤の効能追加にあたっては、PTSD の診断は DSM-IV-TR 等の適切な診断基準に基づき実施し、基準を満たした場合のみ使用するよう注意喚起することが適切と考える。
- PTSD 患者の多くが発症後 3 ヶ月～半年で自然寛解又は回復に至ると報告されていること（5.4.1.57、5.4.1.60）、海外ランダム化治療中止試験（5.3.5.1.4: CPMS-650 試験）ではプラセボ群と本剤群での再発率に統計学的な有意差は認めらなかったことを踏まえると、PTSD 患者では症状の経過を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないよう、投与継続の可否について定期的に検討するよう注意喚起することが適切と考える。
- PTSD では他精神疾患が併存する割合が高く、また自殺リスクが本剤の既承認の効能・効果（MDD、PD、SAD 等）と比較して高いと報告されていること（Berna M et al, *J Affect Disorders*, 101: 27-34, 2007、Davidson JRT et al, *Psychol Med*, 21: 713-721, 1991、Hendin H et al, *Am J Psychiatry*, 148: 586-591, 1991）を踏まえると、投与前に PTSD 以外に治療を優先すべき他の精神疾患の有無を十分に確認する等、本剤の投与は慎重に行うべきであり、本剤の適正使用を推進するために、医師等の医療従事者向け資材の作成等を通して、診断基準、自殺リスク等の PTSD の診断及び治療に関する一般的注意事項について、医療現場に周知徹底する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の外傷後ストレス障害に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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

審査報告 (2)

平成 25 年 10 月 9 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	パキシル錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 20 mg
〔一 般 名〕	パロキセチン塩酸塩水和物
〔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 24 年 12 月 19 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 用法・用量について

本剤の外傷後ストレス障害（PTSD）に対する通常の維持用量を 20 mg/日のみとし、可能な限り低用量で使用する事が適切との機構の考えは、専門協議においても支持された。したがって機構は、本剤の用法・用量を以下のとおりに変更するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

〔用法・用量〕

通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 20 mg を経口投与する。投与は 1 回 10～20 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 40 mg を超えない範囲で適宜増減する。

(2) 適正使用について

本剤の適正使用を推進するため、PTSD の診断は DSM 等の適切な診断基準に基づき実施し、基準を満たした場合にのみ使用するよう添付文書で注意喚起すべきとの機構の考えは専門協議でも支持された。また、PTSD 患者では症状の経過を十分に観察し本剤を漫然と投与しないよう添付文書で注意喚起すべき、自殺リスクや併存障害等の PTSD 治療に関する注意事項について情報提供資材等を通して医療現場に周知徹底すべきとの機構の考えは専門協議でも支持された。以上を踏まえ機構は、これらの点について適切に対応するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

PTSD の診断は DSM 等の適切な診断基準に基づき実施し、基準を満たした場合にのみ使用する

こと、PTSD 患者では症状の経過を十分に観察し本剤を漫然と投与しないことを添付文書に記載し注意喚起する。さらに、CAPS 等の PTSD の適切な診断に関する情報、PTSD 患者における自殺リスクや併存疾患の種類及び割合等の PTSD 治療に関する注意事項をまとめた医師等の医療関係者向けの資料を作成し、これらの情報を医療現場に適切に情報提供する。

機構は、以上の回答について了承した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、保存すべき記録の一部が保存されていない事例、治験実施計画書からの逸脱（治験薬処方に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
7	24	認められたとの報告もあること（5.1.4.44）から、	認められたとの報告もあること（5.4.1.44）から、

Ⅴ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]	うつ病・うつ状態
	パニック障害
	強迫性障害
	社会不安障害
	<u>外傷後ストレス障害</u> (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20～40 mgを経口投与する。投与は1回10～20 mgより開始し、原則として1週ごとに10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40 mgを超えない範囲で適宜増減する。

パニック障害

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして30 mgを経口投与する。投与は1回10 mgより開始し、原則として1週ごとに10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日30 mgを超えない範囲で適宜増減する。

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40 mgを経口投与する。投与は1回20 mgより開始し、原則として1週ごとに10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日50 mgを超えない範囲で適宜増減する。

社会不安障害

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20 mgを経口投与する。投与は1回10 mgより開始し、原則として1週ごとに10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40 mgを超えない範囲で適宜増減する。

外傷後ストレス障害

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20 mgを経口投与する。投与は1回10～20 mgより開始し、原則として1週ごとに10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40 mgを超えない範囲で適宜増減する。

(下線部今回追加)