

## 再審査報告書

平成 22 年 11 月 30 日

医薬品医療機器総合機構

販売名*	① パキシル錠 5 mg ② <u>パキシル錠 10 mg</u> ③ <u>パキシル錠 20 mg</u>
有効成分名	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
承認の 効能・効果	1. うつ病・うつ状態 2. パニック障害 3. <u>強迫性障害</u> 4. <u>社会不安障害</u>
承認の 用法・用量	1. 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。 2. 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。 3. 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。 4. 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。
承認年月日	<u>②、③</u> ： 1. 2. 平成 12 年 9 月 22 日 3. <u>平成 18 年 1 月 23 日</u> 4. 平成 21 年 10 月 16 日 ①：平成 22 年 7 月 13 日
再審査期間	<u>②、③</u> ： 1. 2. 10 年 3. <u>4 年</u> 4. 4 年 ①： 1. 2. ②、③の残余期間（平成 22 年 7 月 13 日～平成 22 年 9 月 21 日まで） 3. なし 4. ②、③の残余期間（平成 22 年 7 月 13 日～平成 25 年 10 月 15 日まで）
備考	*再審査申請後の平成 22 年 7 月 13 日付、「パキシル錠 5 mg」が承認された。

下線部：今回の再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）として、承認時の指導事項\*\*に基づき、パキシル錠 10 mg、同錠 20 mg（以下「本剤」という。）の強迫性障害患者に対する長期使用時の安全性及び有効性等の情報収集を目的とした調査が、観察期間を 12 ヶ月、調査予定症例数を 300 例以上とし、平成 18 年 2 月から平成 21 年 7 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 89 施設において 364 例が登録され、345 例の調査票が回収された。また、本調査では性機能障害の発現状況が重点調査項目として設定された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

\*\*指導事項：強迫性障害患者を対象として、長期投与あるいは高用量投与時の安全性、高齢者における安全性等を検討するため、長期特定使用成績調査を実施すること。

## 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

### 2-1 安全性

安全性については、回収された 345 例から、計 22 例（初診日以降来院のない症例 14 例、登録違反症例 6 例、本剤未投与症例 2 例）を除外した 323 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 31.3 %（101/323 例、155 件）であり、承認時までの試験（強迫性障害患者対象の 4 試験、以下同様）における副作用発現率 57.1 %（124/217 例、332 件）と比較して高くはなかった。本調査において発現した器官別大分類別の主な副作用及び副作用発現率は、胃腸障害 14.2 %（46/323 例）、神経系障害 12.7 %（41/323 例）で、発現した主な副作用は、悪心 29 件、傾眠 27 件、便秘 14 件であり、承認時までの試験と同様であった。なお、安全性解析対象除外例 6 例（登録違反症例）において副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢（15 歳未満、15 歳以上～65 歳未満、65 歳以上）、使用理由、罹病期間、入院・外来区分、投与前重症度（疾病はない、軽度疾病、軽度症状、中等度症状、中等～重度症状、重度症状、極めて重度症状）、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、併用薬剤の有無、総投与日数（累積）及び平均 1 日投与量が検討された。その結果、罹病期間において副作用発現率に有意差が認められた。

罹病期間別の副作用発現率は、罹病期間「1 年以下」10.0 %（7/70 例、8 件）、「1 年超～3 年以下」24.5 %（13/53 例、23 件）、「3 年超～5 年以下」40.4 %（19/47 例、32 件）、「5 年超～10 年以下」36.5 %（19/52 例、31 件）及び「10 年超」42.0 %（34/81 例、50 件）であり、罹病期間の長い症例における副作用発現率が、罹病期間の短い症例に比べて高かった（罹病期間不明 20 例を除く）。申請者は、罹病期間別で有意差が認められた要因について、明確に結論付けることは困難であったものの、各罹病期間の症例毎に副作用の種類や発現頻度、重篤性等について検討した結果、特定の罹病期間に特有な副作用が発現する傾向は認められなかったことを説明した。なお、罹病期間「10 年超」の症例において発現した主な副作用は、傾眠 11 件、便秘 5 件、悪心 4 件で、罹病期間の短い症例と同様であり、重篤な副作用は 3 例 3 件（躁病、射精障害及び白血球数増加各 1 件）で、それぞれの副作用の転帰は、躁病は軽快、射精障害は未回復、白血球数増加については追跡調査ができなかったため不明であった。

本調査において発現した 155 件の副作用について、副作用発現までの期間及び副作用の種類が検討された。本剤投与開始からの期間別の副作用発現数及び 155 件に占める割合は、「1 週間以下」53 件（34.2 %）、「1 週間超～2 週間以下」10 件（6.5 %）、「2 週間超～1 ヶ月以下」24 件（15.5 %）、「1 ヶ月超～3 ヶ月以下」28 件（18.1 %）、「3 ヶ月超～6 ヶ月」13 件（8.4 %）、「6 ヶ月超～9 ヶ月以下」8 件（5.2 %）、「9 ヶ月超～1 年未満」1 件（0.6 %）及び「1 年以上」1 件（0.6 %）であり、本剤投与初期に発現数が多かった（副作用発現時期不明 17 件を除く）。「1 週間以下」で発現した主な副作用は、悪心 21 件、傾眠 5 件、便秘及び倦怠感各 3 件であった。本剤の長期使用時（6 ヶ月超）にのみ発現した副作用は、咽頭炎、発疹、薬剤離脱症候群及び血小板数増加各 1 件で、いずれも非重篤であり、それぞれの転帰は、咽頭炎は回復、発疹は軽快であったが、薬剤離脱症候群及び血小板数増加については、その後の来院なしもしくは検査未実施のため不明であった。

また、観察期間終了時における本剤の投与状況について検討された。安全性解析対象症例 323 例における投与期間別の症例数は、「1 週間以下」13 例、「1 週間超～2 週間以下」5 例、「2 週間超

～1 ヶ月以下」 21 例、「1 ヶ月超～3 ヶ月以下」 37 例、「3 ヶ月超～6 ヶ月以下」 37 例、「6 ヶ月超～9 ヶ月以下」 29 例、「9 ヶ月超～1 年未満」 18 例及び「1 年以上」 145 例であり、本剤が 1 年以上投与された症例は 44.9 % (145/323 例) であった (投与期間不明 18 例を除く)。観察期間終了時の本剤投与状況が、投与継続中であった症例は途中休薬等の症例を含め 154 例 (47.7 %) であり、投与中止症例は 169 例 (52.3 %) であった。投与中止例 169 例における中止理由については、約半数の 84 例については、患者が途中から来院しない等の理由で追跡調査が不能のため確認されていないが、中止理由が確認できた 85 例における主な中止理由は、「有害事象発現」 33 例、「症状改善」 20 例、「効果不十分」 16 例であった。「有害事象発現」による投与中止例 33 例において 49 件の有害事象が認められ、いずれの事象も本剤との関連性が否定できない副作用とされた。発現した主な副作用は、悪心 11 件、傾眠 5 件、便秘、倦怠感、過食及び浮動性めまい各 2 件であった。

さらに、本剤の高用量 (40 mg/日超) 投与症例における増量理由及び安全性について検討された。安全性解析対象症例 323 例において、最大投与量が「40 mg/日以下」の症例は 83.6 % (270/323 例)、「50 mg/日」の症例は 13.0 % (42/323 例) 及び「50 mg/日超」の症例は 3.1 % (10/323 例) であった (最大 1 日投与量不明 1 例を除く)。最大 1 日投与量が 50 mg 以上であった 52 例のうち、初めて 50 mg/日以上に増量した理由が確認できた 50 例について、その増量理由は「十分な効果を得るため増量」 45 例及び「添付文書に従って増量」 5 例であった。最大 1 日投与量「40 mg/日以下」の症例 270 例及び「40 mg/日超」の症例 52 例における副作用発現率は、それぞれ 28.9 % (78/270 例、124 件) 及び 44.2 % (23/52 例、31 件) であり、「40 mg/日超」の症例で高かったが、「40 mg/日超」の症例において、副作用発現時の 1 日投与量が確認されている 27 件の副作用のうち 16 件は、40 mg/日以下で投与された期間に発現しており、40 mg/日を超えて投与された期間に副作用が多く発現するという事はなかった。40 mg/日を超えて投与された期間に発現した副作用は 11 件であり、副作用の内訳は、便秘、悪心及び射精障害各 2 件、下痢、鎮静、リビドー減退、尿閉及び勃起不全各 1 件であった。射精障害 1 件が重篤であった以外は、いずれも非重篤であった。11 件の副作用の転帰は、未回復の 4 件 (便秘、射精障害、悪心及びリビドー減退各 1 件) 以外は、いずれも回復又は軽快であった。また、副作用発現時の投与量が 40 mg/日超で、かつ 40 mg/日以下の投与量では報告されなかった副作用は、リビドー減退及び尿閉各 1 件であったが、いずれも非重篤であり、既に使用上の注意に記載し注意喚起が行われている事象であった。なお、いずれの症例についても担当医師により「効果を考慮した場合、本剤の投与は継続する予定」とコメントされている。申請者は、以上より本剤を 40 mg/日を超えて投与した際の安全性について、臨床上問題となる新たな所見は得られなかったと説明した。

承認時までの試験において、性機能障害の副作用が認められたことから、本調査において性機能障害の発現状況が重点調査項目とされた。

安全性解析対象症例 323 例において、性機能障害は 13 例 14 件報告され、その発現率は 4.0 % (13/323 例) であり、承認時までの試験の 4.1 % (9/217 例) と同程度であった。本調査において発現した性機能障害の副作用は、射精障害 5 件、性機能不全 4 件、射精遅延及び勃起不全各 2 件、リビドー減退 1 件であり、これらの事象の転帰は、回復 5 件 (勃起不全 2 件、射精遅延、射精障害及び性機能不全各 1 件)、未回復 6 件 (射精障害及び性機能不全各 2 件、リビドー減退及び射精遅延各 1 件)、不明 3 件 (射精障害 2 件及び性機能不全 1 件) であった。重篤な副作用は射精障害

1 件（転帰：未回復）であった。なお、転帰が未回復もしくは不明であった副作用 9 件のうち 6 件（未回復 3 件：性機能不全 2 件及び射精障害 1 件、不明 3 件：射精障害 2 件及び性機能不全 1 件）は、患者来院なしもしくは追跡調査の協力が得られず、追跡調査不能症例であり、他の 3 件（未回復 3 件：射精障害、リビドー減退及び射精遅延各 1 件）は、担当医師により、「転帰は未回復のままと考えるが、効果を考慮した場合本剤の投与は継続する予定である」旨がコメントされていたことから、追跡調査は実施されておらず、転帰は未回復のままとなっている。

本剤投与開始から性機能障害発現までの時期は、「1 週以下」1 件、「1 週超～2 週以下」1 件、「2 週超～1 ヶ月以下」5 件、「1 ヶ月超～3 ヶ月以下」3 件、「3 ヶ月超～6 ヶ月以下」2 件及び「6 ヶ月超～9 ヶ月以下」2 件であり、本剤投与開始から 1 ヶ月以内に半数の 7 件が発現していた。

重点調査項目の安全性について申請者は、性機能障害を認めた 13 例中 6 例は、使用上の注意に性機能障害関連の事象が記載されている薬剤を併用していた症例又は合併症との関連が疑われる症例であったこと、性機能障害の発現率も承認時と同程度であったこと、また、本調査で認められた 14 件の事象のうち 1 件を除いていずれも非重篤な事象であったことから、臨床上問題となる新たな所見はなく、現時点で新たな対応は必要ないと考えると説明した。

なお、性機能異常については使用上の注意の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起されている。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 323 例から計 32 例（効果判定不能症例 30 例、本剤投与開始時の重症度が「不明」の症例 2 例）を除いた 291 例が解析対象とされた。有効性の評価は、担当医師により本剤投与開始 12 ヶ月後もしくは投与中止時に、強迫性障害の症状の経過等が総合的に評価され、「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」の 7 段階 8 区分で評価され、「かなり改善」以上が有効例とされ、その症例比率が有効率とされた。一方、承認時までの試験における有効性の評価も本調査と同様に 7 段階 8 区分で評価されているが、本剤の投与期間が承認時までの試験では 12 週間である等、本調査とは異なっていることから、有効率を直接比較することは困難であるが、参考までに有効率が比較された。その結果、本調査における有効率は 46.4 %（135/291 例）であり、承認時までの試験の有効率 50.0 %（47/94 例）と同程度であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子と同一の因子について検討された。その結果、罹病期間、総投与日数及び平均 1 日投与量において有効率に有意差が認められた。これら有意差が認められた要因について、申請者は以下のように説明した。

罹病期間「1 年以下」の症例の有効率が 66.1 %（41/62 例）と他の罹病期間の症例（例えば、罹病期間「10 年超」症例の有効率は 41.1 %（30/73 例））に比べて高かったが、罹病期間「1 年以下」の症例においては、他の罹病期間の症例に比べて早期に治療を開始したことにより有効率が高かった可能性が考えられた。なお、「1 年以下」の症例を除いた場合、各層別間に有意差は認められなかった。

総投与日数については、本剤の総投与日数が長くなるに従って有効率が上昇する傾向であった（例えば、総投与日数「1ヶ月超～3ヶ月未満」及び「1年以上」の症例における有効率は、それぞれ 20.6%（7/34 例）及び 60.1%（86/143 例））。総投与日数別の本剤の平均 1 日投与量は総投与日数が長くなるに従って増加しており、また、最大 1 日投与量が 40 mg 以上の症例比率も総投与日数が長くなるに従って増加していた。以上より、本調査で総投与日数が長くなるに従ってみられた有効率の上昇傾向は、十分な効果を得るために本剤が増量されたことによるものと考えられた。また、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）による強迫性障害の治療においては、症状の改善を認めるのに最短でも 4～8 週間（上島国利ら、*薬理と治療*, 32:577-591, 2004、Goodman WK, *J Clin Psychiatry*, 60(Suppl 18): 27-32, 1999）、治療効果を判定するには 8～12 週間（Bandelow B, et al, *World J Biol Psychiatry*, 9: 248-312, 2008）を要するとされていることから、総投与日数が短い症例では本剤の効果が認められなかった可能性も考えられた。

平均 1 日投与量については、平均 1 日投与量 20 mg 未満で投与した症例（例えば、「10 mg 以上～20 mg 未満」の症例の有効率 36.0%（32/89 例））における有効率が他の症例（例えば、平均 1 日投与量「40 mg 以上～50 mg 未満」の症例の有効率は 45.9%（17/37 例））に比べて低かった。本剤の承認用法・用量は、「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。」としており、有効用量が投与されていなかったことが要因と考えられた。なお、平均 1 日投与量「10 mg 未満」及び「10 mg 以上～20 mg 未満」の症例を除いた場合、各層別間に有意差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において妊産婦症例は収集されなかった。

**小児（15 歳未満）**：安全性及び有効性解析対象症例として 4 例（9～14 歳）が収集された。安全性解析対象症例 4 例のうち 2 例に 7 件（悪心、初期不眠症、悪夢、傾眠、口渇、体位性めまい及び振戦各 1 件）の副作用が認められた。いずれの副作用も非重篤であり、1 例 6 件（初期不眠症、悪夢、傾眠、口渇、体位性めまい及び振戦各 1 件）を認めた症例は、途中から患者が来院せず転帰は不明であったが、悪心を認めた症例の転帰は回復であった。また、小児における有効率は 50.0%（2/4 例）であった。

**高齢者（65 歳以上）**：安全性解析対象症例として 24 例（65～98 歳）、有効性解析対象症例として 23 例（65～98 歳）が収集された。高齢者の副作用発現率は 16.7%（4/24 例）であり、成人（15 歳以上～65 歳未満）の副作用発現率 31.5%（91/289 例）に比べて高くはなかった（年齢不明 6 例を除く）。高齢者において発現した副作用は、浮動性めまい 2 件、鎮静及び流涎過多各 1 件の計 4 件であり、高齢者に特有な副作用は認められなかった。これらの副作用はいずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。また、高齢者における有効率は 43.5%（10/23 例）であり、成人の

46.5 % (121/260 例) との間に有意差は認められなかった (年齢不明 4 例を除く)。

**腎機能障害を有する患者:**本調査において、腎機能障害を有する患者への使用例は 2 例であり、副作用は認められなかった。また、有効性解析対象症例 1 例は有効例であった。

**肝機能障害を有する患者:**安全性及び有効性解析対象症例として 7 例が収集された。安全性解析対象症例 7 例において、1 例に非重篤な便秘 1 件が認められ、当該副作用の転帰は回復であった。また、有効性解析対象症例 7 例における有効率は 57.1 % (4/7 例) であり、肝機能障害を有しない患者の 46.3 % (131/283 例) と比べて低くはなかった (肝機能障害の有無不明 1 例を除く)。

以上より機構は、症例数は少ないものの、特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

### 3. 副作用及び感染症

今回の再審査対象効能・効果 (強迫性障害) において、再審査期間中に収集され、厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は、特定使用成績調査で 6 例 8 件、自発報告で 22 例 27 件の計 28 例 35 件 (既知: 21 件、未知: 14 件) であった。報告された器官別大分類別の主な副作用は、精神障害 13 例 14 件、神経系障害 6 例 8 件、生殖系及び乳房障害 4 例 5 件であり、副作用の内訳は、自殺企図及びアクティベーション症候群各 3 件、躁病、射精障害及び勃起不全各 2 件、他は各 1 件で、うち未知・重篤な副作用は、自殺企図及びアクティベーション症候群各 3 件、他は各 1 件であった。なお、重篤な副作用発現症例において、転帰死亡症例は認められなかった。

再審査期間中に集積された未知の副作用 (重篤を含む) は 52 例 71 件であり、3 件以上集積された副作用は、アクティベーション症候群 5 件 (うち重篤 3 件)、自殺企図 3 件 (いずれも重篤) 及び記憶障害 3 件 (うち重篤 1 件) であった。これら未知の副作用について、申請者は以下のように説明した。

攻撃性関連事象として、アクティベーション症候群 5 例 5 件、軽躁及び衝動行為各 2 例 2 件、攻撃性、不安及び敵意各 1 例 1 件の計 12 例 12 件が報告された。特に他の要因が認められない症例 2 例 (衝動行為及び敵意各 1 例) を除いては、原疾患である強迫性障害との関連が疑われる症例 2 例 (アクティベーション症候群及び不安各 1 例)、承認用法・用量以上の投与量 (60 mg/日) により症状が発現した症例 2 例 (軽躁 2 例)、再投与にて再発なしの症例 1 例 (アクティベーション症候群 1 例)、アクティベーション症候群の診断理由が焦燥のみであり診断根拠に疑義がある症例 1 例 (アクティベーション症候群 1 例)、情報不足の症例 4 例 (アクティベーション症候群 2 例、衝動行為及び攻撃性各 1 例) であり、本剤との因果関係が明確な症例は十分に集積されておらず、現時点で新たな注意喚起は必要ないと考える。なお、本剤の使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に、攻撃性関連事象が報告されていることを、また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されていることを記載し、注意喚起している。

自殺関連事象として、自殺既遂は報告されなかったが、自殺企図発現例が 3 例 3 件報告された。1 例目は、報告医師により「著しい体調不良、大量の宿題、連日の徹夜で睡眠不足であったため、本剤以外にこれらの要因も自殺企図との関連性が疑われる」とコメントされており、5 年前より

自殺念慮があった症例である。2 例目は、自殺企図発現前の状況は不明であるが、報告医師により「患者の家族への依存と患者からの執拗な心氣的訴えを聞いていた家族からの拒絶により、患者が孤立した状態であったことが影響した可能性がある」とコメントされている症例である。また 3 例目は、本剤 30 mg/日に増量した約 2 週間後にリストカットをした症例である。報告医師からは自殺企図として報告されたが、リストカットの傷は軽微であり、自殺企図の目的であったのかは、報告医師の協力が得られず不明の症例である。以上、本剤と自殺企図との関連性が明確な症例はなく、現時点で新たな注意喚起は必要ないと考える。

記憶障害 3 例 3 件については、アルコール後遺障害によると考えられる症例等、本剤との因果関係が明確である症例は集積されておらず、また、その他の未知の副作用についても新たな注意喚起が必要と考えられる症例は認められなかった。なお、今回の再審査対象効能・効果を含め、本剤が有しているうつ病等の効能・効果に対して使用された患者において、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群及び多形紅斑の副作用報告が集積されたことから（主に海外）、使用上の注意の「重大な副作用」の項に追記し注意喚起を行った（平成 22 年 4 月）。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

#### 4. 相互作用

再審査期間中に、自発報告により薬物相互作用が 1 例報告された。本症例は大うつ病性障害の 60 歳代女性で、本剤とノルトリプチリン塩酸塩との併用により錐体外路症状（両手指、両下肢及び口唇の振戦）が発現し、ノルトリプチリン塩酸塩の漸減中止により振戦が改善したとの内容であった。申請者は、三環系抗うつ剤との相互作用については、既に使用上の注意の「相互作用」の項に併用注意として記載し、注意喚起していることから、新たな対応は必要ないと考えたと説明し、機構はこれを了承した。

なお、海外において本剤を含む SSRI とフェンタニルの併用によりセロトニン症候群が疑われる症状を発現した症例が報告されたこと、また、本剤とアトモキセチンを併用した薬物動態試験において、アトモキセチンの血中濃度が増加したことが報告されていることから（Belle DJ, et al, *J Clin Pharmacol.* 42(11): 1219-1227, 2002）、使用上の注意の「相互作用」の項に併用注意として“フェンタニル”及び“アトモキセチン”が追記された（平成 22 年 4 月）。さらに、SSRI とタモキシフェンを併用している患者において、CYP2D6 が阻害されることにより乳癌の再発リスク、乳癌による死亡のリスクが高まるとの文献報告を踏まえ（Kelly CM, et al, *BMJ*, 340: c693, 2010）、使用上の注意の「相互作用」の項に当該内容が追記された（平成 22 年 8 月）。

#### 5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は 2009 年（平成 21 年）12 月時点で、うつ病、パニック障害、強迫性障害等の効能で、世界 125 ヶ国以上で承認されている。再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された措置報告は 12 件であり、いずれも安全性に関する海外措置報告であった（表 1）。

表 1. 措置報告一覧

No	措置が行われた国	厚生労働省又は機構への報告年月	措置報告の概要
1	カナダ 米国	平成 18 年 8 月	Health Canada は、SSRI を服用した妊婦が出産した新生児における肺疾患のリスクの可能性について注意喚起した。 また、平成 18 年 7 月 19 日付で、米国 FDA が妊娠中の患者への SSRI 等の抗うつ薬等の投与に関して、Public Health Advisory を Website 上に発表した。
2	英国 米国	平成 18 年 5 月	英国 GlaxoSmithKline 社 (GSK 社) は、若年成人や、大うつ病性障害の成人で自殺行動のリスクが高いことについて、平成 18 年 4 月に企業中核安全性情報 (CCSI) の改訂を行った。これを受けて米国において添付文書の改訂が実施された。
3	米国	平成 18 年 8 月	米国 FDA は、トリプタン系薬剤と SSRI 又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) との併用によるセロトニン症候群の発現について注意喚起した。
4	米国 メキシコ サウジアラビア プエルトリコ	平成 18 年 10 月	米国、プエルトリコ等に供給されていたパロキセチン徐放錠について、有効成分が含まれていない錠剤が含まれている可能性があることから、一部バッチが回収された。
5	米国	平成 18 年 11 月	米国において、他社製品であるラベタロール、ラモトリギン及びパロキセチンの一部バッチが、誤包装のため回収された。
6	米国 プエルトリコ	平成 19 年 2 月	米国及びプエルトリコで販売されていたパロキセチン徐放錠について、製品に添付されている medical guidance leaflet の製品名表示に誤りがあったため、一部バッチが回収された。
7	米国	平成 19 年 8 月	米国 FDA は、全ての抗うつ薬の添付文書に、18~24 歳の若年成人における投与初期の自殺念慮や自殺行動のリスク増加に関する注意を追記することを決定し、これを受けて GSK 社は平成 19 年 8 月付で米国添付文書改訂を行った。
8	英国	平成 19 年 5 月	パロキセチンの CCSI が改訂され、禁忌の項にリネゾリドが追記された。
9	欧州	平成 20 年 2 月	欧州において、全ての抗うつ薬を対象とした自殺念慮や自殺行動のリスクに関する添付文書改訂が行われることが決定された旨、英国 MHRA より発表された。
10	米国	平成 20 年 6 月	米国において、他社製品であるパロキセチンのラベル誤貼付のため回収が行われた。
11	米国	平成 20 年 8 月	米国において、他社製品であるパロキセチンの誤梱包のため回収が行われた。
12	米国	平成 21 年 3 月	米国において、他社製品であるパロキセチンの重量規格外のため回収が行われた。

これらの措置報告に対する本邦における対応について、申請者は以下のように説明した。

措置報告 No.1 については、本邦における添付文書の使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に既に記載している注意喚起と同様の内容であると考えた。措置報告 No.2 については、既に自殺関連事象に関する注意は記載していたが、CCSI の改訂を踏まえ、本邦においても平成 18 年 6 月に使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に追記し注意喚起を行った（措置報告 No.7 及び 9 についても対応済み）。措置報告 No.3 については、本邦では使用上の注意の「相互作用」の項に、併用注意としてトリプタン系薬剤を記載し注意喚起していた。措置報告 No.4 及び 6 については、回収の対象となったのはパロキセチンの徐放錠で、本邦で承認されている速効錠とは異なる剤型であり、また、回収対象となった工場で製造された製品は本邦には輸入されていないことから、本邦における回収等の対応は不要と考えた。措置報告 No.5 及び 10~12 については、他社製品の情報であり本邦における製品回収等の必要はないと考えた。措置報告 No.8 については、本邦では「相互作用」の項に併用注意としてリネゾリドを記載していたが、当該措置報告を踏まえ、本邦においても使用上の注意の改訂について検討し、機構とも相談した結果、併用禁忌に変更する根拠に乏しいことから、使用上の注意の改訂は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 6. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関する報告 11 報 (No.1～11) 及び有効性に関する報告 1 報 (No.12) の計 12 報の研究報告が厚生労働省又は機構に報告された (表 2)。

表 2. 研究報告一覧

No	研究報告の概要
1	妊娠第 1 トリメスターにおける本剤服用により先天性異常発現のリスク上昇が示唆された。(社内資料,2005,2006,2007、Alwan S, et al, <i>N Engl J Med</i> , 356(26):2684-2692, 2007、Wogelius P, et al, <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> ,14(S2):S72-S73, 2005、Wogelius P, et al, <i>Epidemiology</i> , 17(6):701-704, 2006 )
2	妊娠後期に SSRI を継続投与した女性は、新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) の新生児を出産するリスクが高い。(Christina D Chambers, et al, <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> ,14(S2):S72-, 2005、Christina D Chambers, et al, <i>N Engl J Med</i> , 354(6):579-587,2006)
3	18～24 歳までに本剤を投与された若年成人で自殺関連事象の発現リスクが上昇した。(社内資料,2006,2007)
4	冠動脈バイパス移植術 (CABG) 前の SSRI 投与群と SSRI 非投与群を比較した長期的な予後調査において、SSRI 投与群で死亡率及び再入院のリスク増加がみられた。(Xiong GL, <i>Am J Cardiol</i> , 98:42-47, 2006)
5	SSRI を投与された妊婦が出産する新生児は、呼吸窮迫あるいは低体重を発現するリスクが高い。(Tim F Oberlander, <i>Arch Gen Psychiatry</i> ,63:898-906, 2006)
6	抗うつ剤を投与された重症うつ病患者のうち、6～18 歳で自殺既遂の発現するリスクが増加する。(Mark Olsson, <i>Arch Gen Psychiatry</i> , 63:865-872, 2006)
7	本剤を投与した患者において自殺企図の発現リスクの上昇がみられ、また、本剤を投与した 10～19 歳までの患者において死亡率のリスクの上昇がみられた。(Tiihonen J, et al, <i>Arch Gen Psychiatry</i> ,63(12):1358-1367, 2006)
8	妊娠第 1 トリメスターに本剤 25 mg/日超を服用した妊婦が出産した新生児において、大奇形及び心奇形が発現するリスクが上昇する。(Anick Berard, <i>Birth Defects Research Part B</i> , 80:18-27, 2007))
9	妊娠第 1 トリメスターにおける本剤服用により先天性心奇形のリスク上昇が示唆された。(Bar-Oz B, et al, <i>Clinical Therapeutics</i> ,29(5):918-926, 2007)
10	妊娠第 1 トリメスターにおけるセロトニン再取り込み阻害剤 (SRI) 及びベンゾジアゼピン系薬剤 (BZ) の併用服用にて新生児の先天性心疾患のリスク上昇、並びに SRI 単独服用にて心房中隔欠損症のリスク上昇が示唆された。(Tim F Oberlander, et al, <i>Birth Defects Research Part B</i> , 83:68-76, 2008)
11	本剤投与により精子の DNA 断片化が生じ受精率に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。(Cigdem Tanrikut, <i>Fertil Steril</i> , in press, 2009)
12	New Chemical Entity (NCE) の安全性及び有効性の検討を目的とした大うつ病性障害患者でのプラセボ対照二重盲検比較試験 (NKD20006) で、本剤投与群とプラセボ投与群の有効性に統計学的な有意差が認められなかった。(社内資料,2006)

これらの研究報告について、申請者は以下のように説明した。

新生児のリスク上昇に関する研究報告 6 報 (No.1、2、5、8～10) のうち、No.2 の報告に基づき、平成 18 年 5 月に「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、その報告内容について追記し注意喚起を行った。その他の 5 報については、リスク上昇を示唆しない疫学調査結果が過去にあること (Ericson A, et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 55: 503-508, 1999 等)、症例数不足や比較対照群の設定が適切でないケースがあること、リスク上昇が示された先天異常の種類など結果が調査によって相違していること、アルコール、違法薬物、喫煙の有無、合併症等について考慮されていないことなどから、本剤との関連性を明確にすることは困難であると考えた。また、これらについては、既に使用上の注意の「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与に関する注意を記載し注意喚起を行っている。なお、妊娠中の SSRI の投与と PPHN のリスク上昇について検討された結果が新たに報告されたのを踏まえ (Kallen B, et al, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 17(8): 801-806,2008 等)、その報告内容を「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に追記した (平成 22 年 4 月)。

自殺関連事象の発現リスクに関する研究報告 3 報 (No.3、6、7) については、発現数及び発現頻度が小さくレトロスペクティブに行われている調査であり、抗うつ剤非投与群と比較して本剤投与群で有意なリスク上昇が認められていない報告、抗うつ剤と投与群と非投与群間の患者背景について十分整理されていない報告等であった。また、自殺行動は精神疾患自体でみられるものであることから、患者の基礎疾患、社会環境等の非薬剤性要因が影響した可能性も考えられ、これら 3 報の報告から、本剤を投与した患者において本剤と自殺関連事象との因果関係及び自殺企図の発現リスク上昇を判断することは困難と考える。なお、自殺関連事象の発現リスクに関しては、既に警告欄、「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起を行っている。

冠動脈バイパス移植術の予後に関する研究報告 No.4 については、SSRI の主な使用理由として考えられる“うつ病”が CABG 後の死亡率を増加させる危険因子として考えられていること (Perski A, et al, *Am Heart J*, 136: 510-517, 1998 等)、多変量解析において、“うつ病”は調整変数として用いられておらず“うつ病”の影響が考慮されていないこと、SSRI 投与群には、本剤以外の多数の SSRI が含まれており、本剤での結果が得られていないことから、本剤と CABG 後の死亡率及び再入院率の増加との関連性は明確ではないと考える。

研究報告 No.11 については、CCSI に精子特性を変化させ受精率に影響を与える可能性について追記されたことを踏まえ、使用上の注意の「その他の注意」の項に追記した (平成 22 年 8 月)。

また、有効性に関する研究報告 No.12 については、本試験の有効性において本剤投与群とプラセボ投与群の両群間で統計学的な有意差は認められなかったものの、多くの試験において大うつ病性障害患者への有効性が示されており (Dunbar GC, et al, *Acta Psychiatr Scand*, 87(5): 302-305, 1993 等)、欧米諸国をはじめ多くの国で既に承認されていること、精神疾患は心因的影響を受けやすいことから、本試験成績のみから本剤が大うつ病性障害に有効性を示さないと判断することは困難と考える。

なお、海外の疫学調査 (主に 50 歳以上を対象に実施) において、本剤を含む SSRI 及び三環系抗うつ剤等の抗うつ剤を投与された患者で骨折のリスクが上昇したとの報告があることから (Bolton JM, et al, *J Clin Psychopharmacol*, 28(4): 384-391, 2008 等)、使用上の注意の「その他の注意」の項に記載した (平成 22 年 8 月)。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の研究報告について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1 (薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した。

以上