

## 再審査報告書

平成 28 年 1 月 21 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ジェイゾロフト錠 25 mg ② ジェイゾロフト錠 50 mg ③ ジェイゾロフト錠 100 mg
有 効 成 分 名	塩酸セルトラリン
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	うつ病・うつ状態、パニック障害、外傷後ストレス障害
承 認 の 承 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg まで漸増し、1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により 1 日 100 mg を超えない範囲で適宜増減する。
承 認 年 月 日 承 認 事 項 一 部 変 更 承 認 年 月 日	1. 平成 18 年 4 月 20 日：①②において「うつ病・うつ状態、パニック障害」の承認取得 2. 平成 26 年 2 月 17 日：③の剤形追加 3. 平成 27 年 3 月 20 日：①～③において「外傷後ストレス障害」の承認取得
再 審 査 期 間	1. 8 年* 2. 残余期間（平成 26 年 2 月 17 日～平成 26 年 4 月 19 日） 3. なし
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日付 薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された（平成 19 年 4 月 1 日）。

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

ジェイゾロフト錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg（以下、「本剤」）に関して、以下の製造販売後調査及び製造販売後臨床試験が実施された。なお、パニック障害に関する特定使用成績調査は、パニック障害の患者数として 1,000 例を確実に収集するために実施され、短期使用（投与開始 16 週まで）については、使用成績調査及びパニック障害に関する特定使用成績調査で収集された投与開始 16 週までの投与患者を併合して解析する計画とされ、長期使用（投与開始 16 週超から 52 週まで）については、長期使用に関する特定使用成績調査及びパニック障害に関する特定使用成績調査において収集された投与開始 16 週超から 52 週までの投与患者を併合して解析する計画とされた。

使用成績調査	目的	①未知の副作用の把握、②使用実態下における副作用発生状況の把握、③安全性及び有効性等に影響を与えられとされる要因の把握、④特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の必要性の検討		
	調査方式	連続調査方式	調査期間	平成 18 年 12 月～平成 22 年 11 月
	目標患者数	2,000 例	観察期間	16 週
	調査施設数	239 施設	収集患者数	2,197 例
特定使用成績	長期使用に関する調査 <sup>a)</sup>			
	目的	①未知の副作用の把握、②使用実態下における副作用発生状況の把握、③安全性及び有効性等に影響を与えられとされる要因の把握		
	調査方式	長期使用に関する特定使用成績調査の登録条件に合致した患者全例	調査期間	平成 18 年 12 月～平成 22 年 11 月

調 査		を登録する方式		
	目標患者数	100 例	観察期間	最大 52 週
	調査施設数	127 施設	収集患者数	527 例
	パニック障害に関する調査			
	目的	①未知の副作用の把握、②使用実態下における副作用発生状況の把握、 ③安全性及び有効性等に影響を与えられとされる要因の把握		
	調査方式	連続調査方式	調査期間	平成 18 年 12 月～平成 22 年 11 月
目標患者数	1,000 例 (52 週までは 100 例)	観察期間	16 週 (最大 52 週)	
調査施設数	110 施設	収集患者数	投与開始 16 週までの投与症例：958 例 投与開始 52 週までの投与症例：637 例	
製 造 販 売 後 臨 床 試 験	目的	承認時の指示事項*に基づき、本剤のパニック障害治療薬としての位置づけを確認すること		
	試験デザイン	パロキセチン塩酸塩水和物を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験		
	投与期間	12 週間		
	試験実施期間	平成 20 年 5 月～平成 22 年 2 月		
	目標被験者数	320 例	収集被験者数	298 例

\* 指示事項: パニック障害に対する効能・効果に対し、国内臨床試験の主要評価項目において有効性が検証されていないことから、製造販売後には、適切な対照群を設定した上で、本剤の日本人におけるパニック障害に対する有効性等を再確認する必要がある。

a) 使用成績調査に登録され、投与開始 16 週以上で本剤の服用が確認され、処方継続が予定される患者が対象とされた。

## 2. 使用成績調査及び特定使用成績調査の概要

使用成績調査で収集された 2,197 例から、再調査不能 16 例、契約違反 9 例、連続調査違反 8 例、初回処方日以降来院なし 5 例、プロトコルに合致しなかった患者 2 例、重複患者 1 例の計 41 例を除外した 2,156 例、並びにパニック障害に関する特定使用成績調査で収集された 958 例から、初回処方日以降来院なし 34 例、再調査不能 14 例、契約違反及び服薬なし各 1 例の計 50 例を除外した 908 例、両調査を併合した 3,064 例が短期使用の安全性解析対象とされた。また、長期使用に関する特定使用成績調査で収集された 527 例から、16 週以降来院なし 6 例、プロトコルに合致しなかった患者 3 例、契約違反 1 例の計 10 例を除外した 517 例、パニック障害に関する特定使用成績調査の長期使用で収集された 637 例から、16 週以降来院なし 7 例、再調査不能及び服薬なし各 2 例の計 11 例を除外した 626 例、両調査を併合した 1,143 例が長期使用の安全性解析対象とされた。なお申請者は、使用成績調査及び長期使用に関する特定使用成績調査において、3 例でデータの一部が未収集であるものの、有効性及び安全性に与える影響はないと考えると説明した。

### 2-1 安全性

#### 2-1-1 短期使用（投与開始 16 週まで）

副作用発現率<sup>1)</sup>は 11.9% (365/3,064 例、455 件) であり、承認時までの臨床試験における副作用

1) 調査期間中に副作用が発現した患者の割合

発現率 61.6% (910/1,478 例)<sup>2)</sup>と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別の主な副作用の発現率は、胃腸障害 6.7% (206 例)、神経系障害 2.9% (88 例)、一般・全身障害および投与部位の状態 1.2% (36 例)、精神障害 1.1% (34 例)であった。主な副作用は、悪心 (118 件)、下痢及び傾眠 (各 39 件)、便秘 (23 件)、腹部不快感 (16 件)、倦怠感 (15 件)、食欲減退及び頭痛 (各 14 件)、浮動性めまい (12 件)、躁病 (11 件)であり、初回承認時までの臨床試験で多く発現した副作用と同様であった。重篤な副作用 (10 例 11 件)は抗利尿ホルモン不適合分泌、解離性障害、自殺既遂、自殺念慮、躁病、セロトニン症候群、悪性症候群、錐体外路障害、急性肝炎、易刺激性及び転倒 (各 1 件)であり、申請者は、いずれも本剤との関連性を特定できなかったこと等から、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考えると説明した。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、疾患、疾患重症度、罹患期間、妊娠、入院・外来、家族の病歴、飲酒状況、喫煙状況、性機能障害、自殺念慮 (自殺企図を含む)、自殺念慮 (自殺企図を含む)「有」における場合分け (過去に自殺念慮 (自殺企図を含む)「有」/本剤投与開始時点に自殺念慮 (自殺企図を含む)「有」)、前治療薬、既往歴、合併症、肝機能障害、腎機能障害、併用薬、非薬物療法、開始時投与量及び平均 1 日投与量について検討された。その結果、年齢、家族の病歴、自殺念慮 (自殺企図を含む)、既往歴、合併症、腎機能障害、併用薬剤、開始時投与量及び平均 1 日投与量において、副作用発現率に有意差が認められ、申請者は以下のように説明した。

年齢について、15 歳未満及び 15 歳以上の患者の副作用発現率はそれぞれ 37.5% (3/8 例) 及び 11.8% (362/3,056 例) であり、主な副作用は悪心 (15 歳未満 25.0% (2 例)、15 歳以上 3.8% (116 例)、以下同順)、浮動性めまい (12.5% (1 例)、0.4% (11 例))、発疹 (12.5% (1 例)、0.1% (3 例))、傾眠及び下痢 (各 0% (0 例)、各 1.3% (各 39 例)) と、15 歳未満の発現率が高かった。しかしながら、15 歳未満の患者が 8 例と少ないこと、15 歳未満の患者で認められた副作用に特別な傾向は認められなかったこと、15 歳未満の患者で重篤な副作用の発現は認められなかったこと並びに添付文書において 24 歳以下の患者で自殺念慮及び自殺企図のリスクの増加に関する注意喚起を行っているものの、15 歳未満の患者で当該副作用は認められなかったことから、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考える。

家族の病歴「無」及び「有」の副作用発現率はそれぞれ 11.5% (257/2,241 例) 及び 15.6% (43/275 例) であり (不明 548 例除く)、主な副作用は悪心 («無」 3.4% (76 例)、「有」 6.9% (19 例)、以下同順)、傾眠 (1.2% (28 例)、1.1% (3 例))、下痢 (1.1% (25 例)、1.1% (3 例))、便秘 (0.8% (17 例)、1.5% (4 例))、食欲減退 (0.4% (10 例)、1.1% (3 例)) と、「有」の発現率が高かったものの、副作用の種類、頻度及び重症度に特徴的な傾向は認められず、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考える。

自殺念慮 (自殺企図を含む)「無」及び「有」の副作用発現率はそれぞれ 11.4% (278/2,434 例) 及び 15.0% (77/514 例) であり (不明 116 例除く)、主な副作用は悪心 («無」 3.5% (85 例)、「有」 5.3% (27 例)、以下同順)、傾眠 (1.4% (34 例)、0.6% (3 例))、下痢 (1.3% (31 例)、1.4% (7 例))、便秘 (0.7% (16 例)、1.4% (7 例))、易刺激性 (0.1% (2 例)、1.2% (6 例)) と、「有」の発現率が

2) 添付文書における副作用発現率は 59.6% (881/1,478 例) と記載されているが、添付文書では臨床検査値の異常変動は副作用とは別に集計しているため異なっている。

高かったものの、副作用の種類、頻度及び重症度に特徴的な傾向は認められず、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考える。

既往歴「無」及び「有」の副作用発現率はそれぞれ 10.9% (285/2,612 例) 及び 17.7% (80/452 例) であり、主な副作用は悪心（「無」 3.6% (93 例)、「有」 5.5% (25 例)、以下同順）、下痢（1.3% (33 例)、1.3% (6 例)）、傾眠（1.2% (31 例)、1.8% (8 例)）、便秘（0.6% (16 例)、1.5% (7 例)）と、「有」の発現率が高かったものの、副作用の種類、頻度及び重症度に特徴的な傾向は認められず、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考える。

合併症「無」及び「有」の副作用発現率はそれぞれ 9.8% (194/1,982 例) 及び 15.8% (171/1,082 例) であり、主な副作用は悪心（「無」 3.1% (62 例)、「有」 5.2% (56 例)、以下同順）、傾眠（1.1% (22 例)、1.6% (17 例)）と、「有」の発現率が高かったものの、副作用の種類、頻度及び重症度に特徴的な傾向は認められず、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考える。

腎機能障害「無」及び「有」の副作用発現率はそれぞれ 11.8% (358/3,038 例) 及び 26.9% (7/26 例) であり、主な副作用は悪心（「無」 3.8% (116 例)、「有」 7.7% (2 例)、以下同順）、錐体外路障害（0.0% (1 例)、7.7% (2 例)）、傾眠（1.3% (39 例)、0% (0 例)）、下痢（1.3% (38 例)、3.8% (1 例)）と、「有」の発現率が高かった。「有」の例数が 26 例と少ないために十分な検討は行えなかったが、「有」における副作用の種類に特徴的な傾向は認められておらず、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考える。

併用薬剤「無」及び「有」の副作用発現率はそれぞれ 7.8% (42/541 例) 及び 12.8% (323/2,523 例) であり、主な副作用は悪心（「無」 3.7% (20 例)、「有」 3.9% (98 例)、以下同順）、傾眠及び下痢（各 0.9% (各 5 例)、各 1.3% (各 34 例)）と、併用薬剤「有」の発現率が高かった。併用薬剤のうち、ベンゾジアゼピン系薬剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（以下、「SSRI」）（フルボキサミンマレイン酸及びパロキセチン塩酸塩水和物（以下、「パロキセチン」））及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（以下、「SNRI」）（ミルナシプラン塩酸塩）を併用した際の副作用発現率は、それぞれ 13.7% (250/1,830 例)、12.1% (8/66 例) 並びに 18.1% (21/116 例) 及び 12.0% (11/92 例) であり、いずれも併用薬剤「無」と比較して高いことから、これらの薬剤の併用が「有」の患者において副作用発現率が高くなった一因と考えられる。重篤な副作用で転帰が未回復の事象は「有」2 例（自殺既遂、抗利尿ホルモン不適合分泌）であり、特定の副作用が重篤化する等の特徴的な傾向は認められなかった。以上より、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考える。

開始時投与量について、1 日 25 mg、50 mg、75 mg 及び 100 mg の副作用発現率は、それぞれ 13.2% (294/2,229 例)、8.3% (58/698 例)、3.9% (2/51 例) 及び 2.7% (1/37 例) であり（その他 49 例除く）、主な副作用は悪心（25 mg 4.2% (94 例)、50 mg 3.0% (21 例)、75 mg 2.0% (1 例)、100 mg 0% (0 例)、以下同順）、傾眠（1.4% (32 例)、1.0% (7 例)、0% (0 例)、0% (0 例)）、下痢（1.4% (32 例)、0.7% (5 例)、0% (0 例)、0% (0 例)）、躁病（0.2% (4 例)、1.0% (7 例)、0% (0 例)、0% (0 例)）と、開始時投与量が低いほど副作用発現率が高くなる傾向が認められた。しかしながら、開始時投与量を決定した理由は調査項目に設定していないため要因の特定ができないこと並びに開始時投与量別における副作用の種類、頻度及び重症度に特徴的な傾向は認められないことから、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考える。

平均 1 日投与量について、25 mg 未満、25 mg 以上 50 mg 未満、50 mg 以上 75 mg 未満、75 mg

以上 100 mg 未満及び 100 mg 以上の副作用発現率は、それぞれ 20.5% (8/39 例)、16.4% (262/1,597 例)、9.0% (73/808 例)、3.6% (21/580 例) 及び 2.5% (1/40 例) であり、主な副作用は下痢 (25 mg 未満 5.1% (2 例)、25 mg 以上 50 mg 未満 1.8% (29 例)、50 mg 以上 75 mg 未満 0.9% (7 例)、75 mg 以上 100 mg 未満 0.2% (1 例)、100 mg 以上 0% (0 例)、以下同順)、悪心 (2.6% (1 例)、5.9% (94 例)、2.1% (17 例)、1.0% (6 例)、0% (0 例))、傾眠 (0% (0 例)、1.8% (28 例)、1.4% (11 例)、0% (0 例)、0% (0 例)) と、平均 1 日投与量が低いほど副作用発現率が高かった。その要因として、本剤を漸増している際に副作用が発現したために漸増できないまま投与が継続又は中止された一方、平均 1 日投与量が高い患者では本剤の忍容性が高かったことが考えられた。しかしながら、平均 1 日投与量別における副作用の種類、頻度及び重症度の発現状況に特徴的な傾向は認められておらず、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考える。

### 2-1-2 長期使用 (投与開始 16 週超から 52 週まで)

副作用発現率は 8.8% (101/1,143 例、121 件) であり、器官別大分類の主な副作用の発現率は、胃腸障害 4.4% (50 例)、神経系障害 2.7% (31 例)、精神障害 1.0% (11 例)、一般・全身障害および投与部位の状態 0.7% (8 例)、代謝および栄養障害 0.6% (7 例)、生殖系および乳房障害 0.4% (5 例) であった。主な副作用は、傾眠 (21 件)、悪心 (18 件)、下痢 (11 件)、便秘 (10 件)、腹部不快感 (9 件)、食欲減退、頭痛及び倦怠感 (各 5 件) であり、長期投与において発現した副作用の種類に特別の傾向は認められなかった。重篤な副作用 (1 例 1 件) は自殺既遂であり、申請者は、承認時より添付文書の効能・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で注意喚起していることから追加の対応は不要と考えることを説明した。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、短期使用 (投与開始 16 週まで) と同じ項目が検討された。その結果、喫煙状況、既往歴、合併症、腎機能障害、非薬物療法の有無、開始時投与量及び平均 1 日投与量において、副作用発現率に有意差が認められ、申請者は以下のように説明した。

喫煙状況について、喫煙経験「無」患者 (以下、「喫煙経験無」)、以前喫煙していた患者 (以下、「以前喫煙」) 及び現在喫煙している患者 (以下、「現在喫煙」) の副作用発現率はそれぞれ 8.0% (56/703 例)、18.9% (7/37 例) 及び 13.7% (27/197 例) であり (不明 206 例除く)、主な副作用は悪心 (喫煙経験無 1.8% (13 例)、以前喫煙 0% (0 例)、現在喫煙 1.5% (3 例)、以下同順)、傾眠 (1.3% (9 例)、5.4% (2 例)、4.1% (8 例))、便秘 (1.0% (7 例)、8.1% (3 例)、0% (0 例))、頭痛 (0.1% (1 例)、2.7% (1 例)、1.5% (3 例)) と、喫煙経験無の発現率が低かったものの、副作用の種類、副作用の頻度及び重症度に特徴的な傾向は認められておらず、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考える。

既往歴「無」及び「有」の副作用発現率はそれぞれ 6.8% (67/985 例) 及び 21.5% (34/158 例) であり、主な副作用は傾眠 («無」 1.4% (14 例)、「有」 4.4% (7 例)、以下同順)、悪心 (1.1% (11 例)、4.4% (7 例))、腹部不快感 (0.6% (6 例)、1.9% (3 例))、便秘 (0.4% (4 例)、3.8% (6 例)) と、「有」の発現率が高かった。その理由として、両患者集団で最も発現率が高い器官別大分類の副作用である胃腸障害の発現率は、それぞれ 3.2% (32 例) 及び 11.4% (18 例) であり、当該有害事象の発現率の違いが一因と考えられた。しかしながら、「有」における副作用の種類及び重症度に特徴的な傾向は認められていないことから、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考える。

合併症「無」及び「有」の副作用発現率はそれぞれ 7.5% (55/736 例) 及び 11.3% (46/407 例) であり、主な副作用は傾眠（「無」 1.8% (13 例)、「有」 2.0% (8 例)、以下同順）、悪心（1.5% (11 例)、1.7% (7 例)）、便秘（0.4% (3 例)、1.7% (7 例)）と、「有」の発現率が高かったものの、副作用の種類、頻度及び重症度に特徴的な傾向は認められず、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考える。

腎機能障害「無」及び「有」の副作用発現率はそれぞれ 8.7% (99/1,137 例) 及び 33.3% (2/6 例) であり、主な副作用は傾眠（「無」 1.8% (21 例)、「有」 0% (0 例)、以下同順）、悪心（1.6% (18 例)、0% (0 例)）、下痢（0.9% (10 例)、16.7% (1 例)）、便秘（0.9% (10 例)、0% (0 例)）であり、「有」の発現率が高かった。腎機能障害「有」が 6 例と少ないために十分な検討は行えなかったが、副作用の種類に特徴的な傾向は認められず、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考える。

非薬物療法「無」及び「有」の副作用発現率はそれぞれ 5.8% (39/669 例) 及び 13.1% (62/474 例) であり、主な副作用は傾眠（「無」 0.7% (5 例)、「有」 3.4% (16 例)、以下同順）、悪心（1.3% (9 例)、1.9% (9 例)）、下痢（0.7% (5 例)、1.3% (6 例)）、腹部不快感（0.4% (3 例)、1.3% (6 例)）と、「有」の発現率が高かったものの、副作用の種類、頻度及び重症度に特徴的な傾向は認められず、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考える。

開始時投与量について、1 日 25 mg、50 mg、75 mg 及び 100 mg の患者の副作用発現率は、それぞれ 11.0% (90/821 例)、3.7% (10/273 例)、0% (0/25 例) 及び 0% (0/10 例) であり（その他 14 例を除く）、主な副作用は傾眠（25 mg 2.2% (18 例)、50 mg 1.1% (3 例)、75 mg 0% (0 例)、100 mg 0% (0 例)、以下同順）、悪心（1.8% (15 例)、1.1% (3 例)、0% (0 例)、0% (0 例)）、下痢（1.3% (11 例)、0% (0 例)、0% (0 例)、0% (0 例)）、腹部不快感（1.1% (9 例)、0% (0 例)、0% (0 例)、0% (0 例)）と、開始時投与量が低いほど副作用発現率が高くなる傾向が認められた。しかしながら、開始時投与量を決定した理由は調査項目に設定していなかったため原因の特定ができないこと及び開始時投与量別における副作用の種類、頻度、重症度等の発現状況に特徴的な傾向は認められていないことから、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考える。

平均 1 日投与量について、25 mg 未満、25 mg 以上 50 mg 未満、50 mg 以上 75 mg 未満、75 mg 以上 100 mg 未満及び 100 mg 以上の副作用発現率は、それぞれ 12.5% (2/16 例)、12.8% (68/530 例)、6.9% (21/305 例)、3.2% (9/280 例) 及び 8.3% (1/12 例) であり、主な副作用は傾眠（25 mg 未満 0% (0 例)、25 mg 以上 50 mg 未満 2.6% (14 例)、50 mg 以上 75 mg 未満 2.0% (6 例)、75 mg 以上 100 mg 未満 0.4% (1 例)、100 mg 以上 0% (0 例)、以下同順）、悪心（0% (0 例)、2.6% (14 例)、1.0% (3 例)、0.4% (1 例)、0% (0 例)）、腹部不快感（0% (0 例)、1.7% (9 例)、0% (0 例)、0% (0 例)、0% (0 例)、下痢（0% (0 例)、1.5% (8 例)、0.3% (1 例)、0.7% (2 例)、0% (0 例)）と、平均 1 日投与量が低いほど副作用発現率が高かった。その理由として、本剤を漸増している際に副作用が発現したために漸増できないまま投与が継続又は中止された一方、平均 1 日投与量が高い患者では本剤の忍容性が高かったためと考えられた。しかしながら、平均 1 日投与量別における副作用の種類、頻度及び重症度の発現状況に特徴的な傾向は認められておらず、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考える。

### 2-1-3 重点調査項目

使用成績調査においては、短期使用の「セロトニン症候群<sup>3)</sup>」、「悪性症候群<sup>4)</sup>」、「痙攣<sup>5)</sup>」、「自殺及び自殺企図<sup>6)</sup>」、「出血<sup>7)</sup>」、「(不安などの)精神症状の増悪(特に投与初期)<sup>8)</sup>」及び「性機能障害<sup>9)</sup>」の副作用発現状況並びに「加齢の影響」として高齢者(65歳以上)と非高齢者(65歳未満)の副作用発現状況が重点調査項目に設定された。

短期使用の安全性解析対象患者 3,064 例における重点調査項目の副作用発現率は、セロトニン症候群 0.1% (2 例)、悪性症候群 0.0% (1 例)、痙攣 0% (0 例)、自殺及び自殺企図 0.1% (3 例)、出血 0% (0 例)、精神症状の増悪 2.8% (86 例)、性機能障害 0.3% (10 例)、高齢者 14.1% (54/382 例) 及び非高齢者 11.6% (311/2,682 例) であり、このうち重篤と判定された副作用は、セロトニン症候群 (1 例)、悪性症候群 (1 例)、自殺及び自殺企図 (2 例 (自殺既遂及び自殺念慮各 1 例))、精神症状の増悪 (5 例 (解離性障害、自殺念慮、自殺既遂、易刺激性及び躁病各 1 例))、高齢者 (4 例 5 件 (抗利尿ホルモン不適合分泌、悪性症候群、錐体外路障害・転倒及び易刺激性各 1 例)) であった。セロトニン症候群、悪性症候群、自殺念慮、解離性障害、易刺激性、躁病の転帰は軽快又は消失・回復であり、自殺既遂、抗利尿ホルモン不適合分泌、錐体外路障害、転倒の転帰は未回復又は不明であった。なお、長期使用の安全性解析対象患者 1,143 例における重点調査項目の副作用発現率は、セロトニン症候群 0% (0 例)、悪性症候群 0% (0 例)、痙攣 0% (0 例)、自殺及び自殺企図 0.1% (1 例)、出血 0% (0 例)、精神症状の増悪 3.0% (34 例)、性機能障害 0.4% (5 例)、高齢者 5.9% (6/101 例) 及び非高齢者 9.1% (95/1,042 例) であり、このうち重篤と判定された副作用は、自殺及び自殺企図 (1 例 (自殺既遂))、精神症状の増悪 (2 例 (解離性障害及び自殺既遂各 1 例)) であった。解離性障害の転帰は消失・回復であり、自殺既遂の転帰は未回復であった。

申請者は、精神症状の増悪について、本剤投与後に発現したものか、それとも本剤投与時点で有していた症状が悪化したものかを区別することはできなかったが、ほとんどの事象が投与開始 30 日以内に発現していること (30 日以内に発現したのは 58 例 63 件) 等から、現在の用法・用量により精神状態の増悪は管理できており、添付文書の変更等の対応は不要と考えると説明した。また申請者は、精神症状の増悪以外の重点調査項目に設定した副作用について、発現頻度、重篤度及び転帰から、新たな注意喚起又は安全性確保の措置は不要と考えると説明した。

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。

## 2-2 有効性

### 2-2-1 短期使用 (投与開始 16 週まで)

短期使用の有効性については、安全性解析対象患者 3,064 例から有効性評価が判定不能だった

---

3) MedDRA PT で「セロトニン症候群」に該当する事象

4) MedDRA PT で「悪性症候群」に該当する事象

5) MedDRA SMQ で「痙攣 (広域)」に該当する事象

6) MedDRA SMQ で「自殺」、「自傷行為 (広域)」に該当する事象

7) MedDRA SMQ で「出血 (臨床検査用語を除く)」、「出血 (臨床検査用語) (広域)」に該当する事象

8) MedDRA SOC で「精神障害」に含まれる事象

9) MedDRA HLGT で「性機能および生殖能障害」、「生殖器系障害 NEC」に該当する事象

患者 136 例、適応外使用 81 例、うつ病・うつ状態及びパニック障害を併発していた患者<sup>10)</sup> 56 例の計 273 例を除いた 2,791 例が解析対象とされ、疾患別の内訳はうつ病・うつ状態 1,770 例及びパニック障害 1,021 例であった。

### 2-2-1-1 うつ病・うつ状態

本剤のうつ病・うつ状態の有効性評価として、ハミルトンのうつ病評価尺度(以下、「HAM-D<sub>17</sub>」)合計点及び有効率<sup>11)</sup> について検討された。投与開始前 (779 例) 及び投与 16 週 (274 例) における HAM-D<sub>17</sub> 合計点 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 20.6±7.05 及び 9.6±8.10 であり、投与 16 週におけるベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は -11.2±8.97 (p<0.001、Wilcoxon 符号付順位和検定) であった。また投与 16 週における有効率は、85.4% (1,511/1,770 例) であった。本調査の有効性の成績は、承認時までのランダム化治療中止試験 (A0501048 試験) における投与開始前 (358 例)、ランダム化時点 (117 例) 及び投与 16 週 (117 例) における HAM-D<sub>17</sub> 合計点 (平均値±標準偏差) 並びに投与 16 週における有効率はそれぞれ 22.2±3.6、8.3±3.4 及び 6.3±6.2 並びに 84.6% (99/117 例) であることから、同程度であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、対象疾患重症度、罹病期間、妊娠、入院・外来、家族の病歴、飲酒状況、喫煙状況、性機能障害、自殺念慮 (自殺企図を含む)、自殺念慮 (自殺企図を含む) 「有」における場合分け (過去に自殺念慮 (自殺企図を含む) 「有」/本剤投与開始時点で自殺念慮 (自殺企図を含む) 「有」)、前治療薬、既往歴、合併症、肝機能障害、腎機能障害、併用薬、非薬物療法、開始時投与量及び平均 1 日投与量について検討された。その結果、年齢 (15 歳未満/15 歳以上)、年齢 (18 歳未満/18 歳以上 45 歳未満/45 歳以上 65 歳未満/65 歳以上)、対象疾患重症度、入院・外来、自殺念慮 (自殺企図を含む) の有無、前治療薬の有無、合併症の有無、腎機能障害の有無及び平均 1 日投与量に有意差が認められ、申請者は以下のように説明した。

年齢別の有効率は、15 歳未満 33.3% (1/3 例)、15 歳以上 85.5% (1,510/1,767 例) であり、15 歳未満の患者が 3 例と少ないことから、有意差が認められた原因を特定することはできなかった。また、18 歳未満 67.6% (23/34 例)、18 歳以上 45 歳未満 86.6% (829/957 例)、45 歳以上 65 歳未満 84.7% (414/489 例)、65 歳以上 84.5% (245/290 例) であり、有意差が認められたことについて、18 歳未満の患者で有効率が低かったためと考えられるが、年齢が高くなるにつれて有効率が高くなる傾向は認められず、18 歳未満の患者では 18 歳以上と比較して診断や治療が難しいことから、18 歳未満の患者には慎重に投与されたことが原因と考える。

対象疾患重症度別の有効率は、軽度 87.1% (417/479 例)、中等度 86.1% (1,001/1,162 例)、重度 72.1% (93/129 例) であり、重症度が高くなるほど有効率が低くなったが、治療が難しいとされている中等度及び重度の患者でも有効性が示されており、特段の問題はないと考える。

入院・外来別の有効率は、入院 78.0% (99/127 例)、外来 85.9% (1,412/1,643 例) であり、重症度が高い患者ほど入院治療の割合が高いと考えられ、入院患者の有効率は、対象疾患重症度が重度の患者の有効率 72.1% (93/129 例) と同程度であり、有効率として著しく低い値ではないこと

10) 本剤の製造販売後調査における有効性評価は症例ごとに行ったため、うつ病・うつ状態及びパニック障害を併発していた患者における各疾患の有効性を解析できなかった。

11) 「有効」、「無効」及び「判定不能」の 3 区分で評価し、「有効」と評価された患者を臨床効果の有効例とし、有効性解析対象例数に占める有効例数の割合を有効率とした。

から、特段の問題はないと考える。

自殺念慮（自殺企図を含む）の有無別での有効率は、「有」79.9%（319/399 例）、「無」87.1%（1,138/1,306 例）であり（不明 65 例除く）、「有」の有効率は著しく低い値ではないことから、特段の問題はないと考える。

前治療薬の有無別における有効率は、「有」81.1%（398/491 例）、「無」87.0%（1,048/1,205 例）であった（不明 74 例除く）。前治療薬の種類別に検討した結果、一定の例数が組み入れられた前治療のうち有効率が低かった前治療はイミプラミン製剤であり、有効率は 69.6%（16/23 例）であった。イミプラミン製剤は抗うつ効果が高いため、当該製剤と比較されて本剤の有効率が低く判定されたことが原因と考える。

合併症の有無別での有効率は、「有」82.7%（529/640 例）、「無」86.9%（982/1,130 例）であった。有効率が低かった合併症のうち、患者数が最も多かった合併症でも皮膚炎及び湿疹各 9 例と少ないことから、有意差が認められた原因を特定することはできなかった。

腎機能障害の有無別における有効率は、「有」68.4%（13/19 例）、「無」85.6%（1,498/1,751 例）であり、「有」の例数が 19 例と少ないことから、有意差が認められた原因を特定することはできなかった。

平均 1 日投与量別の有効率は、25 mg 未満 66.7%（10/15 例）、25 mg 以上 50 mg 未満 87.0%（685/787 例）、50 mg 以上 75 mg 未満 83.3%（428/514 例）、75 mg 以上 100 mg 未満 86.1%（364/423 例）、100 mg 以上 77.4%（24/31 例）であり、25 mg から投与を開始したものの、100 mg まで漸増して有効性が得られる前に副作用の発現等により投与を中止したことが影響して有意差が認められたと考える。しかしながら、いずれも有効率として著しく低い値ではないことから、特段の問題はないと考える。

### 2-2-1-2 パニック障害

本剤のパニック障害の有効性評価として、4 週あたりのパニック発作の回数、パニック障害重症度評価尺度（以下、「PDSS」）合計点及び有効率<sup>11)</sup>について検討された。投与開始前及び投与 16 週における 4 週あたりのパニック発作の回数（平均値±標準偏差）はそれぞれ 7.5±14.65（988 例）及び 1.6±4.82 回（988 例）、PDSS 合計点はそれぞれ 13.5±5.70（600 例）及び 6.4±5.57（188 例）であり、投与 16 週におけるベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はそれぞれ -5.9±13.03 及び -7.0±5.86 と、いずれも有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定）。また、投与 16 週における有効率は、89.1%（910/1,021 例）であった。本調査の有効性の成績は、承認時までのランダム化治療中止試験（A0501060 試験）における投与開始前（393 例）、ランダム化時点（119 例）及び投与 8 週（119 例）における 1 週あたりのパニック発作の回数は 5.0±5.1、0.8±1.7 及び 0.6±1.3、PDSS 合計点（平均値±標準偏差）は 14.8±4.2、5.7±3.6 及び 4.3±4.1、投与 8 週における有効率は 89.9%（107/119 例）であり、本調査は使用実態下で実施していることから直接の比較は困難であるものの同程度であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、うつ病・うつ状態の短期使用と同じ項目が検討され、飲酒状況、合併症の有無、併用薬の有無及び非薬物療法の有無に有意差が認められたことについて、申請者は以下のように説明した。

飲酒状況別の有効率は、以前から全く飲まない 85.8%（187/218 例）、以前からほとんど飲まない

い 92.4% (365/395 例)、今は止めているが以前は飲んだ 80.6% (25/31 例)、時々飲む 93.0% (147/158 例)、毎日飲む 81.6% (62/76 例) であった (不明 143 例除く)。有意差が認められた原因を明確にすることはできなかつたものの、有効率が著しく低い値ではないことから、特段の問題はないと考える。

合併症の有無別での有効率は、「有」 86.0% (282/328 例)、「無」 90.6% (628/693 例) であった。有効率が低かつた合併症のうち、患者数が最も多かつた合併症でも消化管痙攣及び運動性亢進症各 10 例と少ないことから、有意差が認められた原因を特定することはできなかつた。

併用薬の有無別での有効率は、「有」 87.8% (675/769 例)、「無」 93.3% (235/252 例) であった。有意差が認められた原因を明確にすることはできなかつたものの、有効率が著しく低い値ではないことから、特段の問題はないと考える。

非薬物療法の有無別での有効率は、「有」 87.0% (400/460 例)、「無」 90.9% (510/561 例) であった。有意差が認められた原因を明確にすることはできなかつたものの、有効率が著しく低い値ではないことから、特段の問題はないと考える。

### 2-2-2 長期使用 (投与開始 16 週超から 52 週まで)

長期使用の有効性については、安全性解析対象患者 1,143 例から適応外使用 26 例、うつ病・うつ状態及びパニック障害を併発していた患者<sup>10)</sup> 21 例、有効性評価が判定不能だった患者 6 例の計 53 例を除いた 1,090 例が解析対象とされ、疾患別の内訳はうつ病・うつ状態 421 例及びパニック障害 669 例であった。

#### 2-2-2-1 うつ病・うつ状態

本剤のうつ病・うつ状態の有効性評価として、HAM-D<sub>17</sub> 合計点及び有効率<sup>11)</sup> について検討された。投与開始前 (192 例) 及び投与 52 週 (136 例) における HAM-D<sub>17</sub> 合計点 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 20.9±7.21 及び 5.2±5.20 であり、投与 52 週におけるベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は -16.2±7.42 ( $p < 0.001$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定) であった。また投与 52 週における有効率は、94.1% (383/407 例) であった。投与 16 週における有効性と比較し、投与が長期化するにつれて有効性に大きな変化は認められなかつた。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、うつ病・うつ状態の短期使用と同じ項目が検討され、非薬物療法の有無及び自殺念慮 (自殺企図を含む) 「有」における場合分けに有意差が認められた。申請者は、非薬物療法の有無別における有効率は、非薬物療法 「有」 91.0% (141/155 例)、「無」 95.9% (255/266 例) であり、有意差が認められた原因を明確にすることはできなかつたものの、有効率が著しく低い値ではないことから、特段の問題はないと考えると説明した。また申請者は、自殺念慮 (自殺企図を含む) 「有」における場合分けについて、過去に自殺念慮 「有」 82.9% (29/35 例)、本剤投与時点で自殺念慮 「有」 98.4% (63/64 例) であり、有意差が認められた原因を明確にすることはできなかつたものの、有効率が著しく低い値ではないことから、特段の問題はないと考えると説明した。

#### 2-2-2-2 パニック障害

本剤のパニック障害の有効性評価として、4 週あたりのパニック発作の回数、PDSS 合計点及び

有効率<sup>11)</sup>について検討された。投与開始前及び投与 52 週における 4 週あたりのパニック発作の回数（平均値±標準偏差）はそれぞれ 8.1±16.03（622 例）及び 0.6±3.79（481 例）、PDSS 合計点はそれぞれ 14.2±5.05（317 例）及び 4.1±3.84（239 例）、投与 52 週におけるベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はそれぞれ -8.0±16.39 及び -10.2±5.57 であり、いずれも有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定）。また投与 52 週における有効率は、96.5%（630/653 例）であった。投与 16 週における有効性と比較し、投与が長期化するにつれて有効率に変化は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、うつ病・うつ状態の短期使用と同じ項目が検討され、妊娠の有無、性機能障害の有無、合併症の有無及び開始時投与量に有意差が認められたことについて、申請者は以下のように説明した。

妊娠の有無別での有効率は、妊娠「有」66.7%（2/3 例）、「無」95.5%（407/426 例）であり（男性 240 例除く）、妊娠「有」の例数が 3 例と少ないことから、有意差が認められた原因を特定することはできなかった。

性機能障害の有無別での有効率は、「有」86.7%（13/15 例）、「無」97.0%（545/562 例）であり（不明 92 例除く）、性機能障害「有」の例数が 15 例と少ないことから、有意差が認められた原因を特定することはできなかった。

合併症の有無別での有効率は、「有」93.3%（208/223 例）、「無」97.5%（435/446 例）であった。有効率が低かった合併症のうち、患者数が最も多かった合併症でも発作及びてんかん発作 NEC 並びに上室性不整脈各 3 例と少ないことから、有意差が認められた原因を特定することはできなかった。

開始時投与量別の有効率は、1 日 25 mg 97.4%（491/504 例）、50 mg 90.4%（122/135 例）、75 mg 100%（15/15 例）、100 mg 100%（4/4 例）であり（その他 11 例除く）、有意差が認められた原因を明確にすることはできなかったものの、有効率が著しく低い値ではないことから、特段の問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、新たな対応は不要と判断した。

### 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、妊産婦、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、本剤の使用成績調査、長期使用に関する特定使用成績調査及びパニック障害に関する特定使用成績調査において収集された患者より抽出し、安全性及び有効性に関する検討が行われた。

#### 2-3-1 短期使用（投与開始 16 週まで）

##### 小児（15 歳未満）：

安全性解析対象として 8 例が収集された。副作用発現率は 37.5%（3/8 例）であり、15 歳以上の集団 11.8%（362/3,056 例）と比較して有意差が認められた（「2-1 安全性」の項にて前述）。

うつ病・うつ状態の有効性解析対象として 3 例が収集された。有効率<sup>11)</sup>は 33.3%（1/3 例）であり、15 歳以上の集団 85.5%（1,510/1,767 例）と比較して有意差が認められた。

パニック障害の有効性解析対象として4例が収集された。有効率<sup>11)</sup>は100% (4/4例) であり、15歳以上の集団89.1% (906/1,017例) と比較して有意差は認められなかった。

申請者は、副作用発現率及びうつ病・うつ状態の患者における有効率に有意差が認められたことについて、小児の患者が8例及び3例と少ないことが原因と考えられたこと等から、新たな対応は不要と考えることを説明した。

#### **高齢者 (65歳以上) :**

安全性については、「2-1-3 重点調査項目」の項に記載した。

うつ病・うつ状態の有効性解析対象として290例が収集された。有効率<sup>11)</sup>は84.5% (245/290例) であり、非高齢者 (65歳未満) 85.5% (1,266/1,480例) と比較して有意差は認められなかった。

パニック障害の有効性解析対象として47例が収集された。有効率<sup>11)</sup>は87.2% (41/47例) であり、非高齢者 (65歳未満) 89.2% (869/974例) と比較して有意差は認められなかった。

#### **妊産婦 :**

安全性解析対象として6例が収集されたが、副作用の発現は認められなかった。

うつ病・うつ状態及びパニック障害の有効性解析対象としてそれぞれ2及び3例が収集された。有効率<sup>11)</sup>はいずれも100% (それぞれ2/2例及び3/3例) であり、妊娠「無」それぞれ84.0% (864/1,029例) 及び89.0% (590/663例) と比較して有意差は認められなかった。

#### **腎機能障害を有する患者 :**

安全性解析対象として26例が収集された。副作用発現率は26.9% (7/26例) であり、腎機能障害「無」11.8% (358/3,038例) と比較して有意差が認められた (「2-1 安全性」の項にて前述)。

うつ病・うつ状態の有効性解析対象として19例が収集された。有効率<sup>11)</sup>は68.4% (13/19例) であり、腎機能障害「無」85.6% (1,498/1,751例) と比較して有意差が認められた。

パニック障害の有効性解析対象として2例が収集された。有効率<sup>11)</sup>は100% (2/2例) であり、腎機能障害「無」89.1% (908/1,019例) と比較して有意差は認められなかった。

申請者は、副作用発現率及びうつ病・うつ状態の患者における有効率に有意差が認められたことについて、腎機能障害「有」が26例及び19例と少ないことが原因と考えられたこと等から、新たな対応は不要と考えることを説明した。

#### **肝機能障害を有する患者 :**

安全性解析対象として70例が収集された。副作用発現率は11.4% (8/70例) であり、肝機能障害「無」11.9% (357/2,994例) と比較して有意差は認められなかった。

うつ病・うつ状態の有効性解析対象として58例が収集された。有効率<sup>11)</sup>は86.2% (50/58例) であり、肝機能障害「無」85.3% (1,461/1,712例) と比較して有意差は認められなかった。

パニック障害の有効性解析対象として5例が収集された。有効率<sup>11)</sup>は100% (5/5例) であり、肝機能障害「無」89.1% (905/1,016例) と比較して有意差は認められなかった。

### **2-3-2 長期使用 (投与開始16週超から52週まで)**

#### **小児 (15歳未満) :**

安全性解析対象として2例が収集されたが、副作用の発現は認められなかった。

うつ病・うつ状態の有効性解析対象は収集されなかった。

パニック障害の有効性解析対象として2例が収集された。最終観察時の有効率<sup>11)</sup>は100% (2/2例) であり、15歳以上の集団96.1% (641/667例) と比較して有意差は認められなかった。

**高齢者 (65歳以上) :**

安全性については、「2-1-3 重点調査項目」の項に記載した。

うつ病・うつ状態の有効性解析対象として56例が収集された。最終観察時の有効率<sup>11)</sup>は98.2% (55/56例) であり、非高齢者 (65歳未満) 93.4% (341/365例) と比較して有意差は認められなかった。

パニック障害の最終観察時の有効率<sup>11)</sup>は97.1% (34/35例) であり、非高齢者 (65歳未満) 96.1% (609/634例) と比較して有意差は認められなかった。

**妊産婦 :**

安全性解析対象として3例が収集されたが、副作用の発現は認められなかった。また、分娩前後の追跡調査の結果、自然流産した1例を除く2例について副作用は認められなかった。

うつ病・うつ状態の有効性解析対象は収集されなかった。

パニック障害の有効性解析対象として3例が収集された。最終観察時の有効率<sup>11)</sup>は66.7% (2/3例) であり、妊娠「無」95.5% (407/426例) と比較して有意差が認められた。

申請者は、パニック障害の患者における有効率に有意差が認められたことについて、妊婦が3例と少ないことが一因と考えられたことから、問題はないと考えることを説明した。

**腎機能障害を有する患者 :**

安全性解析対象として6例が収集された。副作用発現率は33.3% (2/6例) であり、腎機能障害「無」8.7% (99/1,137例) と比較して有意差が認められた (「2-1 安全性」の項にて前述)。

うつ病・うつ状態及びパニック障害の有効性解析対象としてそれぞれ3例及び2例が収集された。最終観察時の有効率<sup>11)</sup>はいずれも100% (それぞれ3/3及び2/2例) であり、腎機能障害「無」それぞれ94.0% (393/418例) 及び96.1% (641/667例) と比較して有意差は認められなかった。

申請者は、副作用発現率に有意差が認められたことについて、腎機能障害「有」が6例と少ないことが一因と考えられたことから、安全性上問題はないと考えることを説明した。

**肝機能障害を有する患者 :**

安全性解析対象として21例が収集された。副作用発現率は14.3% (3/21例) であり、肝機能障害「無」8.7% (98/1,122例) と比較して有意差は認められなかった。

うつ病・うつ状態の有効性解析対象として15例が収集された。最終観察時の有効率<sup>11)</sup>は93.3% (14/15例) であり、肝機能障害「無」94.1% (382/406例) と比較して有意差は認められなかった。

パニック障害の有効性解析対象として4例が収集された。最終観察時の有効率<sup>11)</sup>は100% (4/4例) であり、肝機能障害「無」96.1% (639/665例) と比較して有意差は認められなかった。

以上より申請者は、特別な背景を有する患者及び長期使用例について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められないと判断した。

### 3. 製造販売後臨床試験の概要

パニック障害患者を対象に、パロキセチンに対する本剤の非劣性を検証することを目的として二重盲検並行群間比較試験が実施された。主要評価項目は治療期終了時（投与 12 週）又は中止時におけるパニック発作・広場恐怖症評価尺度（以下、「PAS」）合計点の投与前からの変化量とされ、副次評価項目として、全般的改善度（以下、「CGI-I」）、パニック発作の回数、ハミルトンの不安尺度（以下、「HAM-A」）及び HAM-D<sub>17</sub> が設定された。

12 週間の治療期における本剤及びパロキセチンの用法・用量は、表 1 のように増量投与することとされ、治療期終了後は 2 週間の漸減期を経て投与終了することとされた<sup>12)</sup>。なお、試験担当医師により忍容性に問題があると判断された場合は増量しないこととされ、4 週目で本剤及びパロキセチンの投与量がそれぞれ 50 及び 20 mg/日に増量されなかった場合は投与を中止することとされた。

表 1 本剤及びパロキセチンの投与量

試験薬	投与量 (mg/日)			
	0~1 週目	1~4 週目	4~6 週目	6~12 週目
本剤	25	50	75	100
パロキセチン	10	20	30	30

収集された 298 例（本剤群 147 例、パロキセチン群 151 例）が安全性解析対象とされ、規定の評価が適時に実施されなかった 4 例（各群 2 例）及び Efficacy Evaluable Set（以下、「EES」）<sup>13)</sup> の基準を満たさなかった 57 例（本剤群 25 例、パロキセチン群 32 例）を除いた 237 例（本剤群 120 例、パロキセチン群 117 例）が有効性の主解析対象の EES とされた。

#### 3-1 安全性

有害事象発現率は本剤群 79.6%（117/147 例、345 件）、パロキセチン群 82.8%（125/151 例、448 件）であった。重篤な有害事象は、本剤群 2 例（多形紅斑、うつ病及び自殺念慮各 1 例、重複あり）、パロキセチン群 3 例（感染性腸炎、子宮外妊娠及び単径ヘルニア各 1 例）に認められたが、転帰はいずれも回復であった。副作用発現率は、本剤群 68.0%（100/147 例、243 件）、パロキセチン群 74.8%（113/151 例、354 件）であり、主な副作用は、悪心（本剤群 20.4%（30 例）、パロキセチン群 27.2%（41 例）、以下同順）、傾眠（20.4%（30 例）、35.1%（53 例））、下痢（15.0%（22 例）、9.3%（14 例））、不眠症（6.1%（9 例）、10.6%（16 例））、頭痛（5.4%（8 例）、13.9%（21 例））、便秘（3.4%（5 例）、13.9%（21 例））であった。

#### 3-2 有効性

12) 2 週間で投与量が 0 になるよう毎週段階的に減量し、その後 2 週間は試験薬を投与しない設定とされた。

13) 以下の (a) を満たし、(b) 及び (c) を除いた患者で、少なくとも 8 週間の治療を完了し、8~12 週後の間に 1 回以上の PAS 評価がある患者。なお、効果不十分のために中止した患者は服用期間に係らず EES に含まれた。

- (a) 選択基準（DSM-IV の診断基準に該当する「広場恐怖を伴わないパニック障害」又は「広場恐怖を伴うパニック障害」の患者、PAS 合計点  $\geq 18$  点、休薬・観察期の開始前 4 週間に DSM-IV の診断基準を満たすパニック発作が 4 回以上あった患者）に適合し、除外基準（試験期間中に認知行動療法などの構造化された精神療法を必要とする患者、向精神薬（ベンゾジアゼピン系薬剤を含む）による薬物療法の使用を必要とする患者）に抵触しない患者
- (b) 実際に構造化された精神療法を受けた患者又は併用禁止とした向精神薬を効果に影響を与える期間（3 回以上）服用した患者
- (c) 連続した 2 回の受診時又は治療期の終了・中止前の 4 週間の服用率が 80%未満の患者

### 3-2-1 PAS 合計点

本剤群及びパロキセチン群の EES における治療期での PAS 合計点のベースラインからの変化量（調整済み平均値 [95%信頼区間]<sup>14)</sup> はそれぞれ-17.5 [-19.0, -16.0] 及び-16.7 [-18.2, -15.1]、パロキセチン群に対する本剤群の群間差 [95%信頼区間]<sup>14)</sup> は-0.9 [-3.0, 1.3] であり、95%信頼区間の信頼上限が事前に設定した非劣性マージン ( $\Delta=-4$ ) を下回ったことから、本剤群のパロキセチン群に対する非劣性が示された。

### 3-2-2 CGI-I

本剤群及びパロキセチン群の EES における最終評価時の CGI-I は、それぞれ 82.5% (99/120 例) 及び 83.8% (98/117 例) であった。

### 3-2-3 パニック発作の回数

本剤群及びパロキセチン群の EES における最終評価時のパニック発作の回数が 0 になった患者の割合は、それぞれ 77.5% (93/120 例) 及び 67.5% (79/117 例) であった。

### 3-2-4 HAM-A

本剤群及びパロキセチン群の EES における最終評価時の HAM-A 合計点の投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-11.08±10.66 及び-10.20±8.49 であった。

### 3-2-5 HAM-D<sub>17</sub>

本剤群及びパロキセチン群の EES における 12 週時の HAM-D<sub>17</sub> 合計点の投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-3.28±5.21 及び-2.71±4.44 であった。

以上より申請者は、本剤のパロキセチンに対する非劣性が示され、副次評価項目の成績において本剤群とパロキセチン群で大きな相違が認められなかったことから、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、新たな対応は不要と判断した。

## 4. 副作用及び感染症について

再審査期間中に収集された副作用（未知及び既知）は 4,160 例 6,870 件であった。このうち機構に報告された副作用は 1,131 例に 1,633 件認められ、その内訳は使用成績調査 27 例 34 件、特定使用成績調査 21 例 24 件（長期使用に関する特定使用成績調査 1 例 2 件、パニック障害に関する特定使用成績調査 8 例 8 件、外傷後ストレス障害に関する使用成績調査 12 例 14 件）、製造販売後臨床試験 25 例 33 件、自発報告 1,056 例 1,540 件、その他（他社及び自社の治験からの情報）2 例 2 件であった。重篤な副作用は 583 例に 928 件（既知: 315 例 408 件、未知: 338 例 520 件）認められ、器官別大分類別の主な内訳は、神経系障害 194 例、精神障害 151 例、内分泌障害 51 例、主な

---

14) ベースラインの PAS 合計点で調整した。

事象の内訳は抗利尿ホルモン不適合分泌 49 件、自殺既遂 38 件、セロトニン症候群及び痙攣各 31 件、自殺企図 30 件であった。転帰死亡は 56 例 67 件（自殺既遂 38 件、死亡 6 件、易刺激性、劇症肝炎、肺炎及び不整脈各 2 件、アカシジア、ショック、悪性症候群、意識変容状態、衝動行為、各種物質毒性、肝障害、呼吸不全、抗利尿ホルモン不適合分泌、高ナトリウム血症、循環虚脱、心停止、心肺停止、低酸素性虚血性脳症及び敗血症性ショック各 1 件）であった。転帰死亡の副作用に関して、① 自殺関連の事象については承認時より添付文書の効能・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で注意喚起していたが、平成 19 年 10 月及び平成 21 年 5 月に効能・効果に関連する使用上の注意の項等に注意喚起が追記されていること、② 心臓障害関連の事象については平成 25 年 9 月に慎重投与及び重大な副作用の項に QT 延長及び心室頻拍（torsades de pointes を含む）に関する注意喚起が追記されていること、③ その他の事象についても注意喚起していること、本剤との関連性が特定できないこと等から、追加の対応は不要と判断したことを申請者は説明した。

未知の副作用（重篤及び非重篤）は、904 例に 1,242 件収集され、主な重篤な事象は、自殺既遂（38 件）、自殺企図（20 件）、自殺念慮（16 件）、横紋筋融解症及び転倒（各 10 件）であった。これらの事象について、申請者は以下のように説明した。

自殺関連の事象<sup>15)</sup>として、自殺既遂（38 件（すべて重篤））、自殺企図（22 件（うち重篤 20 件））、自殺念慮（21 件（同 16 件））、自傷行動（11 件（同 9 件））、自殺行為（2 件（同 1 件））が認められた<sup>16)</sup>が、①情報不足又は他の要因（現疾患の状態悪化、他剤の影響等）によると考えられるために本剤との関連性が特定できない又は低いと考えられる患者が多いこと、②承認時より添付文書の効能・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で注意喚起していたが、平成 19 年 10 月及び平成 21 年 5 月に効能・効果に関連する使用上の注意の項等に注意喚起が追記されていること、③再審査期間中の年次毎の発現推移では増加傾向は認められなかったことから、追加の対応は不要と判断した。

横紋筋融解症関連の事象<sup>17)</sup>として、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（17 件（うち重篤 6 件））、筋肉痛（14 件（同 1 件））、横紋筋融解症（10 件（すべて重篤））が認められたが、併用薬等の本剤以外の要因が影響した可能性が考えられること又は情報不足等のため本剤との関連性を特定できないこと、急激な増加等の注意を要する傾向は認められないことから、追加の対応は不要と判断した。

転倒関連の事象<sup>18)</sup>として、転倒（12 件（うち重篤 10 件））、関節脱臼（4 件（すべて重篤））、裂傷（2 件（うち重篤 1 件））、交通事故、骨折、損傷及び大腿骨骨折（各 1 件（すべて重篤））が認められたが、いずれも本剤との関連性を特定することはできなかったこと及び急激な増加等の注意を要する傾向は認められないことから、追加の対応は不要と判断した。

感染症として、鼻咽頭炎（9 件（すべて非重篤））、肺炎（6 件（すべて重篤））、尿路感染（2 件（すべて重篤））、敗血症性ショック（1 件（重篤））、口腔ヘルペス、膿疱性皮疹、膀胱炎（各 1 件（非重篤））が認められた。死亡は 3 例に 3 件（肺炎 2 件、敗血症性ショック 1 件）認められ

15) MedDRA PT で「自殺企図」、「自殺既遂」、「自殺行為」、「自殺念慮」、「自傷行動」に該当する事象のうち重篤な事象

16) 添付文書の「慎重投与」の記載を踏まえ、躁うつ病、自殺念慮又は自殺企図の背景情報を有する患者は既知と評価し、それ以外の患者は未知と評価した。

17) MedDRA PT で「横紋筋融解症」、「筋肉痛」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」に該当する事象のうち未知の事象

18) MedDRA SMQ で「事故および損傷（狭域）」に該当する事象

た。肺炎について申請者は、いずれも本剤との関連性を特定できなかったことから、現時点で追加の対応は不要と判断したことを説明した。

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。

## 5. 相互作用について

再審査期間中に本剤との相互作用によると考えられる副作用報告は13件あり、うち12件が薬物との相互作用によるもの、1件がアルコールとの相互作用によるものであった（相互作用に関する外国措置報告については「6. 重大な措置、海外からの情報について」の項参照）。申請者は、これらの相互作用によると考えられる副作用について、いずれも相互作用の影響による血中濃度上昇の可能性も考えられたが、本剤及び併用薬剤の血中濃度等の根拠となるデータはないこと、相互作用について十分な検討ができなかったことから、現時点で追加の対応は不要と判断し、今後も同様の事例の発現状況に十分留意し、必要に応じて対応を検討することを説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 6. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、平成27年11月時点で119の国又は地域において承認されている。再審査期間中に機構に報告された措置報告は32件あり、いずれも安全性に関する海外措置報告であった（表2）。

表2 再審査期間中の措置報告一覧

No	注1)	措置国	報告年月	措置報告の概要
1	①	米国	平成18年6月	米国ファイザー社において、製造後の充填ラインの洗浄バリデーションの過程で isopropylalcohol が検出されたため、該当製品が回収された。
2	②	米国	平成18年8月	FDAより、トリプタン製剤とSSRI又は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された。
3	③	米国	平成18年8月	FDAより、抗うつ薬を服用する妊婦に対する治療を決定する際に考慮すべき事項に関する注意喚起が医療専門家及び消費者に対して行われた。
4	④	米国	平成18年12月	(No.4) FDAより、自殺（自殺念慮及び自殺行為）のリスク等に関する注意を添付文書及びメディケーションガイドに記載するよう指示された。 (No.5) FDAより、抗うつ薬を販売するすべての製造販売者に対し、抗うつ薬を服用中の若者（18～24歳）における自殺思考及び自殺行動リスクに関する添付文書の警告の項の記載を改訂するよう指示された。 (No.6) No.4及びNo.5の内容が添付文書に反映された。
5		米国	平成19年5月	
6		米国	平成19年10月	
7	④	イギリス ドイツ	平成21年3月	成人での抗うつ薬の臨床試験成績のメタアナリシスの結果を踏まえ、自殺傾向の増加に関する注意喚起をすべての抗うつ薬の添付文書に記載するようにEMAのPharmacovigilance Working Partyより指示された。
8	⑤	米国	平成20年2月	添付文書に、出血に関する注意喚起が追記された。
9	⑤⑥ ⑦	米国	平成20年8月	CCDSに、リネズリド及びセイヨウオトギリソウとの併用注意、斑状出血、紫斑等の皮膚の異常出血、低ナトリウム血症に関する注意喚起が追記された。
10	②	米国	平成21年2月	USPIの警告の項に、うつ病に対する本剤とモノアミン酸化酵素阻害剤との併用は禁忌とすべきであること、5-ヒドロキシトリプタミン受容体アゴニスト（トリプタン）と本剤との併用を行う場合には、特に治療開始と投与量増加の際に患者を慎重に観察するべきであること、セロトニン先駆物質（トリプトファン等）と本剤との併用は推奨しないこと等の注意喚起が追記された。
11	②	米国	平成21年6月	CCDSに、セロトニン症候群及び悪性症候群に関する注意喚起が追記された。
12	①	ニュージーランド	平成21年9月	Apotex社の2つの製造所で製造された医薬品について、製造プロセスからの逸脱による輸入禁止措置が米国でとられたことを受け、ニュージーランド保健省により、Apotex社の厳重な監視及び暫定的な輸入制限が実施された。なお、Apotex社により、米国及びカナダにおいて、それぞれ40及び3種類の医薬品が自主回収された。
13	③⑧	イギリス	平成22年5月	添付文書に、骨折及び新生児遷延性肺高血圧症のリスクに関する注意喚起が追

				記された。
14 15	②⑨	米国 米国	平成 23 年 3 月 平成 23 年 4 月	(No.14) CCDS に、フェンタニルが併用注意の薬剤である旨の注意喚起、糖尿病/血糖コントロール不良に関する注意喚起、糖尿病、高血糖及び低血糖に関する注意喚起が追記された。 (No.15) No.14 の内容が添付文書に反映された。
16	⑩	デンマーク	平成 23 年 7 月	DKMA より、妊娠中の患者への処方について、抗うつ薬療法のリスクとベネフィットを考慮し、精神科医/産科医に相談の上で検討するよう医師らに注意喚起された。
17	⑪	米国	平成 23 年 10 月	FDA より、メチレンブルーとセロトニン作動性精神病治療薬との相互作用として、セロトニン症候群を引き起こすおそれがある旨が注意喚起された。
18	⑦	米国	平成 23 年 11 月	FDA より、セロトニン作動性精神病治療薬を服用している患者において、リネゾリドを併用した際に重篤な中枢神経系反応が起きる可能性がある旨が注意喚起された。
19 20	⑫ ⑬ ⑭ ⑮	米国 米国	平成 23 年 10 月 平成 23 年 11 月	(No.19) CCDS に、閉塞隅角緑内障、脳血管攣縮（可逆性脳血管攣縮症候群及びコール・フレミング症候群を含む）、アカシジア及びジストニーに関する注意喚起が追記された。 (No.20) No.19 の内容が添付文書に反映された。
21 22	③	米国 米国	平成 23 年 12 月 平成 23 年 12 月	(No.21) FDA より、妊娠中の SSRI 使用による新生児遷延性肺高血圧症リスクについて、様々な試験で矛盾する結果が得られていることを踏まえ、SSRI の妊娠中の使用と新生児遷延性肺高血圧症の関連性について決定するのは時期尚早であると結論づけられ、現時点では、妊娠中のうつ病治療法に変更はない旨が医療専門家に対して情報提供された。 (No.22) No.21 の内容が添付文書に反映された。
23	⑧	米国	平成 24 年 3 月	CCDS に、骨折に関する注意喚起が追記された。
24	⑯	イギリス	平成 24 年 4 月	EMA の Pharmacovigilance Working Party において、SSRI は精子の質に影響するが、ヒト男性の生殖能力には影響を与えないことが示唆された旨を SSRI の製品情報に記載することが推奨された。
25	③⑨	米国	平成 24 年 6 月	USPI における妊娠中の使用と新生児遷延性肺高血圧症リスクに関する記載が変更された。
26	②⑤	米国	平成 24 年 8 月	CCDS に、異常出血に関する注意喚起並びに併用に注意すべき薬剤としてセロトニン作動性薬としてフェンタニル類似物質、トラマドール、デキストロメトルファン、タペンタドール、メペリジン、メサドン及びペンタゾシンが追記された。
27	④	米国	平成 24 年 9 月	CCDS に、自殺、自殺念慮及び臨床的悪化に関する注意喚起が追記された。
28	⑦⑪	米国	平成 25 年 1 月	USPI に、リネゾリド及びメチレンブルーに関する注意喚起が追記された。
29 31	⑰	米国 米国	平成 25 年 3 月 平成 25 年 6 月	(No.29) CCDS に、QTc 延長/トルサード・ド・ポアンに関する注意喚起が追記された。 (No.31) No.29 の内容が添付文書に反映された。
30	⑤⑧	米国	平成 25 年 4 月	USPI に、骨折及び胃腸出血に関する注意喚起が追加され、異常出血のリスクを増大する併用薬剤として「血小板機能に影響を及ぼすことが知られている他の薬剤」が追記された。
32	⑱	米国	平成 25 年 9 月	CCDS に、小児及び若年者の長期投与患者に対する発育異常に関する注意喚起並びに幼若動物毒性試験における発育遅延結果が追記された。

CCDS: 企業中核データシート、DKMA: デンマーク医薬品庁、EMA: 欧州医薬品庁、FDA: 米国食品医薬品局、USPI: 米国添付文書

注 1) 報告内容別分類

①海外における回収情報、②本剤とセロトニン作動薬及びセロトニン代謝を阻害する薬剤との併用、③妊娠中の SSRI 使用と新生児遷延性肺高血圧症リスクの増加、④自殺リスクの増加、⑤出血事象、⑥低ナトリウム血症、⑦本剤とセイヨウオトギリソウ又はリネゾリドとの併用、⑧骨折リスク、⑨糖尿病及び血糖コントロール不良、⑩心血管系奇形、⑪SSRI とメチレンブルーとの併用、⑫閉塞隅角緑内障、⑬アカシジア、⑭ジストニー、⑮脳血管攣縮、⑯SSRI のヒト男性生殖能力への影響、⑰QT 延長リスク、⑱小児及び若年者の発育異常

これらの措置報告に対する国内の対応について、申請者は以下のように説明した。

## ① 海外における回収情報

いずれも本剤の製造業者と異なり、国内流通品には影響がないことから、対応は不要と判断した。

## ② 本剤とセロトニン作動薬及びセロトニン代謝を阻害する薬剤との併用

No.2、10 及び 11 については、承認時より添付文書の併用禁忌、併用注意及び重大な副作用の項で注意喚起してきたことから、対応は不要と判断した。No.14、15 及び 26 については、トラマドール、メサドン及びペンタゾシンを併用注意の項に追記した（平成 25 年 4 月）。

### ③ 妊娠中の SSRI 使用と新生児遷延性肺高血圧症リスクの増加

新生児遷延性肺高血圧症リスクの増加については、承認時より添付文書の妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項で注意喚起してきたこと、また、平成 22 年 4 月に記載整備したことから、追加の対応は不要と判断した。

### ④ 自殺リスクの増加

自殺リスクの増加については、承認時より添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意及び小児等への投与の項で注意喚起してきたこと、効能・効果に関連する使用上の注意及びその他の注意の項に 24 歳以下の患者における自殺念慮及び自殺企図のリスクの増加について追記したこと（平成 19 年 10 月）、慎重投与及び重要な基本的注意の項に自殺念慮並びに自殺企図の前駆症状となり得る中枢刺激症状及び行動について追記したこと（平成 21 年 5 月）から、追加の対応は不要と判断した。

### ⑤ 出血事象

出血傾向に関しては、承認時より添付文書の慎重投与、併用注意及びその他の副作用の項で注意喚起してきたことに加え、その他の副作用の項に斑状出血及び皮下出血を追記したこと（平成 21 年 5 月）から、追加の対応は不要と判断した。

### ⑥ 低ナトリウム血症

承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起してきたことから、追加の対応は不要と判断した。

### ⑦ 本剤とセイヨウオトギリソウ又はリネゾリドとの併用

添付文書の併用注意の項に、セイヨウオトギリソウ含有食品を追記した（平成 21 年 5 月）。また、リネゾリドについては、承認時より併用注意の項で注意喚起してきたことから、追加の対応は不要と判断した。

### ⑧ 骨折リスク

抗うつ薬のクラスラベリングとして、添付文書のその他の注意の項に注意喚起を追記した（平成 22 年 8 月）。

### ⑨ 糖尿病及び血糖コントロール不良

添付文書のその他の副作用の項に血糖異常を追記した（平成 24 年 9 月）。

### ⑩ 心血管系奇形

本剤との因果関係が特定できていないことから、対応は不要と判断した。

### ⑪ SSRI とメチレンブルーとの併用

モノアミン酸化酵素阻害剤については、承認時より添付文書の禁忌及び併用禁忌の項で注意喚起してきたことから、追加の対応は不要と判断した。また、メチレンブルーについては、措置報告の報告時点では医薬品として本邦において承認されていなかったために追加の対応は不要と判断したが、平成 27 年 3 月に発売が開始されたことを踏まえ、添付文書に注意喚起を追記することとした。

### ⑫ 閉塞隅角緑内障

添付文書の慎重投与の項に、緑内障又はその既往歴のある患者を追記した（平成 24 年 9 月）。

### ⑬ アカシジア

承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起してきたことから、追加の対応は不要と判断した。

#### ⑭ ジストニー

添付文書のその他の副作用の項に、ジストニーを追記した（平成 24 年 9 月）。

#### ⑮ 脳血管攣縮

本邦において発現が認められないことから、対応は不要と判断した。

#### ⑯ SSRI のヒト男性生殖能力への影響

SSRI のクラスラベリングとして、添付文書のその他の注意の項に精子への影響について追記したこと（平成 22 年 8 月）から、追加の対応は不要と判断した。

#### ⑰ QT 延長リスク

添付文書の慎重投与及び重大な副作用の項に、QT 延長及び心室頻拍に関する注意喚起を追記した（平成 25 年 9 月）。

#### ⑱ 小児及び若年者の発育異常

動物試験の結果であり、添付文書に注意喚起を追記するには根拠が不十分であることから、追加の対応は不要と判断した。なお、6 歳～16 歳の患者（目標症例数 900 例）を対象に、本剤の認知機能、心身の発達及び思春期の成熟への影響を評価する非介入の A0501093 コホート試験を海外で実施中であることから、当該試験成績を踏まえて再度評価を行う予定である。

機構は、措置報告について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと判断した。なお、小児及び若年者の発育異常については、A0501093 試験の成績が得られた段階で適切に対応する必要があると考える。

### 7. 研究報告について

再審査期間中に、本剤の安全性に関する報告 45 件及び有効性に関する報告 3 件の計 48 件の研究報告が機構に報告された。安全性に関する報告 45 件の内訳は、① 骨折リスク 15 件、② 自殺リスク 6 件、③ 妊産婦への投与 5 件、④ 血糖異常 5 件、⑤ 相互作用 3 件、⑥ 転倒リスク 3 件、⑦ 緑内障 2 件、⑧ 性機能障害 2 件、⑨ その他 7 件であった（重複あり）。有効性に関する報告 3 件は、いずれも認知症患者又はアルツハイマー病を伴ううつ病患者において本剤の有効性が示されなかった旨の報告であった。

これらの研究報告及び本邦での対応について、申請者は以下のように説明した。

① 骨折リスクに関する報告 15 件：いずれも SSRI が骨折のリスクを増加させる旨の報告であり、当該リスクに関する注意喚起を添付文書のその他の注意の項に追記した（平成 22 年 8 月）。

② 自殺リスクに関する報告 6 件：抗うつ薬使用による自殺リスク増加が認められる旨の報告 4 件、抗うつ薬使用による自殺リスク増加が認められない旨の報告 2 件であった。当該リスクについては、承認時より添付文書の効能・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で注意喚起をしてきたことに加え、効能・効果に関連する使用上の注意及びその他の注意の項に 24 歳以下の患者における自殺念慮及び自殺企図のリスクの増加に関する注意喚起を追記し（平成 19 年 10 月）、慎重投与及び重要な基本的注意の項に自殺念慮及び自殺企図の前駆症状となり得る中枢刺激症状・行動に関する注意喚起を追記した（平成 21 年 5 月）。

③ **妊産婦への投与に関する報告 5 件**：妊娠初期の SSRI 使用による先天性欠損のリスク増加に関する報告 3 件、妊娠中の SSRI 使用による新生児遷延性肺高血圧症リスクに関する報告 2 件であった。このうち、先天性欠損のリスク増加に関しては、本剤との関連性を特定することができなかつたことから新たな対応は不要と判断した。一方、新生児遷延性肺高血圧症リスクに関しては、承認時より添付文書の妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項で注意喚起してきたことに加え、海外における疫学調査の結果を同項に追記した（平成 22 年 4 月）。

④ **血糖異常に関する報告 5 件**：SSRI の使用による糖尿病のリスクに関する報告 4 件、低血糖のリスクに与える影響に関する報告 1 件であり、添付文書のその他の副作用の項に血糖異常を追記した（平成 24 年 9 月）。

⑤ **相互作用に関する報告 3 件**：SSRI とタモキシフェンとの併用による CYP2D6 阻害作用に関する報告 2 件、SSRI と非ステロイド性抗炎症薬との併用による糖尿病等の疾病を合併するリスクの増加に関する報告 1 件であった。いずれも本剤との関連性を特定することができなかつたことから、新たな対応は不要と判断した。

⑥ **転倒のリスクに関する報告 3 件**：いずれも SSRI 使用による転倒のリスクの増加に関する報告であるが、本剤との関連性を特定することができなかつたことから、新たな対応は不要と判断した。

⑦ **緑内障に関する報告 2 件**：いずれも SSRI が閉塞隅角緑内障の増悪因子となる可能性がある旨の報告であり、添付文書の慎重投与の項に緑内障又はその既往歴のある患者を追記した（平成 24 年 9 月）。

⑧ **性機能障害に関する報告 2 件**：SSRI 使用による性機能不全のリスクの増加に関する報告及び精子特性の変化を引き起こすことによる受精率低下のリスクの増加に関する報告各 1 件であった。このうち、性機能不全のリスクの増加については、承認時から添付文書のその他の副作用の項で注意喚起してきたことから新たな対応は不要と判断し、受精率低下のリスクの増加についてその他の注意の項に追記した（平成 22 年 8 月）。

⑨ **その他の報告 7 件**：SSRI の使用による攻撃的行動リスクの増加に関する報告が 1 件あったが、既に添付文書の重要な基本的注意の項に攻撃性に関して注意喚起していたことから（平成 21 年 5 月）、追加の対応は不要と判断した。また、有害転帰に関する報告が 1 件あり、SSRI の使用による有害転帰のリスク（転倒、低ナトリウム血症、その他の抗うつ薬群に関連する全死因死亡、自殺未遂/自傷、脳卒中/一過性脳虚血発作、骨折、てんかん/発作）の増加に関する報告であった。このうち、転倒、骨折及び自殺未遂/自傷については前述のとおりであり、低ナトリウム血症については承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起してきたこと、当該 4 事象以外については本剤との関連性を特定することができなかつたことから、いずれも対応は不要と判断した。本剤の使用による QTc 延長リスクの増加に関する報告 1 件については、慎重投与及び重大な副作用の項に QT 延長及び心室頻拍に関する注意喚起を追記した（平成 25 年 9 月）。本剤の慢性的な使用によりリンパ急性大腸炎のリスクが増加することに関する報告、SSRI の使用により冠動脈性心疾患のリスクが増加することに関する報告、本剤の高用量の使用により院外心停止のリスクが増加することに関する報告、SSRI の使用による血管攣縮のリスクに与える影響に関する報告各 1 件については、これらの報告のみでは本剤との関連性を特定することができない等のため、対応は不要と判断した。

有効性に関する報告は、いずれも認知症患者又はアルツハイマー病を伴ううつ病患者において本剤の有効性が示されなかった旨の報告であった。いずれの報告も一般的な基準でうつ病と診断されていなかったこと、実臨床下の投与方法と異なること、患者数が少ないこと等から、当該報告のみで本剤が当該患者に有用ではないと結論づけることはできないと判断し、新たな対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たに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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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