

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

<p>選択的セロトニン再取り込み阻害剤 日本薬局方 パロキセチン塩酸塩錠</p> <p>パキシル錠5mg パキシル錠10mg パキシル錠20mg</p> <p>Paxil Tablets</p>

剤形	フィルムコーティング錠			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	パキシル錠5mg 1錠中日局パロキセチン塩酸塩水和物5.69mg（パロキセチンとして5mg） パキシル錠10mg 1錠中日局パロキセチン塩酸塩水和物11.38mg（パロキセチンとして10mg） パキシル錠20mg 1錠中日局パロキセチン塩酸塩水和物22.76mg（パロキセチンとして20mg）			
一般名	和名：パロキセチン塩酸塩水和物（JAN） 洋名：Paroxetine Hydrochloride Hydrate（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	パキシル錠 5mg	2010年7月13日	2010年 9月24日	2010年 9月24日
	パキシル錠10mg	2000年9月22日	2000年11月17日	2000年11月17日
	パキシル錠20mg			
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com			

本IFは2020年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	10
1. 開発の経緯	1	14. その他	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2		
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	12
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	12
(1) 和名	3	2. 用法及び用量	12
(2) 洋名	3	3. 臨床成績	13
(3) 名称の由来	3	(1) 臨床データパッケージ	13
2. 一般名	3	(2) 臨床効果	13
(1) 和名(命名法)	3	(3) 臨床薬理試験	15
(2) 洋名(命名法)	3	(4) 探索的試験	15
(3) ステム	3	(5) 検証的試験	16
3. 構造式又は示性式	3	(6) 治療的使用	22
4. 分子式及び分子量	3		
5. 化学名(命名法)	4	VI. 薬効薬理に関する項目	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	23
7. CAS登録番号	4	2. 薬理作用	23
		(1) 作用部位・作用機序	23
III. 有効成分に関する項目	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	24
1. 物理化学的性質	5	(3) 作用発現時間・持続時間	24
(1) 外観・性状	5		
(2) 溶解性	5	VII. 薬物動態に関する項目	25
(3) 吸湿性	6	1. 血中濃度の推移・測定法	25
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	6	(1) 治療上有効な血中濃度	25
(5) 酸塩基解離定数	6	(2) 最高血中濃度到達時間	25
(6) 分配係数	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	25
(7) その他の主な示性値	6	(4) 中毒域	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(5) 食事・併用薬の影響	27
3. 有効成分の確認試験法	7	(6) 母集団(ポピュレーション)解析 により判明した薬物体内動態変動 要因	27
4. 有効成分の定量法	7	2. 薬物速度論的パラメータ	27
		(1) 解析方法	27
IV. 製剤に関する項目	8	(2) 吸収速度定数	28
1. 剤形	8	(3) バイオアベイラビリティ	28
(1) 剤形の区別、外観及び性状	8	(4) 消失速度定数	28
(2) 製剤の物性	8	(5) クリアランス	28
(3) 識別コード	8	(6) 分布容積	28
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	8	(7) 血漿蛋白結合率	28
2. 製剤の組成	9	3. 吸収	28
(1) 有効成分(活性成分)の含量	9	4. 分布	28
(2) 添加物	9	(1) 血液-脳関門通過性	28
(3) その他	9	(2) 血液-胎盤関門通過性	28
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9	(3) 乳汁への移行性	29
4. 製剤の各種条件下における安定性	9	(4) 髄液への移行性	29
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	(5) その他の組織への移行性	29
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	5. 代謝	30
7. 溶出性	10	(1) 代謝部位及び代謝経路	30
8. 生物学的試験法	10	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等) の分子種	30
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	31
10. 製剤中の有効成分の定量法	10		
11. 力価	10		
12. 混入する可能性のある夾雑物	10		

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	31	X. 管理的事項に関する項目	55
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	31	1. 規制区分	55
6. 排泄	31	2. 有効期間又は使用期限	55
(1) 排泄部位及び経路	31	3. 貯法・保存条件	55
(2) 排泄率	31	4. 薬剤取扱い上の注意点	55
(3) 排泄速度	31	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	55
7. トランスポーターに関する情報	31	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	55
8. 透析等による除去率	31	(患者等に留意すべき必須事項等)	55
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	32	(3) 調剤時の留意点について	55
1. 警告内容とその理由	32	5. 承認条件等	55
2. 禁忌内容とその理由	32	6. 包装	56
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33	7. 容器の材質	56
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33	8. 同一成分・同効薬	56
5. 重要な基本的注意とその理由	33	9. 国際誕生年月日	56
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	56
(1) 合併症・既往歴等のある患者	36	11. 薬価基準収載年月日	56
(2) 腎機能障害患者	37	12. 効能又は効果追加、用法及び用量	56
(3) 肝機能障害患者	37	変更追加等の年月日及びその内容	56
(4) 生殖能を有する者	37	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日	57
(5) 妊婦	38	及びその内容	57
(6) 授乳婦	39	14. 再審査期間	57
(7) 小児等	39	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	57
(8) 高齢者	40	16. 各種コード	57
7. 相互作用	40	17. 保険給付上の注意	57
(1) 併用禁忌とその理由	40	X I. 文献	58
(2) 併用注意とその理由	41	1. 引用文献	58
8. 副作用	44	2. その他の参考文献	59
(1) 重大な副作用と初期症状	44	X II. 参考資料	60
(2) その他の副作用	46	1. 主な外国での発売状況	60
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	50	2. 海外における臨床支援情報	62
10. 過量投与	50	(1) 妊婦に関する海外情報	62
11. 適用上の注意	50	(2) 小児等に関する記載	63
12. その他の注意	51	X III. 備考	64
(1) 臨床使用に基づく情報	51	その他の関連資料	64
(2) 非臨床試験に基づく情報	52		
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	53		
1. 薬理試験	53		
(1) 薬効薬理試験	53		
(2) 副次的薬理試験	53		
(3) 安全性薬理試験	53		
(4) その他の薬理試験	53		
2. 毒性試験	53		
(1) 単回投与毒性試験	53		
(2) 反復投与毒性試験	54		
(3) 生殖発生毒性試験	54		
(4) その他の特殊毒性	54		

略号	省略しない表現 (日本語)
Al-P	Alkaline Phosphatase (アルカリホスファターゼ)
ALT (GPT)	Alanine Aminotransferase (アラニン・アミノトランスフェラーゼ) 〔Glutamic Pyruvic Transaminase (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)〕
ASA	Active Systemic Anaphylaxis (能動的全身性アナフィラキシー)
AST (GOT)	Aspartate Aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) 〔Glutamic Oxaloacetic Transaminase (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)〕
BUI	Brain Uptake Index (脳内取り込み率)
BUN	Blood Urea Nitrogen (血液尿素窒素)
CAPS	Clinician Administered PTSD Scale
CGI-GI	Clinical Global Impression Global Improvement
CI	Confidence Interval (信頼区間)
CK (CPK)	Creatine Kinase (Creatine Phosphokinase)
CR	Controlled-release
CYP	Cytochrome P450 (チトクロムP450)
DSM	American Psychiatric Association (米国精神医学会) のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (精神疾患の診断・統計マニュアル)
FDA	U.S Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
GCP	Good Clinical Practice
GPMSP	Good Post Marketing Surveillance Practice
γ -GTP	Gamma Glutamyl Transpeptidase (γ -グルタミルトランスペプチダーゼ)
HAM-D	Hamilton's Rating Scale for Depression (ハミルトンうつ病評価尺度)
5-HT	5-Hydroxytryptamine (セロトニン)
ITT	Intention-to-Treat
LDH	Lactate Dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)
LSAS	Liebowits Social Anxiety Scale
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (モントゴメリー/アスベルグうつ病評価尺度)
MAO	Monoamine Oxidase
NSAIDs	Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (非ステロイド性抗炎症剤)
PCA	Passive Cutaneous Anaphylaxis (受身皮膚アナフィラキシー)
PPHN	Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (新生児遷延性肺高血圧症)
SD	Standard Deviation (標準偏差)
SI	Social Interaction (社会相互作用)
SIADH	Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone (抗利尿ホルモン不適合分泌症候群)
SNRI	Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis (中毒性表皮壊死融解症)
略号(略称)	内容
AUC _{0-inf}	投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CL/F	全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
C _{min}	最低血漿中濃度
C _{min} ^{SS}	定常状態の最低血漿中濃度
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

パキシルは、1975年にデンマークの Ferrosan 社で合成され、その後イギリスのスミスクライン ビーチャム社（現：グラクソ・スミスクライン社）によりうつ病の治療薬として開発が進められた選択的セロトニン再取り込み阻害剤（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor：SSRI）である。1990年に抗うつ薬として初めてイギリスで承認された後、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害等の治療薬として各国で承認を取得している。本邦では2000年9月にうつ病・うつ状態のみならず、パニック障害の適応が認められた国内最初のSSRIである。

2004年にはGCP、GPMSP^{※1}に則った臨床試験において、日本で初めてうつ病患者に対するQOLの改善効果が認められている。また、2007年6月に国内使用成績調査の集計報告（安全性解析対象症例数：3,231例）においてうつ病・うつ状態、パニック障害に対して承認時同様の有効性及び安全性が認められている。

うつ病・うつ状態、パニック障害に加え、2006年1月に「強迫性障害」への適応、2009年10月に「社会不安障害^{※2}」への適応が追加承認された。また、2013年11月に公知申請により「外傷後ストレス障害^{※2}」の適応が追加承認された。

※1 GCP：Good Clinical Practice、GPMSP：Good Post Marketing Surveillance Practice

DSM-IVでうつ病性障害と診断され、現在うつ病・うつ状態を有する患者を対象に市販後臨床試験を実施
（安全性解析対象症例数：212例、有効性解析対象症例数：178例）

<方法>パキシルを1日1回、10～20mgより投与を開始し、40mgを超えない範囲で適宜増減し、12週間投与。

パキシル投与前と投与4、8、12週後に健康関連QOLの包括的尺度であるSF-36及びHAM-D、STAIを用いて評価した。

※2 2008年に日本精神神経学会において「社会不安障害」は「社交不安障害」に、「外傷後ストレス障害」は「心的外傷後ストレス障害」にそれぞれ名称が変更されたが、本剤の適応症は「社会不安障害」及び「外傷後ストレス障害」として承認された。

日本精神神経学会・精神科用語検討委員会編：精神神経学用語集 改訂6版 2008；新興医学出版社

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

パキシルの製品特性

1. 「うつ病・うつ状態」「パニック障害」「強迫性障害」「社会不安障害」に加え、「外傷後ストレス障害」の効能・効果を有する。

「I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯」の項参照

2. 1日1回夕食後投与のSSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）である。

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

3. 国内使用成績調査の集計報告（安全性解析対象症例数：3,231例）において、うつ病・うつ状態、パニック障害に対して承認時同様の有効性及び安全性が認められた。

「I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯」の項参照

4. GCP、GPMSPに則った臨床成績^{※1}において、日本で初めて、うつ病患者に対するQOLスコア（SF-36^{※2}）の改善効果が認められた。

「I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯」の項参照

5. GCP、GPMSPに則った臨床試験^{※1}において、うつ病・うつ状態患者の不安症状に対しても不安スコア（STAI^{※3}）の有意な改善効果が認められた。

「I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯」の項参照

6. 副作用発現率は、68.5%（975/1,424例）であった。その主なものは、傾眠336例（23.6%）、嘔気268例（18.8%）、めまい182例（12.8%）、頭痛133例（9.3%）、肝機能検査値異常120例（8.4%）、便秘113例（7.9%）であった（承認時）。

うつ病・うつ状態患者、パニック障害患者、強迫性障害患者及び社会不安障害患者を対象とした使用成績調査及び特定使用成績調査において、6,482例中1,453例（22.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気500例（7.7%）、傾眠389例（6.0%）、めまい107例（1.7%）、便秘95例（1.5%）であった（再審査終了時）。

重大な副作用として、「セロトニン症候群」、「悪性症候群」、「痙攣、錯乱、幻覚、せん妄」、「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑」、「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）」、「重篤な肝機能障害」、「横紋筋融解症」、「白血球減少、血小板減少、汎血球減少、無顆粒球症」、「アナフィラキシー」が報告されている。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用」の項参照

※1 GCP：Good Clinical Practice、GPMSP：Good Post Marketing Surveillance Practice

DSM-IVでうつ病性障害と診断され、現在うつ病・うつ状態を有する患者を対象に市販後臨床試験を実施（安全性解析対象症例数：212例、有効性解析対象症例数：178例）

＜方法＞パキシルを1日1回、10～20mgより投与を開始し、40mgを超えない範囲で適宜増減し、12週間投与。

パキシル投与前と投与4、8、12週後に健康関連QOLの包括的尺度であるSF-36及びHAM-D、STAIを用いて評価した。

※2 健康関連QOLの包括的な尺度として国際的に汎用されているMedical Outcome Study 36-Item Short-Form Health Survey（SF-36）で8つの下位尺度（精神的項目4、身体的項目4）から構成されている。（うつ病治療でQOL評価は、総合的な患者満足度、健康状態の改善を意味する。）

※3 状態・特性不安検査（State-Trait Anxiety Inventory）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

パキシル錠 5mg
パキシル錠 10mg
パキシル錠 20mg

(2) 洋名

Paxil Tablets 5mg
Paxil Tablets 10mg
Paxil Tablets 20mg

(3) 名称の由来

本剤の一般名である paroxetine に由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

パロキセチン塩酸塩水和物（JAN）

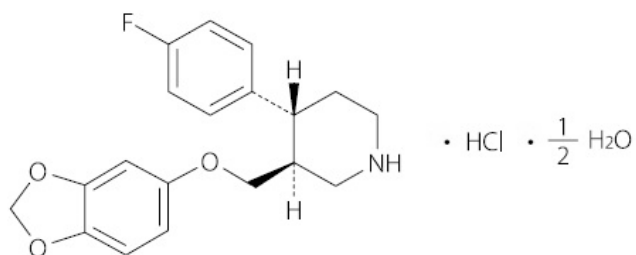
(2) 洋名（命名法）

Paroxetine Hydrochloride Hydrate（JAN）
paroxetine（INN）

(3) ステム

セロトニン and/or ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、フルオキセチン誘導体：-oxetine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₀FNO₃ · HCl · 1/2H₂O

分子量：374.83

5. 化学名（命名法）

（和名）：(3*S*,4*R*)-3-[(1,3-ベンゾジオキソル-5-イロキシ)メチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン一塩酸塩
1/2 水和物（JAN）

（洋名）：(3*S*,4*R*)-3-[(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)methyl]-4-(4-fluorophenyl)piperidine monohydrochloride hemihydrate
（JAN）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：なし

記号番号：BRL 29060

7. CAS 登録番号

パロキセチン塩酸塩水和物：110429-35-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

(n=3)

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する 溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
N,N-ジメチルホルムアミド	2	溶けやすい
メタノール	3	溶けやすい
酢酸 (100)	2	溶けやすい
エタノール (95)	29	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	20	やや溶けやすい
クロロホルム	20	やや溶けやすい
水	500	溶けにくい
アセトニトリル	200	溶けにくい
無水酢酸	100	溶けにくい
アセトン	500	溶けにくい
2-プロパノール	200	溶けにくい
テトラヒドロフラン	500	溶けにくい
1,4-ジオキサン	200	溶けにくい
0.1mol/L 塩酸試液	2000	極めて溶けにくい
希水酸化ナトリウム試液	>12500	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	>12500	ほとんど溶けない
シクロヘキサン	>12500	ほとんど溶けない

(20±5°C)

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

(n=3)

溶媒*の pH	本品 1g を溶かすのに要する 溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
2.0	200	溶けにくい
4.0	300	溶けにくい
5.0	2000	極めて溶けにくい
5.5	4000	極めて溶けにくい
6.0	8000	極めて溶けにくい
6.5	12500	ほとんど溶けない
7.0	>12500	ほとんど溶けない
9.5	>12500	ほとんど溶けない
12.0	>12500	ほとんど溶けない

* : Britton-Robinson 広域緩衝液

(20±5°C)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(3) 吸湿性

本品を 25°C/90%RH の条件下で 3 ヶ月保存した結果、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 140°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：約 9.9（50%ジメチルスルホキシド溶液中）

(6) 分配係数

1-オクタノール/水分配係数：3.38

(7) その他の主な示性値

旋光性：左旋性を示す。比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -83 \sim -93^\circ$ （脱水物に換算したもの 0.1g、エタノール（99.5）、20mL、100mm）であった。

pH：5.6～5.8（水溶液 1→500）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件		保存形態	保存期間	結果	
苛酷試験	温度	60°C	褐色ガラス瓶（密栓）	1, 2 及び 3 ヶ月	変化は認められず安定であった。
	湿度	25°C/90%RH	褐色ガラス瓶（開栓）	1, 2 及び 3 ヶ月	変化は認められず安定であった。
	光	白色蛍光灯（約 25°C, 約 1,000Lux）	ガラス製シャーレ*1	60 万, 120 万及び 180 万 Lux・hr*2	変化は認められず安定であった。
長期保存試験	25°C (±2°C)	褐色ガラス瓶（密栓）	3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 及び 36 ヶ月	変化は認められず安定であった。	
加速試験	40°C (±1°C) / 75% (±5%) RH	褐色ガラス瓶（密栓）	1, 3 及び 6 ヶ月	変化は認められず安定であった。	

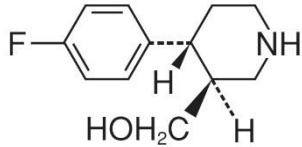
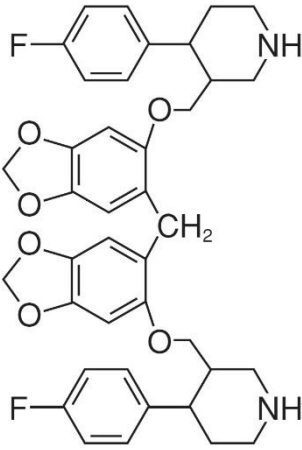
試験項目：性状、確認試験、旋光度、純度試験、水分、定量

*1 ガラス製シャーレ：無色透明のガラス製シャーレに本品を均一に薄く広げ、無色透明の塩化ビニル樹脂製ラップで覆う。

*2 積算照度

強制分解による生成物

酸性・加熱（80℃）条件において生成した分解物は次の2種である。

略号	化学名	構造式
BRL35961	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxymethyl piperidine	
BRL55188	Bis{3,4-methylenedioxy-6-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-fluorophenyl)piperidine-3-ylmethoxy]phenyl}methane	

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 本品のエタノール（99.5）溶液（1→20000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はパロキセチン塩酸塩標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の塩化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はパロキセチン塩酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 本品の水溶液（1→500）は塩化物の定性反応を呈する。

4. 有効成分の定量法

日局「液体クロマトグラフィー（絶対検量線法）」による。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：295nm）

カラム：内径約 4.6mm、長さ約 25cm のステンレス管に 5µm の液体クロマトグラフィー用トリメチルシリル化シリカゲルを充填する。




移動相：pH4.5 の 0.5mol/L 酢酸アンモニウム緩衝液／アセトニトリル／トリエチルアミン混液（60：40：1）に酢酸（100）を加えて pH5.5 に調整する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形




(1) 剤形の区別、外観及び性状

パキシル錠 5mg




外 形			質量 (mg)	色	剤形
表面直径 (mm)	裏面	側面厚さ (mm)			
 5.6		 2.4	90	帯紅白色	フィルムコーティング錠

原則として、5mg 錠は減量又は中止時のみに使用すること。

パキシル錠 10mg

外 形			質量 (mg)	色	剤形
表面直径 (mm)	裏面	側面厚さ (mm)			
 6.6		 3.6	178	帯紅白色	フィルムコーティング錠

パキシル錠 20mg

外 形			質量 (mg)	色	剤形
表面直径 (mm)	裏面	側面厚さ (mm)			
 8.1		 4.8	357	帯紅白色	フィルムコーティング錠

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

パキシル錠 5mg : 表面 GS、裏面 TEZ

パキシル錠 10mg : 表面 GS、裏面 FC1

パキシル錠 20mg : 表面 GS、裏面 FE2

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

- パキシル錠 5mg : 1錠中日局パロキセチン塩酸塩水和物 5.69mg (パロキセチンとして 5mg) 含有
 パキシル錠 10mg : 1錠中日局パロキセチン塩酸塩水和物 11.38mg (パロキセチンとして 10mg) 含有
 パキシル錠 20mg : 1錠中日局パロキセチン塩酸塩水和物 22.76mg (パロキセチンとして 20mg) 含有

(2) 添加物

デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム水和物、ヒプロメロース、マクロゴール 400、ポリソルベート 80、酸化チタン、三二酸化鉄

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

含量	保存形態		包装形態	保存期間	結果	
5mg	加速試験	40°C/75%RH	PTP 包装	3 及び 6 ヶ月	変化は認められず安定であった。	
10mg 20mg	加速試験	40°C (±1°C) / 75% (±5%) RH	ピロー包装	1, 3 及び 6 ヶ月	硬度の低下が認められたが、その他の試験項目においては変化がなく、品質上問題のないものと判断した。	
		40°C/75%RH	ピロー包装 及び PTP 包装	1, 3 及び 6 ヶ月	ピロー包装及び PTP 包装共に、3 ヶ月以降において溶出率の低下が認められたが、その他の試験項目においては変化がなく、両包装形態間の安定性は同等であると判断した。	
10mg	苛酷試験	温度	60°C	無包装	1, 2 及び 3 ヶ月	変化は認められなかった。
		湿度	25°C/90%RH	無包装及び ピロー包装*1	1, 2 及び 3 ヶ月	変化は認められず安定であった。
		光	白色蛍光灯 (約 25°C, 約 1,000Lux)	無包装	60 万, 120 万 及び 180 万 Lux・hr*2	類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目において変化は認められなかった。
	長期保存試験	25°C (±2°C)	ピロー包装	3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 及び 36 ヶ月	変化は認められず安定であった。	

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、硬度、水分、定量

*1 ピロー包装：PTP 包装品 (PVC・アルミニウム箔) をアルミニウムラミネートにより二重包装したもの

*2 積算照度

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

試験法：日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

試験条件：毎分 50 回転

溶出試験第 1 液

試験結果：本剤の溶出挙動は溶出性試験の規格に適合する（パキシル錠 5mg 及びパキシル錠 10mg の 45 分間の溶出率は 80%以上であり、パキシル錠 20mg の 45 分間の溶出率は 75%以上である）。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「液体クロマトグラフィー（絶対検量線法）」による。

「Ⅲ. 有効成分に関する項目 4. 有効成分の定量法」の項参照

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程における中間体、副生成物又は分解物の混在が数種予想されるが、それらの含有率は個々の物質がそれぞれ 0.1%以下、総量で 1.0%以下であった。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

本剤は乳幼児誤飲防止包装*を採用している。

PTP シート：プッシュスルータイプ

プッシュスルータイプ（PTP シート）の取り出し方

・通常より強い力を加え押し出す。

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

14. その他
特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[1.、8.2-8.6、9.1.1、9.1.2、15.1.2、15.1.3 参照]

〈社会不安障害及び外傷後ストレス障害〉

5.2 社会不安障害及び外傷後ストレス障害の診断は、DSM^{注)}等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

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

(解説)

5.1 海外で実施された18歳未満の患者を対象とした、複数の抗うつ剤(選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)等)のプラセボ対照比較臨床試験について、欧米規制当局による検討が行われた。その結果、プラセボを投与された患者と比較して、抗うつ剤を投与された患者において、自殺念慮や自殺企図等の自殺関連事象の発現リスクが高くなることが示唆された。

その後、米国食品医薬品局(FDA)がSSRI、SNRIに加えて他の抗うつ剤及び成人にも対象を広げて検討を行った結果、24歳以下の患者では抗うつ剤を投与された患者で、プラセボを投与された患者と比較して、自殺念慮や自殺企図等の自殺関連事象の発現リスクが高くなることが示唆された。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 1. 警告内容とその理由」及び「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 12. その他の注意(1)」の項15.1.2参照)

したがって、24歳以下の患者に本剤を含む抗うつ剤を投与する場合には、自殺念慮や自殺企図の発現リスクと薬物治療のベネフィットを個々の患者毎に考慮すること。

5.2 社会不安障害及び外傷後ストレス障害の診断は、DSM等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ本剤を投与すること。

2. 用法及び用量

〈うつ病・うつ状態〉

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

〈パニック障害〉

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

〈強迫性障害〉

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は1回20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日50mgを超えない範囲で適宜増減する。

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

7.2 原則として、5mg錠は減量又は中止時のみに使用すること。

(解説)

7.1 本剤を投与する際は、個々の患者の状態に応じて投与量を調節することが重要である。患者の状態に応じた必要最小限を投与するようにすること。

7.2 本剤を減量又は中止する際には低含量製剤である5mg錠の使用も考慮し、患者の状態を見ながら徐々に減量すること。

3. 臨床成績**(1) 臨床データパッケージ**

該当しない（本剤は公知申請に基づき、外傷後ストレス障害の効能効果を取得した医薬品である）

(2) 臨床効果

国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

1) うつ病・うつ状態

二重盲検比較試験¹⁻³⁾及び一般臨床試験⁴⁻⁷⁾において、うつ病・うつ状態に対して、1回10～40mg、1日1回投与の有効率は50.4% (229/454例)であった。

なお、高齢のうつ病・うつ状態患者を対象とした一般臨床試験⁶⁾での有効率は55.1% (27/49例)であり、認められた副作用の種類、副作用発現率及びその程度は、非高齢者と同様であった。

2) パニック障害

二重盲検比較試験^{8), 9)}及び一般臨床試験¹⁰⁾において、パニック障害に対して、1回10～30mg、1日1回投与の有効率は60.2% (106/176例)であった。

なお、プラセボを対照とした二重盲検比較試験⁹⁾において本剤の有用性が確認された。

副作用発現頻度は、49.4% (42/85例)であった。主な副作用は、嘔気20.0% (17/85例)であった。

3) 強迫性障害

プラセボを対照とした二重盲検比較試験¹¹⁾において、強迫性障害に対して、1回20～50mg、1日1回投与の有効率は50.0% (47/94例)であり、本剤の有用性が確認された。

副作用発現頻度は、71.6% (68/95例)であった。主な副作用は、嘔気28.4% (27/95例)、傾眠22.1% (21/95例)及び便秘11.6% (11/95例)であった。

4) 社会不安障害

プラセボを対照とした二重盲検比較試験¹²⁾において、社会不安障害に対して、本剤を1日1回20mg又は40mgを投与した際、プラセボに対するLiebowits Social Anxiety Scale (LSAS) 日本語版の合計点減少度の差はそれぞれ-7.2又は-6.2であり、プラセボに対して有意に減少した。

V. 治療に関する項目

投与 12 週時の LSAS 合計点減少度

		プラセボ群	20mg 群	40mg 群
症例数		130	132	133
LSAS 合計点	投与開始時 (±SD)	80.2±15.25	80.8±14.24	81.6±14.53
	投与 12 週時 (±SD)	60.1±22.00	53.2±23.08	54.8±21.34
投与開始時からの減少度	調整済み平均値 ^{注1)}	-20.4	-27.6	-26.5
減少度の差 (対プラセボ群)	平均値 (95%CI)	—	-7.2 (-12.7, -1.7)	-6.2 (-11.6, -0.7)
	p 値 ^{注2)}	—	0.007	0.025

注 1) : 投与前値を共変量とした共分散分析

注 2) : Dunnett の多重比較検定、調整済み、有意水準：両側 5%

副作用発現頻度は、20mg 群で 75.0% (99/132 例) 及び 40mg 群で 82.8% (111/134 例) であった。主な副作用は、20mg 群では傾眠 41.7% (55/132 例)、浮動性めまい 18.2% (24/132 例)、悪心 18.9% (25/132 例) 及び頭痛 11.4% (15/132 例)、40mg 群では傾眠 38.8% (52/134 例)、浮動性めまい 30.6% (41/134 例)、悪心 21.6% (29/134 例)、頭痛 15.7% (21/134 例)、便秘 15.7% (21/134 例) 及び倦怠感 10.4% (14/134 例) であった。

また、非盲検試験において、本剤を 1 日 1 回 20~40mg、52 週間投与した際の LSAS 合計点は経時的に減少し、52 週時の減少度の平均値は -46.8±28.43 であった。

長期投与時における投与開始時からの LSAS 合計点減少度

LSAS 合計点 (±SD)	投与開始時	95.6±16.47
投与開始時からの減少度 (±SD)	投与 4 週時	-11.4±11.42
	投与 8 週時	-21.9±16.07
	投与 12 週時	-28.8±19.19
	投与 24 週時	-36.2±21.94
	投与 36 週時	-40.3±24.32
	投与 52 週時	-46.8±28.43

(n=56)

副作用発現頻度は、78.9% (45/57 例) であった。主な副作用は、傾眠 45.6% (26/57 例)、悪心 29.8% (17/57 例)、浮動性めまい 12.3% (7/57 例)、胃不快感 10.5% (6/57 例) 及び便秘 10.5% (6/57 例) であった。

三浦貞則ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 137-160.

筒井末春ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 161-185.

三浦貞則ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 187-210.

三浦貞則ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 119-135.

斎藤正己ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 211-223.

片岡憲章ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 225-236.

小林一広ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 237-252.

筒井末春ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 271-294.

筒井末春ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 295-314.

筒井末春ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 253-269.

上島国利ほか：薬理と治療. 2004 ; 32 (9) : 577-591.

朝倉聡ほか：臨床精神医学. 2008 ; 37 (6) : 833-848.

(3) 臨床薬理試験

健康成人男子（5名）に本剤 10、20 及び 30mg 単回投与試験及び 20mg の 1 日 1 回 3 日間反復投与試験を実施した。単回及び反復投与時に報告された自覚症状は、眠気、だるさ、頭重感等であったが、投与 3 日目にはそれらの症状の程度は軽減していた¹³⁾。また健康成人男子（8名）に本剤 20mg の単回及び 1 日 1 回 10 日間反復投与試験を実施したところ、本剤との関連性が否定されなかった有害事象は、眠気、中途覚醒、入眠困難、浅眠、倦怠感、熱感、便秘等であった¹⁴⁾。

村崎光邦ほか：薬理と治療. 1986 ; 14 (10) : 6225-6291.

村崎光邦ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 7-36.

(4) 探索的試験

うつ病・うつ状態⁴⁾

うつ病又はうつ状態を有する患者（62例）を対象として、本剤を 1 日 1 回朝食後、10mg/日投与から開始し 30mg/日まで任意漸増した時の最終全般改善度における改善率（中等度改善以上）は、42.9%（24/56 例）であった。最終評価時に 30mg/日の投与を受けていた症例は 51.8%（29/56 例）と最も多く、また 30mg/日の「中等度改善」以上の改善率が 48.3%（14/29 例）、「軽度改善」以上で 72.4%（21/29 例）と高かったことから、40mg/日まで増量することにより、より高い改善率が得られる可能性が示唆された。また、副作用として眠気が最も多く発現したことにより、投与は朝食後より夕食後にすることとした。副作用は 47.5%（28/59 例）に認められ、発現件数は 44 件であった。主な症状は、眠気 16.9%（10/59 例）、悪心 8.5%（5/59 例）、口渇 6.8%（4/59 例）、動悸 6.8%（4/59 例）、食欲低下 5.1%（3/59 例）、嘔吐 3.4%（2/59 例）、不眠 3.4%（2/59 例）であった。

三浦貞則ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 119-135.

パニック障害¹⁰⁾

パニック障害を有する患者（44例）を対象として、本剤を 1 日 1 回夕食後、10mg/日投与から開始し 40mg/日まで任意漸増して 12 週間投与した時の最終全般改善度における改善率（中等度改善以上）は、73.5%（25/34 例）であった。最終投与量別改善率は 10mg/日が 50%（9/18 例）で、20mg/日（11/11 例）、30mg/日（3/3 例）及び 40mg/日（2/2 例）ではいずれも 100% の改善率を示したことから、40mg/日までの増量は必要とせず最高投与量は 30mg/日と判断した。副作用は 48.8%（20/41 例）に認められ、発現件数は 33 件であった。主な症状は、嘔気 14.6%（6/41 例）、不眠（症） 9.8%（4/41 例）、眠気 7.3%（3/41 例）であった。

筒井末春ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 253-269.

注) 本剤のパニック障害に対して承認されている用法及び用量は 1 日 1 回夕食後 10～30mg である。

強迫性障害

強迫性障害を有する患者（37例）を対象として、本剤を 1 日 1 回朝食後、10mg/日投与から開始し、30mg/日まで増量し、その時点で十分な効果が得られない場合は 50mg/日まで任意に増量して 12 週間投与した時の最終全般改善度における改善率（中等度改善以上）は 58.1%（18/31 例）であった。最終投与量別改善率は 10mg/日、20mg/日、30mg/日、40mg/日及び 50mg/日でそれぞれ 22.2%（2/9 例）、71.4%（5/7 例）、75.0%（9/12 例）、50.0%（1/2 例）及び 100%（1/1 例）であった。本剤は 10mg/日では臨床効果を期待するには投与量が少ないものと考えられ、20～40mg/日で臨床効果が期待できるものと考えられた。副作用は 59.5%（22/37 例）に認められ、発現件数は 52 件であった。主な症状は、傾眠 24.3%（9/37 例）、嘔気 13.5%（5/37 例）、食欲不振 13.5%（5/37 例）、神経過敏（症） 10.8%（4/37 例）、頭痛 8.1%（3/37 例）、口渇、嘔吐、腹痛及び便秘がそれぞれ 5.4%（各 2/37 例）であった。

（承認時評価資料）

注) 本剤の強迫性障害に対して承認されている用法及び用量は 1 日 1 回夕食後 20～50mg である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

うつ病・うつ状態¹⁾

うつ病又はうつ状態を有する患者を対象として、任意漸増法により本剤低用量 41 例 (L 群 : 10-20mg/日)、高用量 45 例 (H 群 : 20-30-40mg/日) 1 日 1 回夕食後、又はイミプラミン 52 例 (I 群 : 50-100-150mg/日) 1 日 2~3 回食後投与による 6 週間の試験を実施した。その結果、最終全般改善度における改善率 (中等度改善以上) は、L 群 52.8% (19/36 例)、H 群 47.5% (19/40 例) 及び I 群 50.0% (23/46 例) と 3 群間に差は認められなかったが、著明改善の症例の割合は L 群 8.3% (3/36 例)、H 群 25.0% (10/40 例)、I 群 23.9% (11/46 例) と H 群と I 群で同程度の抗うつ効果が示された。また H 群の最終評価時投与量別の最終全般改善度における改善率 (中等度改善以上) は、20mg/日 42.9% (9/21 例)、30mg/日 44.4% (4/9 例)、40mg/日 60.0% (6/10 例) と用量の増加に伴い上昇する傾向が認められたため、本剤の至適用量範囲は H 群の用量である 1 日 1 回 20~40mg であると推定された。副作用の発現率は、L 群 52.8% (19/36 例)、H 群 53.7% (22/41 例) であった。主な症状は、L 群では口渇 30.6% (11/36 例)、傾眠及び便秘 13.9% (各 5/36 例)、H 群では嘔気 17.1% (7/41 例)、傾眠 12.2% (5/41 例) であった。また、抗コリン性副作用 (口渇、便秘、排尿困難、排尿障害) の発現率は、H 群は I 群に比べ有意 (H 群 vs I 群 : $p=0.030$: Tukey 法多重比較) に低かった。

三浦貞則ほか : 薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 137-160.

パニック障害⁸⁾

パニック障害を有する患者を対象として、本剤低用量 38 例 (L 群 : 10-20mg/日)、高用量 45 例 (H 群 : 10-20-30mg/日)、又はプラセボ 37 例 (P 群) による 8 週間の強制漸増法による試験を実施した。その結果、最高用量まで増量し、28 日以上投与した症例の最終全般改善度における改善率 (中等度改善以上) は、P 群、L 群及び H 群それぞれ 59.1% (13/22 例)、75.0% (12/16 例) 及び 87.0% (20/23 例) であり、P 群と L 群の間には有意差が認められなかったが、P 群と H 群の間には有意差が認められた ($p=0.047$: Fisher の直接確率計算法)。したがって、本剤のパニック障害患者に対する至適用量は 1 日 30mg と推定され、10、20 及び 30mg と増量し 28 日以上投与することが必要であることが示唆された。副作用の発現率は、L 群 50.0% (18/36 例 : 29 件)、H 群 36.6% (15/41 例 : 33 件) であった。主な症状は、L 群では口渇及び嘔気 13.9% (各 5/36 例)、傾眠 11.1% (4/36 例)、H 群では嘔気 17.1% (7/41 例)、傾眠及び口渇 7.3% (各 3/41 例) であった。

筒井末春ほか : 薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 271-294.

社会不安障害¹²⁾

社会不安障害を有する患者を対象として、本剤低用量 132 例 (L 群 : 20mg/日)、高用量 133 例 (H 群 : 40mg/日)、又はプラセボ 130 例 (P 群) に、強制漸増法にて 1 日 1 回夕食後の 12 週間投与による試験を実施した。その結果、有効性の主要評価項目である 12 週時の Liebowits Social Anxiety Scale 日本語版の合計点減少度は、P 群、L 群及び H 群でそれぞれ -20.4、-27.6 及び 26.5 であり、L 群及び H 群のいずれも P 群に比し、統計学的な有意差が認められた (おのおの $p=0.007$ 及び $p=0.025$: Dunnett の多重比較)。本剤との因果関係を否定できない有害事象の発現率は、L 群 75.0% (99/132 例)、H 群 82.8% (111/134 例) であった。主な症状は、L 群では傾眠 41.7% (55/132 例)、悪心 18.9% (25/132 例)、浮動性めまい 18.2% (24/132 例)、頭痛 11.4% (15/132 例)、H 群では傾眠 38.8% (52/134 例)、浮動性めまい 30.6% (41/134 例)、悪心 21.6% (29/134 例)、頭痛及び便秘 15.7% (各 21/134 例)、射精障害 15.3% (9/男性 59 例)、倦怠感 10.4% (14/134 例) であった。

(承認時評価資料)

朝倉聡ほか : 臨床精神医学. 2008 ; 37 (6) : 833-848.

外傷後ストレス障害（651 試験）¹⁵⁾

<外国人データ>

外傷後ストレス障害を有する患者を対象として、本剤 20mg/日群 183 例、本剤 40mg/日（初期用量 20mg/日）群 182 例、プラセボ群 186 例の二重盲検比較試験が実施された。プラセボ、本剤 20mg/日又は 40mg/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。2 つの主要評価項目のうち最終評価時の CAPS-2（Clinician Administered PTSD Scale One week Symptom Status Version）合計スコアのベースラインからの変化量は表 1 のとおりであり、本剤 20mg/日群及び 40mg/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 $p < 0.001$ ）。もう一方の主要評価項目である最終評価時の CGI-GI（Clinical Global Impression-Global Improvement）レスポンス率は表 2 のとおりであり、本剤 20mg/日群及び 40mg/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 $p < 0.001$ ）。また、本剤との因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群で 55.4%（103/186 例）、本剤 20mg/日群で 72.7%（133/183 例）及び本剤 40mg/日群で 74.2%（135/182 例）に認められた。主な症状は、本剤 20mg/日群では傾眠 15.8%（29/183 例）、射精障害 15.8%（9/男性 57 例）、悪心 14.8%（27/183 例）、頭痛 14.2%（26/183 例）、不眠症、無力症及び下痢 11.5%（各 21/183 例）、本剤 40mg/日群では射精障害 20.0%（11/男性 55 例）、傾眠 19.8%（36/182 例）、悪心 18.7%（34/182 例）、頭痛 14.8%（27/182 例）、無力症 13.2%（24/182 例）であった。

表 1 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%CI] ^{b)}	p 値 ^{c)}	
プラセボ群	74.4±1.2 (186)	-25.3±2.0 (167)			
本剤群	20mg/日群	75.3±1.2 (183)	-39.6±2.0 (166)	-14.3 [-19.7, -8.8]	<0.001
	40mg/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、性別及び外傷的出来事の種別を因子、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 2 CGI-GI レスポンス率（有効性解析対象集団、LOCF）

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

%（レスポンス例数/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、性別及び外傷的出来事の種別を因子、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

（承認時評価資料）

Marshall RD, et al. : Am J Psychiatry. 2001 ; 158 : 1982-1988.

2) 比較試験

うつ病・うつ状態^{2), 3)}

うつ病又はうつ状態を有する患者を対象として、本剤 111 例 (10-20-30-40mg/日) とトラゾドン (対照薬) 109 例 (75-100-150-200mg/日) による二重盲検比較試験を実施した。各々最小用量から投与開始し、2 週目までは強制漸増法、3 週目以降は任意漸増法による 6 週間の試験を実施した。その結果、本剤の最終全般改善度における改善率 (中等度改善以上) は、62.5% (65/104 例) であった。副作用の発現率は、本剤投与群で 55.0% (61/111 例、121 件) であった。主な症状は、傾眠 24.3% (27/111 例)、嘔気 12.6% (14/111 例)、口渇 10.8% (12/111 例) であった²⁾。また、本剤 107 例 (20-30-40mg/日) とアミトリプチリン (対照薬) 118 例 (50-100-150mg/日) の 6 週間の任意漸増法による二重盲検比較試験を実施した。その結果、本剤の最終全般改善度における改善率 (中等度改善以上) は、39.3% (42/107 例) であった。副作用の発現率は、本剤投与群で 64.5% (69/107 例、157 件) であった。主な症状は、嘔気 20.6% (22/107 例)、傾眠 13.1% (14/107 例)、頭痛 12.1% (13/107 例)、口渇 11.2% (12/107 例) であった³⁾。

筒井末春ほか：薬理と治療。2000；28 (Suppl 1)：161-185.

三浦貞則ほか：薬理と治療。2000；28 (Suppl 1)：187-210.

パニック障害⁹⁾

パニック障害を有する患者を対象として、本剤 85 例 (10-20-30mg/日) とプラセボ 83 例の強制漸増法による二重盲検比較試験を実施した。その結果、最終全般改善度における改善率 (中等度改善以上) は本剤及びプラセボでそれぞれ 51.8% (44/85 例) 及び 32.5% (27/83 例) であり、本剤はプラセボよりも有意に優れていた ($p=0.013$: Fisher の直接確率計算法)。また、30mg/日まで増量し、かつ投与期間が 28 日以上であった症例においても、本剤及びプラセボで改善率はそれぞれ 82.0% (41/50 例) 及び 43.5% (27/62 例) と本剤のプラセボよりも有意に優れていた ($p=0.000038$: Fisher の直接確率計算法)。副作用の発現率は、本剤投与群で 49.4% (42/85 例) であった。主な症状は、嘔気 20.0% (17/85 例)、傾眠及び腹痛 8.2% (各 7/85 例)、不眠 (症) 7.1% (6/85 例)、食欲不振及び倦怠 (感) 5.9% (各 5/85 例)、嘔吐 4.7% (4/85 例)、めまい、便秘及び口渇 3.5% (各 3/85 例) であった。

筒井末春ほか：薬理と治療。2000；28 (Suppl 1)：295-314.

強迫性障害¹¹⁾

強迫性障害を有する患者を対象として、本剤 95 例とプラセボ 96 例による二重盲検比較試験を実施した。本剤は 20mg/日より投与を開始し、40mg/日までは強制増量 (6 週間)、40mg/日で十分な効果が得られない場合には 50mg/日に任意増量し、さらに 6 週間投与した。その結果、最終全般改善度における改善率 (かなり改善以上) は本剤及びプラセボでそれぞれ 50.0% (47/97 例) 及び 23.7% (22/93 例) であり、本剤はプラセボよりも有意に優れていた ($p=0.0003$: Fisher 直接確率計算法)。6 週以上本剤が投与された症例のうち Y-BOCS が 25%以上減少した症例を「レスポnder」とすると、40mg/日でのレスポnderの割合は 6 週時には 52.6% (41/78 例) であったが、50mg/日に増量することによりレスポnderの割合は 12 週時に 66.7% (52/78 例) に増加し、50mg/日への増量効果が示唆された。有害事象の発現率は、本剤投与群で 82.1% (78/95 例、239 件) であった。主な症状は、嘔気 29.5% (28/95 例)、傾眠 23.2% (22/95 例)、便秘 13.7% (13/95 例)、かぜ症候群 12.6% (12/95 例)、めまい 11.6% (11/95 例)、頭痛及び食欲不振 10.5% (各 10/95 例) であった。

上島国利ほか：薬理と治療。2004；32 (9)：577-591.

外傷後ストレス障害（648 試験）¹⁶⁾

<外国人データ>

外傷後ストレス障害を有する患者を対象として、本剤群 151 例、プラセボ群 156 例の二重盲検比較試験が実施された。プラセボ又は本剤 20～50mg/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。2 つの主要評価項目のうち、最終評価時の CAPS-2 合計スコアのベースラインからの変化量は表 3 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 ($p < 0.001$)。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高かった ($p < 0.001$)。なお、本剤との因果関係が否定できない有害事象（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。主な症状は、本剤群では不眠症及び傾眠 17.2% (各 26/151 例)、悪心 15.9% (24/151 例)、頭痛 14.6% (22/151 例)、口内乾燥及び無力症 13.2% (各 20/151 例)、射精障害 11.8% (6/男性 51 例)、下痢 10.6% (16/151 例) であった。

表 3 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%CI] ^{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、性別及び外傷的出来事の種別を因子、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 4 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%CI] ^{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、性別及び外傷的出来事の種別を因子、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

（承認時評価資料）

Tucker P, et al. : J Clin Psychiatry. 2001 ; 62 (11) : 860-868.

注) 本剤の外傷後ストレス障害に対して承認されている用法及び用量は 1 日 1 回夕食後 10～40mg である。

外傷後ストレス障害（627 試験）

＜外国人データ＞

外傷後ストレス障害を有する患者を対象として、本剤群 160 例、プラセボ群 162 例の二重盲検比較試験が実施された。プラセボ又は本剤 20～50mg/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。2 つの主要評価項目のうち、最終評価時の CAPS-2 合計スコアのベースラインからの変化量は表 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低下した（ $p=0.047$ ）。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な差は認められなかった（ $p=0.134$ ）。なお、本剤との因果関係が否定できない有害事象（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。本剤群での主な症状は、悪心 23.1%（37/160 例）、頭痛 20.0%（32/160 例）、傾眠 9.4%（15/160 例）であった。

表 5 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%CI] ^{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、性別及び外傷的出来事の種類の因子、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 6 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%CI] ^{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、性別及び外傷的出来事の種類の因子、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

（承認時評価資料）

注）本剤の外傷後ストレス障害に対して承認されている用法及び用量は 1 日 1 回夕食後 10～40mg である。

外傷後ストレス障害（650 試験）

＜外国人データ＞

外傷後ストレス障害を有する患者を対象として、単盲検期における総投与症例 263 例、二重盲検期に移行した 173 例（プラセボ群 86 例、本剤群 87 例）の二重盲検ランダム化治療中止試験が実施された。単盲検期として、本剤 20～50mg/日を 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に対し、本剤又はプラセボを、1 日 1 回朝経口投与、投与期間は 24 週間と設定された。主要評価項目である二重盲検期における再発率は、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（ $p=0.411$ ）。なお、本剤との因果関係が否定できない有害事象（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。単盲検期における主な事象は、悪心 12.2%（32/263 例）、傾眠 9.1%（24/263 例）であった。二重盲検期における本剤群の主な事象は、不眠症及び傾眠それぞれ 4.6%（各 4/87 例）等であった。

（承認時評価資料）

注) 本剤の外傷後ストレス障害に対して承認されている用法及び用量は1日1回夕食後10~40mgである。

3) 安全性試験

長期投与試験⁵⁾

うつ病又はうつ状態を有する患者 37 例を対象として、本剤 (10-20-30-40mg/日) を任意漸増法により、28 週間以上 (最長 52 週) 投与した。その結果、28 週投与完了例の 28 週時の最終全般改善度における改善率 (中等度改善以上) は 78.9% (15/19 例)、安全率は 52.6% (10/19 例)、有用率は 78.9% (15/19 例) であった。副作用は 43.2% (16/37 例、36 件) に認められた。主な症状は、頭痛及び嘔気 16.2% (各 6/37 例)、便秘及び口渇 10.8% (各 4/37 例) であった。

齋藤正己ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 211-223.

長期投与試験

強迫性障害を有する患者 25 例を対象として、本剤 (10-20-30-40mg/日) を任意増量法により 28 週間以上 (最長 52 週) 投与した。その結果、28 週投与完了例の最終全般改善度 (かなり改善以上) における改善率は 81.8% (9/11 例)、安全率は 63.6% (7/11 例)、有用率は (9/11 例) であった。また、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 28.0% (7/25 例、13 件) に認められ、主な症状は、傾眠 12.0% (3/25 例)、嘔気 12.0% (3/25 例)、口渇 8.0% (2/25 例) であった。

(承認時評価資料)

注) 本剤の強迫性障害に対して承認されている用法及び用量は1日1回夕食後20~50mgである。

長期投与試験

社会不安障害を有する患者 57 例を対象として、本剤 (20~40mg/日) を任意漸増法により 1 日 1 回夕食後に最長 52 週間投与した。その結果、有効性の主要評価項目である Liebowits Social Anxiety Scale 日本語版の合計点は経時的に減少し、52 週時の減少度の平均値は -46.8±28.43 であった。また、本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 78.9% (45/57 例) であった。主な症状は、傾眠 45.6% (26/57 例)、悪心 29.8% (17/57 例)、浮動性めまい 12.3% (7/57 例)、胃不快感及び便秘 10.5% (各 6/57 例) であった。

(承認時評価資料)

長期投与試験 (799 試験)¹⁷⁾

外傷後ストレス障害を有する患者 52 例を対象として、本剤 (20~40mg/日) を任意漸増法により 1 日 1 回夕食後に最長 52 週間投与した。その結果、有効性評価項目である CAPS-SX (Clinician Administered PTSD Scale One week Symptom Status Version) 合計スコアの変化量及び CGI-GI レスポンダー率の推移は表 7 のとおりであった。また、本剤との因果関係が否定できない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、65.4% (34/52 例) に認められた。主な症状は、悪心 34.6% (18/52 例)、傾眠 26.9% (14/52 例)、倦怠感及び頭痛 11.5% (各 6/52 例) であった。

表 7 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)

(承認時評価資料)

Kim Y, et al. : Psychiatry Clin Neurosci. 2008 ; 62 (6) : 646-652.

4) 患者・病態別試験

高齢者を対象とした試験⁶⁾

65歳以上の高齢者のうつ病又はうつ状態を有する患者49例を対象として、本剤(10-20-30-40mg/日)を任意漸増法によって6週間投与した。その結果、最終全般改善度における改善率(中等度改善以上)は55.1%(27/49例)、安全率は57.1%(28/49例)、有用率は49.0%(24/49例)であった。副作用は26.5%(13/49例、16件)に認められた。主な副作用は、眠気6.1%(3/49例)、ふらつき及び動悸4.1%(各2/49例)であった。

片岡憲章ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 225-236.

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

うつ病・うつ状態及びパニック障害患者を対象とした使用成績調査¹⁸⁾において、安全性解析対象症例3,231例のうち副作用は501例716件であり、副作用発現率は15.5%(501/3,231例)であった。主な副作用は、悪心4.9%(157/3,231例)、傾眠3.7%(119/3,231例)であった。有効性は、改善、不変及び悪化の3段階で評価したときのうつ状態・うつの改善率は75.9%(1,789/2,358例)、パニック障害の改善率は81.3%(425/523例)であった。

上島国利ほか：臨床精神薬理. 2007 ; 10 (6) : 1045-1061.

強迫性障害患者を対象とした特定使用成績調査¹⁹⁾において、安全性解析対象症例323例のうち副作用は101例155件であり、副作用発現率は31.3%(101/323例)であった。主な副作用は、悪心9.0%(29/323例)、傾眠8.4%(27/323例)、便秘4.3%(14/323例)、倦怠感、浮動性めまい及び射精障害がそれぞれ1.5%(各5/323例)などであった。有効性解析対象症例291例における投与開始12ヵ月後もしくは中止・終了時の有効率(全般改善度の非常に改善及びかなり改善の割合)は46.4%(135/291例)であった。

松永寿人ほか：臨床精神薬理. 2011 ; 14 (1) : 77-91.

社会不安障害患者を対象とした特定使用成績調査²⁰⁾において、安全性解析対象症例920例のうち、副作用252例378件が収集され、副作用発現率は27.4%(252/920例)であった。主な副作用は、悪心9.5%(87/920例)、傾眠9.2%(85/920例)、不眠症及び倦怠感それぞれ1.4%(各13/920例)、便秘1.3%(12/920例)、頭痛1.2%(11/920例)、浮動性めまい1.0%(9/920例)であった。有効性解析対象症例798例における投与開始12ヵ月後もしくは中止時の有効率(全般改善度の著明改善及び中等度改善の割合)は62.3%(497/798例)であった。

渡部芳徳ほか：薬理と治療. 2015 ; 43 (5) : 655-666.

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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

1) セロトニン取り込み阻害作用とその選択性 (ラット脳シナプトソーム / *in vitro*)²¹⁾

セロトニン、ノルアドレナリンの取り込み阻害作用を比較検討したところ、パロキセチン塩酸塩は競合的なセロトニン取り込み阻害作用を示し、その効果は各種 SSRI や三環系抗うつ薬よりも強力であった。またセロトニン取り込み阻害作用に対する選択性を示す Ki (NA) /Ki (5-HT) 値により、優れた選択性を有することが示された。

薬剤	セロトニン取り込み阻害作用 (<i>in vitro</i>)		セロトニン取り込みに対する選択性 (<i>in vitro</i>)	
	Ki 値 (nM)		Ki (NA) /Ki (5-HT)	
	[³ H]-5-HT	[³ H]-NA	0 50 100 150 200 250 300 350 400 1500	
パロキセチン塩酸塩	1.1± 0.10	350± 6.0	320	
フルボキサミンマレイン酸塩	6.2± 0.14	1100± 42	180	
シタロプラム臭化水素酸塩*	2.6± 0.41	3900±660	1500	
フルオキセチン塩酸塩*	25± 1.0	500±180	20	
アミトリプチリン塩酸塩	87± 28	79± 17	0.91	
イミプラミン塩酸塩	100± 11	65± 4.2	0.65	
デシプラミン塩酸塩*	1400±200	12± 4.8	0.0086	

5-HT: セロトニン、NA: ノルアドレナリン
 平均値±標準誤差 (n=3~6)

※シタロプラム臭化水素酸塩、フルオキセチン塩酸塩: 本邦未発売 SSRI
 デシプラミン塩酸塩: 本邦販売中止

Ex vivo 試験においても経口投与により 5-HT 取り込み阻害作用を示し、反復投与しても 5-HT 取り込み阻害作用は示すものの、ノルアドレナリン取り込み阻害作用は示さず、その 5-HT 取り込み阻害作用は最終投与 24 時間後に消失した。

2) 脳内セロトニン濃度に及ぼす影響 (ラット)^{22), 23)}

パロキセチン塩酸塩の脳内細胞外セロトニン濃度に及ぼす影響を、脳内灌流液中のセロトニン量を直接測定することにより検討した。パロキセチン塩酸塩はラットの背側縫線核及び前頭葉皮質における細胞外セロトニン含量を増加させた。また、ラットにおける 5-HTP 誘発 head twitch 行動の増強作用及び PCA 誘発自発運動量増加の抑制作用を示したことから、行動薬理的にも 5-HT 取り込み阻害作用が示された。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗うつ作用

a) 強制水泳試験による抗うつ作用の検討（マウス）

強制水泳により絶望状態となったマウスに対するパロキセチン塩酸塩の効果を検討したところ、パロキセチン塩酸塩は単回投与では無動時間を短縮しなかったが、反復投与により、用量依存的かつ有意な無動時間短縮作用を示した。

b) マウス尾懸垂試験（マウス）²⁴⁾

尾懸垂試験において用量依存的な無動時間の短縮作用を示した。

c) ムリサイド（攻撃行動）の抑制効果（ラット）²⁵⁾

縫線核を破壊するとセロトニン神経系に不均衡が起これりムリサイドが生じるが、パロキセチン塩酸塩はそれらを用量依存的に抑制し、その ED₅₀ 値は 8.6mg/kg であった。

2) 抗不安作用

a) m-クロロフェニルピペラジン（mCPP）誘発自発運動活性減少に対する拮抗作用（ラット）²⁶⁾

催不安作用を有し、パニック障害患者に投与するとその病態を悪化させることが知られている mCPP を投与し、それに対するパロキセチン塩酸塩の拮抗作用を検討した。単回投与では作用を示さなかったが、パロキセチン塩酸塩 10mg/kg の反復経口投与は、mCPP によって誘発される自発運動活性の減少を抑制した。反復投与により 5-HT_{2c} 受容体の down-regulation を誘発することが示された。

b) Social Interaction（社会相互作用）試験（ラット）²⁷⁾

パニック障害は不安障害に分類される疾患であるため、不安障害の動物モデルである social interaction (SI) を低下させたラットに対するパロキセチン塩酸塩の効果を検討した。パロキセチン塩酸塩 3mg/kg の 21 日間反復投与は、有意に総 SI 時間を延長した。また、パロキセチン塩酸塩は自発運動量には影響を与えなかった。

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

d) ラット高架式十字迷路試験において反復投与により open arm における滞在時間及び進入回数を増加させた²⁸⁾。

3) 抗強迫性障害作用

ガラス玉覆い隠し行動に対する作用（マウス）

マウスのガラス玉覆い隠し行動は、強迫性障害の改善作用を評価するための動物モデルの一つとして知られている。おがくずの上に並べたガラス玉をいくつ埋めるかどうかを指標とした試験である。パロキセチン塩酸塩は 1 及び 3mg/kg ではガラス玉覆い隠し行動に影響を与えなかったが、10mg/kg では有意に抑制した ($p < 0.05$)。

4) 抗外傷後ストレス障害作用

外傷後ストレス障害動物モデルにおける増強された状況恐怖誘発すくみ行動の抑制作用（ラット）

パロキセチン塩酸塩は single prolonged stress 負荷ラット（外傷後ストレス障害動物モデル）において、飲料水に溶解して 15 日間自由摂取させることにより、3.33 及び 11.08mg/kg/日群で増強された状況恐怖誘発すくみ行動を抑制した ($p < 0.05$)。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照 (T_{max})

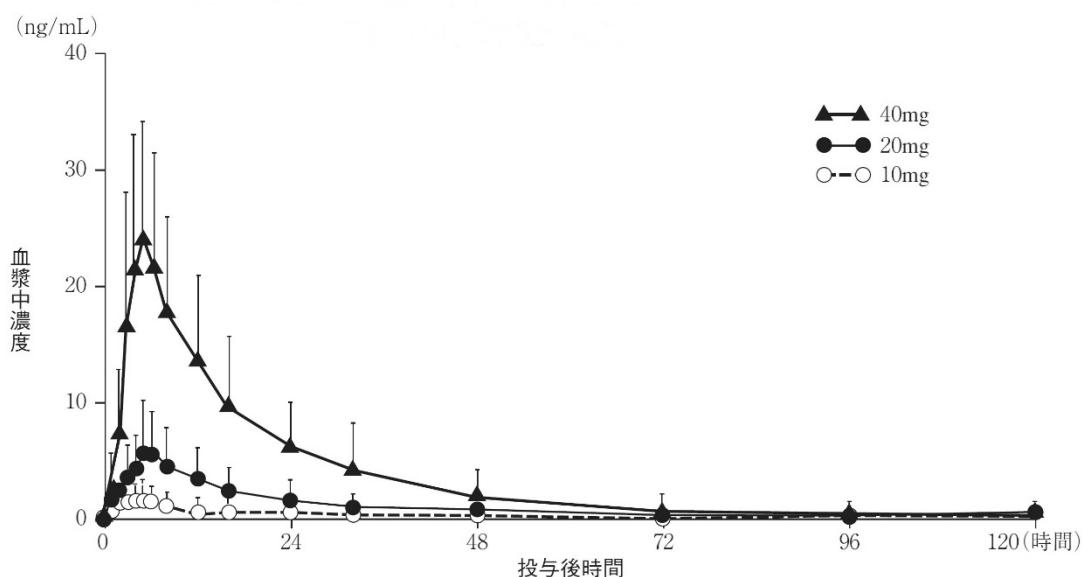
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与²⁹⁾

健康成人男子 (19 名、20~27 歳) に 10、20、及び 40mg のパロキセチン塩酸塩を単回経口投与した時の血漿中パロキセチン濃度は、投与約 5 時間後に最高に達し、 $T_{1/2}$ は約 15 時間であった。投与量で補正した最高血漿中濃度の平均値は 10mg 群と比較して 20 及び 40mg 群でそれぞれ 1.98 及び 4.69 倍であり、投与量の増加を上回った増加が確認された。また、40mg 群の投与量で補正した血漿中濃度曲線下面積は 20mg 群の 2.48 倍であり、最高血漿中濃度と同様に投与量の増加を上回った増加が見られ、薬物動態の非線形性が確認された。

単回経口投与時の血漿中パロキセチン濃度推移

—健康成人男子 (日本人)—



投与量	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
10mg	4.61±1.04	1.93± 1.38	—	—
20mg	5.05±1.22	6.48± 4.10	119.6±100.1	14.35±10.99
40mg	4.58±0.96	26.89±11.00	447.2±254.8	14.98±11.51

— : 算出不能
 平均値±標準偏差 (n=19)

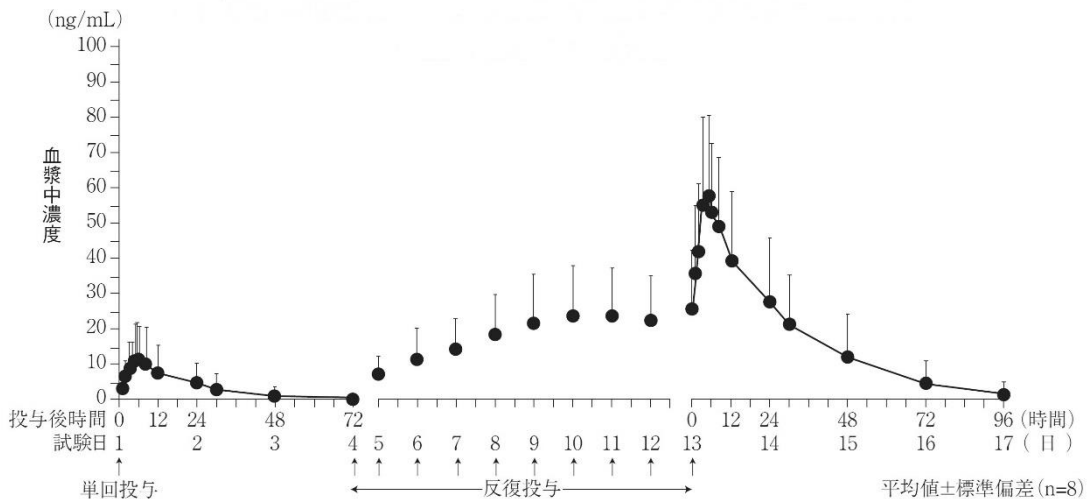
VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与³⁰⁾

健康成人男子（8名、21～27歳）にパロキセチン塩酸塩 20mg を 1日1回 10日間反復経口投与した時の血漿中濃度は、初回投与約 5 時間後に最高濃度 12.5ng/mL に達し、消失半減期は約 10 時間であった。血漿中濃度のトラフ値は反復投与 7 日目に定常状態（約 23ng/mL）に達した。反復投与時の血漿中濃度は、最終投与約 5 時間後に最高濃度 59.5ng/mL に達し、消失半減期は約 15 時間であった。

単回及び 10 日間反復経口投与時の血漿中パロキセチン濃度推移

—健康成人男子（日本人）—



健康成人にパロキセチン塩酸塩 20mg を単回及び 10 日間反復経口投与した時の

パロキセチンの血漿中薬物動態学的パラメータ（平均値）

単回投与					反復投与				
C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/min)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng · hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/min)
12.5	4.6	255	9.9	4.04	59.5**	4.8	965**	15.1**	0.425

** : $p < 0.01$ (対応のある t 検定、vs 単回投与)

3) 肝機能障害者への投与³¹⁾

<外国人データ>

肝機能障害者（西欧人 12 例）に肝機能障害の程度に応じパロキセチン塩酸塩 20 又は 30mg を 1日1回 14 日間反復経口投与した時、血漿中濃度の上昇、半減期の延長及び AUC の増大が認められた。

健康成人に 30mg、肝機能障害者に 20 又は 30mg を 14 日間反復経口投与した時の

血漿中薬物動態学的パラメータ

薬理作用	ガラクトース排泄能 (mmol/min)	C_{min}^{SS} /投与量 (ng/mL/mg)	AUC_{0-24} /投与量 (ng · hr/mL/mg)	$T_{1/2}$ (hr)
健康成人	2.5±0.5	1.53±0.75	45.6±20.0	36±20
肝機能障害者	1.3±0.4**	3.43±1.94**	89.2±46.6**	83±82

** : $p < 0.01$ (student t-test、vs 健康成人群) 平均値±標準偏差 (健康成人 n=6、肝機能障害者 n=12)

4) 腎機能障害者への投与

<外国人データ>

腎機能障害者（西欧人 32 例）にパロキセチン塩酸塩 20mg を 1 日 1 回 18 日間反復経口投与した時、重度の腎機能障害者（クレアチニンクリアランス値 30mL/分未満）のほとんどで血漿中半減期が 20～40 時間に延長し、血漿中濃度の上昇及び AUC の増大が認められた。

5) 高齢者への投与

単回投与

健康高齢者（日本人 8 名、65～80 歳）にパロキセチン塩酸塩 20mg を単回経口投与した時の血漿中濃度は投与約 6 時間後に C_{max} 7.3ng/mL に達し、 $T_{1/2}$ は約 18 時間であった。高齢者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は成人男子のそれぞれ 1.13 倍及び 1.45 倍高値を示したが、個体差が大きかった³²⁾。一方、非高齢の健康成人（21～27 歳）にパキシル錠 20mg を単回経口投与した時の C_{max} は 6.5ng/mL、 $T_{1/2}$ は約 14 時間であった²⁹⁾。

反復投与³³⁾

<外国人データ>

健康高齢者（西欧人 16 名、64～78 歳）及び非高齢者（西欧人 20 名、21～34 歳）にパロキセチン塩酸塩 20mg を単回経口投与し、投与 1 週間後から 20mg を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した時の血漿中パロキセチンの薬物動態を検討した。その結果、定常状態における高齢者の C_{max} 、 C_{min} 及び AUC_{0-24} は、非高齢者と同様にばらつきが大きく、その範囲は概ね重なっていたが、それぞれの平均値は高齢者の方が高値を示した。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

<外国人データ>

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

2) 併用薬の影響

プロプラノロール、ジアゼパム、ワルファリン、ジゴキシン、メチルドパ又はアルコールとの併用投与において、パロキセチンの薬物動態に影響はみられなかった。また、パロキセチンはワルファリン、グリベンクラミド及びフェニトインの血漿タンパク結合率に影響を及ぼさなかった (*in vitro*)。

その他の併用薬の影響については「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ³⁴⁾

<外国人データ>

健康成人男子（西欧人4名）にパロキセチン塩酸塩 45mg を経口投与した時と、23 又は 28mg を静脈内投与した時の投与量及び AUC から算出したバイオアベイラビリティは高値（86%以上）を示した。これは、本剤の初回通過効果の飽和に起因する薬物動態の非線形性によるものと推察される。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス³⁴⁾

<外国人データ>

1.07±0.20L/hr/kg（点滴静注時）

(6) 分布容積³⁴⁾

<外国人データ>

17.2±9.9L/kg（点滴静注時）

(7) 血漿蛋白結合率

<外国人データ>

ヒト血漿にパロキセチンの 100 又は 400ng/mL を添加した時の血漿タンパク結合率は、それぞれ約 95 及び 93%であった。また、パロキセチンはワルファリン、グリベンクラミド及びフェニトインの血漿タンパク結合率に影響を及ぼさなかった（*in vitro*）。

ヒト血液に ¹⁴C 標識パロキセチン塩酸塩を添加した時の血球分配率は 51%以上であり、血球移行が認められた（*in vitro*）。

3. 吸収³⁵⁾

<参考：ラット>

¹⁴C 標識パロキセチン塩酸塩は、小腸及び大腸で約 65%以上が吸収された。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<参考：ラット>

³H 標識パロキセチン塩酸塩の ¹⁴C 標識 4-ヨードアンチピリンに対する脳内取り込み率（BUI）を算出したところ、いずれの脳領域においても 59～64%で、パロキセチンは脳内に移行しやすいことが示された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考：ラット>

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C 標識パロキセチン塩酸塩 5mg/kg を単回経口投与した時のオートラジオグラフィを作成し胎盤・胎児移行性を検討した。胎児においては投与 0.5 時間後から全身組織に広く放射能がみられたが、投与 72 時間後には小腸以外の組織で放射能は認められなかった。以上のことより、パロキセチン塩酸塩は胎盤を通過して胎児に移行したことが確認された。

(3) 乳汁への移行性³⁶⁾

<外国人データ>

授乳婦の患者でパロキセチン塩酸塩 10~40mg を 8 日間以上反復経口投与した症例(西欧人 6 例)において、投与量の約 1%が乳汁中へ移行した。

(4) 髄液への移行性

「(1) 血液-脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

<参考：ラット>

ラット(オス)に¹⁴C 標識パロキセチン塩酸塩 5mg/kg を単回又は 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し、組織内放射能を測定した。その結果、単回経口投与時の組織内放射能は投与 6 時間までに最高濃度に達し、特に消化管壁、下垂体、肝臓、涙腺、ハーダー腺、副腎及び腸間膜リンパ節で高値を示した。大脳、小脳及び他のほとんどの組織内放射能も血漿中放射能に比べて高値であった。投与 120 時間後の放射能は、約半数の組織内で定量限界未満となった。

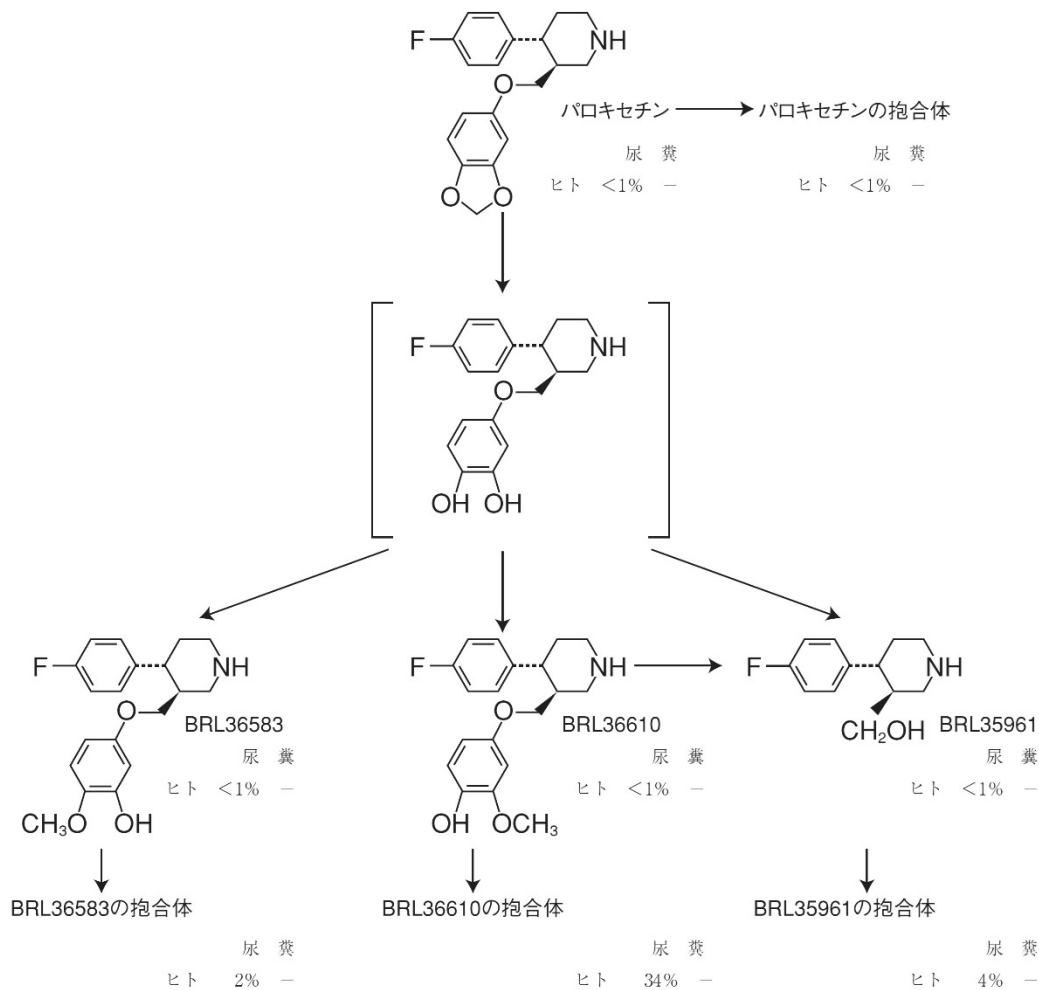
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁴⁾

<外国人データ>

パロキセチン塩酸塩は肝臓で脱メチレン化を受けて薬理活性を持たない代謝物に変換された後、グルクロン酸抱合体、及び硫酸抱合体となって排泄される。

ヒトの血漿及び尿糞中に未変化体はほとんど認められず、主要代謝物は BRL36610 の抱合体であった。



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種

<外国人データ>

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験により、本剤の CYP2D6 に対する阻害様式は拮抗阻害であり、sparteine の脱水素反応を指標とした K_i 値は $0.15\mu\text{M}$ であった³⁷⁾。

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

本剤が CYP2D6 を阻害し、表現型が Extensive Metabolizer から Poor Metabolizer 様へ変換することから、CYP2D6 で代謝される薬剤との相互作用が考えられる³⁸⁻⁴⁰⁾。なお、この表現型の変換は休薬後約 1 週間で回復する⁴¹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

<外国人データ>

初回通過効果を受ける。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

パロキセチン塩酸塩のヒトにおける主要代謝物は BRL36610 並びにその硫酸抱合体 (BRL46552) 及びグルクロン酸抱合体 (BRL46575) である。BRL36610 及びそのグルクロン酸抱合体のセロトニン取り込み阻害活性 (Ki 値はそれぞれ 2.4 及び 524 μ M) はパロキセチン塩酸塩 (Ki 値 7.8nM) と比較して弱く、硫酸抱合体はセロトニン取り込み阻害活性を示さなかった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中。

(2) 排泄率

健康成人 (日本人 8 名) にパロキセチン塩酸塩 20mg を単回経口投与した時の 72 時間後までの尿中排泄率は、未変化体が 0.24%、主要代謝物が 29.6% であり、総排泄率は 35.6% であった。同じく 20mg を反復投与した時の最終投与 96 時間後までの尿中排泄率は未変化体が 1.96%、主要代謝物が 56.3% であり、総排泄率は 72.8% であった²⁹⁾。

<外国人データ>

健康成人 (西欧人 3 名) に ¹⁴C 標識パロキセチン塩酸塩 30mg を単回経口投与した時の放射能は、投与後 168 時間以内に投与量の約 64% が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約 35% が排泄された³⁴⁾。

(3) 排泄速度

「(2) 排泄率」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

海外で実施した7～18歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照試験において有効性が確認できなかったとの報告、また、自殺に関するリスクが増加するとの報告もあるので、本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。

[5.1、8.4、9.1.2、9.7.2、15.1.2 参照]

（解説）

海外で実施された小児・青年期を対象とした臨床試験において、18歳未満の大うつ病性障害患者で本剤の有効性が確認されず、また、自殺に関するリスクの増加が示唆された。

18歳未満の大うつ病性障害患者に対しては国内の使用経験が少なく、安全性及び有効性が確認されるまでは厳重な注意喚起が必要であることなどから、「1. 警告」として注意を喚起することとなった。18歳未満の大うつ病性障害患者に本剤を投与する場合には、患者ごとに本剤投与のリスクとベネフィットについて考慮し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。特に、本剤の添付文書「8. 重要な基本的注意 8.2、8.3、8.4」に留意すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品に関する一般的な注意事項。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により更に重篤な過敏症状が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者 [10.1、11.1.1 参照]

（解説）

脳内セロトニン濃度が高まる可能性があり、それによりセロトニン症候群があらわれることがある。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.3 ピモジドを投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

健康被験者を対象とした本剤とピモジドとの薬物相互作用試験において、本剤連続投与（1日60mgまで漸増*）21日目に、ピモジド（2mg）を単回併用投与したところ、ピモジドの単独投与時と比較して、ピモジドのAUC_{0-∞}が151%、C_{max}が62%上昇した。また、T_{1/2}も57%延長した。なお、併用によるQT延長等の重篤な心疾患の発現は報告されなかった。本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6を阻害することにより、ピモジドの代謝を阻害したと考えられる。

ピモジドはQT延長、心室性不整脈等の重篤な心臓血管系の副作用が発現するおそれがあることが知られており、本剤とピモジドの併用により、ピモジドの血中濃度が上昇してこれらの重篤な副作用が発現するおそれがあることから、本剤とピモジドとの併用を禁忌とした。

*本邦でのパキシルの最大承認用量は、うつ病・うつ状態の場合1日40mg、パニック障害の場合1日30mg、強迫性障害の場合1日50mg、社会不安障害の場合1日40mg、外傷後ストレス障害の場合1日40mg。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 眠気、めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。これらの症状は治療開始早期に多くみられている。

（解説）

本剤の投与により眠気、めまい等が発現する可能性があるため、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意するよう、患者を指導すること。市販後調査の成績等を分析した結果、眠気、めまい等の症状の多くが治療開始早期に発現（約70%が2週間以内に発現）している。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.2 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。なお、うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる精神疾患においても自殺企図のおそれがあり、さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので、このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。[5.1、8.3-8.6、9.1.1、9.1.2、15.1.2、15.1.3 参照]

（解説）

うつ症状を呈する患者では、死について何度も考える（希死念慮）ようになり、自殺企図につながるおそれがあることが臨床で知られているため、うつ症状のある全ての時期に注意深く自殺の危険性を評価していく必要がある⁴²⁾。特に、うつ症状の軽快時には、行動抑制、意欲低下が軽快して自殺企図に及ぶ確率が高くなる場合があるといわれているため⁴³⁾、投与開始早期や抗うつ剤の投与量の変更時には患者の状態及び病態の変化について注意深く観察することが必要である。

また、本剤が処方されるうつ病・うつ状態以外の適応症*においても自殺企図のおそれがあり、また、これら疾患はうつ病としばしば併存することがあると言われている。このため、うつ病・うつ状態以外の精神疾患を有する患者に対しても、うつ病・うつ状態の患者と同様に自殺企図の発現について注意すること。

*本邦で承認されている効能又は効果はうつ病・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である。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.3 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。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。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[5.1、8.2、8.4-8.6、9.1.1-9.1.4、15.1.2、15.1.3 参照]

（解説）

抗うつ薬の投与により、患者の状態及び病態の変化として、不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

これら症状は、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為の前駆症状である可能性があり、また、抗うつ薬の投与との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。したがって、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪がみられた場合には、服薬量を増量することなく、患者の状態を観察しながら徐々に減量し、中止するなど、適切な処置を行うこと。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.4 若年成人（特に大うつ病性障害患者）において、本剤投与中に自殺行動（自殺既遂、自殺企図）のリスクが高くなる可能性が報告されているため、これらの患者に投与する場合には注意深く観察すること。[1.、5.1、8.2、8.3、8.5、8.6、9.1.1、9.1.2、15.1.2、15.1.3 参照]

（解説）

本剤の成人を対象としたプラセボ対照比較臨床試験について、自殺行動や自殺念慮の報告のメタ解析を行った結果、本剤を投与された若年成人（本解析では予め 18～24 歳と定義された）において、統計学的に有意な差はないものの、プラセボと比較して自殺行動の発現頻度が高かったとの結果が得られた。また、大うつ病性障害の成人ではプラセボと比較して、本剤での自殺行動の発現頻度が統計学的に有意に高いとの結果が得られた。この多くは 18～30 歳の患者で発現したものであった。うつ病・うつ状態の患者及び他の精神疾患を有する患者では自殺企図のおそれがあり、本剤投与中の患者の状態の変化等について注意深く観察することは、すべての年齢の患者に必要なであるが比較的若い年代の成人については特に注意すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.5 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.1、8.2-8.4、8.6、9.1.1、9.1.2、15.1.2、15.1.3 参照]

（解説）

薬剤の大量服薬は、自殺の主な手段の一つであり、うつ病等の精神疾患に対して薬剤治療を受けている患者では、処方された薬剤を自殺目的で大量服薬する可能性がある。したがって、自殺念慮や自殺企図のある患者に対しては、1 回分の処方日数を最小限にとどめ、患者に大量の薬剤が処方されないように注意すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.6 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[5.1、8.2-8.5、9.1.1-9.1.4、15.1.2、15.1.3 参照]

（解説）

自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスクについて、患者の家族等にも十分説明を行い、患者の病態の変化を注意深く観察することが重要である。治療中、患者に病態の変化がみられた場合には必ず医師に連絡するなど、患者の状態について、医師と緊密に連絡を取り合うよう家族等を指導すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.7 投与中止（特に突然の中止）又は減量により、めまい、知覚障害（錯感覚、電気ショック様感覚、耳鳴等）、睡眠障害（悪夢を含む）、不安、焦燥、興奮、意識障害、嘔気、振戦、錯乱、発汗、頭痛、下痢等があらわれることがある。症状の多くは投与中止後数日以内にあらわれ、軽症から中等症であり、2 週間程で軽快するが、患者によっては重症であったり、また、回復までに 2、3 ヶ月以上かかる場合もある。これまでに得られた情報からはこれらの症状は薬物依存によるものではないと考えられている。[15.1.1 参照]

本剤の減量又は投与中止に際しては、以下の点に注意すること。

- ・ 突然の投与中止を避けること。投与を中止する際は、患者の状態を見ながら数週間又は数ヵ月かけて徐々に減量すること。
- ・ 減量又は中止する際には 5mg 錠の使用も考慮すること。
- ・ 減量又は投与中止後に耐えられない症状が発現した場合には、減量又は中止前の用量にて投与を再開し、より緩やかに減量することを検討すること。
- ・ 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。また、飲み忘れにより上記のめまい、知覚障害等の症状が発現することがあるため、患者に必ず指示されたとおりに服用するよう指導すること。

（解説）

海外における臨床試験及び国内外での副作用報告において本剤を投与中止（特に突然中止）又は減量した時に、めまい、知覚障害、睡眠障害、不安、焦燥、興奮、嘔気等の症状が発現したことが報告されている。これらの症状の多くは、投与中止後数日以内に発現し、その程度は軽症から中等症で、2 週間程度で回復するが、その一方で、症状が重症であったり、症状の消失までに 2、3 ヶ月以上かかったりする場合もある。これらの症状の発現機序は明らかとなっていないが、投与中は生体内のセロトニン量が増加することにより、末梢のセロトニン受容体の感受性が低下するといわれている。投与中止により、セロトニン受容体の作動に必要なセロトニン量が確保できなくなり、相対的なセロトニン欠乏状態となることにより、症状が発現すると考えられている。また、セロトニンの欠乏状態が、各種神経伝達物質の伝達系への影響を及ぼすとの仮説もある⁴⁴⁾。本剤の減量中又は中止後に症状が発現し、患者がその症状に耐えられない場合には、減量又は中止前の用量にて投与を再開することを検討すること。症状が軽快した後、再度減量する場合には、前回の減量時より緩やかに減量する。また、必要に応じて 5mg 錠の使用も考慮すること。また、原疾患の症状の改善等の理由から、患者が自己判断にて服用を突然中止した場合や、本剤を飲み忘れた場合にも、めまい等の症状発現のおそれがある。したがって、医師の処方どおりに本剤を服用するよう、十分に患者を指導すること。なお、サルを用いた毒性試験において、本剤の依存性は認められていない。また、海外で得られたデータの検討結果からも、これら症状が薬物依存によるものであるとの知見は得られていない。

8. 重要な基本的注意

〈うつ病・うつ状態〉

8.8 大うつ病エピソードは、双極性障害の初発症状である可能性があり、抗うつ剤単独で治療した場合、躁転や病相の不安定化を招くことが一般的に知られている。従って、双極性障害を適切に鑑別すること。

（解説）

大うつ病エピソードは双極性障害の初発症状である可能性があり、双極性障害患者に対して抗うつ剤単独で治療を行った場合には、躁転や病相の不安定化を招くことが知られている。病相の変化が頻発することにより、予後が不良となったり、自殺企図発現の可能性が高くなったりするおそれがある。したがって、本剤を含む抗うつ剤での治療を行う場合には、患者の過去の躁病あるいは軽躁病エピソードの有無や家族の既往歴等を確認するなど、双極性障害について鑑別診断を行うこと。

8. 重要な基本的注意

〈外傷後ストレス障害〉

8.9 外傷後ストレス障害患者においては、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、定期的に本剤の投与継続の要否について検討すること。

（解説）

外傷後ストレス障害の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、また、海外臨床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れなかったことから、本剤を漫然と投与しないよう定期的に本剤の投与継続の要否を検討すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 躁うつ病患者

躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.2-8.6、9.1.2、15.1.2、15.1.3 参照]

(解説)

躁うつ病の患者に抗うつ薬を投与した場合に、うつ状態から軽躁状態あるいは躁状態に急転したり、うつ状態と躁状態を短いサイクルで繰り返したりすることがある。したがって、他の抗うつ薬と同様、躁うつ病の患者に本剤を投与する場合には、注意して投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[1.、5.1、8.2-8.6、9.1.1、15.1.2、15.1.3 参照]

(解説)

自殺念慮や自殺企図の既往のある患者は、既往のない患者と比較して、一般に自殺（自殺念慮、自殺企図を含む）のリスクが高いことが知られている。特に、自殺企図の既往歴は、最も重要な自殺の危険因子であり、この危険因子をもつ患者は、将来同様の行為を繰り返す可能性が高いといわれている⁴⁵⁾。この危険性は、抗うつ剤が投与されていない場合にも認められるが、このような患者に対して本剤を含む抗うつ剤での治療を行う場合には、注意して投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.3 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状を増悪させることがある。[8.3、8.6、9.1.4 参照]

(解説)

脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者では、興奮、攻撃性、易刺激性等の症状を呈し、あるいはその基礎疾患の悪化により他害行為に至ることがあり、抗うつ薬の投与により、これらの精神症状を増悪させるおそれがある。したがって、脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者に本剤を投与する場合には、注意して投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状を増悪させることがある。[8.3、8.6、9.1.3 参照]

(解説)

衝動性が高い併存障害を有する患者では、興奮、攻撃性、易刺激性等の症状を呈し、あるいはその併存疾患の悪化により他害行為に至ることがあり、抗うつ薬の投与により、これらの精神症状を増悪させるおそれがある。したがって、衝動性が高い併存障害を有する患者に本剤を投与する場合には、注意して投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.5 てんかんの既往歴のある患者

てんかん発作があらわれることがある。

(解説)

抗うつ薬の投与により、てんかん発作が誘発されることがある。したがって、他の抗うつ薬と同様、てんかんの既往のある患者に本剤を投与する場合には、注意して投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.6 緑内障患者

散瞳があらわれることがある。

（解説）

緑内障の患者に抗うつ薬を投与した場合に、抗コリン作用によって眼圧が上昇し、緑内障の症状が悪化するおそれがある。本剤の抗コリン作用は弱いとされているが、本剤投与に関連した緑内障の文献報告⁴⁶⁻⁴⁸⁾があることから、他の抗うつ薬と同様、緑内障のある患者へ投与する場合には、注意して投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.7 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者

皮膚及び粘膜出血（胃腸出血等）が報告されている。[10.2 参照]

（解説）

国内外で報告された、粘膜及び皮膚出血（胃腸出血等）の副作用報告症例を検討したところ、これら事象は、ワルファリン、アスピリンや非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）等を併用している患者、血液障害、消化性潰瘍、脳出血の既往歴を有するなど出血を誘発するリスクファクターを持つ患者に多くみられた。したがって、出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者へ投与する場合には、注意して投与すること。なお、本剤による出血の明確な発現機序は不明だが、SSRI が血小板凝集に関連しているセロトニンの血小板への取り込みを阻害することにより、血小板凝集能に影響を及ぼす可能性が考えられている⁴⁹⁾。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害のある患者

血中濃度が上昇することがある。[16.6.1 参照]

（解説）

腎機能障害者にパロキセチン塩酸塩 20mg を 1 日 1 回 18 日間反復経口投与した時、重度の腎機能障害者（クレアチニンクリアランス値 30mL/分未満）のほとんどで血漿中半減期が 20～40 時間に延長し、血漿中濃度の上昇及び AUC の増大が認められた（外国人データ）。重度の腎障害のある患者に本剤を投与する場合は、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、注意すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者

血中濃度が上昇することがある。[16.6.2 参照]

（解説）

肝機能障害者に肝機能障害の程度に応じパロキセチン塩酸塩 20 又は 30mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時、血漿中濃度の上昇、半減期の延長及び AUC の増大が認められた³¹⁾（外国人データ）。肝障害のある患者に本剤を投与する場合は、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、注意すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤の投与を開始すること。また、本剤投与中に妊娠が判明した場合には、投与継続が治療上妥当と判断される場合以外は、投与を中止するか、代替治療を実施すること。

- 9.5.1 海外の疫学調査において、妊娠第1三半期に本剤を投与された女性が出産した新生児では先天異常、特に心血管系異常（心室又は心房中隔欠損等）のリスクが増加した。このうち1つの調査では、一般集団における新生児の心血管系異常の発生率は約1%であるのに対し、パロキセチン曝露時の発生率は約2%と報告されている。
- 9.5.2 妊娠末期に本剤を投与された女性が出産した新生児において、呼吸抑制、無呼吸、チアノーゼ、多呼吸、てんかん様発作、振戦、筋緊張低下又は亢進、反射亢進、ぴくつき、易刺激性、持続的な泣き、嗜眠、傾眠、発熱、低体温、哺乳障害、嘔吐、低血糖等の症状があらわれたとの報告があり、これらの多くは出産直後又は出産後24時間までに発現していた。なお、これらの症状は、新生児仮死あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。
- 9.5.3 海外の疫学調査において、妊娠中に本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤を投与された女性が出産した新生児において新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある^{50), 51)}。このうち1つの調査では、妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では2.4（95%信頼区間1.2-4.3）、妊娠早期及び後期の投与では3.6（95%信頼区間1.2-8.3）であった⁵¹⁾。

（解説）

妊娠中の投与に関する安全性は確認されていないため、本剤の有益性が危険性を上回ることが明確な場合にのみ投与すること。

妊娠初期にパロキセチンを投与された女性が出産した新生児における先天異常

ラットを用いた胎児器官形成期投与試験において、胎児体重の低値、骨化遅延、生存胎児数の低値等が認められているが、パロキセチン投与に起因した奇形は認められていない。

米国で実施された疫学調査の結果、パロキセチンを服用した妊婦が出産した新生児における先天異常のリスクが、他の抗うつ剤と比較して増加したことが示された。この疫学調査における、パロキセチンを服用した妊婦が出産した新生児での先天異常全般の発現率は4%、心血管系の異常の発現率は2%であった。また、心血管系の異常のうち、最も多くみられた事象は心室中隔欠損であった⁵²⁾。なお、米国では、一般集団における先天異常の発現率は全体の3%、心血管系の異常は1%であるとの報告がある⁵³⁾。

また、スウェーデンの医療出生登録データを用いた調査結果では、母体を介しパロキセチンに曝露された新生児における先天異常全体の発現率は4.9%、一般集団では4.8%であり、パロキセチン曝露群でのリスクの増加は認められなかった。しかしながら、パロキセチンに曝露された新生児における心血管系の異常の発現率は約2%、一般集団では約1%で、パロキセチンに曝露された新生児では心血管系の異常のリスクが一般集団と比べ増加した。心血管系の異常のうち、特に心室中隔欠損あるいは心房中隔欠損が多くみられた⁵⁴⁾。海外の疫学調査において、妊娠後期（20週以降）にSSRIを服用した妊婦が出産した新生児では、新生児遷延性肺高血圧症（Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn：PPHN）のリスクが増加したとの報告がある^{50), 51)}。

妊娠末期にパロキセチンを投与された女性が出産した新生児で認められた症状

動物実験（妊娠18日目のラットに¹⁴C標識パロキセチン塩酸塩5mg/kgを単回経口投与）において、パロキセチンの胎盤、胎児への移行が認められている。

また、妊娠末期（妊娠第3三半期）にパロキセチンを投与された女性が出産した新生児において、呼吸抑制等の症状があらわれたとの報告があり、多くの症例で出産直後あるいは出産後24時間以内に発現していた。これらの症状は、新生児仮死あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性、また妊娠を計画している女性に対しては、上記の情報を参考にし、患者毎に本剤での治療上の有益性と危険性を検討した上で、治療上の有益性が胎児への危険性を上回る場合

にのみ、本剤の投与を行うようにすること。現在、本剤を服用している妊婦等で、本剤の継続が妥当であると判断されない場合には、本剤を中止し、他の治療法に変更することを考慮すること。なお、本剤を中止する場合には、添付文書の「8. 重要な基本的注意」の項に記載しているとおり、突然中止せず、徐々に減量すること。

なお、パロキセチンを妊娠初期に服用した妊婦が出産した新生児における、先天異常の発現率の増加がみられていないとの報告もある⁵⁵⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳婦の患者に本剤 10～40mg を 1 日 1 回 8 日間以上反復経口投与した時、投与量の約 1% が乳汁中へ移行した³⁶⁾（外国人データ）。

（解説）

海外において、本剤（10～40mg を 1 日 1 回）を 8 日以上反復経口投与中の授乳婦について、パロキセチンの乳汁及び血清中濃度を測定したところ、投与量の約 0.7～2.9%（平均±標準偏差：1.4±0.79%）の乳汁中移行が認められた³⁶⁾。

したがって、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。長期投与による成長への影響については検討されていない。

（解説）

小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、本剤の安全性は確立していない。また、本剤の長期投与による成長への影響については検討されていない。

9.7 小児等

9.7.2 海外で実施した 7～18 歳の大うつ病性障害患者（DSM-IVにおける分類）を対象としたプラセボ対照の臨床試験において本剤の有効性が確認できなかったとの報告がある。また、7～18 歳の大うつ病性障害、強迫性障害、社会不安障害患者を対象とした臨床試験を集計した結果、2%以上かつプラセボ群の 2 倍以上の頻度で報告された有害事象は以下のとおりであった。[1.参照]

- ・本剤投与中：食欲減退、振戦、発汗、運動過多、敵意、激越、情動不安定（泣き、気分変動、自傷、自殺念慮、自殺企図等）なお、自殺念慮、自殺企図は主に 12～18 歳の大うつ病性障害患者で、また、敵意（攻撃性、敵対的行為、怒り等）は主に強迫性障害又は 12 歳未満の患者で観察された。
- ・本剤減量中又は中止後：神経過敏、めまい、嘔気、情動不安定（涙ぐむ、気分変動、自殺念慮、自殺企図等）、腹痛

（解説）

海外で実施された小児（7～18 歳）を対象とした本剤のプラセボ対照比較臨床試験において、強迫性障害、社会不安障害患者においては有効性が認められたものの、大うつ病性障害患者に対しては本剤の有効性を証明する結果が得られなかった。

また、大うつ病性障害、強迫性障害、社会不安障害を対象とした短期二重盲検プラセボ対照比較臨床試験の結果を集計したところ、本剤投与中の有害事象として、食欲減退、振戦、発汗、運動過多、敵意、激越、情動不安定（泣き、気分変動、自傷、自殺念慮、自殺企図等）が、発現頻度 2%以上かつプラセボの頻度の 2 倍以上で報告された。

このうち、同一の漸減法を用いた試験において、本剤減量中又は中止後に、神経過敏、めまい、嘔気、情動不安定、腹痛が、同様に発現頻度 2%以上かつプラセボの頻度の 2 倍以上で報告された。有害事象のうち、自殺念慮、自殺企図等、自殺に関連する事象が 12～18 歳の大うつ病性障害患者で多くみられた。なお、自

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

殺を完遂した症例はなかった。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

血中濃度が上昇するおそれがあるため、十分に注意しながら投与すること。また、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、出血の危険性が高くなるおそれがあるので注意すること。[11.1.5、16.6.3 参照]

(解説)

本邦における高齢者を対象とした本剤の薬物動態試験では、高齢者での C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は非高齢者よりもそれぞれ 1.13 倍及び 1.45 倍高値であったことが示されている³²⁾。一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、高齢者に本剤を投与する場合には、十分に注意すること。

また、高齢者では、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）や出血が発現する危険性が高くなるおそれがあるので、これら事象の発現について、特に注意すること（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項 11.1.5 参照）。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。また、CYP2D6 の阻害作用をもつ。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー） [2.2、11.1.1 参照]	セロトニン症候群があらわれることがある*1。 MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者には投与しないこと。また、本剤の投与中止後 2 週間以内に MAO 阻害剤の投与を開始しないこと。	脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。
ピモジド（オーラップ） [2.3 参照]	QT 延長、心室性不整脈（torsades de pointes を含む）等の重篤な心臓血管系の副作用があらわれるおそれがある。	ピモジド（2mg）との併用により、ピモジドの血中濃度が上昇したことが報告されている*2。本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することによると考えられる。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用を有する薬剤 炭酸リチウム 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 トリプタン系薬剤 スマトリプタンコハク酸塩等 セロトニン前駆物質（L-トリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン等）含有製剤又は食品等 トラマドール塩酸塩 フェンタニルクエン酸塩 リネゾリド セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 [11.1.1 参照]	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがある。 これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。	相互にセロトニン作用が増強するおそれがある* ³ 。
メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）		メチルチオニウム塩化物水和物は MAO 阻害作用を有するため、セロトニン作用が増強される* ³ 。
フェノチアジン系抗精神病剤 ペルフェナジン リスペリドン [11.1.2 参照]	これらの抗精神病剤との併用により悪性症候群があらわれるおそれがある。 これらの薬剤の作用が増強され、過鎮静、錐体外路症状等の発現が報告されている。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、患者によってはこれら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある* ² 。 ペルフェナジンとの併用により、ペルフェナジンの血中濃度が約 6 倍増加したことが報告されている。 リスペリドンとの併用により、リスペリドン及び活性代謝物の血中濃度が約 1.4 倍増加したことが報告されている。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。イミプラミンと本剤の薬物相互作用試験において、併用投与により鎮静及び抗コリン作用の症状が報告されている。	イミプラミンとの併用により、イミプラミンの AUC が約 1.7 倍増加したことが報告されている。
抗不整脈剤 プロパフェノン塩酸塩 フレカイニド酢酸塩	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。	
β-遮断剤 チモロールマレイン酸塩 メトプロロール酒石酸塩	メトプロロールと本剤の併用投与により、重度の血圧低下が報告されている。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、メトプロロールの (S)-体及び (R)-体の T _{1/2} がそれぞれ約 2.1 及び 2.5 倍、AUC がそれぞれ約 5 及び 8 倍増加したことが報告されている* ² 。
アトモキセチン塩酸塩	併用によりアトモキセチンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することによると考えられる* ² 。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タモキシフェンクエン酸塩	タモキシフェンの作用が減弱されるおそれがある。 併用により乳癌による死亡リスクが増加したとの報告がある。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、タモキシフェンの活性代謝物の血中濃度が減少するおそれがある*4。
キノジン硫酸塩水和物 シメチジン [16.7.3 参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある*5。
フェントイン フェノバルビタール カルバマゼピン リファンピシン [16.7.1、16.7.2 参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度が低下するおそれがある*6。
ホスアンプレナビルカルシウム水和物とリトナビルの併用時	本剤の作用が減弱するおそれがある。	作用機序は不明であるが、ホスアンプレナビルとリトナビルとの併用時に本剤の血中濃度が約60%減少したことが報告されている*7。
ワルファリンカリウム [16.7.5 参照]	ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている*8。
ジゴキシン [16.7.4 参照]	ジゴキシンの作用が減弱されるおそれがある。	健康人において、本剤との併用によるジゴキシンの血中濃度の低下が認められている*9。
止血・血液凝固を阻害する薬剤 非ステロイド性抗炎症剤、アスピリン、ワルファリンカリウム等 出血症状の報告のある薬剤 フェノチアジン系抗精神病剤、非定型抗精神病剤、三環系抗うつ剤等 [9.1.7 参照]	出血傾向が増強するおそれがある。	これらの薬剤を併用することにより作用が増強されることが考えられる*8。
アルコール (飲酒) [16.7.5 参照]	本剤服用中は、飲酒を避けることが望ましい。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている*10。

(解説)

*1 セロトニン症候群は、脳内のセロトニン活性が亢進することにより発現すると考えられている疾患であり、セロトニン活性を高める薬剤との併用により発現の可能性は高まるとされている。海外において、MAO 阻害剤を前投与したラットにパロキセチンを投与したところ、ミオクロヌス、脊髄反射の増強、血圧上昇等のセロトニン症候群様症状がみられたとの報告がある⁵⁶⁾。また、他の SSRI と MAO 阻害剤との併用によりセロトニン症候群が発現したとする報告もある^{57)・58)}。以上のことから本剤と MAO 阻害剤との併用によりセロトニン症候群があらわれるおそれがあるため、併用は禁忌とした。本剤と MAO 阻害剤の切り替え時には2週間以上の間隔をあけて投与すること。

*2 パロキセチンは、主に肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝され、また、CYP2D6 の阻害作用を有している。パロキセチンとピモジドとの併用時に、ピモジドの AUC_{0-∞}及び、C_{max} の上昇、T_{1/2} の延長が認められた⁵⁹⁾。ペルフェナジンとの併用により、悪性症候群⁶⁰⁾、過鎮静、錐体外路症状³⁸⁾が発現した。リスパリドンとの併用で、パーキンソニズム⁶¹⁾、イミプラミン塩酸塩との併用では鎮静、抗コリン作用による症状³⁹⁾。

⁶²⁾ が発現したとの報告がある。メトプロロール酒石酸塩 ⁴⁰⁾ 又はアトモキセチン塩酸塩 ⁶³⁾ との併用でこれらの薬剤の血中濃度が増加したことが報告されている。

*3 パロキセチンと炭酸リチウム ⁶⁴⁾、トラマドール塩酸塩 ^{65)、66)}、フェンタニルクエン酸塩 ⁶⁷⁾ 又は St. John's Wort⁶⁸⁾ との併用によりセロトニン症候群、スマトリプタンコハク酸塩との併用により運動障害 ⁶⁹⁾ が発現したとする文献報告がある。他の SSRI と L-トリプトファン ⁷⁰⁾、リネゾリド製剤 ⁷¹⁾ との併用によるセロトニン症候群の文献報告がある。また、メチルチオニウム塩化物水和物は、MAO 阻害作用を有していることから、セロトニン作用が増強するおそれがある。パロキセチンとメチルチオニウム塩化物水和物の併用による相互作用が疑われた報告がある ⁷²⁾。

*4 パロキセチンは CYP2D6 の阻害作用を有することから、本剤とタモキシフェンクエン酸塩の併用によりタモキシフェンの活性代謝物（エンドキシフェン）への代謝が阻害され、タモキシフェンクエン酸塩の作用が減弱するおそれがある。

海外において、タモキシフェンクエン酸塩と SSRI を併用している患者で、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 ⁷³⁾ があることから、タモキシフェンクエン酸塩投与中は CYP2D6 阻害作用を考慮の上、他の抗うつ剤の使用も検討すること。

*5 キニジン硫酸塩水和物は、肝薬物代謝酵素 CYP2D6 の阻害作用を有しており、また、シメチジンは複数の肝薬物代謝酵素を阻害することが知られているため、本剤とこれら薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。海外において、健康被験者にパロキセチン（30mg を 1 日 1 回）を 28 日間反復投与し、投与 22～28 日目にシメチジン（300mg を 1 日 3 回）を併用投与したところ、定常状態におけるパロキセチンの血中濃度が、併用投与期間中に約 50% 上昇したとの報告がある ⁷⁴⁾。

*6 フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン及びリファンピシンは複数の肝薬物代謝酵素を誘導することが知られており、本剤とこれら薬剤との併用により、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

海外において、健康被験者にフェニトイン（300mg を 1 日 1 回）投与 14 日目にパロキセチン 30mg を単回投与したところ、パロキセチンの AUC が平均 50% 減少し、 $T_{1/2}$ が平均 35% 短縮した。また、海外において、健康被験者にフェノバルビタール（100mg を 1 日 1 回）投与 14 日目にパロキセチン 30mg を単回投与したところ、パロキセチンの AUC が平均 25% 減少し、 $T_{1/2}$ が平均 38% 短縮した ⁷⁵⁾。

*7 健康被験者を対象としたホスアンプレナビルカルシウム水和物及びリトナビル（ホスアンプレナビル 700mg とリトナビル 100mg を 1 日 2 回投与）とパロキセチン（20mg/日）の薬物相互作用試験において、パロキセチンの血漿中濃度が約 60% 減少したとの結果が得られた。この作用機序は不明だが、パロキセチンの吸収の抑制、あるいは代謝の亢進によると考えられている。

*8 出血傾向は本剤を含む SSRI に共通してみられる作用である。血小板の凝集に血小板内のセロトニンが関与しており、SSRI が血小板へのセロトニン取り込みを阻害することにより血小板凝集機能を低下させ、出血傾向が起こると考えられている ⁴⁹⁾。したがって、出血の危険性を高める薬剤を併用している患者に対して、本剤を併用した場合には、双方が有する出血傾向が増強するおそれがある。国内外で報告された、パロキセチンによる粘膜及び皮膚出血（胃腸出血等）の副作用報告症例を検討したところ、これら事象は、ワルファリンカリウム、アスピリンや非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）を併用している等、出血を誘発するリスクファクターを持つ患者に多くみられていた。したがって、NSAIDs やアスピリン等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤や、ワルファリンカリウム等の抗血液凝固作用を有する薬剤など、止血や血液凝固を阻害する薬剤との併用時には出血の発現に特に注意すること。止血・血液凝固を阻害する薬剤のほかにも、出血症状の報告のある薬剤との併用に関しても注意が必要となる。特に、フェノ

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

チアジン系抗精神病剤、非定型抗精神病剤、三環系抗うつ剤等、精神疾患の治療のために投与される薬剤は、本剤と併用される場合が多いと考えられるため、併用時には出血の発現について注意すること。

*9 海外において、健康被験者にパロキセチン（30mg を1日1回）を28日間反復投与し、投与15～28日目にジゴキシン（1日0.25mg）を併用投与したところ、ジゴキシンのAUCが15%減少したとの報告がある⁷⁴⁾。作用機序については不明だが、ジゴキシンの作用が減弱されるおそれがあることから、本剤とジゴキシンを併用する場合は、ジゴキシンの臨床効果に留意し、注意して投与すること。

*10 パロキセチンとアルコールとの併用時に、パロキセチンの薬物動態への影響は認められず³⁴⁾、また、鎮静作用及び精神運動作用への相乗作用も認められなかった⁷⁶⁾。しかし、他の抗うつ剤とアルコールとの併用による作用の増強が報告されているため、他の抗うつ剤と同様、本剤服用中は飲酒を避けること。

8. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 セロトニン症候群（頻度不明）

不安、焦燥、興奮、錯乱、幻覚、反射亢進、ミオクロヌス、発汗、戦慄、頻脈、振戦等があらわれるおそれがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
[2.2、10.1、10.2 参照]

（解説）

セロトニン症候群は、脳内のセロトニン活性の亢進により発現する疾患であり、不安・焦燥・錯乱・せん妄などの精神状態の変化、振戦・悪寒・ミオクロヌスなどの筋のトーンスに関係する症状、発汗・血圧変動・頻脈などの自律神経症状、意識障害、発熱など多彩な臨床症状が認められる⁷⁷⁾。

また、セロトニン症候群は、セロトニン作用薬と本剤との併用により発現する可能性が高まるとされているため、本剤とセロトニン作用薬を併用する際は、特に注意が必要である（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項参照）。

11.1 重大な副作用

11.1.2 悪性症候群（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発現時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。[10.2 参照]

（解説）

悪性症候群は、主としてドパミン拮抗剤（フェノチアジン系抗精神病剤等）の投与により発症し、筋強剛などの重篤な錐体外路症状、昏迷を含む意識障害、高熱、自律神経症状を主症状とする重篤な副作用である。本剤と抗精神病剤との併用時に発現することが多いため、本剤と抗精神病剤を併用する際には、特に注意が必要となる（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項参照）。ただし、最近では、本剤を含む抗うつ剤や制吐剤の投与中に悪性症候群様の症状が発現することが報告されているため、抗精神病剤との併用時以外にも注意が必要である。

11.1 重大な副作用

11.1.3 痙攣（0.1%未満）、錯乱、幻覚、せん妄（いずれも頻度不明）

（解説）

国内外における副作用報告においてパロキセチン投与に関連する痙攣、錯乱、幻覚、せん妄が報告されている。これらの症状が発現した場合には、本剤の減量や中止等の適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.4 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

（解説）

主に海外においてパロキセチン投与中に中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群又は多形紅斑が発現したとの報告がある。これらの症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.5 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

主に高齢者において、低ナトリウム血症、痙攣等があらわれることが報告されている。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。[9.8 参照]

（解説）

文献報告等においてパロキセチンを投与中に SIADH が発現したとの報告がある。また、SIADH は高齢者に多くみられることが知られている。SIADH が発現した場合には、本剤の投与中止や、水分摂取の制限、ナトリウムの補充等、患者の状態に応じて適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.6 重篤な肝機能障害（頻度不明）

肝不全、肝壊死、肝炎、黄疸等があらわれることがある。必要に応じて肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

（解説）

パロキセチン投与中に肝壊死、肝不全、肝炎⁷⁸⁾、黄疸等の重篤な肝機能障害が報告されている。重篤な肝機能障害が発現した場合には、本剤の投与中止を含め、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

（解説）

国内における副作用報告においてパロキセチン投与に関連する横紋筋融解症が報告されている。筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の症状が発現した場合には、本剤の投与中止を含め、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.8 白血球減少（2.4%）、血小板減少（0.1%）、汎血球減少、無顆粒球症（いずれも頻度不明）

血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

国内における副作用報告においてパロキセチン投与に関連する白血球減少、血小板減少、汎血球減少、無顆粒球症が報告されている。これらの症状が発現した場合には、本剤の投与中止を含め、適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1 重大な副作用

11.1.9 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（発疹、血管浮腫、呼吸困難等）があらわれることがある。

（解説）

国内外において副作用が集積されたことに基づき、重大な副作用として「アナフィラキシー」を追記した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
全身症状		倦怠（感）、ほてり、無力症、疲労、発熱、悪寒	
精神神経系	傾眠（23.6%）、めまい	頭痛、不眠、振戦、神経過敏、知覚減退、躁病反応、感情鈍麻、錐体外路障害、あくび、アカシジア ^{注1)} 、味覚異常、異常な夢（悪夢を含む）、健忘、失神、離人症	激越、緊張亢進、レストレスレッグス症候群
消化器	嘔気	便秘、食欲不振、腹痛、口渇、嘔吐、下痢、消化不良	
循環器		心悸亢進、一過性の血圧上昇又は低下、起立性低血圧、頻脈	
過敏症		発疹、そう痒、蕁麻疹、血管浮腫、紅斑性発疹	光線過敏症
血液		白血球増多、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値増加又は減少、赤血球減少、異常出血（皮下溢血、紫斑、胃腸出血等）	
肝臓		肝機能検査値異常（ALT、AST、γ-GTP、LDH、Al-P、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性等）	
腎臓・泌尿器		BUN上昇、尿沈渣（赤血球、白血球）、尿蛋白、排尿困難、尿閉、尿失禁	
眼		霧視、視力異常、散瞳	急性緑内障
その他		性機能異常（射精遅延、勃起障害等） ^{注2)} 、発汗、総コレステロール上昇、体重増加、血清カリウム上昇、総蛋白減少、乳汁漏出、末梢性浮腫、月経障害（不正子宮出血、無月経等）	高プロラクチン血症

注 1) 内的な落ち着きのなさ、静坐/起立困難等の精神運動性激越であり、苦痛が伴うことが多い。治療開始後数週間以内に発現しやすい。

注 2) 強迫性障害患者を対象とした本邦での臨床試験において 95 例中 6 例（6.3%）に射精遅延等の性機能異常が認められた。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの状況	使用成績調査	合計
調査症例数	1,424	6,482	7,906
副作用等の発現症例数	975	1,453	2,428
副作用等の発現件数	2,893	2,230	5,123
副作用等の発現症例率	68.47	22.42	30.71

副作用の種類	副作用等の種類別発現件数 (%)		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
血液およびリンパ系障害	4(0.28)	2(0.03)	6(0.08)
貧血	3(0.21)	2(0.03)	5(0.06)
鉄欠乏性貧血	1(0.07)	—	1(0.01)
心臓障害	26(1.83)	23(0.35)	49(0.62)
不整脈	—	1(0.02)	1(0.01)
心房細動	1(0.07)	—	1(0.01)
動悸	24(1.69)	21(0.32)	45(0.57)
頻脈	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
耳および迷路障害	29(2.04)	5(0.08)	34(0.43)
難聴	1(0.07)	—	1(0.01)
聴覚過敏	2(0.14)	1(0.02)	3(0.04)
メニエール病	1(0.07)	—	1(0.01)
耳鳴	17(1.19)	4(0.06)	21(0.27)
回転性めまい	4(0.28)	1(0.02)	5(0.06)
耳不快感	3(0.21)	—	3(0.04)
突発難聴	1(0.07)	—	1(0.01)
眼障害	22(1.54)	9(0.14)	31(0.39)
眼の異常感	—	1(0.02)	1(0.01)
調節障害	5(0.35)	1(0.02)	6(0.08)
眼瞼痙攣	1(0.07)	—	1(0.01)
結膜出血	—	1(0.02)	1(0.01)
複視	1(0.07)	—	1(0.01)
眼乾燥	1(0.07)	—	1(0.01)
眼痛	1(0.07)	—	1(0.01)
眼瞼浮腫	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
散瞳	1(0.07)	—	1(0.01)
羞明	2(0.14)	—	2(0.03)
光視症	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
霧視	6(0.42)	2(0.03)	8(0.10)
視力低下	1(0.07)	—	1(0.01)
視力障害	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
結膜充血	1(0.07)	—	1(0.01)
動揺視	—	1(0.02)	1(0.01)
胃腸障害	449(31.53)	679(10.48)	1,128(14.27)
腹部不快感	38(2.67)	42(0.65)	80(1.01)
鼓腸	1(0.07)	—	1(0.01)
腹部膨満	7(0.49)	1(0.02)	8(0.10)
腹痛	47(3.30)	5(0.08)	52(0.66)
上腹部痛	15(1.05)	13(0.20)	28(0.35)
口唇炎	1(0.07)	—	1(0.01)
大腸炎	—	1(0.02)	1(0.01)
便秘	119(8.36)	100(1.54)	219(2.77)
下痢	46(3.23)	43(0.66)	89(1.13)
消化不良	5(0.35)	11(0.17)	16(0.20)
嚥下障害	—	2(0.03)	2(0.03)
腸炎	1(0.07)	—	1(0.01)
おくび	2(0.14)	1(0.02)	3(0.04)
胃潰瘍	2(0.14)	1(0.02)	3(0.04)
胃炎	5(0.35)	4(0.06)	9(0.11)
びらん性胃炎	—	1(0.02)	1(0.01)
胃腸障害	3(0.21)	1(0.02)	4(0.05)
歯肉障害	1(0.07)	—	1(0.01)
歯肉腫脹	1(0.07)	—	1(0.01)
舌痛	—	1(0.02)	1(0.01)

副作用の種類	副作用等の種類別発現件数 (%)		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
血便排泄	2(0.14)	—	2(0.03)
過敏性腸症候群	—	1(0.02)	1(0.01)
口唇乾燥	1(0.07)	—	1(0.01)
悪心	291(20.44)	509(7.85)	800(10.12)
口腔内不快感	4(0.28)	—	4(0.05)
肛門周囲痛	1(0.07)	—	1(0.01)
流涎過多	—	1(0.02)	1(0.01)
口内炎	3(0.21)	1(0.02)	4(0.05)
上部消化管出血	1(0.07)	—	1(0.01)
嘔吐	57(4.00)	30(0.46)	87(1.10)
心窩部不快感	—	2(0.03)	2(0.03)
痔出血	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
胃障害	—	1(0.02)	1(0.01)
口の感覚鈍麻	3(0.21)	1(0.02)	4(0.05)
一般・全身障害および投与部位の状態	238(16.71)	191(2.95)	429(5.43)
無力症	13(0.91)	7(0.11)	20(0.25)
胸部不快感	6(0.42)	6(0.09)	12(0.15)
悪寒	5(0.35)	3(0.05)	8(0.10)
不快感	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
薬剤離脱症候群	—	6(0.09)	6(0.08)
顔面浮腫	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
顔面痛	1(0.07)	—	1(0.01)
疲労	11(0.77)	3(0.05)	14(0.18)
異常感	14(0.98)	11(0.17)	25(0.32)
熱感	11(0.77)	5(0.08)	16(0.20)
歩行障害	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
低体温	1(0.07)	—	1(0.01)
易刺激性	17(1.19)	20(0.31)	37(0.47)
倦怠感	83(5.83)	86(1.33)	169(2.14)
末梢性浮腫	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
発熱	5(0.35)	3(0.05)	8(0.10)
圧迫感	1(0.07)	—	1(0.01)
口渇	97(6.81)	47(0.73)	144(1.82)
異物感	1(0.07)	—	1(0.01)
肝胆道系障害	5(0.35)	20(0.31)	25(0.32)
肝機能異常	4(0.28)	16(0.25)	20(0.25)
脂肪肝	1(0.07)	—	1(0.01)
高ビリルビン血症	—	2(0.03)	2(0.03)
肝障害	—	2(0.03)	2(0.03)
免疫系障害	—	1(0.02)	1(0.01)
季節性アレルギー	—	1(0.02)	1(0.01)
感染症および寄生虫症	21(1.47)	2(0.03)	23(0.29)
膀胱炎	1(0.07)	—	1(0.01)
胃腸炎	2(0.14)	—	2(0.03)
麦粒腫	1(0.07)	—	1(0.01)
インフルエンザ	1(0.07)	—	1(0.01)
鼻咽頭炎	20(1.40)	1(0.02)	21(0.27)
中耳炎	1(0.07)	—	1(0.01)
咽頭炎	—	1(0.02)	1(0.01)
口腔ヘルペス	1(0.07)	—	1(0.01)
傷害、中毒および処置合併症	2(0.14)	1(0.02)	3(0.04)
企図の過量投与	—	1(0.02)	1(0.01)
挫傷	3(0.21)	—	3(0.04)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用等の種類別発現件数（％）		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
臨床検査	258(18.12)	28(0.43)	286(3.62)
アラニンミトトランスフェラーゼ増加	54(3.79)	5(0.08)	59(0.75)
アミラーゼ増加	—	1(0.02)	1(0.01)
アスパラギン酸ミトトランスフェラーゼ増加	25(1.76)	2(0.03)	27(0.34)
好塩基球数減少	1(0.07)	—	1(0.01)
好塩基球数増加	3(0.21)	—	3(0.04)
血中アルブミン増加	1(0.07)	—	1(0.01)
血中ビリルビン増加	12(0.84)	1(0.02)	13(0.16)
血中クロール減少	3(0.21)	—	3(0.04)
血中コレステロール減少	3(0.21)	1(0.02)	4(0.05)
血中コレステロール増加	28(1.97)	1(0.02)	29(0.37)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	1(0.02)	1(0.01)
血中クレアチニン減少	1(0.07)	—	1(0.01)
血中クレアチニン増加	3(0.21)	—	3(0.04)
血中乳酸脱水素酵素減少	2(0.14)	1(0.02)	3(0.04)
血中乳酸脱水素酵素増加	22(1.54)	1(0.02)	23(0.29)
血中カリウム減少	2(0.14)	—	2(0.03)
血中カリウム増加	8(0.56)	—	8(0.10)
血圧低下	2(0.14)	—	2(0.03)
血圧上昇	5(0.35)	—	5(0.06)
血中尿素減少	6(0.42)	—	6(0.08)
血中尿素増加	13(0.91)	—	13(0.16)
心電図異常	1(0.07)	—	1(0.01)
好酸球数減少	4(0.28)	—	4(0.05)
好酸球数増加	9(0.63)	—	9(0.11)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	1(0.07)	—	1(0.01)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	35(2.46)	2(0.03)	37(0.47)
尿中ブドウ糖陽性	9(0.63)	—	9(0.11)
ヘマトクリット減少	8(0.56)	—	8(0.10)
ヘマトクリット増加	5(0.35)	—	5(0.06)
尿中血陽性	2(0.14)	—	2(0.03)
ヘモグロビン減少	10(0.70)	—	10(0.13)
ヘモグロビン増加	1(0.07)	—	1(0.01)
肝機能検査異常	10(0.70)	—	10(0.13)
リンパ球数減少	10(0.70)	—	10(0.13)
リンパ球数増加	4(0.28)	—	4(0.05)
単球数減少	4(0.28)	—	4(0.05)
単球数増加	9(0.63)	—	9(0.11)
好中球数減少	6(0.42)	—	6(0.08)
好中球数増加	11(0.77)	—	11(0.14)
血小板数減少	2(0.14)	—	2(0.03)
総蛋白減少	8(0.56)	—	8(0.10)
総蛋白増加	2(0.14)	—	2(0.03)
尿蛋白	5(0.35)	—	5(0.06)
赤血球数減少	11(0.77)	—	11(0.14)
赤血球数増加	2(0.14)	—	2(0.03)
尿中赤血球陽性	7(0.49)	—	7(0.09)
体重減少	4(0.28)	1(0.02)	5(0.06)
体重増加	9(0.63)	12(0.19)	21(0.27)
白血球数減少	17(1.19)	—	17(0.22)
白血球数増加	15(1.05)	5(0.08)	20(0.25)
尿中白血球陽性	6(0.42)	—	6(0.08)
血小板数増加	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
尿中蛋白陽性	3(0.21)	—	3(0.04)
血中アルカリホスファターゼ増加	9(0.63)	1(0.02)	10(0.13)
腎機能検査異常	1(0.07)	—	1(0.01)
体温変動	1(0.07)	—	1(0.01)
尿中ウロビリノーゲン増加	6(0.42)	—	6(0.08)
代謝および栄養障害	93(6.53)	100(1.54)	193(2.44)
高コレステロール血症	—	3(0.05)	3(0.04)

副作用の種類	副作用等の種類別発現件数（％）		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
高カリウム血症	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
過食	—	2(0.03)	2(0.03)
低ナトリウム血症	—	1(0.02)	1(0.01)
低蛋白血症	1(0.07)	—	1(0.01)
食欲亢進	4(0.28)	3(0.05)	7(0.09)
肥満	—	1(0.02)	1(0.01)
食欲障害	—	1(0.02)	1(0.01)
食欲減退	90(6.32)	80(1.23)	170(2.15)
高脂血症	1(0.07)	8(0.12)	9(0.11)
筋骨格系および結合組織障害	28(1.97)	12(0.19)	40(0.51)
関節痛	2(0.14)	—	2(0.03)
背部痛	4(0.28)	—	4(0.05)
側腹部痛	1(0.07)	—	1(0.01)
筋固縮	—	1(0.02)	1(0.01)
筋痙縮	—	1(0.02)	1(0.01)
筋攣縮	—	1(0.02)	1(0.01)
筋力低下	1(0.07)	2(0.03)	3(0.04)
筋肉痛	2(0.14)	2(0.03)	4(0.05)
頸部痛	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
関節リウマチ	1(0.07)	—	1(0.01)
重感	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
顎関節症候群	1(0.07)	—	1(0.01)
筋緊張	1(0.07)	—	1(0.01)
筋骨格硬直	12(0.84)	3(0.05)	15(0.19)
四肢不快感	2(0.14)	—	2(0.03)
神経系障害	559(39.26)	616(9.50)	1,175(14.86)
アカシジア	7(0.49)	—	7(0.09)
意識変容状態	—	1(0.02)	1(0.01)
健忘	2(0.14)	2(0.03)	4(0.05)
失声症	—	1(0.02)	1(0.01)
自律神経失調	2(0.14)	1(0.02)	3(0.04)
灼熱感	1(0.07)	—	1(0.01)
注意力障害	8(0.56)	1(0.02)	9(0.11)
浮動性めまい	175(12.29)	111(1.71)	286(3.62)
体位性めまい	20(1.40)	7(0.11)	27(0.34)
薬物離脱性痙攣	1(0.07)	—	1(0.01)
異常感覚	1(0.07)	—	1(0.01)
構語障害	1(0.07)	3(0.05)	4(0.05)
味覚異常	4(0.28)	1(0.02)	5(0.06)
ジスキネジー	2(0.14)	3(0.05)	5(0.06)
構音障害	—	1(0.02)	1(0.01)
錐体外路障害	—	5(0.08)	5(0.06)
頭部不快感	12(0.84)	1(0.02)	13(0.16)
頭痛	144(10.11)	84(1.30)	228(2.88)
過眠症	—	3(0.05)	3(0.04)
感覚鈍麻	26(1.83)	8(0.12)	34(0.43)
味覚減退	2(0.14)	1(0.02)	3(0.04)
白質脳症	—	1(0.02)	1(0.01)
意識消失	1(0.07)	—	1(0.01)
記憶障害	—	4(0.06)	4(0.05)
精神的機能障害	6(0.42)	—	6(0.08)
片頭痛	2(0.14)	—	2(0.03)
ミオクローヌス	2(0.14)	1(0.02)	3(0.04)
悪性症候群	—	1(0.02)	1(0.01)
錯感覚	8(0.56)	2(0.03)	10(0.13)
麻痺	1(0.07)	—	1(0.01)
パーキンソニズム	3(0.21)	—	3(0.04)
精神運動亢進	—	3(0.05)	3(0.04)
鎮静	16(1.12)	11(0.17)	27(0.34)
感覚障害	4(0.28)	—	4(0.05)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用等の種類別発現件数（％）		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
セロトニン症候群	—	3(0.05)	3(0.04)
睡眠リズム障害	—	1(0.02)	1(0.01)
傾眠	349(24.51)	395(6.09)	744(9.41)
会話障害	1(0.07)	—	1(0.01)
失神	1(0.07)	2(0.03)	3(0.04)
緊張性頭痛	1(0.07)	—	1(0.01)
振戦	30(2.11)	39(0.60)	69(0.87)
視野欠損	1(0.07)	—	1(0.01)
平衡障害	1(0.07)	2(0.03)	3(0.04)
認知障害	—	1(0.02)	1(0.01)
書字障害	1(0.07)	—	1(0.01)
下肢静止不能症候群	—	2(0.03)	2(0.03)
睡眠の質低下	—	2(0.03)	2(0.03)
精神障害	156(10.96)	164(2.53)	320(4.05)
攻撃性	—	4(0.06)	4(0.05)
激越	—	4(0.06)	4(0.05)
怒り	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
不安	6(0.42)	13(0.20)	19(0.24)
無感情	3(0.21)	—	3(0.04)
歯ぎしり	2(0.14)	—	2(0.03)
自殺既遂	—	2(0.03)	2(0.03)
錯乱状態	—	2(0.03)	2(0.03)
譫妄	—	2(0.03)	2(0.03)
妄想	—	2(0.03)	2(0.03)
離人症	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
抑うつ気分	2(0.14)	3(0.05)	5(0.06)
うつ病	5(0.35)	2(0.03)	7(0.09)
現実感消失	—	1(0.02)	1(0.01)
脱抑制	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
解離性障害	2(0.14)	—	2(0.03)
情動障害	3(0.21)	—	3(0.04)
多幸気分	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
恐怖	1(0.07)	—	1(0.01)
自己否定気分	—	1(0.02)	1(0.01)
全般性不安障害	1(0.07)	—	1(0.01)
幻覚	—	2(0.03)	2(0.03)
幻視	—	2(0.03)	2(0.03)
心気症	—	1(0.02)	1(0.01)
軽躁	1(0.07)	6(0.09)	7(0.09)
衝動行為	—	3(0.05)	3(0.04)
初期不眠症	6(0.42)	4(0.06)	10(0.13)
不眠症	67(4.71)	42(0.65)	109(1.38)
故意の自傷行為	—	1(0.02)	1(0.01)
リビドー減退	26(1.83)	9(0.14)	35(0.44)
気力低下	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
躁病	1(0.07)	22(0.34)	23(0.29)
中期不眠症	7(0.49)	4(0.06)	11(0.14)
気分変化	13(0.91)	9(0.14)	22(0.28)
神経過敏	6(0.42)	3(0.05)	9(0.11)
悪夢	5(0.35)	3(0.05)	8(0.10)
被害妄想	—	2(0.03)	2(0.03)
恐怖症	—	2(0.03)	2(0.03)
落ち着きのなさ	1(0.07)	2(0.03)	3(0.04)
睡眠障害	10(0.70)	9(0.14)	19(0.24)
社交恐怖症	3(0.21)	—	3(0.04)
自殺念慮	—	4(0.06)	4(0.05)
自殺企図	—	5(0.08)	5(0.06)
思考途絶	—	1(0.02)	1(0.01)
離脱症候群	2(0.14)	1(0.02)	3(0.04)
無為	1(0.07)	—	1(0.01)

副作用の種類	副作用等の種類別発現件数（％）		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
自傷念慮	1(0.07)	—	1(0.01)
感情不安定	3(0.21)	—	3(0.04)
衝動制御障害	—	2(0.03)	2(0.03)
異常行動	—	1(0.02)	1(0.01)
自傷行動	—	4(0.06)	4(0.05)
企図の薬剤誤用	—	1(0.02)	1(0.01)
アクティベーション症候群	—	3(0.05)	3(0.04)
早朝覚醒型不眠症	10(0.70)	2(0.03)	12(0.15)
腎および尿路障害	37(2.60)	21(0.32)	58(0.73)
排尿困難	13(0.91)	12(0.19)	25(0.32)
夜間頻尿	4(0.28)	1(0.02)	5(0.06)
頻尿	10(0.70)	1(0.02)	11(0.14)
蛋白尿	2(0.14)	—	2(0.03)
尿失禁	4(0.28)	—	4(0.05)
尿閉	6(0.42)	7(0.11)	13(0.16)
生殖系および乳房障害	50(3.51)	43(0.66)	93(1.18)
亀頭炎	1(0.07)	—	1(0.01)
射精遅延	10(0.70)	8(0.12)	18(0.23)
射精障害	18(1.26)	14(0.22)	32(0.40)
射精不能	5(0.35)	2(0.03)	7(0.09)
乳汁漏出症	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
血精液症	1(0.07)	—	1(0.01)
月経障害	1(0.07)	—	1(0.01)
不規則月経	1(0.07)	2(0.03)	3(0.04)
不正子宮出血	4(0.28)	—	4(0.05)
性機能不全	2(0.14)	11(0.17)	13(0.16)
乳房不快感	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
男性性機能不全	2(0.14)	—	2(0.03)
性器出血	—	1(0.02)	1(0.01)
勃起不全	6(0.42)	5(0.08)	11(0.14)
女性の性的興奮障害	1(0.07)	—	1(0.01)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27(1.90)	11(0.17)	38(0.48)
息詰まり	1(0.07)	—	1(0.01)
息詰まり感	2(0.14)	—	2(0.03)
咳嗽	1(0.07)	—	1(0.01)
咽喉乾燥	—	1(0.02)	1(0.01)
発声障害	1(0.07)	—	1(0.01)
呼吸困難	2(0.14)	3(0.05)	5(0.06)
鼻出血	1(0.07)	—	1(0.01)
喀血	—	1(0.02)	1(0.01)
過換気	1(0.07)	—	1(0.01)
誤嚥性肺炎	—	1(0.02)	1(0.01)
アレルギー性鼻炎	1(0.07)	—	1(0.01)
鼻漏	3(0.21)	—	3(0.04)
頻呼吸	1(0.07)	—	1(0.01)
あくび	9(0.63)	3(0.05)	12(0.15)
上気道の炎症	2(0.14)	—	2(0.03)
喉頭閉塞	—	1(0.02)	1(0.01)
口腔咽喉不快感	2(0.14)	1(0.02)	3(0.04)
口腔咽喉痛	1(0.07)	—	1(0.01)
皮膚および皮下組織障害	99(6.95)	48(0.74)	147(1.86)
冷汗	2(0.14)	—	2(0.03)
皮膚炎	1(0.07)	—	1(0.01)
アトピー性皮膚炎	1(0.07)	—	1(0.01)
薬疹	—	4(0.06)	4(0.05)
皮膚乾燥	2(0.14)	—	2(0.03)
湿疹	8(0.56)	3(0.05)	11(0.14)
紅斑	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
皮下出血	—	1(0.02)	1(0.01)
多汗症	53(3.72)	16(0.25)	69(0.87)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用等の種類別発現件数（％）		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
寝汗	5(0.35)	6(0.09)	11(0.14)
皮膚疼痛	1(0.07)	—	1(0.01)
光線過敏性反応	—	1(0.02)	1(0.01)
そう痒症	9(0.63)	4(0.06)	13(0.16)
発疹	11(0.77)	9(0.14)	20(0.25)
全身性皮疹	3(0.21)	—	3(0.04)
そう痒性皮疹	1(0.07)	—	1(0.01)
脂漏性皮膚炎	—	1(0.02)	1(0.01)
皮膚剥脱	2(0.14)	—	2(0.03)
汗腺障害	1(0.07)	—	1(0.01)
蕁麻疹	2(0.14)	3(0.05)	5(0.06)
全身性そう痒症	5(0.35)	—	5(0.06)

副作用の種類	副作用等の種類別発現件数（％）		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
中毒性皮疹	—	1(0.02)	1(0.01)
手皮膚炎	1(0.07)	—	1(0.01)
外科および内科処置	—	2(0.03)	2(0.03)
人工流産	—	2(0.03)	2(0.03)
血管障害	20(1.40)	19(0.29)	39(0.49)
潮紅	—	1(0.02)	1(0.01)
高血圧	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
低血圧	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)
起立性低血圧	3(0.21)	3(0.05)	6(0.08)
末梢冷感	3(0.21)	—	3(0.04)
ほてり	13(0.91)	13(0.20)	26(0.33)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、本剤単独 2000mg までの、また、他剤との併用による過量投与が報告されている。過量投与後にみられる主な症状は、11. 副作用の項にあげる症状の他、発熱、不随意筋収縮及び不安等である。飲酒の有無にかかわらず他の精神病用薬と併用した場合に、昏睡、心電図の変化があらわれることがある。

（解説）

外国での臨床試験及び副作用報告において報告された過量投与症例のうち、報告数の多かった症状は頭痛、嘔気、嘔吐、激越、不安、不眠、傾眠、発汗、血圧の上昇又は低下、めまい、不随意筋収縮、振戦、頻脈、錯乱、散瞳であった。更に、これらの過量投与症例において、飲酒の有無にかかわらず他の精神病用薬を併用していた症例で昏睡、心電図の異常が報告されている。

本剤単独投与例では、2000mg（20mg×100錠）を服用した海外症例が報告されている。本症例では、心電図上 ST 部の低下がみられたが、胃洗浄及び活性炭投与後に回復している。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

PTP シートの誤飲により、鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこした結果、縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。したがって、本剤を患者へ交付する際は、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において、1日量10mg ずつ1週間間隔で減量し20mg で1週間投与継続し中止する漸減法を実施した臨床試験を集計した結果、漸減期又は投与中止後に観察された有害事象の頻度は30%、プラセボ群は20%であった。さらに10mg まで減量する漸減法を実施した7～18歳の患者が対象の試験では本剤32%、プラセボ群24%であった。[8.7 参照]

(解説)

同一の漸減法*を用いた海外の臨床試験において、減量中又は予め定められた投与終了後の追跡期間に観察された有害事象の発現頻度を記載した。

本剤の投与を中止する際には、患者の状態をみながら、徐々に減量すること。

*頻度算出根拠となった海外臨床試験で用いた漸減法

(なお、本項に記載した海外臨床試験で用いられた漸減法は、必ずしも一般的ではない。)

成人：1日量10mg ずつ1週間間隔で減量し20mg で1週間投与継続し中止

小児：1日量10mg ずつ1週間間隔で減量し10mg で1週間投与継続し中止

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.2 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。[1.5.1、8.2-8.6、9.1.1、9.1.2 参照]

15.1.3 海外で実施された精神疾患を有する成人患者を対象とした、本剤のプラセボ対照臨床試験の検討結果より、大うつ病性障害の患者において、プラセボ群と比較して本剤投与群での自殺企図の発現頻度が統計学的に有意に高かった(本剤投与群3455例中11例(0.32%)、プラセボ群1978例中1例(0.05%))。なお、本剤投与群での報告の多くは18～30歳の患者であった。[5.1、8.2-8.6、9.1.1、9.1.2 参照]

(解説)

海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の併合検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高いことが示された。また、25歳以上の成人ではこのようなリスクの増加を示す科学的データは得られておらず、65歳以上では自殺関連事象のリスクが減少する結果が示された。

また、大うつ病性障害の成人では、プラセボと比較してパロキセチンを投与された患者で自殺行動の発現頻度が統計学的に有意に高いとの結果が得られ、この多くは18～30歳の患者で発現したものであった。うつ病・うつ状態の患者及び他の精神疾患を有する患者では自殺企図のおそれがあるため、投与中の患者の状態の変化等について注意すること。(「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項8.4 参照)

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.4 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む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。

(解説)

海外の疫学調査（主に50歳以上を対象に実施）において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、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^{79), 80)}。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

転倒や骨密度の低下が骨折の原因とする報告もあるが、現時点では骨折のリスクが上昇する機序は明らかになっていない。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.5 海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。

（解説）

海外臨床試験において、本剤を含む SSRI を投与した場合に、精子特性の変化（DNA を損傷した精子の割合が高くなる等）が報告されている^{81), 82)}。この変化が受精率に影響を与える可能性がある。これらは SSRI による催奇形性について報告したものではない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響

マウスの一般症状及び行動に対しては、高用量である 23mg/kg（経口投与）で散瞳が認められた。

2) 中枢神経系に及ぼす影響

中枢神経系（マウス、ラット、ウサギ）に対しては、高用量である 23～30mg/kg（経口投与）まで影響を及ぼさなかった。

3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

麻酔イヌの呼吸に対しては、高用量である 10mg/kg（静脈内投与）においても影響を及ぼさなかった。また循環器に対しては 1mg/kg（静脈内投与）以上で大腿動脈血流量低下、3mg/kg 以上で血圧低下、10mg/kg で心拍数低下、PQ 間隔、QRS 幅、QTc 時間及び房室伝導時間の延長が認められた。さらに、1mg/kg（静脈内投与）のノルエピネフリン誘発昇圧反応を増強した。

4) 消化器系に及ぼす影響

消化器系（マウス、ラット）に対しては、高用量である 23mg/kg（経口投与、十二指腸内投与）まで影響を及ぼさなかった。

5) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

ウサギ摘出回腸の自動運動において、高濃度である 10^{-5} g/mL で収縮力及び静止張力の軽度な低下が認められた。また、モルモット摘出回腸において、各種アゴニストによる収縮を非競合的に抑制した ($pD'_{2}=4.970\sim 5.528$)。ラット子宮においては、高用量である 23mg/kg（静脈内投与）で子宮運動亢進が認められた。

6) その他の薬理作用

血液系（ラット）並びに水及び電解質代謝（ラット）に対しては、高用量である 23mg/kg（経口投与）まで影響を及ぼさなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	性別	LD ₅₀ 値 (mg/kg)
マウス	♂	385
	♀	303

動物種	性別	LD ₅₀ 値 (mg/kg)
ラット	♂	374
	♀	374

(2) 反復投与毒性試験

ラットに 1、5、25mg/kg/日を 26 週間及び 52 週間混餌投与した試験において、25mg/kg/日投与群では、26 週以降に易刺激性、攻撃性等が観察された。また、アルカリホスファターゼの軽度上昇、肝重量の軽度増加が観察されたが、病理組織学的検査において肝臓に異常は認められなかった。また、腸間膜リンパ節ではマクロファージ集簇巣が認められ、電子顕微鏡検査では細胞質内において層板状封入体のみられるリンパ球の増加、網膜色素上皮においてファゴゾーム数及び結晶様小体の増加による肥厚が観察された。しかし、いずれの変化も回復性は良好であった。以上の結果より無毒性量は 5mg/kg/日と判断された。

アカゲザルに 4、8、20mg/kg/日を 3 日間経口投与した試験において、20mg/kg/日で投与 3 日目に雄が死亡し、雌も瀕死状態になった。また、アカゲザルに 0.8、2、6mg/kg/日を 13 週間経口投与した試験において、6mg/kg/日で神経質、興奮、後肢振戦及び立毛が観察され、ほぼ全例に体重減少が認められた。

さらに、アカゲザルに 1、3.5、6mg/kg/日を 52 週間経口投与した試験において、6mg/kg/日で行動抑制が認められ、電子顕微鏡検査においてライソゾーム数の増加が観察された。3.5mg/kg/日以上を投与した群においては、摂餌量減少に起因する体重減少又は体重増加抑制が認められたが、いずれの変化も回復性は良好であった。以上の結果により、無毒性量は 3.5mg/kg/日と判断された。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットにおける交配前、妊娠及び授乳期経口投与試験（1～50mg/kg/日）において、雄では 12.8mg/kg/日、雌では 4.3mg/kg/日以上投与群に体重増加量の低値が認められた。12.8mg/kg/日以上投与群では交尾率に影響はみられなかったが、受胎率の低値が認められた。また、受胎率低下の原因が雌雄のいずれに起因するか検討したところ、雄性ラット（50mg/kg/日投与群）において受胎率の低下並びに精巣萎縮、精巣上体精液瘤・上皮空胞化、精子数及び精子運動性の低下が認められたが、雌性ラット（50mg/kg/日投与群）では、受胎率に影響は認められなかった。したがって、受胎率の低下は雄生殖器に起因すると考えられた。

次世代への影響については、4.3mg/kg/日以上投与群で胎児体重の低値、骨化遅延及び出生児生存率の低下がみられ、無毒性量は 1mg/kg/日と判断された。

ラットにおける胎児の器官形成期経口投与試験（4.3～42.5mg/kg/日）では、12.8mg/kg/日以上で胎児体重の低下がみられたが、催奇形性は認められなかった。また、ウサギにおける胎児の器官形成期経口投与試験（0.9～5.1mg/kg/日）でも、影響は認められなかった。

ラットにおける器官形成期、周産期及び授乳期経口投与試験（0.1、1、1.3mg/kg/日*）では、13mg/kg/日投与群において出生児の体重増加量の抑制が認められたが、生存率、形態、分化、行動・機能発達、学習能、生殖能への影響は認められなかった。

*13mg/kg/日群は妊娠 19 日から分娩 6 日まで 1mg/kg/日に減量投与した。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

カニクイザルを用いた身体及び精神依存性試験において、いずれも陰性であった。

2) 抗原性

モルモットの ASA 及び PCA 反応、並びにマウス-ラットの異種 PCA 反応において、いずれも陰性であった。

3) 変異原性

復帰突然変異試験、染色体異常試験、不定期 DNA 合成試験、遺伝子突然変異試験、マウス小核試験及びラット優性致死試験において影響を及ぼさなかった。

4) がん原性

マウス（1～25mg/kg/日）及びラット（1～20mg/kg/日）に 2 年間反復混餌投与した結果、がん原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：パキシル錠 5mg、10mg、20mg

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：パロキセチン塩酸塩水和物

毒薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年（包装に使用期限を表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照

本剤は乳幼児誤飲防止包装*を採用している。

PTPシート：プッシュスルータイプ

プッシュスルータイプ（PTPシート）の取り出し方（患者への指導）

・通常より強い力を加え押し出して下さい。

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

6. 包装

パキシル錠 5mg : 100錠 [10錠 (PTP) ×10]
パキシル錠 10mg : 100錠 [10錠 (PTP) ×10]、140錠 [14錠 (PTP) ×10]、500錠 [瓶、バラ]
パキシル錠 20mg : 100錠 [10錠 (PTP) ×10]、140錠 [14錠 (PTP) ×10]、500錠 [瓶、バラ]

7. 容器の材質

PTPシート : ポリ塩化ビニル、アルミニウム
ボトル : 本体-ポリエチレン、キャップ-ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : パロキセチン塩酸塩水和物徐放錠

(パキシル CR 錠 6.25mg、パキシル CR 錠 12.5mg、パキシル CR 錠 25mg)

同効薬 : うつ病及びうつ状態 : フルボキサミンマレイン酸塩、セルトラリン塩酸塩、エスシタロプラムシユウ酸塩等

パニック障害 : セルトラリン塩酸塩

強迫性障害 : フルボキサミンマレイン酸塩

社会不安障害 : フルボキサミンマレイン酸塩、エスシタロプラムシユウ酸塩

外傷後ストレス障害 : セルトラリン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1990年12月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	パキシル錠 5mg	パキシル錠 10mg	パキシル錠 20mg
製造販売承認年月日	2010年7月13日	2000年9月22日	2000年9月22日
承認番号	22200AMX00408	21200AMY00200	21200AMY00201

11. 薬価基準収載年月日

パキシル錠 5mg : 2010年9月24日
パキシル錠 10mg : 2000年11月17日
パキシル錠 20mg : 2000年11月17日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2006年1月 強迫性障害適応追加
2009年10月 社会不安障害適応追加
2013年11月 外傷後ストレス障害適応追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 2011年3月25日（強迫性障害）

2013年12月19日（うつ病・うつ状態、パニック障害）

2016年6月24日（社会不安障害）

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。

14. 再審査期間

10年間（2010年9月満了） うつ病・うつ状態、パニック障害

4年間（2010年1月満了） 強迫性障害

4年間（2013年10月満了） 社会不安障害

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）で定められた「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販 売 名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
パキシル錠 5mg	120030001	1179041F3028	622003001
パキシル錠 10mg	113632602	1179041F1025	610443045
パキシル錠 20mg	113633302	1179041F2021	610443046

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 三浦貞則ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 137-160.
- 2) 筒井末春ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 161-185.
- 3) 三浦貞則ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 187-210.
- 4) 三浦貞則ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 119-135.
- 5) 斎藤正己ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 211-223.
- 6) 片岡憲章ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 225-236.
- 7) 小林一広ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 237-252.
- 8) 筒井末春ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 271-294.
- 9) 筒井末春ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 295-314.
- 10) 筒井末春ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 253-269.
- 11) 上島国利ほか：薬理と治療. 2004 ; 32 (9) : 577-591.
- 12) 朝倉聡ほか：臨床精神医学. 2008 ; 37 (6) : 833-848.
- 13) 村崎光邦ほか：薬理と治療. 1986 ; 14 (10) : 6225-6291.
- 14) 村崎光邦ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 7-36.
- 15) Marshall RD, et al. : Am J Psychiatry. 2001 ; 158 : 1982-1988.
- 16) Tucker P, et al. : J Clin Psychiatry. 2001 ; 62 (11) : 860-868.
- 17) Kim Y, et al. : Psychiatry Clin Neurosci. 2008 ; 62 (6) : 646-652.
- 18) 上島国利ほか：臨床精神薬理. 2007 ; 10 (6) : 1045-1061.
- 19) 松永寿人ほか：臨床精神薬理. 2011 ; 14 (1) : 77-91.
- 20) 渡部芳徳ほか：薬理と治療. 2015 ; 43 (5) : 655-666.
- 21) Thomas DR, et al. : Psychopharmacology. 1987 ; 93 (2) : 193-200.
- 22) Gartside SE, et al. : Br J Pharmacol. 1995 ; 115 (6) : 1064-1070.
- 23) Lassen JB, Psychopharmacology. 1978 ; 57 (2) : 151-153.
- 24) Perrault GH, et al. : Pharmacol Biochem Behav. 1992 ; 42 (1) : 45-47.
- 25) 島田瞭ほか：実中研・前臨床研究報. 1996 ; 20 (2) : 163-167.
- 26) Kennett GA, et al. : Neuropharmacology. 1994 ; 33 (12) : 1581-1588.
- 27) Lightowler S, et al. : Pharmacol Biochem Behav. 1994 ; 49 (2) : 281-285.
- 28) Cadogan AK, et al. : Br J Pharmacol. 1992 ; 107 (Proc Suppl Oct) : 108P.
- 29) 入江廣ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 47-68.
- 30) 村崎光邦ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 37-46.
- 31) Dalhoff K, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1991 ; 41 (4) : 351-354.
- 32) 永田良一ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 89-110.
- 33) Bayer AJ, et al. : Acta Psychiatr Scand. 1989 ; 80 (Suppl.350) : 85-86.
- 34) Kaye CM, et al. : Acta Psychiatr Scand. 1989 ; 80 (Suppl.350) : 60-75.
- 35) 坂本孝司ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 111-118.
- 36) Öhman R, et al. : J Clin Psychiatry. 1999 ; 60 (8) : 519-523.
- 37) Crewe HK, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1992 ; 34 (3) : 262-265.
- 38) Özdemiir V, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1997 ; 62 (3) : 334-347.
- 39) Albers LJ, et al. : Psychiatry Res. 1996 ; 59 (3) : 189-196.
- 40) Hemeryck A, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2000 ; 67 (3) : 283-291.
- 41) Sindrup SH, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1992 ; 51 (3) : 278-287.
- 42) 高橋祥友：日医雑誌. 2000 ; 124 (1) : 59-62.
- 43) 尾鷲登志美ほか：日本臨床. 2001 ; 59 (8) : 1507-1512.
- 44) 平田あゆ子ほか：精神科治療学. 1999 ; 14 (1) : 81-84.
- 45) 日本医師会編集：自殺予防マニュアル第2版 明石書店（東京）. 2008 ; pp.12-15.

- 46) Eke T, et al. : BMJ. 1997 ; 314 (7091) : 1387.
- 47) Kirwan JF, et al. : Br J Ophthalmol. 1997 ; 81 (3) : 252.
- 48) Lewis CF, et al. : J Clin Psychiatry. 1997 ; 58 (3) : 123-124.
- 49) Ottervanger JP, et al. : Am J Psychiatry. 1994 ; 151 (5) : 781-782.
- 50) Chambers CD, et al. : N Engl J Med. 2006 ; 354 (6) : 579-587.
- 51) Källén B, et al. : Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008 ; 17 (8) : 801-806.
- 52) Cole JA, et al. : Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007 ; 16 (10) : 1075-1085.
- 53) Honein MA, et al. : Teratology. 1999 ; 60 (6) : 356-364.
- 54) Källén BA, et al. : Birth Defects Reseach (Part. A). 2007 (4) ; 79 : 301-308.
- 55) Pedersen LH : BMJ. 2009 ; 339 : b3569.
- 56) Marley E, et al. : J Psychiatr Res. 1984 ; 18 (2) : 173-189.
- 57) Feighner JP, et al. : J Clin Psychiatry. 1990 ; 51 (6) : 222-225.
- 58) Bhatara VS, et al. : Clin Pharm. 1993 ; 12 (3) : 222-225.
- 59) <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/22991.pdf>
- 60) Young C : J Clin Psychopharmacol. 1997 ; 17 (1) : 65-66.
- 61) Spina E, et al. : Ther Drug Monit. 2001 ; 23 (3) : 223-227.
- 62) Ghaemi SN, et al. : J Clin Psychopharmacol. 1998 ; 18 (4) : 342-343.
- 63) Belle DJ, et al. : J Clin Pharmacol. 2002 ; 42 (11) : 1219-1227.
- 64) Sobanski T, et al. : Pharmacopsychiatry. 1997 ; 30 (3) : 106-107.
- 65) Egberts ACG, et al. : Int Clin Psychopharmacol. 1997 ; 12 (3) : 181-182.
- 66) Lantz MS, et al. : Int J Geriatr Psychiatry. 1998 ; 13 (5) : 343-345.
- 67) Rang ST, et al. : Can J Anaesth. 2008 ; 55 (8) : 521-525.
- 68) Waksman JC, et al. : J Toxicol Clin Toxicol. 2000 ; 38 (5) : 521.
- 69) Abraham JT, et al. : Biol Psychiatry. 1997 ; 42 (2) : 144-146.
- 70) Steiner W, et al. : Biol Psychiatry. 1986 ; 21 (11) : 1067-1071.
- 71) Lavery S, et al. : Psychosomatics. 2001 ; 42 (5) : 432-434.
- 72) Ng BK, et al. : Psychosomatics. 2010 ; 51 (3) : 194-200.
- 73) Kelly CM, et al. : BMJ. 2010 ; 340 : c693.
- 74) Bannister SJ, et al. : Acta Psychiatr Scand. 1989 ; 80 (Suppl.350) : 102-106.
- 75) Greb WH, et al. : Acta Psychiatr Scand. 1989 ; 80 (Suppl.350) : 95-98.
- 76) Cooper SM, et al. : Acta Psychiatr Scand. 1989 ; 80 (Suppl.350) : 53-55.
- 77) 西嶋康一ほか : 臨床精神医学. 1997 ; 26 (3) : 339-348.
- 78) Benbow SJ, et al. : BMJ. 1997 ; 314 (7091) : 1387.
- 79) Bolton JM, et al. : J Clin Psychopharmacol. 2008 ; 28 (4) : 384-391.
- 80) Ziere G, et al. : J Clin Psychopharmacol. 2008 ; 28 (4) : 411-417.
- 81) Tanrikut C, et al. : Fertil Steril. 2010 ; 94 (3) : 1021-1026.
- 82) Safarinejad MR : J Urol. 2008 ; 180 (5) : 2124-2128.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

- 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[1.、8.2-8.6、9.1.1、9.1.2、15.1.2、15.1.3 参照]

〈社会不安障害及び外傷後ストレス障害〉

5.2 社会不安障害及び外傷後ストレス障害の診断は、DSM^{注)}等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

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

用法及び用量

〈うつ病・うつ状態〉

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

〈パニック障害〉

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

〈強迫性障害〉

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は1回20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日50mgを超えない範囲で適宜増減する。

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

7.2 原則として、5mg錠は減量又は中止時のみに使用すること。

外国における発売状況

国名 会社名 販売名 剤形・含量 承認年 効能・効果 用法・用量	米国 Glaxo SmithKline Pharmaceuticals, Apotex Corp Paxil 錠剤（10mg、20mg、30mg、40mg/錠） 経口懸濁剤（10mg/5mL） 徐放剤（12.5mg、25mg、37.5mg/錠） 1992年 うつ病：20～50mg/日（推奨初期用量は20mg/日） 強迫性障害：20～60mg/日（推奨用量は40mg/日） パニック障害（広場恐怖の有無を問わない）：10～60mg/日（推奨用量は40mg/日） 社会不安障害：20～60mg/日（推奨用量は20mg/日） 全般性不安障害：20～50mg/日（推奨用量は20mg/日） 外傷後ストレス障害：20～50mg/日（推奨用量は20mg/日）
国名 会社名 販売名 剤形・含量 承認年 効能・効果 用法・用量	英国 Glaxo SmithKline Pharmaceuticals Seroxat 錠剤（10mg、20mg、30mg/錠） 経口懸濁剤（20mg/10mL） 1990年 うつ病：20～50mg/日（推奨用量は20mg/日） 強迫性障害：20～60mg/日（推奨用量は40mg/日） パニック障害（広場恐怖の有無を問わない）：10～60mg/日（推奨用量は40mg/日） 社会不安障害：20～50mg/日（推奨用量は20mg/日） 全般性不安障害：20～50mg/日（推奨用量は20mg/日） 外傷後ストレス障害：20～50mg/日（推奨用量は20mg/日）
国名 会社名 販売名 剤形・含量 承認年 効能・効果 用法・用量	フランス Glaxo SmithKline Pharmaceuticals Deroxat 錠剤（20mg/錠） 経口懸濁剤（20mg/10mL） 1992年 うつ病：20～50mg/日（推奨用量は20mg/日） 強迫性障害：20～60mg/日（推奨用量は40mg/日） パニック障害（広場恐怖の有無を問わない）：10～60mg/日（推奨用量は40mg/日） 社会不安障害：20～50mg/日（推奨用量は20mg/日） 全般性不安障害：20～50mg/日（推奨用量は20mg/日） 外傷後ストレス障害：20～50mg/日（推奨用量は20mg/日）
国名 会社名 販売名 剤形・含量 承認年 効能・効果 用法・用量	ドイツ Glaxo SmithKline Pharmaceuticals Seroxat 錠剤（20mg/錠） 経口懸濁剤（20mg/10mL） 1991年 うつ病：20～50mg/日（推奨用量は20mg/日） 強迫性障害：20～60mg/日（推奨用量は40mg/日） パニック障害（広場恐怖の有無を問わない）：10～60mg/日（推奨用量は40mg/日） 社会不安障害：20～50mg/日（推奨用量は20mg/日） 全般性不安障害：20～50mg/日（推奨用量は20mg/日） 外傷後ストレス障害：20～50mg/日（推奨用量は20mg/日）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤の投与を開始すること。また、本剤投与中に妊娠が判明した場合には、投与継続が治療上妥当と判断される場合以外は、投与を中止するか、代替治療を実施すること。

9.5.1 海外の疫学調査において、妊娠第 1 三半期に本剤を投与された女性が出産した新生児では先天異常、特に心血管系異常（心室又は心房中隔欠損等）のリスクが増加した。このうち 1 つの調査では、一般集団における新生児の心血管系異常の発生率は約 1%であるのに対し、パロキセチン曝露時の発生率は約 2%と報告されている。

9.5.2 妊娠末期に本剤を投与された女性が出産した新生児において、呼吸抑制、無呼吸、チアノーゼ、多呼吸、てんかん様発作、振戦、筋緊張低下又は亢進、反射亢進、びくつき、易刺激性、持続的な泣き、嗜眠、傾眠、発熱、低体温、哺乳障害、嘔吐、低血糖等の症状があらわれたとの報告があり、これらの多くは出産直後又は出産後 24 時間までに発現していた。なお、これらの症状は、新生児仮死あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。

9.5.3 海外の疫学調査において、妊娠中に本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤を投与された女性が出産した新生児において新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある^{50), 51)}。このうち 1 つの調査では、妊娠 34 週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では 2.4（95%信頼区間 1.2-4.3）、妊娠早期及び後期の投与では 3.6（95%信頼区間 1.2-8.3）であった⁵¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳婦の患者に本剤 10～40mg を 1 日 1 回 8 日間以上反復経口投与した時、投与量の約 1%が乳汁中へ移行した³⁶⁾（外国人データ）。

	分類
FDA : Pregnancy Category	D (2017 年 1 月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2020 年 6 月)

<参考：分類の概要>

1) FDA : Pregnancy Category

D : There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

2) オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。長期投与による成長への影響については検討されていない。

9.7.2 海外で実施した7～18歳の大うつ病性障害患者（DSM-IVにおける分類）を対象としたプラセボ対照の臨床試験において本剤の有効性が確認できなかったとの報告がある。また、7～18歳の大うつ病性障害、強迫性障害、社会不安障害患者を対象とした臨床試験を集計した結果、2%以上かつプラセボ群の2倍以上の頻度で報告された有害事象は以下のとおりであった。[1.参照]

- ・本剤投与中：食欲減退、振戦、発汗、運動過多、敵意、激越、情動不安定（泣き、気分変動、自傷、自殺念慮、自殺企図等）なお、自殺念慮、自殺企図は主に12～18歳の大うつ病性障害患者で、また、敵意（攻撃性、敵対的行為、怒り等）は主に強迫性障害又は12歳未満の患者で観察された。
- ・本剤減量中又は中止後：神経過敏、めまい、嘔気、情動不安定（涙ぐむ、気分変動、自殺念慮、自殺企図等）、腹痛

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年1月)	<p>Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness in the pediatric population have not been established.</p> <p>Three placebo-controlled trials in 752 pediatric patients with MDD have been conducted with PAXIL, and the data were not sufficient to support a claim for use in pediatric patients. Anyone considering the use of PAXIL in a child or adolescent must balance the potential risks with the clinical need. Decreased appetite and weight loss have been observed in association with the use of SSRIs. Consequently, regular monitoring of weight and growth should be performed in children and adolescents treated with an SSRI such as PAXIL.</p> <p>In placebo-controlled clinical trials conducted with pediatric patients, the following adverse events were reported in at least 2% of pediatric patients treated with PAXIL and occurred at a rate at least twice that for pediatric patients receiving placebo: emotional lability (including self-harm, suicidal thoughts, attempted suicide, crying, and mood fluctuations), hostility, decreased appetite, tremor, sweating, hyperkinesia, and agitation.</p> <p>Events reported upon discontinuation of treatment with PAXIL in the pediatric clinical trials that included a taper phase regimen, which occurred in at least 2% of patients who received PAXIL and which occurred at a rate at least twice that of placebo, were: emotional lability (including suicidal ideation, suicide attempt, mood changes, and tearfulness), nervousness, dizziness, nausea, and abdominal pain.</p>
英国の添付文書 (2019年9月)	<ul style="list-style-type: none"> ・Children and adolescents (7-17 years) <p>Paroxetine should not be used for the treatment of children and adolescents as controlled clinical trials have found paroxetine to be associated with increased risk for suicidal behaviour and hostility. In addition, in these trials efficacy has not been adequately demonstrated.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Children aged below 7 years <p>The use of paroxetine has not been studied in children less than 7 years. Paroxetine should not be used, as long as safety and efficacy in this age group have not been established.</p>

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1

PXXTIF01-D2012D
改訂年月2020年12月
(増刷年月2022年11月)