

# 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年）に準拠して作成

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  
**パロキセチン錠5mg「SPKK」**  
**パロキセチン錠10mg「SPKK」**  
**パロキセチン錠20mg「SPKK」**  
**PAROXETINE TABLETS「SPKK」**

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	パロキセチン錠5mg「SPKK」 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） パロキセチン錠10mg「SPKK」 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） パロキセチン錠20mg「SPKK」 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	製造承認年月日：2021年6月30日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2021年12月10日（販売名変更による） 発売年月日：2016年9月8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：サンド株式会社 製造販売：サンドファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サンド株式会社 カスタマーケアグループ 〒105-6333 東京都港区虎ノ門 1-23-1 TEL 0120-982-001 FAX 03-6257-3633 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.sandoz.jp/medical">https://www.sandoz.jp/medical</a>

本IFは2021年12月作成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 <https://www.info.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.info.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

<p><b>I. 概要に関する項目</b> ..... 1</p> <p>1. 開発の経緯 ..... 1</p> <p>2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1</p> <p><b>II. 名称に関する項目</b> ..... 2</p> <p>1. 販売名 ..... 2</p> <p>    (1) 和名 ..... 2</p> <p>    (2) 洋名 ..... 2</p> <p>    (3) 名称の由来 ..... 2</p> <p>2. 一般名 ..... 2</p> <p>    (1) 和名（命名法） ..... 2</p> <p>    (2) 洋名（命名法） ..... 2</p> <p>    (3) ステム ..... 2</p> <p>3. 構造式又は示性式 ..... 2</p> <p>4. 分子式及び分子量 ..... 2</p> <p>5. 化学名（命名法） ..... 3</p> <p>6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 3</p> <p>7. CAS 登録番号 ..... 3</p> <p><b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... 4</p> <p>1. 物理化学的性質 ..... 4</p> <p>    (1) 外観・性状 ..... 4</p> <p>    (2) 溶解性 ..... 4</p> <p>    (3) 吸湿性 ..... 5</p> <p>    (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 ..... 5</p> <p>    (5) 酸塩基解離定数 ..... 5</p> <p>    (6) 分配係数 ..... 5</p> <p>    (7) その他の主な示性値 ..... 5</p> <p>2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 5</p> <p>3. 有効成分の確認試験法 ..... 6</p> <p>4. 有効成分の定量法 ..... 6</p> <p><b>IV. 製剤に関する項目</b> ..... 7</p> <p>1. 剤形 ..... 7</p> <p>    (1) 剤形の区別、外観及び性状 ..... 7</p> <p>    (2) 製剤の物性 ..... 7</p> <p>    (3) 識別コード ..... 7</p> <p>    (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、         無菌の旨及び安定な pH 域等 ..... 7</p> <p>2. 製剤の組成 ..... 8</p> <p>    (1) 有効成分（活性成分）の含量 ..... 8</p> <p>    (2) 添加物 ..... 8</p> <p>    (3) その他 ..... 8</p> <p>3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 8</p> <p>4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 8</p> <p>5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 8</p> <p>6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 9</p> <p>7. 溶出性 ..... 9</p> <p>8. 生物学的試験法 ..... 9</p> <p>9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 9</p> <p>10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 9</p> <p>11. 力価 ..... 9</p> <p>12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 9</p>	<p>13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器     に関する情報 ..... 9</p> <p>14. その他 ..... 9</p> <p><b>V. 治療に関する項目</b> ..... 10</p> <p>1. 効能又は効果 ..... 10</p> <p>2. 用法及び用量 ..... 10</p> <p>3. 臨床成績 ..... 11</p> <p>    (1) 臨床データパッケージ ..... 11</p> <p>    (2) 臨床効果 ..... 11</p> <p>    (3) 臨床薬理試験 ..... 11</p> <p>    (4) 探索的試験 ..... 12</p> <p>    (5) 検証的試験 ..... 12</p> <p>    (6) 治療的使用 ..... 12</p> <p><b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> ..... 13</p> <p>1. 薬理的に関連ある化合物     又は化合物群 ..... 13</p> <p>2. 薬理作用 ..... 13</p> <p>    (1) 作用部位・作用機序 ..... 13</p> <p>    (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 13</p> <p>    (3) 作用発現時間・持続時間 ..... 14</p> <p><b>VII. 薬物動態に関する項目</b> ..... 15</p> <p>1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 15</p> <p>    (1) 治療上有効な血中濃度 ..... 15</p> <p>    (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 15</p> <p>    (3) 臨床試験で確認された血中濃度 ..... 15</p> <p>    (4) 中毒域 ..... 17</p> <p>    (5) 食事・併用薬の影響 ..... 17</p> <p>    (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 ..... 17</p> <p>2. 薬物速度論的パラメータ ..... 17</p> <p>    (1) 解析方法 ..... 17</p> <p>    (2) 吸収速度定数 ..... 17</p> <p>    (3) バイオアベイラビリティ ..... 18</p> <p>    (4) 消失速度定数 ..... 18</p> <p>    (5) クリアランス ..... 18</p> <p>    (6) 分布容積 ..... 18</p> <p>    (7) 血漿蛋白結合率 ..... 18</p> <p>3. 吸収 ..... 18</p> <p>4. 分布 ..... 18</p> <p>    (1) 血液－脳関門通過性 ..... 18</p> <p>    (2) 血液－胎盤関門通過性 ..... 18</p> <p>    (3) 乳汁への移行性 ..... 18</p> <p>    (4) 髄液への移行性 ..... 19</p> <p>    (5) その他の組織への移行性 ..... 19</p> <p>5. 代謝 ..... 20</p> <p>    (1) 代謝部位及び代謝経路 ..... 20</p> <p>    (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）         の分子種 ..... 20</p> <p>    (3) 初回通過効果の有無及びその割合 ..... 20</p> <p>    (4) 代謝物の活性の有無及び比率 ..... 21</p>
--	---

# 目 次

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	21	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>38</b>
6. 排泄	21	1. 規制区分	38
(1) 排泄部位及び経路	21	2. 有効期間又は使用期限	38
(2) 排泄率	21	3. 貯法・保存条件	38
(3) 排泄速度	21	4. 薬剤取扱い上の注意点	38
7. トランスポーターに関する情報	21	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	38
8. 透析等による除去率	21	(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)	38
<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>22</b>	(3) 調剤時の留意点について	38
1. 警告内容とその理由	22	5. 承認条件等	38
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	22	6. 包装	38
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	22	7. 容器の材質	38
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	22	8. 同一成分・同効薬	39
5. 慎重投与内容とその理由	23	9. 国際誕生年月日	39
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	24	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
7. 相互作用	26	11. 薬価基準収載年月日	39
(1) 併用禁忌とその理由	26	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	39
(2) 併用注意とその理由	27	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	39
8. 副作用	29	14. 再審査期間	39
(1) 副作用の概要	29	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	39
(2) 重大な副作用と初期症状	29	16. 各種コード	40
(3) その他の副作用	31	17. 保険給付上の注意	40
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	31	<b>X I. 文献</b>	<b>41</b>
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び 手術の有無等背景別の副作用発現 頻度	31	1. 引用文献	41
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	31	2. その他の参考文献	41
9. 高齢者への投与	31	<b>X II. 参考資料</b>	<b>42</b>
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32	1. 主な外国での発売状況	42
11. 小児等への投与	33	2. 海外における臨床支援情報	42
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33	<b>X III. 備考</b>	<b>43</b>
13. 過量投与	34	その他の関連資料	43
14. 適用上の注意	34		
15. その他の注意	34		
16. その他	35		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>36</b>		
1. 薬理試験	36		
(1) 薬効薬理試験	36		
(2) 副次的薬理試験	36		
(3) 安全性薬理試験	36		
(4) その他の薬理試験	36		
2. 毒性試験	36		
(1) 単回投与毒性試験	36		
(2) 反復投与毒性試験	37		
(3) 生殖発生毒性試験	37		
(4) その他の特殊毒性	37		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

1. パロキセチンは、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。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の治療薬として承認を取得している。
2. パロキセチン錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg「アスペン」は、グラクソ・スミスクライン株式会社が製造販売しているパキシル<sup>®</sup>錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg のオーソライズド・ジェネリックとしてグラクソ・スミスクライン社から特許権等の許諾を受け、2016年2月に承認を取得した。その後、2021年6月に販売名をパロキセチン錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg「SPKK」に変更した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 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」の適応を有する。
- 2) 日本初のパロキセチン製剤のオーソライズド・ジェネリック<sup>\*</sup>（Authorized Generic;AG）である。（※先発医薬品メーカーから特許使用許諾を受けて製造されるジェネリック医薬品）
- 3) 原薬、添加物及び製造方法はパキシル<sup>®</sup>錠と同一である。
- 4) 「重大な副作用」（頻度不明）として、「セロトニン症候群」、「悪性症候群」、「錯乱、幻覚、せん妄、痙攣」、「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」、「汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少」、「アナフィラキシー」が報告されている。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

パロキセチン錠 5mg 「SPKK」  
パロキセチン錠 10mg 「SPKK」  
パロキセチン錠 20mg 「SPKK」

#### (2) 洋名

PAROXETINE TABLETS 5mg 「SPKK」  
PAROXETINE TABLETS 10mg 「SPKK」  
PAROXETINE TABLETS 20mg 「SPKK」

#### (3) 名称の由来

本剤の一般名であるパロキセチンに剤形、含量及び「SPKK」を付した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

パロキセチン塩酸塩水和物（JAN）

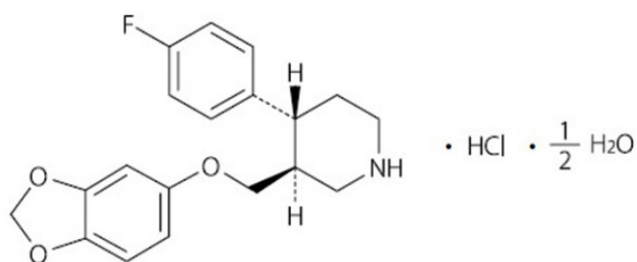
#### (2) 洋名（命名法）

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：C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>3</sub> · HCl · 1/2H<sub>2</sub>O  
分子量：374.83

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 5. 化学名（命名法）

（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

特になし

### 7. CAS 登録番号

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℃/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℃（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 $[\alpha]_D^{20} = -87.0 \sim -87.8^\circ$ （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℃	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℃/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℃, 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℃（±2℃）	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℃（±1℃） / 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。	

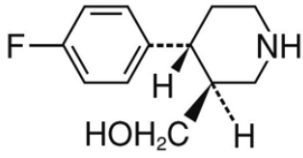
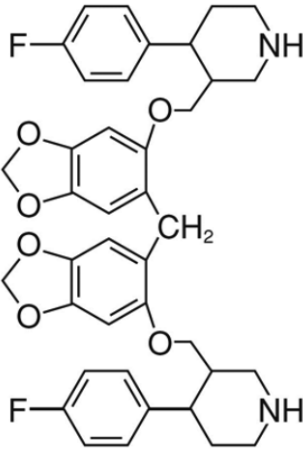
試験項目：性状、確認試験、旋光度、純度試験、水分、定量

\*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。

化学名	構造式
(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxymethyl piperidine	
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

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）

塩化物の定性反応

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てんする。




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

パロキセチン錠 5mg 「SPKK」




外形			質量 (mg)	色	剤形
表面直径 (mm)	裏面	側面厚さ (mm)			
 5.6mm		 2.4mm	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。

パロキセチン錠 10mg 「SPKK」

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

パロキセチン錠 20mg 「SPKK」

外形			質量 (mg)	色	剤形
表面直径 (mm)	裏面	側面厚さ (mm)			
 8.1mm		 4.8mm	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

パロキセチン錠 5mg 「SPKK」 : 表面 JA、裏面 TEZ

パロキセチン錠 10mg 「SPKK」 : 表面 JA、裏面 FCI

パロキセチン錠 20mg 「SPKK」 : 表面 JA、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

- パロキセチン錠 5mg 「SPKK」 : 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  
 パロキセチン錠 10mg 「SPKK」 : 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  
 パロキセチン錠 20mg 「SPKK」 : 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	類縁物質のわずかな増加が認められたが、その他の試験項目においては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。

**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**

該当資料なし

**13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

本剤の PTP シートは乳幼児誤飲防止包装（プッシュスルータイプ）\*を採用している。

\*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。

プッシュスルータイプの PTP シートでは、通常より強い力を加えて、シートより錠剤を押し出す。

**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

#### 効能・効果に関連する使用上の注意

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。（「警告」及び「その他の注意」の項参照）
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投与すること。

\*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）

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。（「警告」及び「その他の注意（2）」の項参照）  
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。
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。

**用法・用量に関連する使用上の注意**

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。なお、肝障害及び高度の腎障害のある患者では、血中濃度が上昇することがあるので特に注意すること。（「薬物動態」の項参照）
2. 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）**

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。

なお、肝障害及び高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、特に注意すること。

**3. 臨床成績**

**(1) 臨床データパッケージ**

本剤は国内臨床試験を実施していない。以下はグラクソ・スミスクライン社で実施したパキシル<sup>®</sup>錠の国内臨床試験の結果を一部参考に記載した。

**(2) 臨床効果**

**うつ病・うつ状態**

二重盲検比較試験及び一般臨床試験において、うつ病・うつ状態に対して、1回 10～40mg、1日 1回投与の最終全般改善度における改善率（中等度改善以上）は50%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での有効率は55%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。

**パニック障害**

二重盲検比較試験及び一般臨床試験において、パニック障害に対して、1回 10～30mg、1日 1回投与の最終全般改善度における改善率（中等度改善以上）は60%であった。

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

**強迫性障害**

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

**社会不安障害**

プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、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 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。

**(3) 臨床薬理試験**

該当資料なし



(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

該当資料なし

(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）

該当しない

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セロトニン神経の前シナプス末端において、セロトニントランスポーターを強力かつ選択的に阻害することでセロトニンの再取り込みを抑制し、その結果シナプス間隙のセロトニン量を増加させる。

#### 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*)<sup>1)</sup>

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  $K_i$  (NA) /  $K_i$  (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)	
	[ <sup>3</sup> H]-5-HT	[ <sup>3</sup> 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

#### 2) 脳内セロトニン濃度に及ぼす影響 (ラット)<sup>2)</sup>

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。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) 抗うつ作用

##### 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。

##### ムリサイド (攻撃行動) の抑制効果 (ラット)<sup>3)</sup>

縫線核を破壊するとセロトニン神経系に不均衡が起こ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 ED<sub>50</sub> 値は 8.6mg/kg であった。

2) 抗パニック障害作用

m-クロロフェニルピペラジン (mCPP) 誘発自発運動量減少に対する拮抗作用 (ラット)<sup>4)</sup>

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。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量の減少を抑制した。

Social Interaction (社会相互作用) 試験 (ラット)<sup>5)</sup>

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。

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

該当資料なし

(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

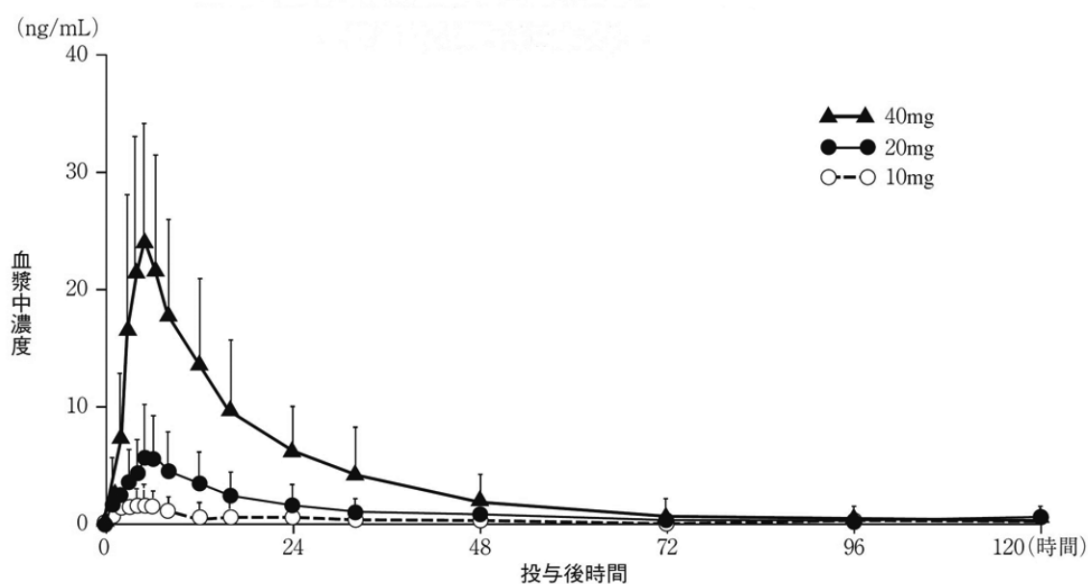
「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照 ( $T_{max}$ )

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>6)</sup>

健康成人男子 (19名) 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)—



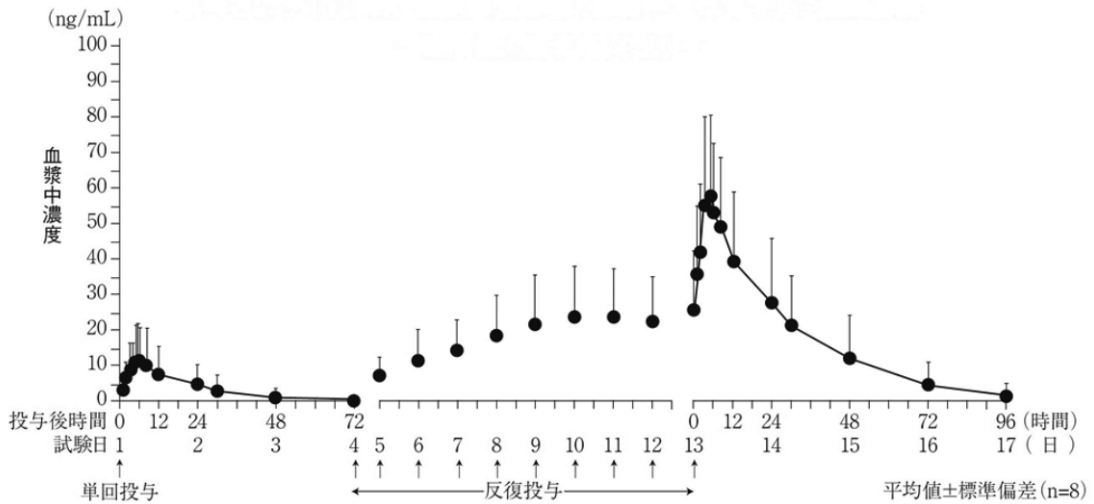
投与量	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
10mg	4.61±1.04	1.93± 1.38	—	—
20mg	5.05±1.22	6.48± 4.10	119.6±100.1	14.35±10.99
40mg	4.58±0.96	26.89±11.00	447.2±254.8	14.98±11.51

— : 算出不能  
 平均値±標準偏差 (n=19)

2) 反復投与<sup>7)</sup>

健康成人男子(8名)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 <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/min)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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<sup>8)</sup>

<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 <sub>min</sub> <sup>SS</sup> /投与量 (ng/mL/mg)	AUC <sub>0-24</sub> /投与量 (ng·hr/mL/mg)	T <sub>1/2</sub> (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、高度の腎機能障害者（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、血漿中濃度も平均 40～50%上昇したが、個体差が大きかった。

5) 高齢者への投与

単回投与<sup>9)</sup>

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約 6 時間後に最高に達し、半減期は約 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。

反復投与<sup>10)</sup>

＜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<sup>11)</sup>

＜外国人データ＞

摂食後の健康成人男子（西欧人 10 名）にパロキセチン塩酸塩 30mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータをそれぞれ空腹時と比較したところ、差が認められなかったことから、パロキセチンのバイオアベイラビリティに食事の影響はないと判断した。

2) 併用薬の影響

「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

(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<sup>12)</sup>

<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<sup>12)</sup>

<外国人データ>

1.07±0.20L/hr/kg（点滴静注時）

(6) 分布容積<sup>12)</sup>

<外国人データ>

17.2±9.9L/kg（点滴静注時）

(7) 血漿蛋白結合率<sup>12)</sup>

<外国人データ>

*in vitro* におけるヒト血漿蛋白結合率は、約 95%であった。

3. 吸収<sup>13)</sup>

（参考：ラット）

<sup>14</sup>C 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）

<sup>3</sup>H 標識パロキセチン塩酸塩の <sup>14</sup>C 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 <sup>14</sup>C 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<sup>14)</sup>

<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 1.4%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  $^{14}\text{C}$  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。



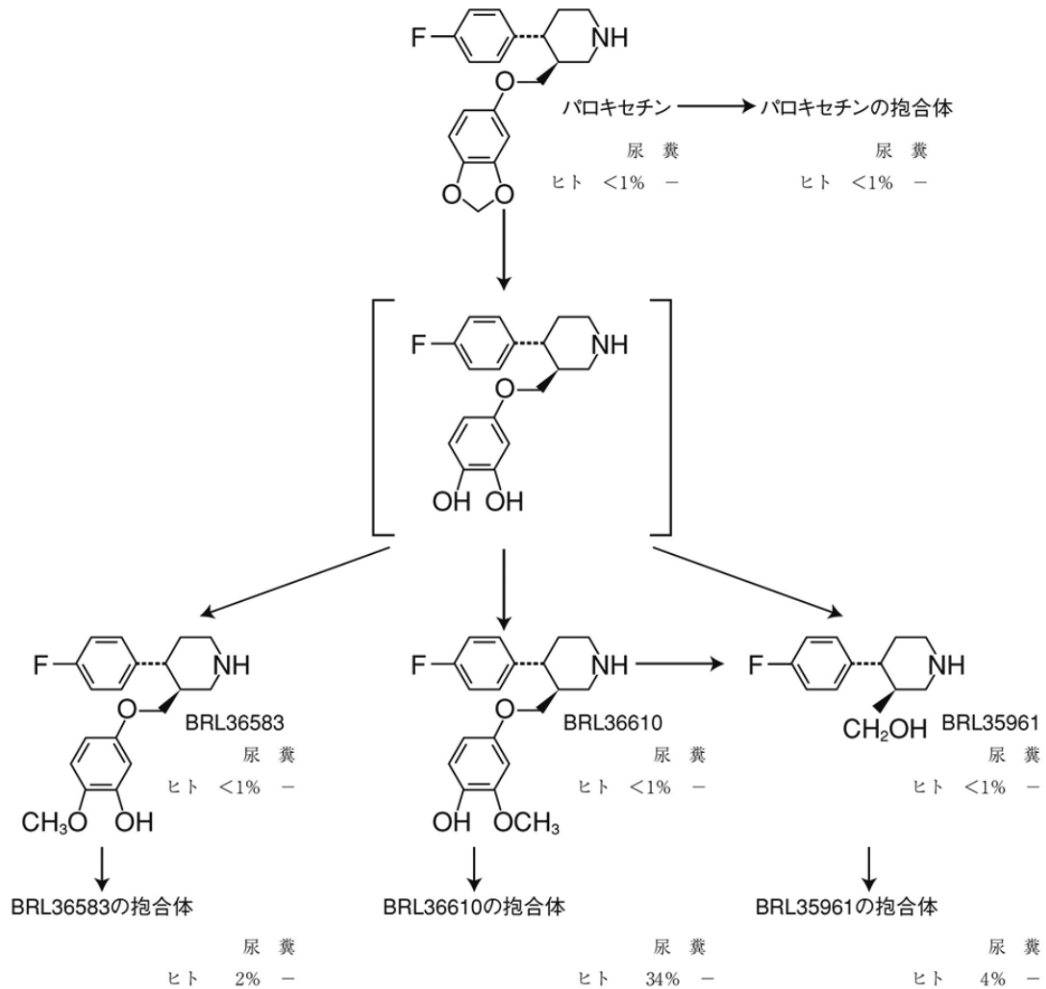
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>12)</sup>

<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) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種<sup>15)</sup>

<外国人データ>

パロキセチンは主に CYP2D6 によって脱メチレン化される。

(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。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (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<sup>6)</sup>。

<外国人データ>

健康成人（西欧人 3 名）に <sup>14</sup>C 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<sup>12)</sup>。

### (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

本剤は副作用発現頻度が明確となる国内臨床試験および使用成績調査を実施していない。以下はグラクソ・スミスクライン社で実施したパキシル<sup>®</sup>錠の国内臨床試験および引用文献等を参考に記載した。

### 1. 警告内容とその理由

#### 【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。（「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照）

#### （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嚴重な注意喚起が必要であることなどから、「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【使用上の注意「2.重要な基本的注意（2）～（4）」】に留意すること。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

#### 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. 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（「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）

#### （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。

#### 3. ピモジドを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

#### （解説）

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。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

## 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]

(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、慎重に投与すること。

(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。]

(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<sup>16)</sup>。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、慎重に投与すること。

(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。]

(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、慎重に投与すること。

(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。]

(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、慎重に投与すること。

(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、慎重に投与すること。

(6) 緑内障のある患者 [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。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、慎重に投与すること。

(7) 抗精神病剤を投与中の患者 [悪性症候群があらわれるおそれがある。]（「相互作用」の項参照）

(解説)

悪性症候群は、本剤の「使用上の注意」の「重大な副作用」に記載している副作用である。また、主に抗精神病剤の投与により悪性症候群が発現するおそれがあることが知られている。特に、本剤と抗精神病剤を併用した場合に発現するおそれがあるため、抗精神病剤を投与されている患者に本剤を投与する場合には、慎重に投与すること。

(8) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(解説)

高齢者に本剤を投与した場合に、血中濃度が上昇することがある。肝障害や高度の腎障害を有する患者では、血中濃度が上昇するおそれがあり、一般的に生理機能が低下している高齢者でも注意が必要である。さらに、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）や出血の発現の危険性が高くなるおそれもあるため、高齢者に対し本剤を投与する際には、慎重に投与すること。

(9) 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。〕（「相互作用」の項参照）

（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、慎重に投与すること。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<sup>17)</sup>。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

(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。

(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。

（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<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>、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・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。

(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。

（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。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る。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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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。（「その他の注意」の項参照）

### （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が比較的若い年代の成人については特に注意すること。

- (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。

### （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。

- (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。

### （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。

- (7) 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) 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。

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。

- 1) 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ヶ月かけて徐々に減量すること。
- 2) 減量又は中止する際には 5mg 錠の使用も考慮すること。
- 3) 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。
- 4) 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ヵ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<sup>20)</sup>。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。

（9）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）

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。

（10）本剤を投与された婦人が出産した新生児では先天異常のリスクが増加するとの報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（解説）

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<sup>21)</sup>。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<sup>22)</sup>。

## 7. 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。

### （1）併用禁忌とその理由

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	セロトニン症候群があらわれることがある*。 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。（「重大な副作用」の項参照）	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	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）と本剤との併用により、ピモジドの血中濃度が上昇したことが報告されている。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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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
<b>セロトニン作用を有する薬剤</b> 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 ترامadol フェンタニル 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	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。（「重大な副作用」の項参照）	相互にセロトニン作用が増強するおそれがある。
メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）	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。（「重大な副作用」の項参照）	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。
<b>フェノチアジン系抗精神病剤</b> ペルフェナジン  <b>リスペリドン</b>	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。（「重大な副作用」の項参照） 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。本剤と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。
<b>三環系抗うつ剤</b> 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。	本剤と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。本剤と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。
<b>抗不整脈剤</b> 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。	
<b>β-遮断剤</b> チモロールマレイン酸塩 メトプロロール酒石酸塩	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。	
	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 <sub>1/2</sub> 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。
アトモキセチン	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。
タモキシフェン	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。



薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
キニジン シメチジン	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。 シメチジンとの併用により、本剤の血中濃度が約 50%増加したことが報告されている。
フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン リファンピシン	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。 フェノバルビタールとの併用により、本剤の AUC 及び T <sub>1/2</sub> がそれぞれ平均 25 及び 38%減少したことが報告されている。
ホスアンプレナビル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。
ワルファリン	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。
ジゴキシン	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、本剤によるジゴキシンの血中濃度の低下が認められている。
<b>止血・血液凝固を阻害する薬剤</b> 非ステロイド性抗炎症剤、アスピリン、ワルファリン等 <b>出血症状の報告のある薬剤</b> 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	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。
アルコール (飲酒)	本剤服用中は、飲酒は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。

(解説)

\*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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用

1) **セロトニン症候群**：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（「相互作用」の項参照）。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。

#### （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<sup>23)</sup>。

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（「7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項参照）。

2) **悪性症候群**：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（CPK）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。

#### （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（「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。

3) **錯乱、幻覚、せん妄、痙攣**：錯乱、幻覚、せん妄、痙攣があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量又は投与を中止する等適切な処置を行うこと。

#### （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錯乱、幻覚、せん妄、痙攣が報告されている。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。

- 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**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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し、適切な処置を行うこと。

（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、皮膚粘膜眼症候群また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。

- 5) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**：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。

（解説）

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。

- 6) **重篤な肝機能障害**：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<sup>24)</sup>、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。

- 7) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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不全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（CPK）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。

- 8) **汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少**：汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、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汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少が報告されている。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。

- 9) **アナフィラキシー**：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し、適切な処置を行うこと。

（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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (3) その他の副作用

	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、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 <sup>注)</sup> 、味覚異常、異常な夢（悪夢を含む）、激越、健忘、失神、緊張亢進、離人症、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、瘙痒、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（GPT）、AST（GOT）、 $\gamma$ -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）、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、高プロラクチン血症、月経障害（不正子宮出血、無月経等）

注) 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。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（副作用の種類及び発生件数）

該当資料なし

### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

#### 【禁忌】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### 【副作用】

(1) 重大な副作用

- 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：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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し、適切な処置を行うこと。
- 9) アナフィラキシー：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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

過敏症（発疹、瘙痒、蕁麻疹、血管浮腫、紅斑性発疹、光線過敏症）があらわれることがある。

## 9. 高齢者への投与

高齢者では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、高齢者において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ため注意すること（「重大な副作用」及び「慎重投与」の項参照）。

#### （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<sup>9)</sup>。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ため、これら事象の発現について、特に注意すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) **妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。（「重要な基本的注意（10）」参照）
- [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婦人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。
- 2) 妊娠末期に本剤を投与された婦人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。
- 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婦人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<sup>25), 26)</sup>。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<sup>26)</sup>。]

**（解説）**

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、本剤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予備的解析の結果、本剤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、本剤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<sup>21)</sup>。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<sup>22)</sup>。

- (2) **授乳婦**：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[母乳中に移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）]

**（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<sup>14)</sup>。

したがって、授乳中の婦人へは投与しないことが望ましく、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

## 11. 小児等への投与

(1) 小児等に対する安全性は確立していない。また、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）

小児等に対する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。

(2) 海外で実施した 7～18 歳の双極性障害患者（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。（「警告」の項参照）

また、7～18 歳の双極性障害、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。

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 歳の双極性障害患者で、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、双極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。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

**徴候・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、「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。

**処置**：特異的な解毒剤は知られていないので、必要に応じて胃洗浄等を行うとともに、活性炭投与等適切な療法を行うこと。

**（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。

本剤に対する特異的な解毒剤は知られていないので、過量投与した際には、他の抗うつ薬の過量投与時と同様に胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。

## 14. 適用上の注意

**薬剤交付時**：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、更には穿孔を起こして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。]

## 15. その他の注意

- (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。（「重要な基本的注意 (8)」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

- (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。
- (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。(「重要な基本的注意 (4)」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。(「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (4)」の項参照)

- (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<sup>27), 28)</sup>ことから、「その他の注意」の項に記載した。

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。

- (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<sup>29), 30)</sup>。この変化が受精率に影響を与える可能性があることから、「その他の注意」の項に記載した。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。

## 16. その他

該当しない



## 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、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）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 <sub>50</sub> 値 (mg/kg)
マウス	♂	385
	♀	303

動物種	性別	LD <sub>50</sub> 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、精巣上皮精液瘤・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：パロキセチン錠 5mg、10mg、20mg 「SPKK」

劇薬、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せん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

使用期限：3年

### 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）

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

本剤の PTP シートは乳幼児誤飲防止包装（プッシュスルータイプ）\*を採用している。

\*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。

プッシュスルータイプの PTP シートでは、通常より強い力を加えて、シートより錠剤を押し出す。

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

### 6. 包装

パロキセチン錠 5mg 「SPKK」 : 100 錠（10 錠×10）

パロキセチン錠 10mg 「SPKK」 : 100 錠（10 錠×10）、500 錠（瓶）

パロキセチン錠 20mg 「SPKK」 : 100 錠（10 錠×10）、500 錠（瓶）

### 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

## X. 管理的事項に関する項目

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：パキシル錠 5mg、錠 10mg、錠 20mg、CR 錠 12.5mg、CR 錠 25mg 等

同効薬：フルボキサミンマレイン酸塩、セルトラリン塩酸塩、エスタロプラムシウ酸塩等

### 9. 国際誕生年月日

該当しない

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	パロキセチン錠 5mg 「SPKK」	パロキセチン錠 10mg 「SPKK」	パロキセチン錠 20mg 「SPKK」
製造販売承認年月日	2021年6月30日	2021年6月30日	2021年6月30日
承認番号	30300AMX00300000	30300AMX00301000	30300AMX00302000

#### 【旧販売名】

	パロキセチン錠 5mg 「アスペン」	パロキセチン錠 10mg 「アスペン」	パロキセチン錠 20mg 「アスペン」
製造販売承認年月日	2016年2月15日	2016年2月15日	2016年2月15日
承認番号	22800AMX00130000	22800AMX00131000	22800AMX00132000

### 11. 薬価基準収載年月日

2021年12月10日

【旧販売名】パロキセチン錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg 「アスペン」

2016年6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

該当しない

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 14. 再審査期間

該当しない

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 16. 各種コード

品名	HOT 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
パロキセチン錠 5mg 「SPKK」	128645801	1179041F3010	622864501
パロキセチン錠 10mg 「SPKK」	128646501	1179041F1360	622864601
パロキセチン錠 20mg 「SPKK」	128647201	1179041F2013	622864701
【旧販売名】 パロキセチン錠 5mg 「アスペン」	124886901	1179041F3010	622488601
【旧販売名】 パロキセチン錠 10mg 「アスペン」	124887601	1179041F1335	622488701
【旧販売名】 パロキセチン錠 20mg 「アスペン」	124888301	1179041F2013	622488801

## 17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である

# X I . 文 献

## 1. 引用文献

- 1) Thomas DR, et al. : Psychopharmacology. 1987 ; 93 (2) : 193-200.
- 2) Gartside SE, et al. : Br J Pharmacol. 1995 ; 115 (6) : 1064-1070.
- 3) 島田瞭ほか : 実中研・前臨床研究報. 1996 ; 20 (2) : 163-167.
- 4) Kennett GA, et al. : Neuropharmacology. 1994 ; 33 (12) : 1581-1588.
- 5) Lightowler S, et al. : Pharmacol Biochem Behav. 1994 ; 49 (2) : 281-285.
- 6) 入江廣ほか : 薬理と治療. 2000 ; 28 (suppl) : S47-S68.
- 7) 村崎光邦ほか : 薬理と治療. 2000 ; 28 (suppl) : S37-S46.
- 8) Dalhoff K, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1991 ; 41 (4) : 351-354.
- 9) 永田良一ほか : 薬理と治療. 2000 ; 28 (suppl) : S89-S110.
- 10) Bayer AJ, et al. : Acta Psychiatr Scand. 1989 ; 80 (Suppl.350) : 85-86.
- 11) Greb WH, et al. : Acta Psychiatr Scand. 1989 ; 80 (Suppl.350) : 99-101.
- 12) Kaye CM, et al. : Acta Psychiatr Scand. 1989 ; 80 (Suppl.350) : 60-75.
- 13) 坂本孝司ほか : 薬理と治療. 2000 ; 28 (suppl) : S111-S118.
- 14) Öhman R, et al. : J Clin Psychiatry. 1999 ; 60 (8) : 519-523.
- 15) Bloomer JC, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1992 ; 33 (5) : 521-523.
- 16) 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.
- 17) Ottervanger JP, et al. : Am J Psychiatry. 1994 ; 151 (5) : 781-782.
- 18) 高橋祥友 : 日医雑誌. 2000 ; 124 (1) : 59-62.
- 19) 尾鷲登志美ほか : 日本臨床. 2001 ; 59 (8) : 1507-1512.
- 20) 平田あゆ子ほか : 精神科治療学. 1999 ; 14 (1) : 81-84.
- 21) Cole JA, et al. : Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007 ; 16 (10) : 1075-1085.
- 22) Honein MA, et al. : Teratology. 1999 ; 60 (6) : 356-364.
- 23) 西嶋康一ほか : 臨床精神医学. 1997 ; 26 (3) : 339-348.
- 24) Benbow SJ, et al. : BMJ. 1997 ; 314 (7091) : 1387.
- 25) Chambers CD, et al. : N Engl J Med. 2006 ; 354 (6) : 579-587.
- 26) Källén B, et al. : Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008 ; 17 (8) : 801-806.
- 27) Bolton JM, et al. : J Clin Psychopharmacol. 2008 ; 28 (4) : 384-391.
- 28) Ziery G, et al. : J Clin Psychopharmacol. 2008 ; 28 (4) : 411-417.
- 29) Tanrikut C, et al. : Fertil Steril. 2010 ; 94 (3) : 1021-1026.
- 30) Safarinejad MR : J Urol. 2008 ; 180 (5) : 2124-2128.

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XⅢ. 備考

### その他の関連資料

該当資料なし









販 売  
**サンド株式会社**  
東京都港区虎ノ門1-23-1  
URL:<https://www.sandoz.jp/>

製造販売  
**サンドファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門1-23-1  
URL:<https://www.sandoz.jp/>