

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領2008に準拠して作成

## 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)

劇薬・処方せん医薬品

**パキシル<sup>®</sup>**錠20mg  
錠10mg  
錠5mg  
**Paxil<sup>®</sup> Tablets** パロキセチン塩酸塩水和物錠

剤形	フィルムコート錠		
規格・含量	パキシル錠 20mg 1錠中パロキセチン 20mg（パロキセチン塩酸塩水和物として22.76mg） パキシル錠 10mg 1錠中パロキセチン 10mg（パロキセチン塩酸塩水和物として11.38mg） パキシル錠 5mg 1錠中パロキセチン 5mg（パロキセチン塩酸塩水和物として5.69mg）		
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・輸入承認年月日 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20mg	2000年9月22日	2000年11月17日 2000年11月17日
	パキシル錠10mg		
	パキシル錠5mg	2010年7月13日	2010年9月24日 2010年9月24日
開発・製造・輸入・発売・ 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		
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号			

本 I F は2011年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。  
最近の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

### 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「IF記載要領2008」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「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）は、平成21年4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2008」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

「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008年9月)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 .....1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 .....2
  - (1) 和 名 .....2
  - (2) 洋 名 .....2
  - (3) 名称の由来 .....2
2. 一般名 .....2
  - (1) 和名 (命名法) .....2
  - (2) 洋名 (命名法) .....2
  - (3) ステム .....2
3. 構造式又は示性式 .....2
4. 分子式及び分子量 .....2
5. 化学名 (命名法) .....2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....3
7. CAS登録番号 .....3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 .....4
  - (1) 外観・性状 .....4
  - (2) 溶解性 .....4
    - 1) 各種溶媒における溶解度 .....4
    - 2) 各種pH溶媒に対する溶解度 .....4
  - (3) 吸湿性 .....5
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 .....5
  - (5) 酸塩基解離定数 .....5
  - (6) 分配係数 .....5
  - (7) その他の主な示性値 .....5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....5
3. 有効成分の確認試験法 .....6
4. 有効成分の定量法 .....6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形 .....7
  - (1) 剤形の区別、規格及び性状 .....7
  - (2) 製剤の物性 .....7
  - (3) 識別コード .....7
2. 製剤の組成 .....7
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 .....7
  - (2) 添加物 .....7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....7

4. 製剤の各種条件下における安定性 .....8
5. 調製法及び溶解後の安全性 .....8
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) .....8
7. 溶出性 .....8
8. 生物学的試験法 .....8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....8
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....8
11. 力価 .....9
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....9
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 .....9
14. その他 .....9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 .....10
2. 用法及び用量 .....10
3. 臨床成績 .....11
  - (1) 臨床データパッケージ .....11
  - (2) 臨床効果 .....11
  - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験 .....11
  - (4) 探索的試験：用量反応探索試験 .....12
  - (5) 検証的試験 .....12
    - 1) 無作為平行用量反応試験 .....12
    - 2) 比較試験 .....13
    - 3) 安全性試験 .....14
    - 4) 患者・病態別試験 .....14
  - (6) 治療的使用 .....14
    - 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験 .....14
    - 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 .....14

## 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 .....15
2. 薬理作用 .....15
  - (1) 作用部位・作用機序 .....15
    - 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*) .....15
    - 2) 脳内セロトニン濃度に及ぼす影響 (ラット) .....15
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 .....15
    - 1) 抗うつ作用 .....15

2) 抗パニック障害作用	16
3) 抗強迫性障害作用	16
(3) 作用発現時間・持続時間	16

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	17
(1) 治療上有効な血中濃度	17
(2) 最高血中濃度到達時間	17
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	17
1) 単回投与	17
2) 反復投与	18
3) 肝機能障害者への投与	18
4) 腎機能障害者への投与	19
5) 高齢者への投与	19
(4) 中毒域	19
(5) 食事・併用薬の影響	19
1) 食事の影響	19
2) 併用薬の影響	19
(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	19
2. 薬物速度論的パラメータ	19
(1) コンパートメントモデル	19
(2) 吸収速度定数	19
(3) バイオアベイラビリティ	20
(4) 消失速度定数	20
(5) クリアランス	20
(6) 分布容積	20
(7) 血漿蛋白結合率	20
3. 吸収	20
4. 分布	20
(1) 血液-脳関門通過性	20
(2) 血液-胎盤関門通過性	20
(3) 乳汁中への移行性	20
(4) 髄液への移行性	20
(5) その他の組織への移行性	21
5. 代謝	21
(1) 代謝部位及び代謝経路	21
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種	22
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	22
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	22

6. 排泄	22
(1) 排泄部位及び経路	22
(2) 排泄率	22
(3) 排泄速度	22
7. 透析等による除去率	22
(1) 腹膜透析	22
(2) 血液透析	22
(3) 直接血液灌流	22

## 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	23
2. 禁忌内容とその理由	23
3. 効能・効果に関連する使用上の 注意とその理由	24
4. 用法・用量に関連する使用上の 注意とその理由	24
5. 慎重投与内容とその理由	24
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	25
7. 相互作用	29
(1) 併用禁忌とその理由	29
(2) 併用注意とその理由	29
8. 副作用	32
(1) 副作用の概要	32
1) 重大な副作用と初期症状	32
2) その他の副作用	33
(2) 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)	34
(3) 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	37
(4) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	37
9. 高齢者への投与	37
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	37
11. 小児等への投与	38
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
13. 過量投与	39
14. 適用上の注意	39
15. その他の注意	39
16. その他	40

---

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	41
(1) 薬効薬理試験	41
(2) 副次的薬理試験	41
(3) 安全性薬理試験	41
1) 一般症状及び行動に及ぼす影響	41
2) 中枢神経系に及ぼす影響	41
3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響	41
4) 消化器系に及ぼす影響	41
5) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響	41
6) その他の薬理作用	41
2. 毒性	41
(1) 単回投与毒性試験	41
(2) 反復投与毒性試験	41
(3) 生殖発生毒性試験	42
(4) その他の特殊毒性	42
1) 依存性	42
2) 抗原性	42
3) 変異原性	42
4) がん原性	42

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	43
2. 有効期間又は使用期限	43
3. 貯法・保存条件	43

4. 薬剤取扱い上の注意点	43
(1) 薬局での取り扱いについて	43
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	43
5. 承認条件等	43
6. 包装	43
7. 容器の材質	43
8. 同一成分・同効薬	43
9. 国際誕生年月日	43
10. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	44
11. 薬価基準収載年月日	44
12. 効能・効果追加、用法・用量変更 追加等の年月日及びその内容	44
13. 再審査結果、再評価結果公表 年月日及びその内容	44
14. 再審査期間	44
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
16. 各種コード	44
17. 保険給付上の注意	44

## XI. 文献

1. 引用文献	45
---------	----

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	47
---------------	----

# 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、2005年6月現在、うつ病の治療薬として110カ国以上、パニック障害の治療薬として90カ国以上、強迫性障害の治療薬として90カ国以上、社会不安障害の治療薬として80カ国以上、外傷後ストレス障害の治療薬として40カ国以上、全般性不安障害の治療薬として60カ国以上にて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に則った臨床試験<sup>\*1</sup>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。

2006年1月に「強迫性障害」、2009年10月には「社会不安障害」への適応が追加承認された。これにより、パキシルは「うつ病・うつ状態」「パニック障害」「強迫性障害」および「社会不安障害」の4疾患に適応を取得したSSRIとなった（2009.10現在）。

国内使用成績調査の集計報告（安全性解析対象症例数：3,239例）においてうつ病・うつ状態、パニック障害および強迫性障害に対して承認時同様の有効性および安全性が認められている。

## 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」に加え、「社会不安障害」の効能・効果を取得しました。
2. 1日1回夕食後投与の簡便なSSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）です。
3. 世界100カ国以上で承認され、1億人以上の使用実績があります。本邦においても、発売5年間でおよそ100万人以上に使用されました。
4. 国内使用成績調査の集計報告（安全性解析対象症例数：3,223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および安全性が認められました。
5. GCP、GPMSPに則った臨床成績<sup>\*1</sup>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<sup>\*2</sup>）の改善効果が認められました。
6. GCP、GPMSPに則った臨床成績<sup>\*1</sup>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<sup>\*3</sup>）の有意な改善効果が認められました。
7. 副作用発現率は、68.5%（975/1,424例）でした。

その主なものは、傾眠336例（23.6%）、嘔気268例（18.8%）、めまい186例（13.1%）、頭痛132例（9.3%）、便秘113例（7.9%）でした（承認時）。重大な副作用として、「セロトニン症候群」、「悪性症候群」、「錯乱、幻覚、せん妄、痙攣」、「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）」、「重篤な肝機能障害」が報告されています。使用成績調査3,239例中、503例（15.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されました。その主なものは、嘔気157例（4.8%）、傾眠120例（3.7%）、食欲不振42例（1.3%）、めまい42例（1.3%）でした（第13回安全性定期報告時）。

※1 GCP：Good Clinical Practice、GPMSP：Good Post Marketing Surveillance Practice  
DSM-IV分類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：178例、有効性解析対象症例数：212例）  
＜方法＞パキシルを20～40mg/日にて1日1回夕食後に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および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 20mg

パキシル錠 10mg

パキシル錠 5mg

#### (2) 洋名

PAXIL Tablets 20mg

PAXIL Tablets 10mg

PAXIL Tablets 5mg

#### (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)

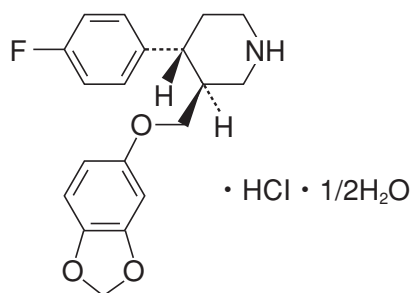
Paroxetine Hydrochloride Hydrate (JAN)

paroxetine (INN)

#### (3) ステム

不明

### 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

### 5. 化学名 (命名法)

(和名)：(－) - (3*S*,4*R*) -4- (4-フルオロフェニル) -3- [(3,4-メチレンジオキシ) フェノキシメチル] ピペリジン一塩酸塩 1/2水和物 (JAN)

(洋名)：(－) - (3*S*,4*R*) -4- (4-fluorophenyl) -3- [(3,4-methylenedioxy) phenoxyethyl] 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

61869-08-7

### 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)	日本薬局方の溶解性を示す 用語
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)	日本薬局方の溶解性を示す用語
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

\* : Brintton-Robinson 広域緩衝液

(20 ± 5 °C)

(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℃

(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 および 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 および 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 および 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 および 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 および 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

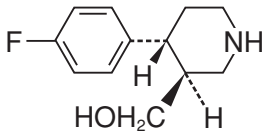
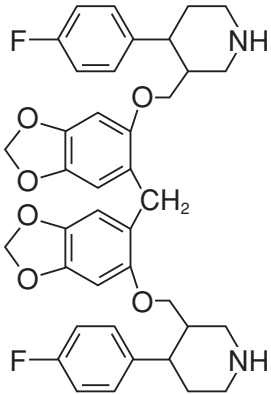
\*1 ガラス製シャーレ：無色透明のガラス製シャーレに本品を均一に薄く広げ、無色透明の塩化ビニル樹脂製ラップで覆う。

\*2 積算照度

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

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

吸光度測定法

赤外吸収スペクトル（臭化カリウム錠剤法）

塩化物定性反応

### 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。

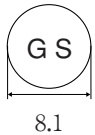


移動相：pH4.5の0.5mol/L酢酸アンモニウム緩衝液／アセトニトリル／トリエチルアミン混液（60：40：1）に酢酸（100）を加えてpH5.5に調整する。

## Ⅳ. 製剤に関する項目




### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

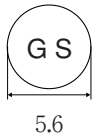


パキシル錠 20mg

外形			質量 (mg)	色	剤形
表面直径 (mm)	裏面	側面厚さ (mm)			
 8.1	 FE2	 4.8	357	帯紅白色	フィルムコート錠

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	 FC1	 3.6	178	帯紅白色	フィルムコート錠

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	 TEZ	 2.4	90	帯紅白色	フィルムコート錠

原則として、5mg 錠は、減量又は中止時のみに使用すること。

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし。

#### (3) 識別コード

パキシル錠 20mg : 表面 GS、裏面 FE2

パキシル錠 10mg : 表面 GS、裏面 FC1

パキシル錠 5mg : 表面 GS、裏面 TEZ

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

パキシル錠 20mg : 1 錠中パロキセチン 20mg (パロキセチン塩酸塩水和物として 22.76mg) 含有

パキシル錠 10mg : 1 錠中パロキセチン 10mg (パロキセチン塩酸塩水和物として 11.38mg) 含有

パキシル錠 5mg : 1 錠中パロキセチン 5mg (パロキセチン塩酸塩水和物として 5.69mg) 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. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない。

## IV. 製剤に関する項目

### 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	
10mg	苛酷試験	温度	60℃	無包装	1, 2および3ヵ月	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℃/90% RH	無包装およびピロー包装*1	1, 2および3ヵ月	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)	無包装	60万, 120万および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℃ (±2℃)	ピロー包装	3, 6, 9, 12, 18, 24, 30および36ヵ月	変化は認められず安定であった。	
10mg 20mg	加速試験	40℃ (±1℃) / 75% (±5%) RH		ピロー包装	1, 3および6ヵ月	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℃/75% RH		ピロー包装およびPTP包装	1, 3および6ヵ月	ピロー包装およびPTP包装共に、3ヵ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。
5mg	加速試験	40℃/75% RH		PTP包装	3および6ヵ月	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全性

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「溶出試験法第2法 (パドル法)」

試験条件：回転数 60rpm

試験液 0.1mol/L 塩酸試液 900mL

結果：パキシル錠 10mg 3ロットの30分間の溶出率が平均 97.6～99.9%であった。

パキシル錠 20mg 3ロットの30分間の溶出率が平均 96.6～100.4%であった。

パキシル錠 5mg 3ロットの30分間の溶出率が平均 85.2～106.4%であった。

### 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

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。

「有効成分の定量法」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、副生成物また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. 治療上注意が必要な容器に関する情報**

該当しない。

**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

#### 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. 社会不安障害の診断は、DSM-IV\*に基づき慎重に実施し、診断基準を満たす場合にのみ投与すること。

\*DSM-IV: American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition（DSM-IV 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. 社会不安障害の診断は、DSM-IVに基づき慎重に実施し、診断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。

**用法・用量に関連する使用上の注意**

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)

**〈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 (2009年4月以降承認品目)**

該当しない。

**(2) 臨床効果****うつ病・うつ状態**

二重盲検比較試験およ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50.4%(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での有効率は55.1%(27/49)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60.2%(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50.0%(47/94例)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：忍容性試験**

健康成人男子(5名)に本剤10、20および30mg単回投与試験および20mgの1日1回3日間反復投与試験を実施した。単回およ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<sup>1)</sup>。また健康成人男子(8名)に本剤20mgの単回および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。これらの症状は軽度であり、いずれも医学的処置を講じることなく回復した<sup>2)</sup>。

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): S7-S36.

### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

#### うつ病・うつ状態<sup>3)</sup>

うつ病また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。

三浦貞則ほか、薬理と治療2000；28（suppl）：S119-S135.

#### パニック障害<sup>4)</sup>

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）および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。

筒井末春ほか、薬理と治療2000；28（suppl）：S253-S269.

注）本剤のパニック障害に対する承認用量は1日30mgである。

#### 強迫性障害

強迫性障害を有する患者（34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/日および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）および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。

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為平行用量反応試験

##### うつ病・うつ状態<sup>5)</sup>

うつ病また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、またはイミプラミン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）および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。さらにI群に比べH群で抗コリン性の副作用が少なく、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。

三浦貞則ほか、薬理と治療2000；28（suppl）：S137-S160.

パニック障害<sup>6)</sup>

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）、またはプラセボ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群およびH群それぞれ59.1%（13/22例）、75.0%（12/16例）および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および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。

筒井末春ほか，薬理と治療2000；28（suppl）：S271-S294.

社会不安障害<sup>7)</sup>

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）、またはプラセボ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群およびH群でそれぞれ-20.4、-27.6および-26.5であり、L群および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 $p=0.007$ および $p=0.025$ ：Dunnnettの多重比較）。

朝倉聡ほか，臨床精神医学2008；37（6）：833-848.

## 2) 比較試験

うつ病・うつ状態<sup>8, 9)</sup>

うつ病また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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。

筒井末春ほか，薬理と治療2000；28（suppl）：S161-S185.

三浦貞則ほか，薬理と治療2000；28（suppl）：S187-S210.

パニック障害<sup>10)</sup>

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）は本剤およびプラセボでそれぞれ51.8%（44/85例）および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、本剤およびプラセボで改善率はそれぞれ82.0%（41/50例）および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）。

筒井末春ほか，薬理と治療2000；28（suppl）：S295-S314.

## V. 治療に関する項目

### 強迫性障害<sup>11)</sup>

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）は本剤およびプラセボでそれぞれ50.0%（47/97例）および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。

上島国利ほか、*薬理と治療*2004；32（9）：577-591.

### 3) 安全性試験

#### 長期投与試験<sup>12)</sup>

うつ病また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。

斎藤正己ほか、*薬理と治療*2000；28（suppl）：S211-S223.

#### 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。

#### 長期投与試験

社会不安障害を有する患者56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 $-46.8 \pm 28.43$ 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%であった。

### 4) 患者・病態別試験

#### 高齢者を対象とした試験<sup>13)</sup>

65歳以上の高齢者のうつ病また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。

片岡憲章ほか、*薬理と治療*2000；28（suppl）：S225-S236.

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

再審査期間中に実施

### 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>14)</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  $K_i(\text{NA})/K_i(\text{5-HT})$  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)		$K_i(\text{NA})/K_i(\text{5-HT})$										
	[ <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>15)</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およ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。

## VI. 薬効薬理に関する項目

ムリサイド（攻撃行動）の抑制効果（ラット）<sup>16)</sup>

縫線核を破壊するとセロトニン神経系に不均衡が起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>17)</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>18)</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および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（ $p<0.05$ ）。

### (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。

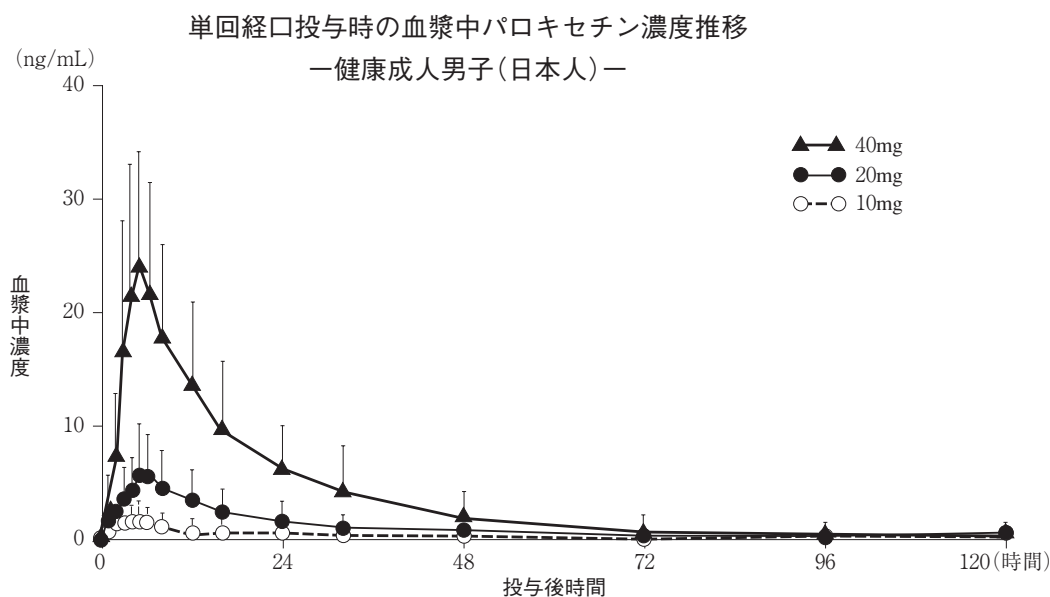
(2) 最高血中濃度到達時間

次項参照 (T<sub>max</sub>)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与<sup>19)</sup>

健康成人男子（19名）に10、20、および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<sub>1/2</sub>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および40mg群でそれぞれ1.98および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。



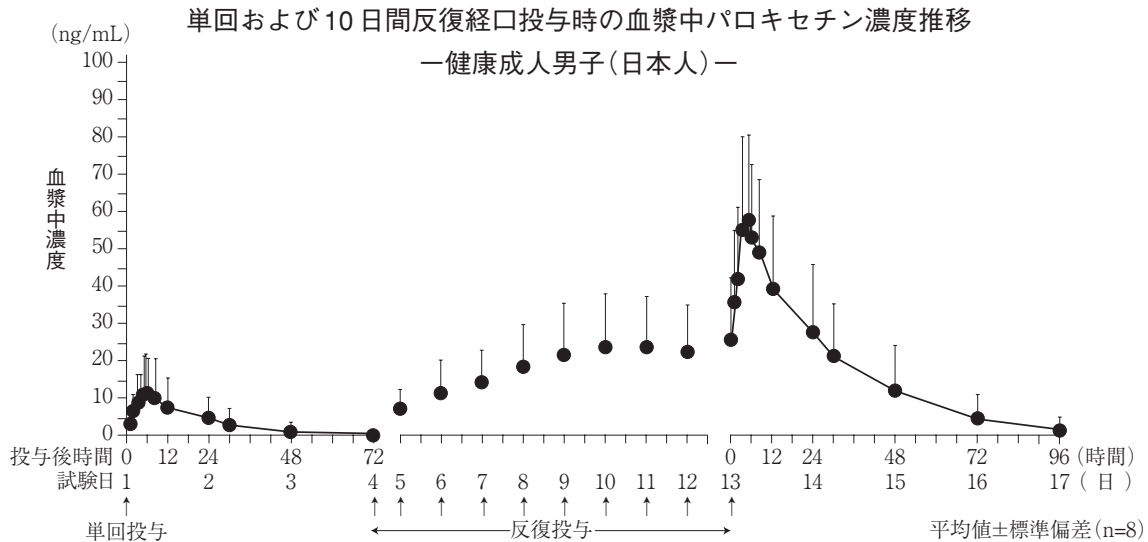
投与量	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
40mg	4.58 ± 0.96	26.89 ± 11.00	447.2 ± 254.8	14.98 ± 11.51
20mg	5.05 ± 1.22	6.48 ± 4.10	119.6 ± 100.1	14.35 ± 10.99
10mg	4.61 ± 1.04	1.93 ± 1.38	—	—

—：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<sup>20)</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。



健康成人にパロキセチン塩酸塩20mgを単回および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)	$AUC_{0-inf}$ (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<sup>21)</sup> (外国人における成績)

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または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、半減期の延長およびAUCの増大が認められた。

健康成人に30mg、肝機能障害者に20または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（外国人における成績）

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>22)</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 $C_{max}$ および $AUC_{0-\infty}$ の平均値は成人男子のそれぞれ1.13倍および1.45倍高値を示したが、個体差が大きかった。

反復投与<sup>23)</sup>（外国人における成績）

健康高齢者（西欧人16名、64～78歳）および非高齢者（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 $C_{max}$ 、 $C_{min}$ および $AUC_{0-24}$ 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>24)</sup>（外国人における成績）

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」の項を参照のこと。

## (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) コンパートメントモデル

該当資料なし。

## (2) 吸収速度定数

該当資料なし。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) バイオアベイラビリティ<sup>25)</sup> (外国人における成績)

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または28mgを静脈内投与した時の投与量および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>25)</sup> (外国人における成績)

1.07 ± 0.20L/hr/kg（点滴静注時）

### (6) 分布容積<sup>25)</sup> (外国人における成績)

17.2 ± 9.9L/kg（点滴静注時）

### (7) 血漿蛋白結合率<sup>26)</sup> (外国人における成績)

*in vitro*におけるヒト血漿蛋白結合率は、約95%（最終濃度10～1000ng/mL）であった。

## 3. 吸収<sup>26)</sup>

（参考：ラット）

<sup>14</sup>C標識パロキセチン塩酸塩は、小腸および大腸で約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) 乳汁中への移行性<sup>27)</sup> (外国人における成績)

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

「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<sup>14</sup>C標識パロキセチン塩酸塩5mg/kgを単回または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、副腎および腸間膜リンパ節で高値を示した。大脳、小脳およ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。

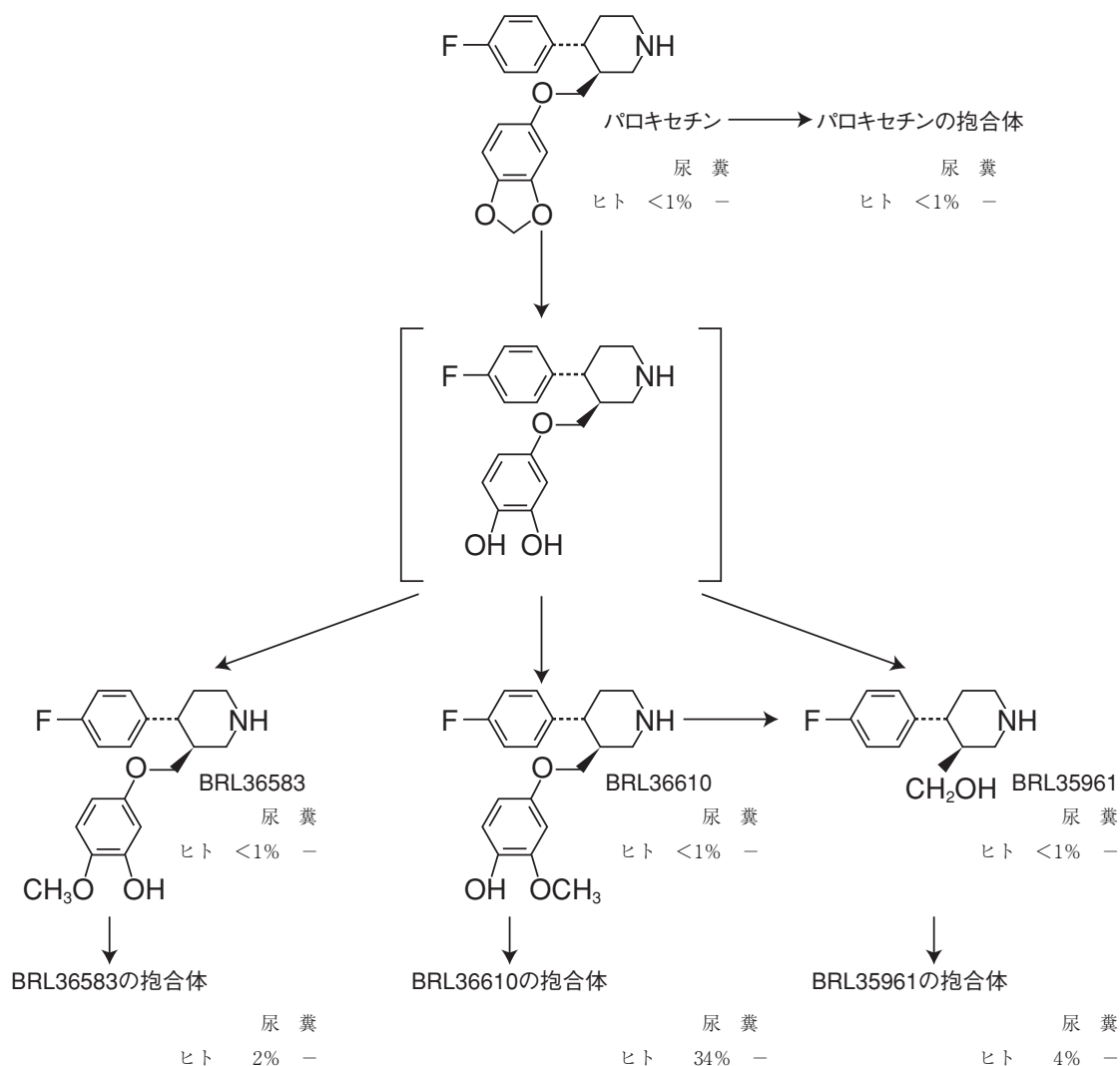
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>25)</sup>

(外国における成績)

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、および硫酸抱合体となって排泄される。

ヒトの血漿およ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。



## VII. 薬物動態に関する項目

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種<sup>28)</sup>（外国における成績）

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（外国における成績）

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ならびにその硫酸抱合体（BRL46552）およびグルクロン酸抱合体（BRL46575）である。BRL36610およ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（ $K_i$ 値はそれぞれ2.4および524  $\mu\text{M}$ ）はパロキセチン塩酸塩（ $K_i$ 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

尿中および糞中。

### (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>19)</sup>。

（外国人における成績）

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。

### (3) 排泄速度

前項を参照。

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし。

### (2) 血液透析

該当資料なし。

### (3) 直接血液灌流

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

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

禁忌（次の患者には投与しないこと）

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。

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」および「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。

ピモジドを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

#### 〈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<sub>0-∞</sub>が151%、C<sub>max</sub>が62%上昇した。また、T<sub>1/2</sub>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。

### 3. 効能・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」を参照すること。

### 4. 用法・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」を参照すること。

### 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) 躁うつ病の患者 [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>29)</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。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<sup>30~32)</sup>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、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>33)</sup>。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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状態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上知られているため、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>34)</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>35)</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、社会不安障害である。

- (3) 不安、集躁、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・集躁、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。

- (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・うつ状態の患者およ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。

- (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、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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 〈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）または減量した時に、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<sup>36)</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。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。

(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〉

米国において、妊娠第1三半期に抗うつ剤を服用した女性が出産した新生児での先天異常に関する疫学調査が実施された。この調査の最新の解析結果において、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。特に、心血管系の異常（主に心室又は心房中隔欠損）が多くみられており、その発現率はパロキセチンで約1.5%、他の抗うつ薬では1%であった。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>37)</sup>。

また、スウェーデンの医療出生登録データを用いた最新の調査結果においては、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、心血管系の異常のリスクが一般集団と比べ増加していた。心血管系の異常のうち、多くみられた事象は、上述の米国での疫学調査と同様、心室又は心房中隔欠損だった。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、また妊娠を計画している婦人に対しては、上記の情報を参考に、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。なお、本剤を中止する場合には、「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。

## 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*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。 （「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*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

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 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。*3

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
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	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 <sup>38)</sup> 。 （「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 <sup>39)</sup> 。	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。 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 <sup>39)</sup> 。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 <sup>40)</sup> 。
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 <sup>40)</sup> 。	
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 <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 <sup>41)</sup> 。
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*7。	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。
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 <sup>42)</sup> 。
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 <sup>43)</sup> 。
ホスアンブレナビルと 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、ホスアンブ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*4。
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*5。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 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	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*4。
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*6。

〈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本剤を投与したところ、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<sup>44)</sup>。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<sup>45), 46)</sup>。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 本剤は、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。ピモジドとの併用時に、ピモジドのAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>の上昇、T<sub>1/2</sub>の延長が認められた<sup>47)</sup>。パルフェナジンとの併用により、過鎮静、錐体外路症状<sup>39)</sup>、悪性症候群<sup>38)</sup>が発現した。リスペリドンとの併用でパーキンソニズム<sup>48)</sup>、イミプラミンやノルトリプチリンとの併用では鎮静、抗コリン作用による症状<sup>40), 49)</sup>、メトプロロールとの併用により重度の血圧低下が報告されている。
- \* 3 セロトニン症候群は、脳内のセロトニン活性が亢進した結果発現すると考えられている疾患であり、セロトニン作用を有する薬剤と本剤との併用により発現する可能性が高まると考えられる。炭酸リチウム<sup>50)</sup>、トラマドール<sup>51), 52)</sup>、フェンタニル<sup>53)</sup>、St. John's Wort<sup>54)</sup>との併用によりセロトニン症候群、スマトリプタンとの併用により運動障害<sup>55)</sup>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<sup>56)</sup>、リネゾリド製剤<sup>57)</sup>との併用によるセロトニン症候群の文献報告がある。
- \* 4 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<sup>33)</sup>。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、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）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。
- \* 5 海外において、健康被験者に本剤（30mgを1日1回）を28日間反復投与し、投与15～28日目にジゴキシシン（1日0.25mg）を併用投与したところ、ジゴキシシンのAUCが15%減少したとの報

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

告がある<sup>58)</sup>。作用機序については不明ですが、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。

\*6 本剤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<sup>25)</sup>、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<sup>59)</sup>、<sup>60)</sup>。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。

\*7 本剤は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<sup>61)</sup>があることから、タモキシフェン投与中は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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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本邦での臨床試験において、総症例1,424例中975例（68.5%）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、傾眠336例（23.6%）、嘔気268例（18.8%）、めまい186例（13.1%）、頭痛132例（9.3%）、便秘113例（7.9%）であった（承認時）。

うつ病・うつ状態患者、パニック障害患者を対象とした使用成績調査及び強迫性障害患者を対象とした特定使用成績調査において、3,239例中、503例（15.5%）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157例（4.8%）、傾眠120例（3.7%）、食欲不振42例（1.3%）、めまい42例（1.3%）であった（第13回安全性定期報告時）。

#### 1) 重大な副作用と初期症状

- 1) セロトニン症候群（1%未満）：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。
- 2) 悪性症候群（1%未満）：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。
- 3) 錯乱、幻覚、せん妄、痙攣（1%未満）：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。
- 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（頻度不明<sup>注1)</sup>、<sup>3)</sup>）：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、異常が認められる場合には投与を中止し、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）（頻度不明<sup>注1)</sup>、<sup>3)</sup>）：主に高齢者において、低ナト

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

- 6) 重篤な肝機能障害（頻度不明<sup>注1)</sup>, <sup>3)</sup>）：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。

### 2) その他の副作用

	1%～10%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
全身症状	倦怠（感）	疲労、ほてり、無力症	
精神神経系	傾眠、めまい、頭痛、不眠	振戦、神経過敏、知覚減退、感情鈍麻、躁病反応、錐体外路障害、緊張亢進、あくび、アカシジア <sup>注2)</sup> 、激越、離人症、失神、異常な夢（悪夢を含む）	レストレスレッグス症候群 <sup>注4)</sup>
消化器	嘔気、口渇、便秘、食欲不振、腹痛、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、頻脈、起立性低血圧	
過敏症		発疹、痒疹、蕁麻疹、血管浮腫、紅斑性発疹、光線過敏症	
血液		白血球増加または減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値増加又は減少、血小板減少症、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		BUN上昇、尿沈渣（赤血球、白血球）、尿蛋白	
その他	性機能異常（射精遅延、勃起障害等） <sup>注6)</sup> 、発汗	排尿困難、視力異常、総コレステロール上昇、血清カリウム上昇、総蛋白減少、尿閉、乳汁漏出、霧視、末梢性浮腫、体重増加、散瞳、尿失禁 <sup>注5)</sup>	急性緑内障 <sup>注3)</sup> 、高プロラクチン血症 <sup>注4)</sup>

発現頻度は、承認時までの臨床試験並びにうつ病・うつ状態患者、パニック障害患者、強迫性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の結果をあわせて算出した。

注1) 自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 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3) 海外での頻度：0.01%未満

注4) 海外での頻度：0.1%未満

注5) 海外での頻度：1%未満

注6) 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 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）

	承認時までの状況	使用成績調査	合計
調査症例数	1,424	5,561	6,985
副作用等の発現症例数	975	1,201	2,176
副作用等の発現件数	2,893	1,852	4,745
副作用等の発現症例率	68.47	21.60	31.15

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
胃腸障害	450 (31.60)	717 (12.89)	1167 (16.71)
おくび	2 (0.14)	1 (0.02)	3 (0.04)
悪心	275 (19.31)	454 (8.16)	729 (10.44)
胃炎	5 (0.35)	4 (0.07)	9 (0.13)
胃腸障害	1 (0.07)	2 (0.04)	3 (0.04)
胃障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
胃潰瘍	2 (0.14)	2 (0.04)	4 (0.06)
胃不快感	16 (1.12)	—	16 (0.23)
下痢	44 (3.09)	38 (0.68)	82 (1.17)
過敏性腸症候群	—	1 (0.02)	1 (0.01)
鼓腸	1 (0.07)	—	1 (0.01)
口の感覚鈍麻	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
口腔内不快感	3 (0.21)	1 (0.02)	4 (0.06)
口唇炎	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
口唇乾燥	1 (0.07)	—	1 (0.01)
口内炎	2 (0.14)	—	2 (0.03)
歯肉腫脹	1 (0.07)	—	1 (0.01)
歯肉障害	1 (0.07)	—	1 (0.01)
痔出血	—	1 (0.02)	1 (0.01)
消化不良	7 (0.49)	8 (0.14)	15 (0.21)
上部消化管出血	8 (0.56)	—	8 (0.11)
上腹部痛	11 (0.77)	13 (0.23)	24 (0.34)
心窩部不快感	—	2 (0.04)	2 (0.03)
腸炎	1 (0.07)	—	1 (0.01)
腹痛	69 (4.85)	1 (0.18)	79 (1.13)
腹部不快感	2 (0.14)	39 (0.70)	41 (0.59)
腹部膨満	6 (0.42)	2 (0.04)	8 (0.11)
便秘	114 (8.01)	98 (1.76)	212 (3.04)
嘔吐	56 (3.93)	32 (0.58)	88 (1.26)
嚥下障害	—	2 (0.04)	2 (0.03)
肛門周囲痛	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
流涎過多	—	1 (0.02)	1 (0.01)
舌痛	—	1 (0.02)	1 (0.01)
大腸炎	—	1 (0.02)	1 (0.01)
感染症および寄生虫症	21 (1.47)	3 (0.05)	24 (0.34)
インフルエンザ	1 (0.07)	—	1 (0.01)
胃腸炎	2 (0.14)	—	2 (0.03)
単純ヘルペス	1 (0.07)	—	1 (0.01)
中耳炎	1 (0.07)	—	1 (0.01)
麦粒腫	1 (0.07)	—	1 (0.01)
鼻咽頭炎	16 (1.12)	2 (0.04)	18 (0.26)
膀胱炎	1 (0.07)	—	1 (0.01)
咽頭炎	—	1 (0.02)	1 (0.01)
肝胆道系障害	43 (3.02)	17 (0.31)	60 (0.86)
肝機能異常	42 (2.95)	13 (0.23)	55 (0.79)
肝障害	—	2 (0.04)	2 (0.03)
脂肪肝	1 (0.07)	—	1 (0.01)
高ビリルビン血症	—	2 (0.04)	2 (0.03)
眼障害	22 (1.54)	12 (0.22)	34 (0.49)
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)
眼瞼痙攣	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
結膜充血	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
結膜出血	—	1 (0.02)	1 (0.01)
光視症	1 (0.07)	2 (0.04)	3 (0.04)
散瞳	1 (0.07)	—	1 (0.01)
視力障害	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
視力低下	1 (0.07)	—	1 (0.01)
調節障害	5 (0.35)	1 (0.02)	6 (0.09)
複視	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
霧視	6 (0.42)	2 (0.04)	8 (0.11)
羞明	2 (0.14)	—	2 (0.03)
動揺視	—	1 (0.02)	1 (0.01)
眼の異常感	—	1 (0.02)	1 (0.01)
筋骨格系および結合組織障害	27 (1.90)	12 (0.22)	39 (0.56)
顎関節症候群	1 (0.07)	—	1 (0.01)
関節リウマチ	1 (0.07)	—	1 (0.01)
関節痛	2 (0.14)	—	2 (0.03)
筋緊張	1 (0.07)	—	10 (0.14)
筋固縮	—	1 (0.02)	1 (0.01)
筋骨格硬直	3 (0.21)	2 (0.04)	5 (0.07)
筋肉痛	2 (0.14)	2 (0.04)	4 (0.06)
筋力低下	—	2 (0.04)	2 (0.03)
頸部痛	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
四肢不快感	2 (0.14)	1 (0.02)	3 (0.04)
重感	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
側腹部痛	1 (0.07)	—	1 (0.01)
背部痛	4 (0.28)	—	4 (0.06)
筋攣縮	—	1 (0.02)	1 (0.01)
筋痙縮	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血液およびリンパ系障害	2 (0.14)	2 (0.04)	4 (0.06)
鉄欠乏性貧血	1 (0.07)	—	1 (0.01)
貧血	1 (0.07)	2 (0.04)	3 (0.04)
血管障害	25 (1.76)	21 (0.38)	46 (0.66)
ほてり	21 (1.47)	13 (0.23)	34 (0.49)
起立性低血圧	3 (0.21)	4 (0.07)	7 (0.10)
高血圧	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
潮紅	—	1 (0.02)	1 (0.01)
低血圧	1 (0.07)	2 (0.04)	3 (0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (1.83)	1 (0.18)	36 (0.52)
あくび	9 (0.63)	3 (0.05)	12 (0.17)
アレルギー性鼻炎	1 (0.07)	—	1 (0.01)
口腔咽頭不快感	2 (0.14)	2 (0.04)	4 (0.06)
口腔咽頭痛	1 (0.07)	—	1 (0.01)
過換気	1 (0.07)	—	1 (0.01)
咳嗽	1 (0.07)	—	1 (0.01)
呼吸困難	2 (0.14)	3 (0.05)	5 (0.07)
上気道の炎症	2 (0.14)	—	2 (0.03)
息詰まり	1 (0.07)	—	1 (0.01)
息詰まり感	2 (0.14)	—	2 (0.03)
発声障害	1 (0.07)	—	1 (0.01)
鼻漏	3 (0.21)	—	3 (0.04)
頻呼吸	1 (0.07)	—	1 (0.01)
喀血	—	1 (0.02)	1 (0.01)
咽喉乾燥	—	1 (0.02)	1 (0.01)

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
耳および迷路障害	27 ( 1.90)	8 ( 0.14)	35 ( 0.50)
メニエール病	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
回転性めまい	2 ( 0.14)	2 ( 0.04)	4 ( 0.06)
耳不快感	3 ( 0.21)	—	3 ( 0.04)
耳鳴	17 ( 1.19)	4 ( 0.07)	21 ( 0.30)
聴覚過敏	2 ( 0.14)	2 ( 0.04)	4 ( 0.06)
突発難聴	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
難聴	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
傷害、中毒および処置合併症	2 ( 0.14)	—	2 ( 0.03)
挫傷	2 ( 0.14)	—	2 ( 0.03)
心臓障害	26 ( 1.83)	23 ( 0.41)	49 ( 0.70)
心房細動	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
動悸	24 ( 1.69)	22 ( 0.40)	46 ( 0.66)
頻脈	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
神経系障害	561 (39.40)	649 (11.67)	1210 (17.32)
アカシジア	8 ( 0.56)	2 ( 0.04)	10 ( 0.14)
ジスキネジー	3 ( 0.21)	4 ( 0.07)	7 ( 0.10)
セロトニン症候群	—	2 ( 0.04)	2 ( 0.03)
パーキンソニズム	3 ( 0.21)	—	3 ( 0.04)
ミオクローヌス	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
意識消失	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
異常感覚	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
会話障害	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
感覚障害	4 ( 0.28)	—	4 ( 0.06)
感覚鈍麻	27 ( 1.90)	8 ( 0.14)	35 ( 0.50)
傾眠	341 (23.95)	338 ( 6.08)	679 ( 9.72)
健忘	2 ( 0.14)	1 ( 0.02)	3 ( 0.04)
悪性症候群	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
構語障害	1 ( 0.07)	3 ( 0.05)	4 ( 0.06)
錯感覚	7 ( 0.49)	2 ( 0.04)	9 ( 0.13)
視野欠損	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
自律神経失調	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
失神	1 ( 0.07)	2 ( 0.04)	3 ( 0.04)
灼熱感	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
書字障害	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
振戦	3 ( 2.11)	4 ( 0.72)	70 ( 1.00)
睡眠の質低下	—	2 ( 0.04)	2 ( 0.03)
錐体外路障害	—	5 ( 0.09)	5 ( 0.07)
精神運動亢進	—	2 ( 0.04)	2 ( 0.03)
精神的機能障害	6 ( 0.42)	—	6 ( 0.09)
体位性めまい	7 ( 0.49)	8 ( 0.14)	15 ( 0.21)
注意力障害	8 ( 0.56)	—	8 ( 0.11)
鎮静	16 ( 1.12)	17 ( 0.31)	33 ( 0.47)
頭痛	127 ( 8.92)	84 ( 1.51)	211 ( 3.02)
頭部不快感	12 ( 0.84)	5 ( 0.09)	17 ( 0.24)
浮動性めまい	179 (12.57)	13 ( 1.85)	282 ( 4.04)
平衡障害	1 ( 0.07)	2 ( 0.04)	3 ( 0.04)
片頭痛	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
麻痺	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
味覚異常	4 ( 0.28)	1 ( 0.02)	5 ( 0.07)
味覚減退	2 ( 0.14)	2 ( 0.04)	4 ( 0.06)
薬物離脱性痙攣	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
下肢静止不能症候群	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
記憶障害	—	4 ( 0.07)	4 ( 0.06)
意識変容状態	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
過眠症	—	3 ( 0.05)	3 ( 0.04)
構音障害	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
注意力障害	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
認知障害	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
腎および尿路障害	37 ( 2.60)	2 ( 0.36)	57 ( 0.82)
蛋白尿	2 ( 0.14)	—	2 ( 0.03)

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
尿失禁	4 ( 0.28)	—	4 ( 0.06)
尿閉	6 ( 0.42)	6 ( 0.11)	12 ( 0.17)
排尿困難	13 ( 0.91)	13 ( 0.23)	26 ( 0.37)
頻尿	1 ( 0.70)	1 ( 0.02)	11 ( 0.16)
夜間頻尿	4 ( 0.28)	—	4 ( 0.06)
生殖系および乳房障害	62 ( 4.35)	39 ( 0.70)	101 ( 1.45)
亀頭炎	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
血精液症	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
月経障害	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
射精障害	1 ( 0.07)	1 ( 0.18)	11 ( 0.16)
射精遅延	4 ( 0.28)	7 ( 0.13)	11 ( 0.16)
射精不能	2 ( 0.14)	2 ( 0.04)	4 ( 0.06)
性器出血	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
性機能不全	48 ( 3.37)	11 ( 0.20)	59 ( 0.84)
乳汁漏出症	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
乳房不快感	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
不規則月経	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
不正子宮出血	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
勃起不全	2 ( 0.14)	5 ( 0.09)	7 ( 0.10)
精神障害	137 ( 9.62)	161 ( 2.90)	298 ( 4.27)
うつ病	5 ( 0.35)	1 ( 0.02)	6 ( 0.09)
リビドー減退	3 ( 0.21)	1 ( 0.18)	13 ( 0.19)
悪夢	5 ( 0.35)	3 ( 0.05)	8 ( 0.11)
解離性障害	2 ( 0.14)	—	2 ( 0.03)
感情不安定	3 ( 0.21)	—	3 ( 0.04)
気分変化	13 ( 0.91)	5 ( 0.09)	18 ( 0.26)
気力低下	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
恐怖	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
軽躁	—	5 ( 0.09)	5 ( 0.07)
激越	1 ( 0.07)	4 ( 0.07)	5 ( 0.07)
幻覚	—	2 ( 0.04)	2 ( 0.03)
幻視	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
錯乱状態	—	2 ( 0.04)	2 ( 0.03)
歯ぎしり	2 ( 0.14)	—	2 ( 0.03)
自傷念慮	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
社会恐怖症	3 ( 0.21)	—	3 ( 0.04)
初期不眠症	—	4 ( 0.07)	4 ( 0.06)
情動障害	2 ( 0.14)	—	2 ( 0.03)
心気症	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
神経過敏	6 ( 0.42)	3 ( 0.05)	9 ( 0.13)
睡眠障害	1 ( 0.07)	7 ( 0.13)	8 ( 0.11)
全般性不安障害	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
早朝覚醒	4 ( 0.28)	—	4 ( 0.06)
多幸気分	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
脱抑制	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
中期不眠症	1 ( 0.07)	3 ( 0.05)	4 ( 0.06)
怒り	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
不安	6 ( 0.42)	12 ( 0.22)	18 ( 0.26)
不眠症	89 ( 6.25)	36 ( 0.65)	125 ( 1.79)
無為	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
無感情	2 ( 0.14)	1 ( 0.02)	3 ( 0.04)
妄想	—	2 ( 0.04)	2 ( 0.03)
抑うつ気分	2 ( 0.14)	4 ( 0.07)	6 ( 0.09)
離人症	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
譫妄	—	2 ( 0.04)	2 ( 0.03)
躁病	2 ( 0.14)	21 ( 0.38)	23 ( 0.33)
アクティベーション症候群	—	3 ( 0.05)	3 ( 0.04)
思考途絶	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
早朝覚醒型不眠症	—	5 ( 0.09)	5 ( 0.07)
異常行動	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)

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
現実感消失	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
攻撃性	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
自殺企図	—	4 ( 0.07)	4 ( 0.06)
自殺念慮	—	3 ( 0.05)	3 ( 0.04)
自傷行動	—	3 ( 0.05)	3 ( 0.04)
衝動行為	—	3 ( 0.05)	3 ( 0.04)
衝動制御障害	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
被害妄想	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
<b>全身障害および投与局所様態</b>	<b>237 (16.64)</b>	<b>28 ( 3.74)</b>	<b>445 ( 6.37)</b>
悪寒	5 ( 0.35)	4 ( 0.07)	9 ( 0.13)
圧迫感	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
易刺激性	17 ( 1.19)	19 ( 0.34)	36 ( 0.52)
異常感	13 ( 0.91)	1 ( 0.18)	23 ( 0.33)
異物感	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
顔面痛	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
顔面浮腫	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
胸部不快感	6 ( 0.42)	6 ( 0.11)	12 ( 0.17)
倦怠感	83 ( 5.83)	81 ( 1.46)	164 ( 2.35)
口渇	95 ( 6.67)	58 ( 1.04)	153 ( 2.19)
低体温	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
熱感	3 ( 0.21)	5 ( 0.09)	8 ( 0.11)
発熱	5 ( 0.35)	2 ( 0.04)	7 ( 0.10)
疲労	11 ( 0.77)	6 ( 0.11)	17 ( 0.24)
不快感	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
歩行障害	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
末梢性浮腫	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
末梢冷感	3 ( 0.21)	—	3 ( 0.04)
無力症	14 ( 0.98)	6 ( 0.11)	20 ( 0.29)
薬剤離脱症候群	2 ( 0.14)	7 ( 0.13)	9 ( 0.13)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>93 ( 6.53)</b>	<b>117 ( 2.10)</b>	<b>210 ( 3.01)</b>
高カリウム血症	1 ( 0.07)	2 ( 0.04)	3 ( 0.04)
高脂血症	1 ( 0.07)	8 ( 0.14)	9 ( 0.13)
食欲減退	11 ( 0.77)	92 ( 1.65)	103 ( 1.47)
食欲障害	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
食欲不振	79 ( 5.55)	—	79 ( 1.13)
食欲亢進	4 ( 0.28)	6 ( 0.11)	10 ( 0.14)
低蛋白血症	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
過食	—	2 ( 0.04)	2 ( 0.03)
高コレステロール血症	—	3 ( 0.05)	3 ( 0.04)
低ナトリウム血症	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
肥満	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>99 ( 6.95)</b>	<b>54 ( 0.97)</b>	<b>153 ( 2.19)</b>
アトピー性皮膚炎	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
そう痒症	11 ( 0.77)	6 ( 0.11)	17 ( 0.24)
紅斑	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
湿疹	3 ( 0.21)	4 ( 0.07)	7 ( 0.10)
寝汗	2 ( 0.14)	6 ( 0.11)	8 ( 0.11)
全身性そう痒症	3 ( 0.21)	2 ( 0.04)	5 ( 0.07)
全身性皮疹	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
多汗症	53 ( 3.72)	14 ( 0.25)	67 ( 0.96)
発疹	21 ( 1.47)	9 ( 0.16)	30 ( 0.43)
皮膚乾燥	2 ( 0.14)	—	2 ( 0.03)
皮膚剥脱	2 ( 0.14)	—	2 ( 0.03)
皮膚疼痛	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
薬疹	—	4 ( 0.07)	4 ( 0.06)
冷汗	2 ( 0.14)	—	2 ( 0.03)
蕁麻疹	2 ( 0.14)	4 ( 0.07)	6 ( 0.09)
光線過敏性反応	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
中毒性皮疹	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
脂漏性皮膚炎	—	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
皮下出血	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
<b>臨床検査</b>	<b>23 (16.15)</b>	<b>47 ( 0.85)</b>	<b>277 ( 3.97)</b>
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	26 ( 1.83)	4 ( 0.07)	30 ( 0.43)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 ( 1.40)	5 ( 0.09)	25 ( 0.36)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	43 ( 3.02)	1 ( 0.18)	53 ( 0.76)
ヘマトクリット減少	8 ( 0.56)	1 ( 0.02)	9 ( 0.13)
ヘマトクリット増加	5 ( 0.35)	—	5 ( 0.07)
ヘモグロビン減少	12 ( 0.84)	1 ( 0.02)	13 ( 0.19)
ヘモグロビン増加	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
リンパ球数減少	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	11 ( 0.16)
リンパ球数増加	4 ( 0.28)	1 ( 0.02)	5 ( 0.07)
血圧上昇	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
血圧低下	6 ( 0.42)	—	6 ( 0.09)
血小板数減少	2 ( 0.14)	—	2 ( 0.03)
血小板数増加	1 ( 0.07)	2 ( 0.04)	3 ( 0.04)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 ( 0.49)	1 ( 0.02)	8 ( 0.11)
血中アルブミン増加	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
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)	1 ( 0.02)	9 ( 0.13)
血中クレアチニン減少	1 ( 0.07)	1 ( 0.02)	2 ( 0.03)
血中クレアチニン増加	3 ( 0.21)	—	3 ( 0.04)
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 ( 0.06)
血中コレステロール増加	28 ( 1.97)	2 ( 0.04)	30 ( 0.43)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
血中ビリルビン増加	6 ( 0.42)	1 ( 0.02)	7 ( 0.10)
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	16 ( 1.12)	5 ( 0.09)	21 ( 0.30)
血中尿素減少	6 ( 0.42)	1 ( 0.02)	7 ( 0.10)
血中尿素増加	13 ( 0.91)	—	13 ( 0.19)
血中アミラーゼ増加	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
好塩基球数減少	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
好塩基球数増加	3 ( 0.21)	1 ( 0.02)	4 ( 0.06)
好酸球数減少	4 ( 0.28)	—	4 ( 0.06)
好酸球数増加	9 ( 0.63)	1 ( 0.02)	10 ( 0.14)
好中球数減少	6 ( 0.42)	—	6 ( 0.09)
好中球数増加	11 ( 0.77)	1 ( 0.02)	12 ( 0.17)
心電図異常	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
腎機能検査異常	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
赤血球数減少	11 ( 0.77)	1 ( 0.02)	12 ( 0.17)
赤血球数増加	2 ( 0.14)	—	2 ( 0.03)
総蛋白減少	8 ( 0.56)	—	8 ( 0.11)
総蛋白増加	2 ( 0.14)	1 ( 0.02)	3 ( 0.04)
体温変動	1 ( 0.07)	—	1 ( 0.01)
体重減少	4 ( 0.28)	—	4 ( 0.06)
体重増加	9 ( 0.63)	5 ( 0.09)	14 ( 0.20)
単球数減少	4 ( 0.28)	1 ( 0.02)	5 ( 0.07)
単球数増加	9 ( 0.63)	1 ( 0.02)	10 ( 0.14)
尿蛋白	5 ( 0.35)	2 ( 0.04)	7 ( 0.10)
尿中ウロビリルン陽性	5 ( 0.35)	—	5 ( 0.07)
尿中ブドウ糖陽性	9 ( 0.63)	1 ( 0.02)	10 ( 0.14)
尿中血陽性	2 ( 0.14)	—	2 ( 0.03)
尿中赤血球陽性	7 ( 0.49)	—	7 ( 0.10)
尿中蛋白陽性	3 ( 0.21)	2 ( 0.04)	5 ( 0.07)
尿中白血球陽性	6 ( 0.42)	—	6 ( 0.09)
残尿	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.01)
白血球数減少	17 ( 1.19)	2 ( 0.04)	19 ( 0.27)
白血球数増加	15 ( 1.05)	8 ( 0.14)	23 ( 0.33)

(3) 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。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 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ので注意すること（「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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>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>22)</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ので、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。
- [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、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。
- 3) 海外の疫学調査において、妊娠20週以降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>62)</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>63)</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〉

- (1) 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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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<sup>37)</sup>。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。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>37)</sup>。

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では、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、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。

また、海外の疫学調査において、妊娠中に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<sup>62), 63)</sup>。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、また妊娠を計画している婦人に対しては、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、突然中止せず、徐々に減量すること。

なお、本剤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<sup>64)</sup>。

- (2) 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>27)</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。
- (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（「警告」の項参照）。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。
- 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：神經過敏、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、自殺を完遂した症例はなかった。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

## 13. 過量投与

**症状・徴候：**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。

## 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）
- (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3,455例中11例（0.32%）、プラセボ群1,978例中1

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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（3）」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。
- (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>65), 66)</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。

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>67), 68)</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のではない。

## 16. その他

## 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

マウスの一般症状および行動に対しては、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時間およ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で収縮力およ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）ならびに水および電解質代謝（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。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

動物種	性別	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	動物種	性別	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)
マウス	♂	385	ラット	♂	374
	♀	303		♀	374

#### (2) 反復投与毒性試験

ラットに1、5、25mg/kg/日を26週間および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、アルカリフォスファターゼの軽度上昇、

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

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およ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、後肢振戦および立毛が観察され、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また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、妊娠およ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/日以上に投与群に体重増加量の低値が認められた。12.8mg/kg/日以上に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ならびに精巣萎縮、精巣上皮精液瘤・上皮空胞化、精子数およ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/日以上に投与群で胎児体重の低値、骨化遅延およ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、周産期およ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およ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およびPCA反応、ならびにマウス-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、マウス小核試験およ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）およびラット（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 20mg、10mg、5mg

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) 薬局での取り扱いについて

該当しない。

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」を参照。

### 5. 承認条件等

該当しない。

### 6. 包 装

パキシル錠 20mg：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、  
140錠（14錠×10）、700錠（14錠×50）、500錠（瓶）

パキシル錠 10mg：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、  
140錠（14錠×10）、700錠（14錠×50）、500錠（瓶）

パキシル錠 5mg：100錠（10錠×10）

### 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：なし

同 効 薬：うつ病およびうつ状態：イミプラミン、アミトリプチリン、トラゾドン、  
フルボキサミン、セルトラリン等

パニック障害：セルトラリン

強迫性障害：フルボキサミン

社会不安障害：フルボキサミン

### 9. 国際誕生年月日

1990年12月

## X. 管理的事項に関する項目

### 10. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

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

### 11. 薬価基準収載年月日

パキシル錠20mg：2000年11月17日

パキシル錠10mg：2000年11月17日

パキシル錠5mg：2010年9月24日

### 12. 効能・効果追加、用法・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

### 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

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、厚生労働省告示第76号（平成22年3月5日付）により一部改正）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番号（9桁）	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20mg	113633302	1179041F2021	610443046
パキシル錠10mg	113632602	1179041F1025	610443045
パキシル錠5mg	120030001	1179041F3028	622003001

### 17. 保険給付上の注意

該当しない。

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 村崎光邦ほか. 薬理と治療1986 ; 14 (10) : 6225-6291.
- 2) 村崎光邦ほか. 薬理と治療2000 ; 28 (suppl) : S7-S36.
- 3) 三浦貞則ほか. 薬理と治療2000 ; 28 (suppl) : S119-S135.
- 4) 筒井末春ほか. 薬理と治療2000 ; 28 (suppl) : S253-S269.
- 5) 三浦貞則ほか. 薬理と治療2000 ; 28 (suppl) : S137-S160.
- 6) 筒井末春ほか. 薬理と治療2000 ; 28 (suppl) : S271-S294.
- 7) 朝倉聡ほか. 臨床精神医学2008 ; 37 (6) : 833-848.
- 8) 筒井末春ほか. 薬理と治療2000 ; 28 (suppl) : S161-S185.
- 9) 三浦貞則ほか. 薬理と治療2000 ; 28 (suppl) : S187-S210.
- 10) 筒井末春ほか. 薬理と治療2000 ; 28 (suppl) : S295-S314.
- 11) 上島国利ほか. 薬理と治療2004 ; 32 (9) : 577-591.
- 12) 斎藤正己ほか. 薬理と治療2000 ; 28 (suppl) : S211-S223.
- 13) 片岡憲章ほか. 薬理と治療2000 ; 28 (suppl) : S225-S236.
- 14) Thomas DR, et al. *Psychopharmacology* 1987 ; 93 : 193-200.
- 15) Gartside SE, et al. *Br J Pharmacol* 1995 ; 115 (6) : 1064-1070.
- 16) 島田瞭ほか. 実中研・前臨床研究報1996 ; 20 (2) : 163-167.
- 17) Kennet GE, et al. *Neuropharmacology* 1994 ; 33 (12) : 1581-1588.
- 18) Lightowler S, et al. *Pharmacol Biochem Behav* 1994 ; 49 (2) : 281-285.
- 19) 入江廣ほか. 薬理と治療2000 ; 28 (suppl) : S47-S68.
- 20) 村崎光邦ほか. 薬理と治療2000 ; 28 (suppl) : S37-S46.
- 21) Dalhoff K, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1991 ; 41 (4) : 351-354.
- 22) 永田良一ほか. 薬理と治療2000 ; 28 (suppl) : S89-S110.
- 23) Bayer AJ, et al. *Acta Psychiatr Scand* 1989 ; 80 (Suppl350) : 85-86.
- 24) Greb WH, et al. *Acta Psychiatr Scand* 1989 ; 80 (Suppl350) : 99-101.
- 25) Kaye CM, et al. *Acta Psychiatr Scand* 1989 ; 80 (Suppl350) : 60-75.
- 26) 坂本孝司ほか. 薬理と治療2000 ; 28 (suppl) : S111-S118.
- 27) Ohman R, et al. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60 (8) : 519-523.
- 28) Bloomer JC, et al. *Br J Clin Pharmacol* 1992 ; 33 : 521-523.
- 29) 日本医師会 自殺予防マニュアル—一般医療機関におけるうつ状態・うつ病の早期発見とその対応—
- 30) Eke T, et al. *BMJ* 1997 ; 314 : 1387.
- 31) Kirwan JF, et al. *Br J Ophthalmol* 1997 ; 81 : 252-254.
- 32) Lewis CF, et al. *J Clin Psychiatry* 1997 ; 58 (3) : 123-124.
- 33) Ottervanger JP, et al. *Am J Psychiatry* 1994 ; 151 (5) : 781-782.
- 34) 高橋祥友. 日医雑誌2000 ; 124 (1) : 59-62.
- 35) 尾鷲登志美ほか. 日医臨床2001 ; 59 (8) : 1507-1512.
- 36) 平田あゆ子ほか. 精神科治療学1999 ; 14 : 81-84.
- 37) Honein MA, et al. *Teratology* 1999 ; 60 (6) : 356-364.
- 38) Young C. *J Clin Psychopharmacol* 1997 ; 17 (1) : 65-66.
- 39) Ozdemir V, et al. *Clin Pharmacol Ther* 1997 ; 62 (3) : 334-347.
- 40) Albers LJ, et al. *Psychiatry Res* 1996 ; 59 (3) : 189-196.
- 41) Hemeryck A, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2000 ; 67 (3) : 283-291.
- 42) Bannister SL, et al. *Acta Psychiatr Scand* 1989 ; 80 (Suppl. 350) : 102-106.

- 43) Greb WH, et al. *Acta Psychiatr Scand* 1989 ; 80 (Suppl. 350) : 95-98.
- 44) Marley E, et al. *J Psychiatr Res* 1984 ; 18 (2) : 173-189.
- 45) Feighner JP, et al. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 51 (6) : 222-225.
- 46) Bhatara VS, et al. *Clin Pharm* 1993 ; 12 : 222-225.
- 47) [http://ctr.gsk.co.uk/summary/paroxetine/I\\_29060\\_877.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/summary/paroxetine/I_29060_877.pdf)
- 48) Spina E, et al. *Ther Drug Monit* 2001 ; 23 (3) : 223-227.
- 49) Nassir Ghaemi S, et al. *J Clin Psychopharmacol* 1998 ; 18 (4) : 342-343.
- 50) Sobanski T, et al. *Pharmacopsychiat* 1997 ; 30 (3) : 106-107.
- 51) Egberts ACG, et al. *Int Clin Psychopharmacol* 1997 ; 12 (3) : 181-182.
- 52) Lantz MS, et al. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998 ; 13 (5) : 343-345.
- 53) Rang ST, et al. *Can J Anaesth* 2008 ; 55 (8) : 521-525.
- 54) Waksman JC, et al. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000 ; 38 : 521.
- 55) Abraham JT, et al. *Biol Psychiatry* 1997 ; 42 (2) : 144-146.
- 56) Steiner W, et al. *Biol Psychiatry* 1986 ; 21 (11) : 1067-1071.
- 57) Sarah L, et al. *Psychosomatics* 2001 ; 42 (5) : 432.
- 58) Bannister SJ, et al. *Acta Psychiatr Scand* 1989 ; 80 (Suppl. 350) : 102.
- 59) Cooper SM, et al. *Acta Psychiatr Scand* 1989 ; 80 (Suppl. 350) : 53-55.
- 60) McClelland GR, et al. *Br J Clin Pharmacol* 1985 ; 19 : 578P.
- 61) Kelly CM, et al. *BMJ*. 2010 ; 340 : c693.
- 62) Chambers C. D., et al. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 579-587.
- 63) Källén B, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008 ; 17 (8) : 801-806.
- 64) Pedersen LH., *BMJ* 2009 ; 339 : b3569.
- 65) Bolton JM, et al. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 ; 28 (4) : 384-391.
- 66) Ziere G, et al. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 ; 28 (4) : 411-417.
- 67) Tanrikut C, et al. *Fertil Steril*. 2009 Jun 10. (doi : 10.1016/j.fertnstert.2009.04.039)
- 68) Safarinejad MR, *J Urol*. 2008 ; 180 (5) : 2124-2128.

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能および効果、用法およ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。

#### 効能及び効果

うつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害

##### 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. 社会不安障害の診断は、DSM-IV\*に基づき慎重に実施し、診断基準を満たす場合にのみ投与すること。

\*DSM-IV: American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition（DSM-IV 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。

##### 用法・用量に関連する使用上の注意

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）

## XII. 参考資料

### 外国における発売状況

<p>国名 会社名 販売名 剤形・含量  発売年 効能・効果 用法・用量</p>	<p>米国 Glaxo SmithKline Pharmaceuticals Paxil 錠剤（10mg、20mg、30mg、40mg/錠） 経口懸濁剤（10mg/5mL） 徐放剤（12.5mg、25mg、37.5mg/錠） 1993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） 月経前不快気分障害：12.5～25mg/日（推奨初期用量は12.5mg/日）</p>
<p>国名 会社名 販売名 剤形・含量  発売年 効能・効果  用法・用量</p>	<p>英国 Glaxo SmithKline Pharmaceuticals Seroxat 錠剤（20mg、30mg/錠） 経口懸濁剤（20mg/10mL） 1991年 不安を伴ううつ病を含む全タイプのうつ病症状の治療 効果の得られた後のうつ病再発予防 うつ病：20～50mg/日（推奨用量は20mg/日） 強迫性障害の治療および再発予防：20～60mg/日（推奨用量は40mg/日） 広場恐怖の有無を問わないパニック障害の治療および再発防止：10～50mg/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：20mg/日（推奨初期用量および推奨用量は20mg/日） 外傷後ストレス障害：20～50mg/日（推奨用量は20mg/日）</p>
<p>国名 会社名 販売名 剤形・含量  発売年 効能・効果 用法・用量</p>	<p>フランス Glaxo SmithKline Pharmaceuticals Deroxat 錠剤（20mg、30mg/錠） 経口懸濁剤（2mg/mL） 1995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：20～50mg/日（推奨初期用量は20mg/日） 全般性不安障害：20～50mg/日（推奨初期用量は20mg/日）</p>
<p>国名 会社名 販売名 剤形・含量  発売年 効能・効果 用法・用量</p>	<p>ドイツ Glaxo SmithKline Pharmaceuticals, Janssen Seroxat、Tagonis 錠剤（20mg、30mg/錠） 経口懸濁剤（2mg/mL） 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）</p>

上記を含み、世界100カ国以上で承認されている。

[資料請求・問い合わせ先]

## **グラクソ・スミスクライン株式会社**

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

TEL : 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047(24時間受付)

<http://glaxosmithkline.co.jp>