

審査報告書

平成 27 年 1 月 29 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	① ジェイゾロフト錠 25 mg、② 同錠 50 mg、③ 同錠 100 mg、④ 同 OD 錠 25 mg、⑤ 同 OD 錠 50 mg、⑥ 同 OD 錠 100 mg
[一 般 名]	塩酸セルトラリン
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	①、②、③: 平成 26 年 4 月 21 日 ④、⑤、⑥: 平成 26 年 8 月 8 日
[剤形・含量]	①、②、③: 1 錠中に塩酸セルトラリン 28、56 又は 112 mg (セルトラリンとして 25、50 又は 100 mg) を含有する錠剤 ④、⑤、⑥: 1 錠中に塩酸セルトラリン 28、56 又は 112 mg (セルトラリンとして 25、50 又は 100 mg) を含有する口腔内崩壊錠
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 27 年 1 月 29 日

[販 売 名] ① ジェイゾロフト錠 25 mg、② 同錠 50 mg、③ 同錠 100 mg、④ 同 OD 錠 25 mg、⑤ 同 OD 錠 50 mg、⑥ 同 OD 錠 100 mg

[一 般 名] 塩酸セルトラリン

[申 請 者 名] ファイザー株式会社

[申請年月日] ①、②、③: 平成 26 年 4 月 21 日
④、⑤、⑥: 平成 26 年 8 月 8 日

[審査結果]

提出された資料（公表文献等）から、本剤の外傷後ストレス障害に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] うつ病・うつ状態、パニック障害、外傷後ストレス障害
(下線部今回追加)

[用法・用量] 通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg まで漸増し、1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により 1 日 100 mg を超えない範囲で適宜増減する。
(変更なし)

審査報告 (1)

平成 26 年 12 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① ジェイゾロフト錠 25 mg、② 同錠 50 mg、③ 同錠 100 mg、④ 同 OD 錠 25 mg、⑤ 同 OD 錠 50 mg、⑥ 同 OD 錠 100 mg
[一 般 名]	塩酸セルトラリン
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	①、②、③: 平成 26 年 4 月 21 日 ④、⑤、⑥: 平成 26 年 8 月 8 日
[剤形・含量]	①、②、③: 1 錠中に塩酸セルトラリン 28、56 又は 112 mg (セルトラリンとして 25、50 又は 100 mg) を含有する錠剤 ④、⑤、⑥: 1 錠中に塩酸セルトラリン 28、56 又は 112 mg (セルトラリンとして 25、50 又は 100 mg) を含有する口腔内崩壊錠
[申請時効能・効果]	うつ病・うつ状態、パニック障害、 <u>外傷後ストレス障害</u> (下線部今回追加)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg まで漸増し、1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により 1 日 100 mg を超えない範囲で適宜増減する。 (変更なし)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、下記のとおりである。なお、本申請において、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ジェイゾロフト錠及び同 OD 錠（以下、「本剤」）の有効成分である塩酸セルトラリン（以下、「本薬」）は、米国ファイザー社で合成された選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; 以下、「SSRI」）である。本邦においては、普通錠 25 及び 50 mg 錠が 2006 年 4 月に「うつ病・うつ状態」及び「パニック障害」を効能・効果として承認され、その後、2014 年 2 月に普通錠 100 mg 錠が、2014 年 7 月に口腔内崩壊錠 25、50 及び 100 mg 錠が承認されている。

本剤は、1990 年に英国にてうつ病の治療薬として承認を取得して以来、2014 年 1 月現在、うつ病、パニック障害、強迫性障害等の効能で 121 の国又は地域において承認されている。本申請の対象である「外傷後ストレス障害 (Posttraumatic Stress Disorder; 以下、「PTSD」)」の効能については、1999 年 12 月に米国で初めて承認されて以来、2014 年 8 月現在、米国、英国、フランス、ドイツを初めとする 90 以上の国又は地域で承認されている。

本邦における本剤の PTSD に対する開発については、2011 年 3 月 11 日の東日本大震災を受け、被災者での PTSD 発症が想定されたことから、2011 年 5 月に日本トラウマティック・ストレス学会より早期承認・保険適用を求める緊急の要望書が厚生労働大臣に提出された。また、日本トラウマティック・ストレス学会により大規模震災後の PTSD に対する治療実態調査 (5.4.1) が、申請者により PTSD 患者を対象とした本剤の使用実態調査 (参考 5.3.6.1) が併せて実施され、本剤を含む SSRI が本邦の PTSD に対する薬物治療の第一選択薬として臨床使用されているとの調査結果が取りまとめられた。

これらを踏まえ申請者は、国内外の医学教科書及び治療ガイドライン、公表文献等の調査を行った結果、PTSD に対して本剤を使用することの有用性は医学薬学上公知に該当すると判断し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づき、新たに臨床試験を実施することなく、「外傷後ストレス障害」の効能・効果を追加するための承認事項一部変更承認申請を行った。

本邦では、PTSD を効能・効果とする薬剤として、2013 年 11 月にパロキセチン塩酸塩水和物が承認されている。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

本申請において、新たな薬理試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、PTSD に対する塩酸セルトラリン (以下、「本薬」) の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PTSD の病態生理として、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン、視床下部-下垂体-副腎皮質系の異常、ノルアドレナリン、セロトニン (5-hydroxytryptamine; 以下、「5-HT」) 及びグルタミン酸神経系の機能不全等が挙げられていること (Miao YL et al, *PLoS One*, 9:e101450, 2014) を説明した。そして申請者は、① 脳内 5-HT は情動調節に関与し、主に縫線核から海馬、前頭前皮質等に投射する 5-HT 神経は衝動性に影響を与えること、② SSRI により症状が改善した PTSD 患者において、5-HT の前駆物質であるトリプトファンの急性枯渇処置により、外傷経験を想起することで生じる不安が増強したこと、③ 5-HT_{2A} 受容体の遺伝子多型が PTSD の発症頻度に影響していること、④ ヒトに 5-HT_{2C} 受容体作動薬である m-クロロフェニルピペラジン (m-chlorophenylpiperazine; 以下、「m-CPP」) を投与した場合、PTSD 様の症状が一過性に惹起されること¹⁾ 等が報告されていることを踏まえると、PTSD の病態への関与が想定される神経系の中でも、5-HT 神経の調節不全が PTSD 発症に重要な役割を果たしていることが示唆されることを説明した。その上で申請者は、本薬の PTSD に対する作用機序は完全には解明されていないものの、以下の知見を踏まえると、本薬は 5-HT 再取り込み阻害作用により脳内 5-HT レベルを上昇させることで、低下

¹⁾ ① Dalley JW et al, *Neuroscience*, 215:42-58, 2012, ② Corchs F et al, *Biol Psychiatry*, 66:17-24, 2009, ③ Mellman TA et al, *Depress Anxiety*, 26:993-997, 2009, ④ Krystal JH et al, *Brain Research*, 1293:13-23, 2009

した 5-HT 神経活性の改善による 5-HT_{1A} 受容体の活性化又は不安に関与する 5-HT_{2C} 受容体の脱感作を介し、PTSD に対して有効性を示すと考えられることを説明した。

- i) PTSD の動物モデルと考えられている single prolonged stress (以下、「SPS」) 負荷²⁾ を与えたラットに負荷翌日から本薬 15 mg/kg/日³⁾ を 14 日間反復経口投与したとき、SPS 負荷に伴う条件刺激提示後のすくみ行動時間⁴⁾ の増加、負荷 18 日後の高架型十字迷路試験におけるオープンアーム滞在時間及び進入回数の減少並びに海馬中 5-HT 含量の減少が抑制された (Zhang LM et al, *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012:623753, 2012)。
- ii) 電気ショックにより恐怖条件付けしたラットに SSRI (シタロプラム) 又は選択的 5-HT_{1A} 受容体作動薬を投与することにより、脳内 5-HT 量の増加や条件刺激提示後のすくみ行動の減少が認められた (Hashimoto S et al, *Eur J Pharmacol* 378:23-30, 1999、Li X et al, *Eur J Pharmacol*, 532:74-80, 2006)。
- iii) ラットに本薬 5 mg/kg/日³⁾ を 14 日間反復皮下投与したとき、m-CPP 投与による自発運動量及び社会的行動の低下が抑制された (Kennedy AJ et al, *Psychopharmacology (Berl)*, 113:262-268, 1993)。また、ラットにおける m-CPP 投与による自発運動低下に対し、SSRI (フルオキセチン、パロキセチン) の単回投与による抑制は認められなかったが、21 日間の反復経口投与により抑制が認められたことから、SSRI の反復投与による 5-HT_{2C} 受容体の脱感作が m-CPP による不安様行動を抑制すると考察されている (Kennett GA et al, *Neuropharmacology*, 33:1581-1588, 1994)。

機構は、PTSD に対する本薬の作用機序について、完全に明らかとはなっていないものの、現在得られている知見からは適切に説明されているものと考え、以上の説明を了承した。

3. 臨床に関する資料

(i) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する参考資料として、外国人外傷後ストレス障害 (以下、「PTSD」) 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1.1: 93CE21-0640 試験、参考 5.3.5.1.2: 93CE21-0641 試験、参考 5.3.5.1.3: 95CE21-0671 試験、参考 5.3.5.1.4: 96CE21-0682 試験、参考 5.3.5.1.5: 96CE21-0703 試験、参考 5.3.5.2.1: 95CE21-0672 試験) の成績、国内外の医学書、ガイドライン、公表文献等が提出された。

(1) 海外第Ⅲ相試験

1) 海外プラセボ対照比較試験① (参考 5.3.5.1.1: 93CE21-0640 試験<1994 年 5 月~1996 年 3 月>)

DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition, revised) により PTSD

²⁾ SPS として、2 時間の拘束、20 分間の強制水泳、15 分間の休憩及びエーテル麻酔が負荷された。

³⁾ 遊離塩基としての量。

⁴⁾ 負荷 14 日後にラットを条件付けチャンバーに入れ、3 分間の放置後 4 秒間の電気ショックを与え、その 24 時間後 (負荷 15 日後) に再び条件付けチャンバーに入れること (条件刺激提示) によるすくみ行動時間を測定した。

と診断された外国人患者（目標症例数 160 例、各群 80 例）を対象に、塩酸セルトラリン製剤（以下、「本剤」）の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 25～200 mg/日（開始用量 25 mg/日、忍容性に問題がない場合は 2 週目より 50 mg/日に増量、3 週目以降は、効果不十分かつ忍容性に問題がない場合 1 週ごとに 50 mg/日ずつ最大 200 mg/日まで増量可、有害事象により減量する場合は 50 mg/日から 25 mg/日への減量を除き 50 mg/日ずつ減量）を 1 日 1 回夕又は朝に経口投与すると設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

無作為化症例 208 例（プラセボ群 108 例、本剤群 100 例；以下同順）のうち、二重盲検期に治験薬が少なくとも 1 回投与され、安全性のデータが得られた 205 例（106 例、99 例）が安全性解析対象集団であり、有効性のデータが得られた 202 例（104 例、98 例）が ITT（Intention to treat）集団であった。投与中止例は 58 例（32 例、26 例）であり、主な中止理由は、追跡不能（11 例、5 例）、有害事象（5 例、9 例）、同意撤回（4 例、6 例）等であった。

本剤群（99 例）における最終評価時の投与量（平均値 ± 標準偏差）は 125.4 ± 61.5 mg/日であった。

主要評価項目である ITT 集団における最終評価時の PTSD 臨床診断面接尺度 Part 2（Clinician-Administered PTSD Scale Part 2; 以下、「CAPS-2」）合計スコア、出来事インパクト尺度（Impact of Event Scale; 以下、「IES」）合計スコア及び CGI-S（Clinical Global Impression - Severity）のベースラインからの変化量並びに CGI-I（Clinical Global Impression - Improvement）は表 1 のとおりであり、いずれの評価項目においても投与群間で統計学的な有意差が認められた⁵⁾。

表 1 主要評価項目の最終評価時におけるベースラインからの変化量（ITT 集団、LOCF）

	プラセボ群			本剤群			p 値 ^{c)}
	評価例数	ベースライン ^{a)}	変化量 ^{b)}	評価例数	ベースライン ^{a)}	変化量 ^{b)}	
CAPS-2	104	73.5 ± 16.1	-26.2 ± 2.33	98	73.9 ± 16.2	-33.0 ± 2.41	0.043
IES	104	40.1 ± 14.5	-14.1 ± 1.48	98	38.5 ± 15.6	-19.2 ± 1.53	0.018
CGI-S	104	4.6 ± 0.93	-1.0 ± 0.12	98	4.6 ± 0.96	-1.3 ± 0.12	0.037
CGI-I ^{d)}	104	-	2.8 ± 0.12	98	-	2.3 ± 0.13	0.014

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 調整平均値 ± 標準誤差

c) 投与群、施設、投与群と施設の交互作用を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく（CGI-I の解析にはベースライン値を含まない）。いずれの検定も有意水準 5%の両側検定で実施されている。

d) 最終評価時（LOCF）の改善度

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群で 84.9%（90/106 例）、本剤群で 94.9%（94/99 例）に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、本剤群で 2 例（激越及び譫妄・運動失調各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群で 46.2%（49/106 例）、本剤群で 78.8%（78/99 例）に認められた。主な事象は、不眠症（プラセボ群 16 例、本剤群 30 例；以下同順）、頭痛（8 例、23 例）、下痢（5 例、23 例）、悪心（7 例、18 例）、傾眠（11 例、15 例）、神経過敏（4 例、12 例）、食欲減退（1 例、11 例）、口内乾燥（6 例、10 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）並びに心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認

⁵⁾ いずれの検定も有意水準 5%の両側検定で実施されている。

められなかった。

以上より申請者は、外国人 PTSD 患者に対する本剤 25～200 mg/日の有効性が示され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 海外プラセボ対照比較試験② (参考 5.3.5.1.2: 93CE21-0641 試験<1994 年 5 月～1996 年 9 月>)

DSM-III-R により PTSD と診断された外国人患者 (目標症例数 160 例、各群 80 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 25～200 mg/日 (開始用量 25 mg/日、忍容性に問題がない場合は 2 週目より 50 mg/日に増量、3 週目以降は、効果不十分かつ忍容性に問題がない場合 1 週ごとに 50 mg/日ずつ最大 200 mg/日まで増量可、有害事象により減量する場合は 50 mg/日から 25 mg/日への減量を除き 50 mg/日ずつ減量) を 1 日 1 回夕又は朝に経口投与すると設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

無作為化症例 169 例 (プラセボ群 83 例、本剤群 86 例; 以下同順) 全例が安全性解析対象集団であり、有効性データが得られた 166 例 (82 例、84 例) が ITT 集団であった。投与中止例は 40 例 (14 例、26 例) であり、主な中止理由は、有害事象 (5 例、11 例)、同意撤回 (6 例、6 例) 等であった。

本剤群 (86 例) における最終評価時の投与量 (平均値 ± 標準偏差) は 134.7 ± 61.9 mg/日であった。

主要評価項目である ITT 集団における最終評価時の CAPS-2 合計スコア、IES 合計スコア及び CGI-S のベースラインからの変化量並びに CGI-I は表 2 のとおりであり、いずれの評価項目においても投与群間で統計学的な有意差は認められなかった⁵⁾。

表 2 主要評価項目の最終評価時におけるベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	プラセボ群			本剤群			p 値 ^{c)}
	評価例数	ベースライン ^{a)}	変化量 ^{b)}	評価例数	ベースライン ^{a)}	変化量 ^{b)}	
CAPS-2	82	73.8 ± 19.8	-15.4 ± 3.07	84	72.1 ± 19.1	-13.1 ± 3.00	0.587
IES	82	43.4 ± 15.6	-8.1 ± 1.88	84	40.7 ± 15.8	-8.7 ± 1.83	0.799
CGI-S	82	4.7 ± 1.00	-0.6 ± 0.14	84	4.5 ± 0.88	-0.5 ± 0.14	0.468
CGI-I ^{d)}	82	-	3.0 ± 0.17	84	-	3.0 ± 0.16	0.879

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 調整平均値 ± 標準誤差

c) 投与群、施設、投与群と施設の交互作用を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく (CGI-I の解析にはベースライン値を含まない)。いずれの検定も有意水準 5% の両側検定で実施されている。

d) 最終評価時の改善度

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群で 72.3% (60/83 例)、本剤群で 86.0% (74/86 例) に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で 3 例 (気管支痙攣、神経症及び自殺念慮各 1 例)、本剤群で 3 例 (攻撃性、自殺念慮及び損傷・昏睡各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群で 41.0% (34/83 例)、本剤群で 65.1% (56/86 例) に認められた。主な事象は、下痢 (プラセボ群 10 例、本剤群 20 例; 以下同順)、悪心 (4 例、15 例)、頭痛 (11 例、14 例)、傾眠 (5 例、12 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) 並びに心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認

められなかった。

以上より申請者は、外国人 PTSD 患者に対する本剤 25～200 mg/日の有効性は示されなかったが、安全性について大きな問題はないと考えることを説明した。

3) 海外プラセボ対照比較試験③ (参考 5.3.5.1.3: 95CE21-0671 試験<1996年5月～1997年6月>)

DSM-III-Rにより PTSD と診断された外国人患者 (目標症例数 160 例、各群 80 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 25～200 mg/日 (開始用量 25 mg/日、忍容性に問題がない場合は 2 週目より 50 mg/日に増量、3 週目以降は、効果不十分かつ忍容性に問題がない場合 1 週ごとに 50 mg/日ずつ最大 200 mg/日まで増量可、有害事象により減量する場合は 50 mg/日から 25 mg/日への減量を除き 50 mg/日ずつ減量) を 1 日 1 回夕又は朝に経口投与すると設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

無作為化症例 187 例 (プラセボ群 93 例、本剤群 94 例; 以下同順) のうち、二重盲検期に治験薬が少なくとも 1 回投与され、安全性のデータが得られた 186 例 (92 例、94 例) が安全性解析対象集団であり、有効性データが得られた 183 例 (90 例、93 例) が ITT 集団であった。投与中止例は 54 例 (25 例、29 例) であり、主な中止理由は、同意撤回 (13 例、4 例)、追跡不能 (2 例、10 例)、有害事象 (5 例、5 例) 等であった。

本剤群 (94 例) における最終評価時の投与量 (平均値 ± 標準偏差) は 133.3 ± 59.2 mg/日であった。

主要評価項目である ITT 集団における最終評価時の CAPS-2 合計スコア、IES 合計スコア及び CGI-S のベースラインからの変化量並びに CGI-I は表 3 のとおりであり、CAPS-2 合計スコア、CGI-S の変化量及び CGI-I では、投与群間で統計学的な有意差が認められたが、IES 合計スコアの変化量では統計学的な有意差は認められなかった⁵⁾。

表 3 主要評価項目の最終評価時におけるベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	プラセボ群			本剤群			p 値 ^{c)}
	評価例数	ベースライン ^{a)}	変化量 ^{b)}	評価例数	ベースライン ^{a)}	変化量 ^{b)}	
CAPS-2	90	75.1 ± 17.7	-23.2 ± 2.86	93	76.6 ± 17.5	-33.0 ± 2.82	0.016
IES	90	36.7 ± 15.4	-12.1 ± 1.63	93	37.7 ± 15.7	-16.2 ± 1.60	0.071
CGI-S	90	4.6 ± 0.72	-0.8 ± 0.13	93	4.5 ± 0.73	-1.2 ± 0.13	0.012
CGI-I ^{d)}	90	-	3.0 ± 0.14	93	-	2.5 ± 0.13	0.016

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 調整平均値 ± 標準誤差

c) 投与群、施設、投与群と施設の交互作用を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく (CGI-I の解析にはベースライン値を含まない)。いずれの検定も有意水準 5% の両側検定で実施されている。

d) 最終評価時の改善度

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群で 78.3% (72/92 例)、本剤群で 81.9% (77/94 例) に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で蕁麻疹 1 例、本剤群で自殺企図 1 例が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群で 40.2% (37/92 例)、本剤群で 57.4% (54/94 例) に認められた。主な事象は、頭痛 (プラセボ群 13 例、本剤群 7 例; 以下同順)、傾眠 (6 例、12 例)、下痢 (7 例、11 例)、悪心 (6 例、11 例)、口内乾燥 (3 例、10 例) 等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）並びに心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、外国人 PTSD 患者に対する本剤 25～200 mg/日の有効性が示され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

4) 海外プラセボ対照比較試験④（参考 5.3.5.1.4: 96CE21-0682 試験<1996年7月～1998年1月>）

DSM-III-Rにより PTSD と診断された外国人患者（目標症例数 160 例、各群 80 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 25～200 mg/日（開始用量 25 mg/日、忍容性に問題がない場合は 2 週目より 50 mg/日に増量、3 週目以降は、効果不十分かつ忍容性に問題がない場合 1 週ごとに 50 mg/日ずつ最大 200 mg/日まで増量可、有害事象により減量する場合は 50 mg/日から 25 mg/日への減量を除き 50 mg/日ずつ減量）を 1 日 1 回夕又は朝に経口投与すると設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

無作為化症例 193 例（プラセボ群 97 例、本剤群 96 例；以下同順）のうち、二重盲検期に治験薬が少なくとも 1 回投与され、安全性のデータが得られた 190 例（95 例、95 例）が安全性解析対象集団であり、有効性データが得られた 188 例（94 例、94 例）が ITT 集団であった。投与中止例は 47 例（24 例、23 例）であり、主な中止理由は、同意撤回（10 例、6 例）、有害事象（3 例、7 例）、追跡不能（4 例、4 例）等であった。

本剤群（95 例）における最終評価時の投与量（平均値 ± 標準偏差）は 141.5 ± 55.4 mg/日であった。

主要評価項目である最終評価時の CAPS-2 合計スコア、IES 合計スコア及び CGI-S のベースラインからの変化量、そして最終評価時の CGI-I は表 4 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤群のプラセボ群に対する優越性は認められなかった⁵⁾。

表 4 主要評価項目の最終評価時におけるベースラインからの変化量（ITT 集団、LOCF）

	プラセボ群			本剤群			p 値 ^{c)}
	評価例数	ベースライン ^{a)}	変化量 ^{b)c)}	評価例数	ベースライン ^{a)}	変化量 ^{b)c)}	
CAPS-2	94	71.0 ± 15.3	-27.9 ± 2.61	94	73.7 ± 14.7	-27.4 ± 2.64	0.896
IES	94	39.6 ± 13.5	-19.7 ± 1.76	94	38.2 ± 15.3	-13.6 ± 1.79	0.017
CGI-S	94	4.4 ± 0.68	-0.9 ± 0.11	94	4.5 ± 0.63	-1.0 ± 0.11	0.798
CGI-I ^{d)}	94	-	2.6 ± 0.13	94	-	2.6 ± 0.13	0.891

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 調整平均値 ± 標準誤差

c) 投与群、施設、投与群と施設の交互作用を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく（CGI-I の解析にはベースライン値を含まない）。いずれの検定も有意水準 5% の両側検定で実施されている。

d) 最終評価時の改善度

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群で 84.2%（80/95 例）、本剤群で 88.4%（84/95 例）に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で 1 例（壊疽・出血）、本剤群で 2 例（自殺念慮及び胆嚢炎各 1 例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 45.3%（43/95 例）、本剤群で 67.4%（64/95 例）に認められた。主な事象は、悪心（プラセボ群 6 例、本剤群 16 例；以下同順）、口内乾燥（2 例、13 例）、リビドー減退（6 例、10 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）並びに心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、外国人 PTSD 患者に対する本剤 25～200 mg/日の有効性は示されなかったが、安全性について大きな問題はないと考えることを説明した。

5) 海外長期継続投与試験（参考 5.3.5.2.1: 95CE21-0672 試験<1996年8月～1998年6月>）

海外プラセボ対照比較試験（95CE21-0671 試験又は 96CE21-0682 試験）を完了した患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、非対照非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 25～200 mg/日（開始用量 25 mg/日、忍容性に問題がない場合は 2 週目より 50 mg/日に増量、3 週目以降は、効果不十分かつ忍容性に問題がない場合 1 週ごとに 50 mg/日ずつ最大 200 mg/日まで増量可、有害事象により減量する場合は 50 mg/日から 25 mg/日への減量を除き 50 mg/日ずつ減量）を 1 日 1 回夕又は朝に経口投与すると設定され、投与期間は 24 週間と設定された。

組入れ症例 252 例全例が安全性解析対象集団であり、有効性データが得られた 249 例が ITT 集団であった。投与中止例は 97 例であり、主な中止理由は、有害事象及び追跡不能各 24 例、その他 22 例、同意撤回 14 例等であった。

最終評価時の投与量は（平均値 ± 標準偏差）は 128.2 ± 62.0 mg/日であった。

主要評価項目である ITT 集団における最終評価時の CAPS-2 合計スコア、IES 合計スコア及び CGI-S のベースラインからの変化量並びに CGI-I は表 5 のとおりであり、本剤の継続投与による改善傾向が認められた。

表 5 主要評価項目の最終評価時におけるベースラインからの変化量（ITT 集団、LOCF）

	全体集団			先行試験の本剤群から移行した集団		
	評価例数	ベースライン ^{a)}	変化量	評価例数	ベースライン ^{b)}	変化量
CAPS-2	244	43.42 ± 28.37	-15.57 ± 24.05	125	75.87 ± 16.01	-48.10 ± 23.36
IES	249	20.81 ± 16.89	-7.46 ± 13.29	126	38.39 ± 15.37	-25.07 ± 16.77
CGI-S	249	3.39 ± 1.17	-0.65 ± 1.12	126	4.48 ± 0.70	-1.70 ± 1.24
CGI-I	249	2.50 ± 1.19 ^{c)}	1.89 ± 1.05 ^{c)}	126	-	1.92 ± 1.06 ^{c)}

平均値 ± 標準偏差

a) 本試験（95CE21-0672 試験）の開始時

b) 先行試験（95CE21-0671 試験又は 96CE21-0682 試験）の開始時

c) 先行試験（95CE21-0671 試験又は 96CE21-0682 試験）の開始時からの各時点（本試験の開始時又は最終評価時）での改善度

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 90.1%（227/252 例）に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、癩痕ヘルニア修復、基底細胞癌・外科手術、乳房形成、卵巣嚢胞、呼吸困難・胸痛・咽頭絞扼感・血管浮腫各 1 例が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、62.3%（157/252 例）に認められた。主な事象は、不眠症及び悪心（各 30 例）、下痢（29 例）、頭痛（28 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）並びに心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、外国人 PTSD 患者に対する本剤 25～200 mg/日の長期投与における有効性及び安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

6) 海外再燃・再発抑制試験（参考 5.3.5.1.5: 96CE21-0703 試験<1997年2月～1999年1月>）

海外長期継続投与試験（95CE21-0672 試験）を完了し、本剤の効果が得られた被験者⁶⁾を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化治療中止試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤（先行試験（95CE21-0672 試験）の24週時の用量で継続し、以後は治験責任医師の判断により25～200 mg/日の範囲で増減可能⁷⁾）を1日1回夕又は朝に経口投与、投与期間は28週間と設定された。

無作為化症例96例（プラセボ群50例、本剤群46例；以下同順）全例が安全性解析対象集団であり、有効性データが得られた94例（50例、44例）がITT集団であった⁸⁾。投与中止例は48例（30例、18例）であり、主な中止理由は、再燃・再発の基準⁹⁾に合致（14例、3例）、効果不十分（10例、5例）等であった。

本剤群（46例）における最終評価時の投与量は（平均値 ± 標準偏差）は137.0 ± 51.9 mg/日であった。

主要評価項目である再燃・再発⁹⁾、再燃・再発又は効果不十分による中止及びPTSDの急性増悪¹⁰⁾が認められた被験者の割合及び各事象発現までの期間は表6のとおりであり、いずれの評価項目においても投与群間で統計学的な有意差が認められた。

表6 再燃・再発、再燃・再発又は効果不十分による中止及びPTSDの急性増悪が認められた被験者の割合と各事象発現までの期間

		プラセボ群 (評価例数 46 例)	本剤群 (評価例数 38 例)	群間比較 ^{a)}	p 値 ^{b)}
再燃・再発	割合 ^{c)}	26.1 (12)	5.3 (2)	6.353 [1.324, 30.494]	0.0166
	期間 ^{d)}	-	-	5.88 [1.31, 26.38]	0.0070
再燃・再発又は効果不十分による中止	割合 ^{c)}	45.7 (21)	15.8 (6)	4.480 [1.572, 12.768]	0.0047
	期間 ^{d)}	-	-	3.77 [1.52, 9.38]	0.0016
PTSDの急性増悪	割合 ^{c)}	52.2 (24)	15.8 (6)	5.818 [2.043, 16.567]	0.0006
	期間 ^{d)}	12 [6, -]	-	4.39 [1.79, 10.79]	0.0003

a) 割合: プラセボ群の本剤群に対するオッズ比 [95%信頼区間]

期間: プラセボ群の本剤群に対するハザード比 [95%信頼区間]

b) 割合: Fisherの正確検定、期間: log-rank 検定。いずれの検定も有意水準5%の両側検定で実施されている。

c) 割合 (%) (該当例数)

d) Kaplan-Meier 法により算出した中央値 (週) [95%信頼区間]。-は未達を示す。

⁶⁾ 95CE21-0672 試験の24週終了時に、先行試験（95CE21-0671 試験又は96CE21-0682 試験）開始時からCAPS-2合計点が30%以上減少し、かつCGI-Iが1又は2であった被験者

⁷⁾ 増量は、25 mg/日から50 mg/日への増量を除き1週ごとに50 mg/日ずつ、減量は、50 mg/日から25 mg/日への減量を除き50 mg/日ずつ、減量後の増量は可能と設定された。

⁸⁾ 1999年4月26日 Washington University's Committee on Research Integrity より、本試験（96CE21-0703 試験）にも参加した施設において、「科学的に不適切な実施の疑いがあるため監査したところ、1996年12月まで遡ってその疑念は払拭できないと結論付けた」との連絡を受けたことから、申請者は、疑わしいいかなる事実も確認していないが、本試験の実施が当該期間にかかるため、該当する1施設の被験者10例（プラセボ群4例、本剤群6例）のデータを有効性解析対象集団に含めないこととし、それらの被験者については安全性のみが評価された。

⁹⁾ 再燃・再発例は、2回連続する来院時に以下の基準を満たした被験者と定義し、再燃・再発までの期間は、以下の基準を満たした2回連続する来院のうち1回目の来院までの期間と定義された。

① CGI-I が3以上（95CE21-0671 試験又は96CE21-0682 試験開始時との比較）

② CAPS-2 スコアが96CE21-0703 試験のベースライン（95CE21-0672 試験の24週終了時）から30%以上増加し、かつ15点以上増加

③ 治験責任医師が被験者の臨床状態が顕著に悪化したと判断した場合

¹⁰⁾ PTSDの急性増悪は、以下のいずれかと定義された。

① 再燃・再発

② 効果不十分による中止

③ 最終評価時に初めて再燃・再発の基準を満たした場合（初めて再燃・再発の基準を満たした後に再燃・再発や効果不十分以外の理由で中止したか、96CE21-0703 試験の28週終了時に初めて再燃・再発の基準を満たした場合）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群で 84.0%（42/50 例）、本剤群で 80.4%（37/46 例）に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、本剤群で 2 例（胎児死亡及び損傷各 1 例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 42.0%（21/50 例）、本剤群で 37.0%（17/46 例）に認められた。主な事象は、浮動性めまい（プラセボ群 9 例、本剤群 2 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）並びに心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、外国人 PTSD 患者に対する本剤 25～200 mg/日の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 国際的に標準とされている教科書等における記載

PTSD 患者に対して薬物療法を行う場合は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（以下、「SSRI」）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor: 以下、「SNRI」）、三環系抗うつ薬等が推奨されること、本剤を投与する場合は、開始用量は 25～50 mg/日、維持用量は 50～200 mg/日で投与すること等が記載されている。

【提出された資料】

- 5.4.40: Longo DL et al editors, *Harrison's principles of internal medicine, eighteenth edition*, the McGraw-Hill Companies, Inc., 3529-3545, 2011
- 5.4.41: Allan T et al editors, *PSYCHIATRY Third Edition Volume 2*, John Wiley & Sons, Ltd, 1472-1493, 2008
- 5.4.42: Hales RE et al editors, *Textbook of PSYCHIATRY, fifth edition*, The American Psychiatric Publishing Inc, 604-605, 2008
- 5.4.43: Sadock BJ et al editors, *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 9th Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, 1906-1914, 2009
- 5.4.46: Stahl SM, *Stahl's Essential Psychopharmacology, neuroscientific basis and practical application, 4th edition*, Cambridge Medicine, 2013
- 5.4.47: Stahl SM, *Stahl's Essential Psychopharmacology, Prescriber's Guide, 5th edition*, Cambridge Medicine, 2014

(3) 国内教科書における記載

PTSD 患者に対して薬物療法を行う場合は、SSRI 等が推奨されること、本剤を投与する場合は、25～100 mg/日で投与すること等が記載されている。

【提出された資料】

- 5.4.18: 山口徹ら編, *今日の治療指針 2013 年版*, 医学書院, 2013
- 5.4.44: 野村総一郎ら編, *標準精神医学第 3 版*, 医学書院, 2006
- 5.4.45: 日本臨床精神神経薬理学会専門医制度委員会編, *臨床精神神経薬理学テキスト第 1 版*, 星和書店, 2006
- 5.4.48: 上島国利ら編, *EBM 精神疾患の治療 2011-2012*, 中外医学社, 2011

- 5.4.49: 金吉晴編, *心的トラウマの理解とケア*. 第2版, じほう, 2006
- 5.4.50: 松下正明編, *臨床精神医学講座S6 巻 外傷後ストレス障害*, 中山書店, 2000
- 5.4.51: 大熊輝雄, *現代臨床精神医学*. 改訂第10版, 金原出版株式会社, 2005

(4) 国内外の総説、ガイドライン等における記載

PTSD 患者に対する第一選択薬として、本剤を含む SSRI 又は SNRI 等が推奨されること、本剤を投与する場合は、開始用量 25～50 mg/日、維持用量 50～200 mg/日で投与すること等が記載されている。

【提出された資料】

(海外)

- 5.4.22: Foa EB et al editors, *Effective Treatments for PTSD: Practice Guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies, 2nd Edition*, Guilford Press, 2009
- 5.4.27: Committee on treatment of posttraumatic stress disorder, Insutitute of Medicine. *Treatment of posttraumatic stress disorder: An assessment of the evidence*, Washington, DC: The National Academies Press, 2008
- 5.4.28: Canadian Psychiatric Association, *Can J Psychiatry*, 51(suppl 2):1S-92S, 2006
- 5.4.29: Expert Consensus Guideline, *J Clin Psychiatry*. 60(suppl 16): 3-76, 1999
- 5.4.30: National Institute for Clinical Excellence, *Post-traumatic stress disorder (PTSD), The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care*, Clinical Guideline 26 Developed by the National Collaborating Centre for Mental Health, 2005
- 5.4.31: Baldwin DS et al, *J Psychopharmacol*, 19: 567-596, 2005
- 5.4.32: International Psychopharmacology Algorithm Project, *Post-traumatic stress disorder (PTSD) algorithm version 1.0*, 2005
- 5.4.33: Australian Centre for Posttraumatic Mental Health, *Australian guidelines for the treatment of adults with acute stress disorder and post-traumatic stress disorder*, 2007
- 5.4.35: Benedek DM et al, *APA Practice Guidelines*, 2009
- 5.4.36: The Department of Veterans Affairs and The Department of Defense: *VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Post-Traumatic Stress*, 2010
- 5.4.37: Bandelow B et al, *Int J Psychiatry Clin Pract*, 16:77-84, 2012
- 5.4.38: World Health Organization, *Guidelines for the Management of Conditions Specifically Related to Stress*, 2013
- 5.4.55: Spaulding AM, *J Pharm Pract*, 25: 541-551, 2012
- 5.4.57: Baker DG et al, *Expert Opin Emerg Drugs*, 14: 251-272, 2009
- 5.4.58: Stein DJ et al, *CNS Spectr*, 14(1 Suppl 1): 52-58, 2009
- 5.4.59: Antai-Otong D, *Perspect Psychiatr Care*, 43: 55-59, 2007
- 5.4.60: Davidson JR, *J Clin Psychiatry*, 67 Suppl 2: 34-39, 2006
- 5.4.61: Katzman MA et al, *Expert Rev Neurother*, 5: 129-139, 2005
- 5.4.62: Flint AJ, *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 11: 194-200, 1998

(国内)

5.4.39: 日本トラウマティック・ストレス学会, *PTSD の薬物療法ガイドライン: プライマリケア医のために*, 第1版, 2013

(5) 臨床報告等

海外で実施された PTSD 患者を対象とした本剤の臨床試験成績を記した公表文献が提出された。なお、特に記載のない限り、数値は平均値又は平均値 ± 標準偏差で示している。

1) Panahi Y et al, *Psychol Med*, 41: 2159-2166, 2011 (5.4.76)

DSM-IV-TR (DSM, Fourth Edition, Text Revision) により PTSD と診断された退役軍人男性 70 例を対象に、プラセボ又は本剤 (50 mg/日から開始し、最大 200 mg/日まで増量可) を 10 週間投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

無作為化例 70 例 (プラセボ群 35 例、本剤群 35 例; 以下同順) のうち、試験を完了した 62 例 (30 例、32 例) が有効性及び安全性解析対象集団であった。主な中止理由は、有害事象 (1 例、2 例)、プロトコル逸脱 (2 例、1 例) 等であった。本剤群における最終投与量は 140 ± 33 mg/日であった。

有効性評価項目であるベースラインからの IES (改訂版) 合計点の変化量は、プラセボ群 -20.4 ± 2.2 、本剤群 -24.8 ± 2.0 であり、本剤群で有意に大きかった ($p < 0.001$, t 検定)。ベースラインからの CGI-S の変化量は、プラセボ群 -0.5 ± 0.7 、本剤群 -1.0 ± 0.7 であり、本剤群で有意に大きかった ($p = 0.003$, Mann-Whitney U 検定)。最終評価時の CGI-I はプラセボ群 3.4 ± 0.7 、本剤群 2.7 ± 0.7 であり、本剤群で有意に低かった ($p = 0.001$, Mann-Whitney U 検定)。

いずれかの群で 10%以上の頻度で発現した有害事象は、頭痛 (プラセボ群 20%、本剤群 31%; 以下同順)、不眠 (13%、31%)、悪心 (17%、31%)、落ち着きのなさ (17%、25%)、下痢 (13%、22%)、口渇 (17%、19%)、傾眠 (7%、16%)、無力症 (7%、16%)、食欲減退 (10%、16%)、便秘 (10%、16%)、リビドー減退 (7%、13%) であった。

2) Rothbaum BO et al, *J Trauma Stress*, 19: 625-638, 2006 (5.4.78)

DSM-IV (DSM, Fourth Edition) により PTSD と診断された外来患者 88 例のうち、本剤 (25 mg/日から開始し、最大 200 mg/日まで増量可) を非盲検下で 10 週間投与した後、PTSD 構造化面接尺度 (Structured Interview for PTSD, 以下、「SIP」) 合計点が 20%以上減少した被験者 65 例を対象に、本剤 (10 週時の用量) 単独投与又は本剤投与と週 2 回の長期曝露 (Prolonged Exposure; 以下、「PE」) 療法を併用して 5 週間実施する無作為化評価者盲検並行群間比較試験が実施された。

無作為化例 65 例 (本剤単独投与群 31 例、本剤/PE 療法併用群 34 例; 以下同順) 全例が有効性解析対象集団であった。二重盲検期における投与中止例は 7 例 (1 例、6 例) であり、主な中止理由は、スケジュール調整不可 (0 例、2 例)、家庭の事情 (1 例、1 例)、治療困難 (0 例、2 例) 等であった。

無作為化例における 10 週時の本剤の投与量は 173.1 ± 44.26 mg/日、二重盲検期終了時 (15 週時) 又は中止時の本剤の投与量は 173.5 ± 42.82 mg/日であった。

有効性評価項目である SIP 合計点について、0 週時から 10 週時における変化量は本剤単独投与群で -21.4 ± 11.27 、本剤/PE 療法併用群で -19.8 ± 10.79 であり、両群とも 0 週時点と比較して有意に減少したが ($p < 0.001$ 、対応のある t 検定)、10 週時から 15 週時における変化量は、それぞれ

0.3±7.60、-5.9±7.82 であり、本剤/PE 療法併用群でのみ減少した ($p < 0.001$ 、対応のある t 検定)。また、10 週時の SIP 合計点が 14 点未満の被験者 32 例 (本剤単独投与群 16 例、本剤/PE 療法併用群 16 例) を partial responders (以下、「PR」) 群、14 点以上の被験者 33 例 (本剤単独投与群 15 例、本剤/PE 療法併用群 18 例) を excellent responders (以下、「Ex/R」) 群に層別して探索的な検討を行った結果、PR 群の本剤/PE 療法併用群で 10 週時から 15 週時における SIP 合計点の減少がみられたが、PR 群の本剤単独投与群並びに Ex/R 群の本剤単独投与群及び本剤/PE 療法併用群では、10 週時から 15 週時における SIP 合計点の減少はみられなかった。

3) Davidson J et al, *J Clin Psychopharmacol*, 26: 259-267, 2006 (5.4.79)

DSM-IV により PTSD と診断された外来患者 538 例を対象に、プラセボ、ベンラファキシン¹¹⁾徐放製剤 (37.5 mg/日から開始し、75~300 mg/日) 又は本剤 (25 mg/日から開始し、50~200 mg/日) を 12 週間投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

治験薬が一回以上投与された 531 例 (ベンラファキシン徐放製剤群 179 例、セルトラリン群 173 例、プラセボ群 179 例) が有効性及び安全性解析対象集団であった。投与中止例は 181 例であり、主な中止理由は、来院せず (70 例)、有害事象 (58 例) 等であった。

平均投与量はベンラファキシン徐放製剤群 164.4 mg/日、本剤群 110.2 mg/日であった。

有効性評価項目である CAPS-SX17 (Clinician Administered PTSD Scale One week Symptom Status Version) 合計点のベースラインから 12 週時までの変化量 (平均値 [95%信頼区間]) は、プラセボ群 -34.17 [-38.33, -30.01]、ベンラファキシン徐放製剤群 -41.51 [-45.66, -37.36]、本剤群 -39.44 [-43.67, -35.21] であり、プラセボ群に対してベンラファキシン徐放製剤群で統計学的な有意差が認められたが、本剤群では認められなかった (それぞれ $p = 0.015$ 及び $p = 0.081$ 、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析、LOCF)。

いずれかの群で 10%以上の頻度で発現した有害事象は、頭痛 (プラセボ群 29%、ベンラファキシン徐放製剤群 29%、本剤群 32%; 以下同順)、悪心 (14%、24%、23%)、下痢 (13%、12%、26%)、口渇 (15%、18%、15%)、眠気 (13%、12%、10%)、疲労 (9%、11%、14%)、浮動性めまい (8%、13%、10%)、不眠 (9%、13%、10%)、便秘 (10%、12%、7%)、食欲減退 (6%、12%、8%) であった。

4) Brady KT et al, *Alcohol Clin Exp Res*, 29: 395-401, 2005 (5.4.80)

DSM-IV によりアルコール依存症及び PTSD を合併していると診断された患者 94 例を対象に、プラセボ又は本剤 (50 mg/日から開始、2 日ごとに 50 mg/日ずつ増量し、5 日目以降 150 mg/日) を 12 週間投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

無作為化例 94 例 (プラセボ群 45 例、本剤群 49 例) のうち、投与完了例の割合はプラセボ群 68.9%、本剤群 63.3%であった。

本剤群の投与終了時の CAPS 合計点は、プラセボ群と比較して低い傾向がみられたが、その差は統計学的に有意ではなかった。

主な有害事象は、性機能不全、浮動性めまい、不眠、頭痛、神経過敏及び眠気であり、有害事象による投与中止は認められなかった。

¹¹⁾ 本邦未承認の SNRI。

5) Chung MY et al, *Hum Psychopharmacol*, 19: 489-494, 2004 (5.4.81)

DSM-IV 及び CAPS-1 により PTSD と診断され、大うつ病性障害又は気分変調を合併している可能性のある退役軍人男性 113 例を対象に、本剤 (50 mg/日から開始し適宜調節) 又はミルタザピン (15 mg/日から開始し適宜調節) を 6 週間投与する実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

無作為化例 113 例のうち、投与を完了した 100 例 (本剤群 49 例、ミルタザピン群 51 例; 以下同順) が有効性及び安全性解析対象集団であった。主な中止理由は、効果不十分 (5 例、3 例)、個人的理由 (1 例、3 例) 等であった。

本剤の平均投与量は 101.5 mg/日、ミルタザピンの平均投与量は 34.1 mg/日であった。

有効性評価項目である CAPS-2 合計点のベースラインから 6 週時までの変化量は、本剤群で -32.2 ± 20.4 、ミルタザピン群で -44.8 ± 19.7 であり、統計学的な有意差は認められなかったが ($p = 0.47$, t 検定)、6 週時に CAPS-2 がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合は、本剤群で 69% (34/49 例)、ミルタザピン群で 88% (45/51 例) であり、ミルタザピン群で有意に多かった ($p = 0.039$, χ^2 検定)。

本剤群で認められた主な有害事象は、消化不良 (14.3%)、動悸 (6.1%)、激越 (2.0%)、心窩部痛 (2.0%)、不眠 (2.0%)、性機能不全 (2.0%) であり、ミルタザピン群で認められた主な有害事象は、口渇 (19.6%)、便秘 (19.6%)、眠気 (15.7%)、体重増加 (1.96%) であった。

6) McRae AL et al, *Depress Anxiety*, 19: 190-196, 2004 (5.4.82)

DSM-IV 及び CAPS-1 により PTSD と診断された外来患者 37 例を対象に、本剤 (50 mg/日 (1 日 2 回) から開始し、最大 200 mg/日 (1 日 2 回)) 又は nefazodone¹¹⁾ (100 mg/日 (1 日 2 回) から開始し、最大 600 mg/日 (1 日 2 回)) を 12 週間投与する実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

無作為化例 37 例 (本剤群 19 例、nefazodone 群 18 例; 以下同順) が安全性解析対象集団であり、1 回以上 CAPS の評価を受けた 26 例 (13 例、13 例) が有効性解析対象集団であった。投与中止例は 14 例であり、主な中止理由は、来院せず 5 例、有害事象 4 例 (各群 2 例ずつ) 等であった。

本剤の平均投与量は 153 mg/日、nefazodone の平均投与量は 463 mg/日であった。

有効性評価項目である CAPS-2 合計点は、本剤群で 73.77 ± 16.4 (ベースライン) から 29.08 ± 25.4 (最終評価時)、nefazodone 群で 68.85 ± 7.7 (ベースライン) から 28.77 ± 22.2 (最終評価時) に減少し、その減少は両群とも統計学的に有意であったが ($p < 0.001$ 、対応のある t 検定)、群間差は認められなかった。最終評価時の CGI-I は、本剤群で 2.08 ± 0.9 、nefazodone 群で 2.08 ± 1.3 であり、両群とも改善がみられた。

いずれかの群で 10%にみられた有害事象は、眠気 (本剤群 27.8%、nefazodone 群 26.3%; 以下同順)、頭痛 (22.2%、26.3%)、不眠 (16.7%、21.1%)、浮動性めまい/頭部ふらふら感 (0%、21.1%)、疲労 (16.7%、5.3%)、無オルガズム症/射精遅延 (16.7%、0%)、落ち着きの無さ/激越 (11.1%、10.5%)、悪夢 (11.1%、5.3%)、口渇 (11.1%、0%)、集中困難 (0%、10.5%) 及び悪心 (0%、10.5%) であった。

7) Otto MW et al, *Behav Res Ther*, 41: 1271-1276, 2003 (5.4.83)

DSM-IV により PTSD と診断され、クロナゼパム及び本剤以外の SSRI の併用投与で十分な効果が認められない難民女性 10 例を対象に、クロナゼパム投与下で、本剤 (25 mg/日から開始し、2

週目に 50 mg/日に増量。その後は 1 週ごとに 50 mg/日ずつ最大 200 mg/日まで増量可) 単独投与又は本剤投与と認知行動療法 (Cognitive-behavior therapy; 以下、「CBT」) を併用して実施する無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

本剤の平均投与量は、単独投与群 (5 例) で 125 mg/日、CBT 併用群 (5 例) で 100 mg/日であった。

有効性評価項目である CAPS の症状別スコア (再体験症状、回避/精神麻痺症状、過覚醒症状) のベースラインから試験終了時までの変化量¹²⁾ は、単独投与群でそれぞれ -4.6 ± 11.5 、 0.6 ± 9.9 及び -0.6 ± 5.6 、CBT 併用群でそれぞれ 4.4 ± 10.4 、 8.0 ± 7.1 及び 1.6 ± 3.8 であり、CBT 併用群で単独投与群と比較して大きな改善が認められた。

各群ともに 40%の被験者で 1 回以上の有害事象が報告され、主な事象は疲労及び悪心であり、治療中止に至った有害事象は認められなかった。

(6) 臨床使用実態調査

1) 重村 淳ら, *トラウマティック・ストレス*, 11: 51-62, 2013 (5.4.1、国内使用実態調査①)

日本トラウマティック・ストレス学会 (以下、「JSTSS」) 会員施設及びその紹介施設 12 施設を対象に、2011 年 6 月～2012 年 5 月の間に DSM-IV-TR に従って新たに PTSD と診断され、薬物治療が実施された患者に対する治療実態について、後方視的調査が実施された。PTSD 患者 58 例に対し、初回治療に使用された薬剤は SSRI が最も多く (65.5% (38/58 例))、反応率 (CGI-I で、「著明改善」又は「中等度改善」の患者の割合) は、本剤 64.7% (11/17 例)、パロキセチン塩酸塩水和物 (以下、「パロキセチン」) 66.7% (10/15 例) 等であった。また、全治療回数を通して主剤として使用された薬剤は、SSRI が最も多く (63.6% (49/77 例))、反応率は、本剤 61.1% (11/18 例)、パロキセチン 58.8% (10/17 例) 等であった。全治療回数を通して本剤が主剤として使用された 18 例において、本剤の投与量 (平均値 \pm 標準偏差) は、開始用量 33.3 ± 12.1 mg/日、維持用量 59.7 ± 28.6 mg/日、最大用量 61.1 ± 30.0 mg/日であり、認められた副作用は、頭痛 2 件、振戦 1 件であった。

2) 国内使用実態調査② (参考 5.3.6.1: A0501099<調査期間 : 2012 年 8 月～2012 年 10 月>)

専門医療機関において PTSD と診断され、2006 年 7 月以降に本剤が処方され、本剤投与開始時点で 18 歳以上の患者に対する本剤の使用実態について、後方視的調査が実施された。

調査対象患者は 122 例であり、本剤の最終投与量 (平均値 \pm 標準偏差) は、 50.4 ± 27.60 mg/日、投与期間 (中央値 (最小値, 最大値)) は 10.6 (0, 63) ヶ月であった。

本剤の投与終了又は最終観察時における反応率 (CGI-I で「著明改善」又は「中等度改善」の患者の割合) は 50.0% (61/122 例) であった。

有害事象は 59.8% (73/122 例) に認められた。死亡は認められず、重篤な有害事象として、急性骨髄性白血病、下垂体腫瘍、自殺企図、企図的過量投与、故意の自傷行為、卵巣新生物及び幻覚・思考異常各 1 例が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。因果関係が否定できない有害事象は 44.3% (54/122 例) に認められ、主な事象は、悪心 11 例、傾眠 10 例、頭痛 8 例等であった。

¹²⁾ 「ベースラインの CAPS スコア - 試験終了時の CAPS スコア」で算出されており、0 より大きい場合に改善を示す。

<審査の概略>

(1) 本剤の PTSD に対する投与を医学薬学上公知と判断することの妥当性について

機構は、本剤の PTSD に対する投与を医学薬学上公知と判断することの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点から、本剤の PTSD に対する有効性及び安全性については医学薬学上公知と考えられることを説明した。

- 本剤の PTSD に対する効能・効果は、米国で 1999 年に承認されて以降、2014 年 8 月時点で米国、英国、仏国、独国を初めとする 90 以上の国又は地域で承認されており、既に 10 年以上の使用実績があること。また、海外で PTSD を効能・効果とした承認申請に用いた臨床試験（参考 5.3.5.1.1: 93CE21-0640 試験、参考 5.3.5.1.2: 93CE21-0641 試験、参考 5.3.5.1.3: 95CE21-0671 試験、参考 5.3.5.1.4: 96CE21-0682 試験、参考 5.3.5.1.5: 96CE21-0703 試験、参考 5.3.5.2.1: 95CE21-0672 試験）の資料に基づき、その科学的根拠を説明可能であること。
- PTSD の治療に関する国際的な教科書（5.4.40、5.4.41、5.4.42、5.4.43、5.4.46、5.4.47）、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説（5.4.55、5.4.57、5.4.58、5.4.59、5.4.60、5.4.61、5.4.62）、並びに診療ガイドライン（5.4.22、5.4.27、5.4.28、5.4.29、5.4.30、5.4.31、5.4.32、5.4.33、5.4.35、5.4.36、5.4.37、5.4.38）が存在し、その多くで本剤を含む SSRI が PTSD 治療の第一選択薬として推奨されていること。
- 国内使用実態調査（5.4.1、参考 5.3.6.1）において、本邦でも本剤が PTSD の治療に対し既に適応外で使用されている実態が確認されていること。
- 国内使用実態調査（5.4.1、参考 5.3.6.1）と海外臨床試験成績、海外教科書（参考 5.3.5.1.1～5.3.5.1.5、参考 5.3.5.2.1、5.4.40、5.4.42、5.4.46）等との比較から、身体的暴行、性的暴行、事故等の PTSD の原因となる外傷的出来事の種類の（ただし、戦争体験及びテロを除く）、精神疾患の併存状況、前治療薬又は併用薬の使用状況に国内外で大きな相違はなく、日本人 PTSD 患者と外国人 PTSD 患者で本剤の有効性及び安全性に大きな相違はないと考えられたこと。

機構は、本剤は PTSD に対し、欧米等の諸外国においてプラセボ対照試験を含む臨床試験成績に基づき承認されていること、国内外の教科書、公表文献、ガイドライン等において第一選択薬の一つとして推奨されていることを踏まえると、本剤の PTSD に対する有効性及び安全性は、国際的に広くコンセンサスが得られているものと考ええる。その上で機構は、提出された臨床使用実態調査の結果等から、本邦の医療現場においても本剤が PTSD に対して適応外で使用されている実態が確認されていること、また、本邦の PTSD 以外の精神疾患領域での使用経験から、本剤の安全性プロファイルに関する知見が集積されていることを勘案すると、PTSD 患者を対象とした新たな臨床試験を実施する必要性は乏しく、PTSD に対する有効性及び安全性について医学薬学上公知と認め得るものと考ええる。

(2) 安全性について

1) 既承認の効能・効果との安全性プロファイルの異同について

機構は、PTSD と既承認の効能・効果（うつ病・うつ状態、パニック障害）との安全性プロファイルの異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PTSD、大うつ病性障害（Major Depressive Disorder; 以下、「MDD」）及びパニック障害（Panic Disorder; 以下、「PD」）を対象とした海外プラセボ対照比較試験併合成績¹³⁾における有害事象の発現状況は表7のとおりであり、PTSDを対象とした試験で多く認められた下痢、頭痛、悪心、不眠症、傾眠等はMDD及びPDを対象とした試験でも比較的高い割合で認められ、PTSDで発現割合が特に高い事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、各事象の重症度別の発現割合にも大きな差異は認められなかったことを説明した。

表7 PTSD及び既承認の効能・効果を対象とした海外プラセボ対照試験における有害事象の発現状況

	PTSD		MDD		PD	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
評価例数	376	374	593	909	259	414
有害事象	80.3 (302)	88.0 (329)	69.6 (413)	84.4 (767)	86.9 (225)	91.1 (377)
重症度 ^{a)}						
軽度	20.2 (76)	19.8 (74)	20.9 (124)	23.1 (210)	26.6 (69)	19.6 (81)
中等度	43.1 (162)	46.3 (173)	34.6 (205)	39.1 (355)	42.5 (110)	50.0 (207)
重度	17.0 (64)	21.9 (82)	12.0 (71)	21.3 (194)	12.0 (31)	17.6 (73)
主な有害事象						
下痢	14.9 (56)	23.5 (88)	9.6 (57)	18.8 (171)	8.5 (22)	19.1 (79)
頭痛	25.0 (94)	23.0 (86)	23.6 (140)	24.4 (222)	27.8 (72)	28.7 (119)
悪心	11.2 (42)	20.6 (77)	13.7 (81)	29.9 (272)	17.4 (45)	28.0 (116)
不眠症	11.2 (42)	20.1 (75)	12.1 (72)	18.6 (169)	17.4 (45)	23.4 (97)
傾眠	9.0 (34)	13.1 (49)	9.9 (59)	14.6 (133)	8.1 (21)	13.0 (54)
口内乾燥	5.6 (21)	11.2 (42)	15.3 (91)	20.4 (185)	7.3 (19)	13.5 (56)
倦怠感	10.4 (39)	10.4 (39)	0.2 (1)	0.3 (3)	10.8 (28)	5.8 (24)
疲労	4.5 (17)	9.9 (37)	9.1 (54)	10.6 (96)	5.8 (15)	9.9 (41)
浮動性めまい	5.3 (20)	8.3 (31)	9.8 (58)	13.4 (122)	10.4 (27)	9.7 (40)
食欲減退	1.6 (6)	7.8 (29)	2.0 (12)	7.5 (68)	1.5 (4)	6.0 (25)
リビドー減退	2.4 (9)	6.7 (25)	0.5(3)	1.4 (13)	0.8 (2)	6.5 (27)
神経過敏	5.9 (22)	6.4 (24)	3.7 (22)	5.0 (45)	5.0 (13)	8.7 (36)
上気道感染	8.2 (31)	6.4 (24)	5.2 (31)	2.1 (19)	7.7 (20)	9.9 (41)
消化不良	6.1 (23)	5.6 (21)	4.2 (25)	8.1 (74)	6.9 (18)	8.2 (34)
腹痛	4.5 (17)	5.6 (21)	3.0 (18)	3.7 (34)	6.2 (16)	5.8 (24)
振戦	0.5 (2)	5.1 (19)	2.9 (17)	12.8 (116)	0.8 (2)	5.3 (22)
不安	4.3 (16)	5.1 (19)	2.7 (16)	3.4 (31)	2.7 (7)	3.6 (15)
激越	4.5 (17)	4.8 (18)	6.1 (36)	11.3 (103)	1.5 (4)	6.5 (27)
疼痛	5.9 (22)	4.3 (16)	0.8 (5)	0.8 (7)	3.1 (8)	3.4 (14)
多汗症	2.4 (9)	3.7 (14)	2.4 (14)	7.8 (71)	0.8 (2)	4.3 (18)
射精不能	0.5 (2)	3.7 (14)	0	2.6 (24)	0	9.9 (41)
便秘	2.7 (10)	2.9 (11)	6.7 (40)	7.4 (67)	2.7 (7)	6.0 (25)
嘔吐	1.9 (7)	2.9 (11)	2.2 (13)	4.6 (42)	3.1 (8)	5.6 (23)
損傷	5.3 (20)	2.4 (9)	0.8 (5)	0.2 (2)	2.3 (6)	1.2 (5)
背部痛	5.9 (22)	2.1 (8)	1.3 (8)	1.5 (14)	4.6 (12)	2.7 (11)
呼吸障害	5.6 (21)	1.9 (7)	0.3 (2)	0.7 (6)	6.9 (18)	2.4 (10)
視力障害	1.3 (5)	1.6 (6)	3.7 (22)	7.3 (66)	2.7 (7)	2.7 (11)
動悸	2.4 (9)	1.3 (5)	2.7 (16)	5.0 (45)	0.8 (2)	1.7 (7)
インフルエンザ	0	0	0.5 (3)	1.0 (9)	4.2 (11)	5.6 (23)

発現割合 (%) (発現例数)

a) MDD及びPDでは重症度が不明な事象があるため、重症度別の合計例数は全発現例数と異なる。

さらに申請者は、PTSDに対する国内使用実態調査① (5.4.1) における本剤を主薬とした場合の副作用の発現割合は 16.7% (3/18 例) であり、その内訳は頭痛 2 件、振戦 1 件であったこと、国内使用実態調査② (参考 5.3.6.1) における本剤の副作用の発現割合は 44.3% (54/122 例) であり、

¹³⁾ PTSD: 93CE21-0640 試験 (参考 5.3.5.1.1)、93CE21-0641 試験 (参考 5.3.5.1.2)、95CE21-0671 試験 (参考 5.3.5.1.3) 及び 96CE21-0682 試験 (参考 5.3.5.1.4)。本剤投与集団における本剤の最終評価時投与量 (平均値 ± 標準偏差) は、133.6 ± 59.5 mg/日。平均投与期間は 71.7 ± 26.6 日。

MDD: 050-103 試験、86CE21-0238 試験、050-104 試験、050-315 試験、050-109 試験、R-0167 試験。本剤投与集団における本剤の最終評価時投与量 (平均値 ± 標準偏差) は、133.6 ± 75.9 mg/日。平均投与期間は 39.1 ± 21.7 日。

PD: 90CE21-0529 試験、90CE21-0514 試験、93CE21-0629 試験、93CE21-0630 試験。本剤投与集団における本剤の最終評価時投与量 (平均値 ± 標準偏差) は、119.6 ± 62.2 mg/日。平均投与期間は 61.5 ± 28.6 日。

主な副作用は悪心（11例）、傾眠（10例）、頭痛（8例）等であったことを説明した。そして申請者は、うつ病・うつ状態及びPDを対象とした国内製造販売後調査における副作用の発現割合は、うつ病・うつ状態で12.0%（225/1869例）、PDで11.6%（123/1058例）であり、主な副作用は悪心（うつ病・うつ状態80例、PD34例；以下同順）、下痢（21例、17例）、傾眠（19例、18例）、便秘（18例、3例）等であったことを説明した。

以上より申請者は、PTSDに対する本剤の使用において、既承認の効能・効果（MDD、PD）を上回る安全性上の懸念はないと考えることを説明した。

機構は、提出された臨床試験成績等より、PTSD及び既承認の効能・効果（MDD、PD）における本剤の安全性プロファイルに大きな差異はないものとする。ただし機構は、PTSDでは、MDD、物質使用障害、不安障害等の他の精神疾患の併存割合が高いこと¹⁴⁾や、PTSDの病歴を有する患者における自殺リスクは一般集団と比較して高いこと¹⁵⁾が報告されていることから、次項以降で精神障害関連、自殺関連及び他害行為関連の有害事象並びに精神疾患の併存が本剤の安全性に及ぼす影響について、さらに個別に検討を行った。

2) 精神障害関連の有害事象について

機構は、PTSD患者における精神障害関連の有害事象の発現状況について、既承認の効能・効果との異同を含めて説明した上で、更なる注意喚起の必要がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PTSDを対象とした海外プラセボ対照比較試験併合成績¹³⁾における精神障害関連の有害事象¹⁶⁾の発現割合は表8のとおりであり、本剤投与集団の発現割合はプラセボ投与集団と比較して高い傾向が認められ、個別事象では、不眠症、リビドー減退、神経過敏等の発現割合が高かったこと、発現時期別の発現割合では、多くの事象（プラセボ投与集団69例、本剤投与集団99例）が投与開始4週以内に発現したことを説明した。その上で申請者は、MDD及びPDを対象とした海外プラセボ対照比較試験併合成績¹³⁾での精神障害関連の有害事象の発現割合（表8）は、PTSDを対象とした臨床試験における当該発現割合と同程度であり、個別事象の発現プロファイルについても大きな差異は認められなかったことから、更なる注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

¹⁴⁾ Kessler RC et al, *Arch Gen Psychiatry*, 52: 1048-1060, 1995、Pietrzak RH et al, *J Anxiety Disord*, 25: 456-465, 2011

¹⁵⁾ Kessler RC et al, *Arch Gen Psychiatry*, 56: 617-626, 1999、Nock MK et al, *Mol Psychiatry*, 15: 868-876, 2010、Nock MK et al, *Plos Med*, 6: e1000123, 2009

¹⁶⁾ MedDRA ver.17.0 SOC「精神障害」に該当する事象。

表 8 PTSD 及び既承認の効能・効果を対象とした海外プラセボ対照比較試験における精神障害関連の有害事象の発現状況

	PTSD		MDD		PD	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
評価例数	376	374	593	909	259	414
精神障害関連の有害事象	25.5 (96)	36.4 (136)	22.8 (135)	34.4 (313)	27.8 (72)	40.8 (169)
主な事象						
不眠症	11.2 (42)	20.1 (75)	12.1 (72)	18.6 (169)	17.4 (45)	23.4 (97)
リビドー減退	2.4 (9)	6.7 (25)	0.5 (3)	1.4 (13)	0.8 (2)	6.5 (27)
神経過敏	5.9 (22)	6.4 (24)	3.7 (22)	5.0 (45)	5.0 (13)	8.7 (36)
不安	4.3 (16)	5.1 (19)	2.7 (16)	3.4 (31)	2.7 (7)	3.6 (15)
激越	4.5 (17)	4.8 (18)	6.1 (36)	11.3 (103)	1.5 (4)	6.5 (27)
悪夢	2.9 (11)	3.5 (13)	0.5 (3)	0.7 (6)	3.1 (8)	2.4 (10)
歯ぎしり	0.3 (1)	2.1 (8)	0	0.8 (7)	0.4 (1)	1.9 (8)
うつ病	1.6 (6)	1.3 (5)	0	0.6 (5)	2.3 (6)	0.2 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、提示された臨床試験成績より、PTSD 患者における精神障害関連の有害事象はプラセボ投与集団と比較して本剤投与集団に多く認められており、本剤投与時には当該事象の発現に注意すべきと考えるものの、PTSD と既承認の効能・効果とで当該事象の発現状況は大きく異ならず、それらのリスクについては既に添付文書で注意喚起されていることを踏まえると、PTSD に対する効能追加に際し新たな対応の必要はないと考える。

3) 自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

機構は、PTSD 患者における自殺関連の有害事象の発現状況について、既承認の効能・効果との異同を含めて説明した上で、更なる注意喚起の必要がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PTSD、MDD 及び PD を対象とした海外プラセボ対照比較試験併合成績¹³⁾における自殺関連の有害事象¹⁷⁾の発現割合は表 9 のとおりであり、PTSD を対象とした臨床試験ではプラセボ投与集団及び本剤投与集団ともに当該事象の発現が認められたが、MDD 及び PD を対象とした臨床試験の本剤投与集団では当該事象の発現は認められなかったこと、また、PTSD を対象とした臨床試験で認められた事象の大半（プラセボ投与集団 3 例、本剤投与集団 5 例）は投与開始 4 週以内に発現したことを説明した。

表 9 PTSD 及び既承認の効能・効果を対象とした海外プラセボ対照比較試験における自殺関連の有害事象の発現割合

	PTSD		MDD		PD	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
評価例数	376	374	593	909	259	414
自殺関連の有害事象	1.3 (5)	1.6 (6)	0	0	0.4 (1)	0
企图的過量投与	0	0.3 (1)	0	0	0	0
自殺念慮	1.3 (5)	1.3 (5)	0	0	0.4 (1)	0

発現割合 (%) (発現例数)

その上で申請者は、PTSD を対象とした海外プラセボ対照比較試験における自殺関連の有害事象の発現割合はプラセボ投与集団と本剤投与集団で同程度であったこと、当該事象を発現したプラセボ投与集団の 5 例中 3 例、本剤投与集団の 6 例中 6 例に MDD 及び/又は気分変調症の併存が認められたこと、PTSD に MDD を併存すると自殺関連事象の発現リスクが高くなると報告されていること (Panagioti M et al, *Compr Psychiatry*, 53: 915-930, 2012) を踏まえると、発現例数が少ないことから明確には結論付けられないものの、本剤投与に起因するというよりは PTSD に MDD 等が併存したことによって自殺関連事象の発現リスクが高くなった可能性が考えられることを説明

¹⁷⁾ MedDRA ver.17.0 SMQ 「自殺/自傷 (狭域)」に該当する事象。

した。また申請者は、大規模疫学調査¹⁵⁾において、全調査対象者に対する PTSD の病歴を有する患者における自殺念慮及び自殺企図のオッズ比はいずれも 1 より大きく、統計学的に有意であったものの、MDD を超えるものではなかったことも考慮すると、本剤投与時の自殺関連事象の発現リスクについて、現在添付文書等で行われている注意喚起を継続することで大きな問題はないと考えることを説明した。

さらに機構は、PTSD 患者における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況について、既承認の効能・効果との異同を含めて説明した上で、更なる注意喚起の必要がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PTSD を対象とした海外プラセボ対照比較試験併合成績¹³⁾における敵意・攻撃性関連の有害事象¹⁸⁾の発現割合は表 10 のとおりであり、個別事象では、不安及び不眠症の発現割合が高かったこと、多くの事象（プラセボ投与集団 56 例、本剤投与集団 69 例）が投与開始 4 週以内に発現したことを説明した。その上で申請者は、MDD 及び PD を対象とした海外プラセボ対照比較試験併合成績¹³⁾での敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合（表 10）は、PTSD を対象とした臨床試験における発現割合と同程度であり、個別事象の発現プロファイルについても大きな差異は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、本剤投与時の敵意・攻撃性関連事象の発現リスクについて、現在添付文書等で行われている注意喚起を継続することで大きな問題はないと考えることを説明した。

表 10 PTSD 及び既承認の効能・効果を対象とした海外プラセボ対照比較試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合

	PTSD		MDD		PD	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
評価例数	376	374	593	909	259	414
敵意・攻撃性関連の有害事象	22.1 (83)	28.1 (105)	20.1 (119)	28.3 (257)	22.8 (59)	30.2 (125)
咬刺傷	0	0	0	0	0	0.2 (1)
銃創	0	0	0	0	0	0.2 (1)
損傷	5.3 (20)	2.4 (9)	0.8 (5)	0.2 (2)	2.3 (6)	1.2 (5)
裂傷	0	0	0	0	0.4 (1)	0.2 (1)
感情不安定	1.3 (5)	0.5 (2)	0.7 (4)	0.7 (6)	0.8 (2)	0
攻撃性	0.3 (1)	0.5 (2)	0.3 (2)	0.1 (1)	0	0.2 (1)
激越	4.5 (17)	4.8 (18)	6.1 (36)	11.3 (103)	1.5 (4)	6.5 (27)
不安	4.3 (16)	5.1 (19)	2.7 (16)	3.4 (31)	2.7 (7)	3.6 (15)
不眠症	11.2 (42)	20.1 (75)	12.1 (72)	18.6 (169)	17.4 (45)	23.4 (97)
躁病	0	0.3 (1)	0.3 (2)	0.1 (1)	0	0
妄想症	0	0.3 (1)	0	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、提出された臨床試験成績からは、本剤を PTSD 患者に投与した際の自殺関連事象及び敵意・攻撃性関連事象の発現リスクが、既承認の効能・効果と比較して特に高い傾向は認められないことから、現時点では添付文書等において更なる注意喚起を行う必要はないと考える。ただし機構は、大規模疫学調査の結果から PTSD は自殺関連事象のリスク因子となり得ること¹⁵⁾、さらに、PTSD に他の精神疾患が併存した場合には自殺リスクが高くなるとの報告があることを踏まえると、PTSD 患者に対する本剤の使用に際しては、自殺関連の有害事象の発現リスクに十分に注意する必要があると考える。なお、当該リスクを考慮した適正使用推進のための方策について

¹⁸⁾ MedDRA ver.17.0 SMQ 「敵意/攻撃性 (広域)」並びに PT で不安、パニック発作、不眠症及びアカシジアに該当する事象。

は「(4) 本剤の PTSD 治療における臨床的位置付け及び適正使用について」の項で議論することとする。

4) 精神疾患の併存が本剤の安全性に及ぼす影響について

機構は、精神疾患の併存が本剤の安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PTSD を対象とした海外プラセボ対照比較試験併合成績¹³⁾における精神疾患の併存有無別の有害事象の発現状況は表 11 のとおりであり、有害事象全体、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合において、精神疾患の併存による明らかな影響は認められなかったことを説明した。一方で申請者は、精神障害関連の有害事象¹⁶⁾の発現割合について、精神疾患の併存有りの集団では、無しの集団と比較して高い傾向が認められたことを説明した。そして申請者は、併存する精神疾患の種類別の精神障害関連の有害事象の発現割合を確認したが(表 12)、うつ病及び不安障害を併存する集団での精神障害関連の有害事象の発現割合に大きな差異は認められず、その他の精神疾患(物質使用障害、摂食障害、身体表現性障害等)を併存する集団で当該事象の発現割合が高い傾向であったものの、該当例数はいずれも少数であることから、併存する精神疾患の種類が精神障害に関連する有害事象の発現リスクに及ぼす影響は明らかでなかったことを説明した。

表 11 PTSD を対象とした海外プラセボ対照比較試験における精神疾患の併存有無別の有害事象の発現状況

精神疾患の併存	プラセボ		本剤	
	無し	有り	無し	有り
評価例数	182	194	169	205
有害事象	74.2 (135)	86.1 (167)	86.4 (146)	89.3 (183)
重篤な有害事象	0.5 (1)	2.1 (4)	0	2.9 (6)
投与中止に至った有害事象	3.3 (6)	5.7 (11)	8.3 (14)	11.2 (23)
精神障害関連の有害事象	20.3 (37)	30.4 (59)	29.0 (49)	42.4 (87)

発現割合 (%) (発現例数)

表 12 PTSD を対象とした海外プラセボ対照比較試験における併存する精神疾患の種類別の精神障害関連の有害事象の発現割合

精神疾患の併存	プラセボ				本剤			
	無し	有り			無し	有り		
併存する精神疾患 ^{a)}	-	うつ病	不安障害	その他	-	うつ病	不安障害	その他
評価例数	182	162	71	15	169	178	85	17
精神障害関連の有害事象	20.3 (37)	30.2 (49)	26.8 (19)	53.3 (8)	29.0 (49)	44.4 (79)	37.6 (32)	52.9 (9)
感情不安定	0	2.5 (4)	4.2 (3)	6.7 (1)	0	1.1 (2)	2.4 (2)	5.9 (1)
攻撃性	0	0.6 (1)	1.4 (1)	0	0	1.1 (2)	0	0
激越	4.4 (8)	4.9 (8)	4.2 (3)	13.3 (2)	3.0 (5)	7.3 (13)	5.9 (5)	0
不安	3.3 (6)	5.6 (9)	8.5 (6)	6.7 (1)	4.1 (7)	6.2 (11)	4.7 (4)	11.8 (2)
無感情	0	0	0	0	0	0.6 (1)	1.2 (1)	0
歯ぎしり	0	0.6 (1)	1.4 (1)	0	1.8 (3)	2.2 (4)	3.5 (3)	5.9 (1)
錯乱状態	1.1 (2)	0	0	0	0	1.1 (2)	1.2 (1)	0
譫妄	0	0	0	0	0	0.6 (1)	0	0
離人症	0.5 (1)	0.6 (1)	2.8 (2)	0	0.6 (1)	0	0	0
うつ病	0.5 (1)	2.5 (4)	1.4 (1)	0	1.8 (3)	0.6 (1)	1.2 (1)	0
薬物依存	0	0	0	0	0	0.6 (1)	0	0
不眠症	9.9 (18)	13.6 (22)	5.6 (4)	33.3 (5)	18.3 (31)	21.3 (38)	23.5 (20)	41.2 (7)
リビドー減退	2.7 (5)	2.5 (4)	0	6.7 (1)	7.1 (12)	6.7 (12)	3.5 (3)	23.5 (4)
リビドー亢進	0.5 (1)	0	0	0	0	0	0	0
躁病	0	0	0	0	0	0.6 (1)	0	0
神経過敏	2.7 (5)	7.4 (12)	8.5 (6)	20.0 (3)	4.1 (7)	7.9 (14)	9.4 (8)	17.6 (3)
神経症	0.5 (1)	0.6 (1)	0	0	0.6 (1)	0	0	0
悪夢	2.7 (5)	2.5 (4)	2.8 (2)	13.3 (2)	3.0 (5)	3.9 (7)	5.9 (5)	5.9 (1)
妄想症	0	0	0	0	0	0	1.2 (1)	0
睡眠障害	0	0	0	0	0	0.6 (1)	0	0
自殺念慮	1.1 (2)	1.9 (3)	1.4 (1)	0	0	2.8 (5)	0	0
思考異常	0	0	0	0	0	1.1 (2)	2.4 (2)	5.9 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

a) うつ病: MDD、気分変調症を含む、不安障害: パニック障害、社会不安障害、全般性不安障害、特定の恐怖症、強迫性障害を含む、その他: 物質使用障害、摂食障害、身体表現性障害等

機構は、提出された臨床試験成績より、PTSD 患者における精神障害関連の有害事象以外の本剤の安全性については、精神疾患の併存が影響を及ぼす可能性は低いと考える。しかしながら機構は、精神疾患の併存により精神障害関連の有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められており、自殺関連の有害事象が認められた被験者の多くに PTSD に加え他の精神疾患が併存していたこと（「3）自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象について」の項参照）も考慮すると、他の精神疾患を併存する PTSD 患者においては特に、精神障害関連の有害事象の発現リスクに十分に注意して使用すべきと考える。なお、これらのリスクを考慮した適正使用推進のための方策については「4）本剤の PTSD 治療における臨床的位置付け及び適正使用について」の項で議論することとする。

(3) 用法・用量について

機構は、国内外の教科書、総説、ガイドライン等に記載されている本剤の PTSD に対する用法・用量について説明した上で、申請した用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の教科書、総説、ガイドライン等に記載されている用法・用量は表 13 のとおりであり、海外では欧米における承認用法・用量と概ね同様の値が記載されており、本邦では、本剤の他の適応疾患（MDD、PD）に対する国内外での用法・用量における傾向と同様に、海外に比較して低い用量が記載されていることを説明した。その上で申請者は、申請用法・用量の適切性について、以下 1) ～3) のとおり説明した。

表 13 海外添付文書並びに国内外の教科書、総説及び治療ガイドラインに記載されている PTSD に対する用法・用量

		開始用量	維持用量	最大用量	
本邦での申請用法・用量		25 mg/日	25～100 mg/日	100 mg/日	
海外	添付文書	米国	25 mg/日	50～200 mg/日	200 mg/日
		英国	25 mg/日	50～200 mg/日	200 mg/日
	医学教科書	Harrison's principles of internal medicine (5.4.40)	-	50～200 mg/日	200 mg/日
		Psychiatry, 3rd Edition (5.4.41)	25 mg/日	50 mg/日以上	200 mg/日
		Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry ^{a)} (5.4.43)	25～50 mg/日	50～200 mg/日	200 mg/日
		Prescriber's Guide (5.4.47)	25 mg/日	50～200 mg/日	200 mg/日
	国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説	J Pharm Pract (5.4.55)	25～50 mg/日	50～200 mg/日	200 mg/日
		J Clin Psychiatry (5.4.60)	25 mg/日	-	200 mg/日
	治療ガイドライン	Expert Consensus ガイドライン (5.4.29)	25～50 mg/日	50～150 mg/日	200 mg/日
		International Psychopharmacology Algorithm Project (5.4.32)	25 mg/日	150 mg/日	200 mg/日
		VA/DoD ガイドライン (5.4.36)	-	50～200 mg/日	200 mg/日
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (5.4.37)		-	50～100 mg/日	-	
国内	医学教科書 ^{b)}	今日の治療指針 2013 年版 (5.4.18)	-	25～50 mg/日	-
		EBM 精神疾患の治療 (5.4.48)	25 mg/日 ^{c)}	25～100 mg/日 ^{c)}	100 mg/日 ^{c)}
		臨床精神医学講座 (5.4.50)	-	50～100 mg/日	-

-: 記載なし

a) 不安障害全般に対する用法・用量

b) 海外の承認用法・用量が引用されているのみの国内医学教科書については掲載していない。

c) 「うつ病に準じる」との記載。

1) 開始用量について

申請者は、本剤の開始用量（平均値 ± 標準偏差）は、PTSD 患者を対象とした国内使用実態調査①（5.4.1）（本剤: 18 処方機会）では 33.3 ± 12.1 mg/日であったこと、本剤投与 PTSD 患者を対象とした国内使用実態調査②（参考 5.3.6.1）（122 例）では 33.2 ± 16.84 mg/日であり、開始用量が 25 mg/日であった患者が最も多かった（75.4%（92 例））ことを説明した。したがって申請者は、本剤の開始用量は、既承認の効能・効果と同様に、25 mg/日と設定することが適切と考えることを説明した。

2) 最小維持用量について

申請者は、米国及び欧州の添付文書では、本剤 25 mg/日から投与を開始した後、投与 1 週後に 50 mg/日に増量するよう記載され、維持用量は 50～200 mg/日と設定されているが、本剤の国内使用実態調査②（参考 5.3.6.1）では、開始用量が 25 mg/日であった患者 92 例のうち、投与開始 10 日後までの間に 50 mg/日に増量した患者は 7.6%（7/92 例）に過ぎなかったこと、最頻投与量別の患者の割合は、12.5、25、50、75、100 及び 125 mg/日でそれぞれ 0.8%（1/122 例）、35.2%（43/122 例）、28.7%（35/122 例）、18.9%（23/122 例）、15.6%（19/122 例）及び 0.8%（1/122 例）であり、25 mg/日であった患者が最も多かったことを説明した。なお申請者は、本邦の既承認の効能・効果に対する用法・用量では、国内臨床試験において投与開始 2～4 週後までに 50 mg/日へ増量すると設定していたことから、投与 1 週後に 50 mg/日に増量することは記載していないことを説明した。以上より申請者は、本邦の日常診療での PTSD 治療において、有効性及び安全性を考慮しながら用量調節を行った結果として、開始用量 25 mg/日から投与 1 週後に 50 mg/日に増量する患者は少なく、最も高い頻度で投与されていた用量は 25 mg/日であったことを踏まえ、本邦での PTSD に対する用法・用量には、既存効能・効果と同様に、投与 1 週後に 50 mg/日に増量することは記載しないことが適切と考えることを説明した。

3) 最大用量

まず申請者は、PTSD を対象とした海外臨床試験の実施に際しては、海外における他の適応疾患（MDD、PD、強迫性障害）を対象とした本剤 50、100 及び 200 mg/日の固定用量での並行群間比較試験において、本剤の有効性に明確な用量反応関係が認められなかったことから、PTSD を対象とした用量反応試験は実施せず、MDD 等で有効性及び安全性が確認された 50～200 mg/日の範囲で増量可能とした漸増法で試験を実施したことを説明した。その上で申請者は、PTSD を対象とした海外プラセボ対照比較試験¹³⁾における本剤の最終投与量別の CAPS-2 合計スコアのベースラインからの変化量は表 14 のとおりであり、本剤の最終投与量と CAPS-2 合計スコアの変化量の間に試験間で一定の傾向は認められなかったことを説明した。なお申請者は、これらの試験では、低用量で効果が不十分であったほとんどの患者に高用量が投与されるデザインであったため、有効性の用量反応関係を明確にすることは困難であったと考えられることを説明した。

表 14 PTSD を対象とした海外プラセボ対照比較試験における
最終投与量別の CAPS-2 合計スコアのベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

最終投与量	プラセボ群			本剤群			群間差 ^{c)} [95%信頼区間]
	評価 例数	CAPS-2 合計スコア		評価 例数	CAPS-2 合計スコア		
		ベースライン ^{a)}	変化量 ^{b)}		ベースライン ^{a)}	変化量 ^{b)}	
93CE21-0640 試験 (参考 5.3.5.1.1)							
≤ 50 mg/日	17	73.1 ± 17.2	-32.8 ± 5.47	22	70.8 ± 13.9	-23.2 ± 4.81	9.69 [-5.11, 24.48]
> 50 mg/日, ≤ 100 mg/日	14	68.6 ± 14.8	-32.0 ± 5.97	20	72.4 ± 19.2	-41.2 ± 4.99	-9.24 [-25.16, 6.68]
> 100 mg/日, ≤ 150 mg/日	22	72.9 ± 18.7	-26.9 ± 4.80	24	71.4 ± 14.6	-36.4 ± 4.59	-9.51 [-22.9, 3.89]
> 150 mg/日, ≤ 200 mg/日	51	75.3 ± 15.0	-21.1 ± 3.15	32	78.8 ± 16.5	-32.7 ± 3.98	-11.54 [-21.66, -1.42]
93CE21-0641 試験 (参考 5.3.5.1.2)							
≤ 50 mg/日	5	65.8 ± 10.4	-30.0 ± 8.81	16	71.1 ± 15.0	-17.2 ± 4.89	12.76 [-8.51, 34.04]
> 50 mg/日, ≤ 100 mg/日	7	72.6 ± 19.9	-19.5 ± 8.50	14	68.1 ± 19.9	-11.5 ± 6.00	7.96 [-13.94, 29.87]
> 100 mg/日, ≤ 150 mg/日	7	64.9 ± 21.8	-30.7 ± 10.36	17	67.6 ± 22.8	-20.3 ± 6.64	10.44 [-15.17, 36.05]
> 150 mg/日, ≤ 200 mg/日	63	75.5 ± 20.1	-14.9 ± 3.04	37	76.1 ± 18.4	-11.1 ± 3.97	3.83 [-6.08, 13.75]
95CE21-0671 試験 (参考 5.3.5.1.3)							
≤ 50 mg/日	18	72.7 ± 15.9	-15.8 ± 5.97	17	67.1 ± 17.6	-34.0 ± 6.14	-18.22 [-35.8, -0.65]
> 50 mg/日, ≤ 100 mg/日	10	61.1 ± 9.5	-24.3 ± 8.05	20	72.9 ± 13.3	-43.3 ± 5.50	-19.01 [-39.88, 1.85]
> 100 mg/日, ≤ 150 mg/日	19	79.3 ± 19.7	-30.0 ± 5.74	23	79.0 ± 18.4	-33.5 ± 5.21	-3.50 [-19.18, 12.18]
> 150 mg/日, ≤ 200 mg/日	43	77.5 ± 17.8	-21.7 ± 3.87	33	81.9 ± 17.2	-28.0 ± 4.43	-6.29 [-18.06, 5.48]
96CE21-0682 試験 (参考 5.3.5.1.4)							
≤ 50mg/日	11	68.6 ± 10.7	-26.8 ± 6.93	11	77.3 ± 16.2	-8.8 ± 6.93	17.99 [-3.05, 39.02]
> 50 mg/日, ≤ 100 mg/日	19	65.7 ± 14.3	-28.2 ± 5.22	24	69.6 ± 13.5	-32.8 ± 4.64	-4.56 [-18.74, 9.62]
> 100 mg/日, ≤ 150 mg/日	16	71.4 ± 17.1	-37.3 ± 6.66	19	73.2 ± 13.7	-38.0 ± 6.11	-0.76 [-19.19, 17.67]
> 150 mg/日, ≤ 200 mg/日	48	73.5 ± 15.7	-22.2 ± 3.35	40	75.5 ± 15.3	-24.5 ± 3.67	-2.29 [-12.18, 7.6]

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 調整平均値 ± 標準誤差

c) 投与群を因子、とベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

次に申請者は、PTSD を対象とした海外プラセボ対照比較試験¹³⁾の本剤群における最終投与量別の有害事象の発現状況は表 15 のとおりであり、重症度を含めて、本剤の最終投与量と有害事象の発現割合の間に関連性は認められなかったことを説明した。

表 15 PTSD を対象とした海外プラセボ対照比較試験（本剤群）における最終投与量別の有害事象の発現状況

		最終投与量			
		≤ 50 mg/日	> 50 mg/日, ≤ 100 mg/日	> 100 mg/日, ≤ 150 mg/日	> 150 mg/日, ≤ 200 mg/日
93CE21-0640 試験 (参考 5.3.5.1.1)	評価例数	22	20	25	32
	有害事象	86.4 (19)	100.0 (20)	96.0 (24)	96.9 (31)
	軽度	4.5 (1)	25.0 (5)	20.0 (5)	21.9 (7)
	中等度	72.7 (16)	60.0 (12)	48.0 (12)	53.1 (17)
	重度	9.1 (2)	15.0 (3)	28.0 (7)	21.9 (7)
93CE21-0641 試験 (参考 5.3.5.1.2)	評価例数	18	14	17	37
	有害事象	88.9 (16)	100.0 (14)	94.1 (16)	75.7 (28)
	軽度	11.1 (2)	21.4 (3)	11.8 (2)	21.6 (8)
	中等度	16.7 (3)	50.0 (7)	52.9 (9)	40.5 (15)
	重度	61.1 (11)	28.6 (4)	29.4 (5)	13.5 (5)
95CE21-0671 試験 (参考 5.3.5.1.3)	評価例数	18	20	23	33
	有害事象	72.2 (13)	95.0 (19)	87.0 (20)	75.8 (25)
	軽度	33.3 (6)	25.0 (5)	8.7 (2)	18.2 (6)
	中等度	16.7 (3)	55.0 (11)	34.8 (8)	39.4 (13)
	重度	22.2 (4)	15.0 (3)	43.5 (10)	18.2 (6)
96CE21-0682 試験 (参考 5.3.5.1.4)	評価例数	12	24	19	40
	有害事象	75.0 (9)	95.8 (23)	100.0 (19)	82.5 (33)
	軽度	16.7 (2)	16.7 (4)	10.5 (2)	35.0 (14)
	中等度	33.3 (4)	58.3 (14)	78.9 (15)	35.0 (14)
	重度	25.0 (3)	20.8 (5)	10.5 (2)	12.5 (5)

発現割合 (%) (発現例数)

さらに申請者は、本剤が投与された PTSD 患者を対象とした国内使用実態調査② (参考 5.3.6.1) (122 例) における最大投与量及び最頻投与量 (平均値 ± 標準偏差 (最小値, 中央値, 最大値)) は、それぞれ 67.2 ± 29.82 (25.0, 75, 150.0) 及び 54.0 ± 27.85 (12.5, 50, 125.0) mg/日であり、最大投与量及び最頻投与量ともに 98.4% (120 例) の症例が 25~100 mg/日の範囲であったことを説明した。そして申請者は、最終評価時の CGI-I 改善率 (「著明改善」又は「中等度改善」の患者の割合) は、最終投与量が 12.5、25、50、75、100 及び 125 mg/日であった患者で、それぞれ 50.0% (1/2 例)、50.0% (25/50 例)、48.5% (16/33 例)、50.0% (10/20 例)、50.0% (8/16 例) 及び 100.0% (1/1 例) であり、1 例のみであった 125 mg/日を除き、改善率は最終投与量によらず同程度であったことを説明した。また申請者は、最終投与量別の有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、最終投与量が高いほど有害事象の発現割合がやや高くなる傾向が認められたが、重篤な有害事象等については最終投与量との間に明らかな関連性は認められなかったことを説明した。

表 16 国内使用実態調査② (参考 5.3.6.1) における最終投与量別の有害事象の発現状況

最終投与量	12.5 mg/日	25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	100 mg/日	125 mg/日
評価例数	2	50	33	20	16	1
有害事象	100.0 (2)	50.0 (25)	54.5 (18)	75.0 (15)	75.0 (12)	100.0 (1)
重篤な有害事象	50.0 (1)	2.0 (1)	6.1 (2)	5.0 (1)	12.5 (2)	0
重度の有害事象	0	0	6.1 (2)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	18.0 (9)	15.2 (5)	5.0 (1)	6.3 (1)	0
減量又は投与一時中止に至った有害事象	50.0 (1)	8.0 (4)	9.1 (3)	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

以上より申請者は、① 国内外で PTSD を対象とした固定用量での並行群間比較試験は実施しておらず、有効性の用量反応関係は明確ではなかったこと、② 国内使用実態調査では最終投与量が高いほど有害事象の発現割合がやや高い傾向が認められたが、外国臨床試験を含めて、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象等については投与量との間に明確な傾向は認められなかったこと、③ 国内使用実態調査においてほとんどの症例が 25~100 mg/日の範囲で使用していたことを踏まえると、PTSD に対する本剤の最大用量は 100 mg/日とすることが適切と考える。

機構は、PTSDにおける本剤の用法・用量について、国内外の教科書、総説、ガイドライン等での記載、海外臨床試験成績、国内使用実態調査結果等を踏まえると、開始用量を25 mg/日と設定することに特に問題はないと考える。また機構は、米国及び欧州では、維持用量及び最大用量がそれぞれ50～200 mg/日及び200 mg/日と設定されているものの、国内使用実態調査②(参考5.3.6.1)においてほとんどの症例で25～100 mg/日が投与されていたこと等を考慮すると、本邦においては、維持用量を25～100 mg/日、最大用量を100 mg/日とすることは適切と考える。以上より機構は、申請用法・用量に大きな問題はないと考えるが、最終的な用法・用量については専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。

(4) 本剤の PTSD 治療における臨床的位置付け及び適正使用について

機構は、本剤の PTSD 治療における臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PTSDは、地震等の災害、戦争、事故、性的被害等の外傷体験が原因となって生じる精神疾患であり、1980年に米国精神医学会が公表したDSM-IIIにより初めて採用された疾患概念であること、WHO（World Health Organization）の主導する疫学研究プロジェクトである世界精神保健調査によると、本邦でのPTSD生涯有病率は1.4%と報告されていること（川上憲人，平成18年度厚生省労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業），2006）を説明した。また申請者は、PTSD患者の自然経過として、症状が比較的早期に回復する患者もいるものの、多くは慢性の経過をたどり、外傷的出来事から数年間が経過しても寛解しない患者が存在すること（Kessler RC et al, *Arch Gen Psychiatry*, 52: 1048-1060, 1995、Goenjian AK et al, *Am J Psychiatry*, 157: 911-916, 2000）を説明した。

次に申請者は、PTSDに対する治療方法として薬物療法と非薬物療法があり、多くの国内外の治療ガイドラインや教科書（5.4.22、5.4.28、5.4.29、5.4.31、5.4.32、5.4.35、5.4.36、5.4.37、5.4.39、5.4.41、5.4.45、5.4.46、5.4.48、5.4.49）で、薬物療法としては主にSSRI、SNRI、三環系抗うつ薬等の抗うつ薬が、非薬物療法としては認知行動療法等の精神療法が推奨されていること、薬物療法及び精神療法のいずれも第一選択の治療方法として記載されていることを説明した。一方で申請者は、薬物療法を第一選択として推奨しないガイドライン等も存在するが（5.4.18、5.4.30、5.4.33、5.4.38）、それらのガイドライン等では、患者の症状や希望、医療環境等によって精神療法が選択できない場合には、薬物療法を選択することを考慮するよう記載されていることを説明した。その上で申請者は、本剤を含むSSRIはPTSDを対象としたプラセボ対照試験で有効性が検証され、良好な安全性を示すエビデンスを有することから、多くの教科書、総説及びガイドラインにおいてPTSD治療の第一選択薬として推奨されていること（5.4.18、5.4.22、5.4.28、5.4.29、5.4.30、5.4.31、5.4.32、5.4.33、5.4.35、5.4.36、5.4.37、5.4.38、5.4.39、5.4.41、5.4.42、5.4.43、5.4.45、5.4.46、5.4.48、5.4.49、5.4.50、5.4.55、5.4.57、5.4.59、5.4.60、5.4.61）、米国及び欧州でPTSDに対する効能を取得しているのは、本剤及びパロキセチンのみであることを説明した。以上より申請者は、本剤は、本邦におけるPTSDに対する新たな治療選択肢の一つとなり得ると考えることを説明した。

機構は、国内外の診療ガイドライン等において、本剤を含むSSRIがPTSDの薬物治療における第一選択薬とされていること、現在本邦において承認されているPTSDの治療薬はパロキセチンに限られていることを踏まえると、本剤は本邦におけるPTSDの治療に新たな選択肢を与えるも

のと考える。一方で機構は、国内において複数の治療ガイドラインが整備されているものの、以下の点については添付文書における注意喚起又は資材等による情報提供が必要と考える。なお機構は、最終的な製造販売後の適正使用推進のための方策については、専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。

- 提出された国内使用実態調査（5.4.1、参考 5.3.6.1）はいずれも PTSD の治療経験がある専門医・専門施設を中心とした調査結果であるが、本効能追加に伴い、本剤の PTSD に対する投与対象が拡大する可能性が考えられることから、PTSD の診断は DSM 分類等の適切な診断基準に基づき実施し、基準を満たした場合にのみ使用するよう注意喚起することが適切と考える。
- PTSD の症状の持続期間は様々であり、12 ヶ月以上症状が残存する患者が存在する一方で、PTSD 患者の約半数が発症後 3 ヶ月以内に回復に至るとされていること（American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, 2013*）を踏まえると、PTSD 患者で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、投与継続の可否について定期的に検討するよう注意喚起することが適切と考える。
- PTSD では MDD、物質使用障害、不安障害等の他の精神疾患が併存する割合が高いと報告されていること¹⁴⁾に加え、海外臨床試験では、他の精神疾患を併存する PTSD 患者において、本剤投与時の精神障害関連の有害事象の発現リスクが高い傾向が認められている。さらに、PTSD の病歴を有する患者における自殺リスクは一般集団と比較して高いと報告されていること¹⁵⁾も踏まえると、投与前に PTSD 以外に治療を優先すべき他の精神疾患の有無を十分に確認する、投与後の患者の状態を十分に観察する等、本剤の投与は慎重に行うべきであり、本剤の適正使用を推進するために、医師等の医療従事者向けに、診断基準、自殺リスク等の PTSD の診断及び治療に関する一般的注意事項について解説した資材を作成し、医療現場に周知徹底する必要があると考える。

(5) 製造販売後の検討事項について

機構は、本申請は医学薬学上公知であり、追加の安全性監視活動又は追加のリスク最小化活動の実施は不要であると判断した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

本申請は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、医学薬学上公知として新たに試験を実施することなく申請されているため、調査すべき資料はなく、調査は実施していない。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の外傷後ストレス障害に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し

支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 1 月 27 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① ジェイゾロフト錠 25 mg、② 同錠 50 mg、③ 同錠 100 mg、④ 同 OD 錠 25 mg、⑤ 同 OD 錠 50 mg、⑥ 同 OD 錠 100 mg
[一 般 名]	塩酸セルトラリン
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	①、②、③: 平成 26 年 4 月 21 日 ④、⑤、⑥: 平成 26 年 8 月 8 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

現状では国内においても複数の治療ガイドラインが整備されているものの、本剤の適正使用に係る情報（審査報告 (1) 「II. 3. (i) <審査の概略> (4) 本剤の PTSD 治療における臨床的位置付け及び適正使用について」の項参照）を添付文書や資材を通して医療現場に提供する必要があるとの機構の考えは専門協議においても支持された。さらに専門協議では、適切な診断及び治療のためには、原則として PTSD の治療経験が豊富な医師が診療を行うことが望ましいとの意見も出された。以上を踏まえ機構は、上記の点を反映した適正使用に係る資材を作成するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]	うつ病・うつ状態、 <u>パニック障害、外傷後ストレス障害</u> (下線部今回追加)
[用法・用量]	通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg まで漸増し、1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により 1 日 100 mg を超えない範囲で適宜増減する。 (変更なし)