

総組み入れ症例 73 例のうち、服薬が 1 回のみであった 1 例、契約期間を超えて投与された 1 例、規定用量を超えて投与された 1 例及び症例報告書の記載不備のため GCP 不適合と判断された 10 例（詳細は「3. 医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・機構）による資料適合性調査結果及び機構の判断（2）GCP 実地調査結果に対する機構の判断」参照）の計 13 例を除く 60 例が安全性解析対象であり、さらに、初診以降来院せず 3 例、服薬期間 7 日未満 3 例、全期間服薬不良 1 例の計 7 例を除く 53 例が有効性解析対象であった。中止・脱落率は、40.0 %（24/60 例）であった。

主要評価項目である終了・中止時における最終全般改善度の改善率（「中等度改善」以上の割合）は 58.5 %（31/53 例、95 %信頼区間 [44.1, 71.9]）であった。

有害事象は 40.0 %（24/60 例）に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定できなかった有害事象は 35.0 %（21/60 例）で認められ、主な事象は、悪心 10 例（16.7 %）、口内乾燥、胃不快感、下痢 NOS が各 3 例（5.0 %）等の消化器症状であった。

臨床検査値異常は 38.9 %（14/36 例）に認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は 5.7 %（2 例）であり、好酸球増加及び LDH 上昇が各 1 例であった。

生理学的検査で血圧低下 1 例が認められ、因果関係は「どちらともいえない」と判定されたが、臨床的に問題となるものではなかった。投与後に心電図が測定された 26 例では、異常変動が 1 例（洞性徐脈 1 例）で認められ、因果関係は否定されていないが、臨床的に問題となるものではなかった。

以上から申請者は、本剤 1 日 1 回 25～100 mg までの用量範囲で、うつ病・うつ状態に対して有用であり、次相で至適用量の検討を行うこととしたことを説明した。

### ③後期第Ⅱ相試験（添付資料ト-7: 試験番号 STL-JP-93-602<199█年█月～199█年█月>）

DSM-III-R で双極性障害うつ病性若しくはうつ病性障害（大うつ病・単一エピソード、大うつ病・反復性）の患者（目標症例 180 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び至適用量を検討するため、塩酸イミプラミン対照二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、併用禁止薬が前治療として使用されている場合には 1～2 週間の休薬期間の後、本剤低用量群（L 群）は初期用量 25 mg/日、中間用量 50 mg/日、最高用量 75 mg/日、本剤高用量群（H 群）は初期用量 50 mg/日、中間用量 100 mg/日、最高用量 150 mg/日、イミプラミン群（I 群）は初期用量 50 mg/日、中間用量 100 mg/日、最高用量 150 mg/日で経口投与（本剤群は 1 日 1 回夕食後、I 群は 1 日 2 回朝夕食後又は 1 日 3 回毎食後）と設定され、効果不十分で安全性に問題のない場合は 1 週間ごとに漸増、投与期間は 6 週間と設定された。

総組み入れ症例 155 例のうち、前治療に塩酸イミプラミンが投与 1 例（I 群）、症例報告書の記載不備のため GCP 不適合と判断された 12 例（L 群 4 例、H 群 4 例、I 群 4 例）（詳細は「3. 医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・機構）による資料適合性調査結果及び機構の判断（2）GCP 実地調査結果に対する機構の判断」参照）の計 13 例を除く 142 例（L 群 48 例、H 群 50 例、I 群 44 例）が安全性解析対象であり、さらに、投与 4 日目及び 5 日目に発生した自殺の 2 例（I 群 2 例）を除く 140 例（L 群 48 例、H 群 50 例、I 群 42 例）が有効性解析対象であった。中止・脱落率は、L 群、H 群及び I 群でそれぞれ 31.3 %（15/48 例）、48.0 %（24/50 例）及び 52.3 %（23/44 例）であった。

主要評価項目である終了・中止時における最終全般改善度の改善率（「中等度改善」以上の割合）

は、L群で60.4% (29/48例)、H群で52.0% (26/50例)、I群で64.3% (27/42例)であり、各群間で有意差は認められなかった (L群 vs I群: p=0.828、H群 vs I群: p=0.291、L群 vs H群: p=0.423、Fisher's exact test)。

また、他の主要評価項目である終了・中止時における最終全般改善度は、以下のとおりであり、各群間で有意差は認められなかった。

薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	やや悪化	悪化	重篤に悪化	判定不能	合計	群間比較 <sup>a)</sup>
L群	17 (35.4)	12 (25.0)	6 (12.5)	7 (14.6)	3 (6.3)	0	0	3 (6.3)	48	p=0.996 (L群 vs I群)
H群	15 (30.0)	11 (22.0)	6 (12.0)	6 (12.0)	4 (8.0)	7 (14.0)	0	1 (2.0)	50	p=0.372 (H群 vs I群)
I群	17 (40.5)	10 (23.8)	4 (9.5)	3 (7.1)	4 (9.5)	3 (7.1)	0	1 (2.4)	42	p=0.310 (L群 vs H群)

<sup>a)</sup>: Tukeyの多重比較法

有害事象は、L群45.8% (22/48例)、H群54.0% (27/50例)及びI群59.1% (26/44例)で認められ、死亡及び重篤な有害事象がI群の3例で認められた (自殺2例、臨床検査値異常1例)。自殺2例のうち1例 (症例番号1組5番)は47歳女性で投与5日目に自殺し、服薬状況等の詳細が不明、もう1例 (症例番号35組1番)は55歳女性で投与4日目に自殺し、用量不足により症状の増悪を阻止できなかったためと考えられており、いずれの症例も塩酸イミプラミンとの因果関係は否定されていない (いずれの症例も「どちらともいえない」と判定)。臨床検査値異常は完全除外例の1例 (症例番号42組3番、56歳男性)で認められ、6週間の投与終了時に赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少が認められ、因果関係は「多分あり」と判定されている。なお、その後の追跡調査により改善が確認されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は、L群41.7% (20/48例)、H群50.0% (25/50例)及びI群59.1% (26/44例)で認められ、主な事象は、L群で傾眠6例 (12.5%)、H群で傾眠7例 (14.0%)、振戦5例 (10.0%)、悪心5例 (10.0%)、I群で口内乾燥12例 (27.3%)、便秘7例 (15.9%)等であった。なお、躁転した症例がI群で1例認められ、投与を中止した。

臨床検査値異常は、L群で40.5% (15/37例)、H群で32.4% (12/37例)、I群で37.9% (11/29例)に認められ、因果関係が否定できなかった事象は、L群で13.5% (5/37例)、H群で16.2% (6/37例)及びI群で17.2% (5/29例)であり、各群間に有意差は認められず、主な事象はALT(GPT)上昇 (L群2例、H群2例、I群3例)、総ビリルビン上昇 (L群、H群、I群各1例)等であった。

生理学的検査で、H群で高血圧性クレーゼ1例 (中等度)、I群で頻脈1例 (軽度)が認められた。高血圧性クレーゼは、投与中止とニフェジピン投与により回復した (投与前: 152/98 mmHg→投与2日目: 214/108 mmHg→投与3日目 180/100 mmHg→投与12日目: 130/80 mmHg)。頻脈は投与中止には至らず処置なく消失した。投与後に心電図 (L群27例、H群27例、I群19例)が測定された症例では、L群で2例 (心室性期外収縮、左室肥大)、H群で4例 (心室性期外収縮、孤立性心房細動、左軸偏位及び脚ブロック)及びI群で2例 (心室性期外収縮、左室肥大とST-T変化と高電位)に異常所見が認められたが、H群における心室性期外収縮の1例を除いて、いずれも治験薬との因果関係は否定されており、いずれも臨床的に問題となるものではなかった。

以上から申請者は、本剤は初期用量を25 mg/日、最高用量75 mg/日まで漸増することで、塩酸イミプラミンと同程度の抗うつ効果及び副作用の軽減が期待でき、第Ⅲ相試験は初期用量25 mg/日、最高用量75 mg/日の用量で実施することが適切と判断したことを説明した。

## 2) 第Ⅲ相試験

### ①第Ⅲ相試験（内科・心療内科領域）（添付資料ト-8: 試験番号 STL-JP-94-608<199█年 █月~199█年 █月>）

HAM-D（17項目）の合計が原則として16点以上のうつ病・うつ状態の患者（目標症例240例）を対象に、本剤の有効性、安全性等を検証するため、内科・心療内科領域において、塩酸トラゾドン対照二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、併用禁止薬が前治療として使用されている場合には1~2週間の休薬期間の後、本剤群は初期用量25mg/日、中間用量50mg/日、最高用量75mg/日、塩酸トラゾドン群（TRA群）は初期用量75mg/日、中間用量150mg/日、最高用量225mg/日で経口投与（本剤群は1日1回夕食後、TRA群は1日3回毎食後）と設定され、効果不十分で安全性に問題がない場合は1週間ごとに漸増、投与期間は6週間と設定された。

総組み入れ症例218例のうち、初診以降来院せず4例（本剤群3例、TRA群1例）、治験薬未服用3例（本剤群1例、TRA群2例）及び未成年で本人の同意のみ取得された2例（本剤群1例、TRA群1例）、他の薬剤におけるGCP実地調査で不適合となり、申請者の自主点検により症例報告書の記載不備が確認され施設不採用と判断された12例（本剤群6例、TRA群6例）及び治験薬が規定日数より多く処方されGCP不適合と判断された1例（TRA群）（詳細は「3. 医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・機構）による資料適合性調査結果及び機構の判断（2）GCP実地調査結果に対する機構の判断」参照）の計22例を除く196例（本剤群101例、TRA群95例）が安全性解析対象であり、さらに、服薬期間7日未満19例（本剤群14例、TRA群5例）、抗うつ薬（スルピリド）併用1例（TRA群）及び全期間服薬不良4例（本剤群3例、TRA群1例）の計24例については、有効性が「判定不能」と評価された上で有効性解析対象となった。中止・脱落率は、本剤群及びTRA群でそれぞれ48.5%（49/101例）及び43.2%（41/95例）であった。

主要評価項目である終了・中止時における最終全般改善度の改善率（「中等度改善」以上の割合）（判定不能例を含めた解析）は、本剤群で45.5%（46/101例）、TRA群で47.4%（45/95例）で、群間差（-1.8%）の90%\*\*信頼区間は[-13.5, 9.9]であり、信頼区間の下限値が事前に設定した-10%を下回ったことから本剤のTRA群に対する非劣性は検証されなかった。なお、副次解析である判定不能例を除いた場合には、群間差は3.0%、群間差の90%信頼区間は[-9.5, 15.6]となり、本剤のTRA群に対する非劣性が示唆されている。

有害事象<sup>††</sup>は、本剤群で46.3%（44/95例）、TRA群で41.3%（38/92例）で認められ、死亡が本剤群の1例で認められた。本症例（症例番号36組2番）は43歳女性で投与前に自殺念慮があったものの問題ないと考えられ組み入れられ、投与23日目に自殺した症例で、本剤投与が症状の改善において少なくとも役立たなかったと考えられ、因果関係は「どちらともいえない」と判定されている。また、本剤群の1例（症例番号11組4番、56歳男性）で自殺企図が重篤な有害事象として認められ、本症例は投与前に自殺念慮が認められていたが問題ないと考えられ組み入れられ、投与6日目に農薬服薬により自殺を試みたが、すぐに吐き出し、特に異常は認められず、原疾患の悪化によるものと考えられ、因果関係は「なし」と判定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤群34.7%（33/95例）、TRA群37.0%（34/92例）に

\*\* 本試験は平成4年3月4日 薬新薬第20号 臨床試験の統計解析に関するガイドラインに基づき計画された試験であり、有意水準は片側5%と設定されたため信頼区間の信頼度は90%とされた。

†† 有害事象は、副作用の発現が認められなかった服薬期間7日未満9例（本剤群6例、TRA群3例）を判定不能として除外した。

認められ、主な事象は、本剤群で傾眠が8例(8.4%)、悪心及び口内乾燥がそれぞれ6例(6.3%)、TRA群で傾眠が12例(13.0%)、悪心が8例(8.7%)、口内乾燥が5例(5.4%)であった。

臨床検査値異常は、本剤群26.9%(21/78例)、TRA群17.3%(13/75例)で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は本剤群で14.1%(11/78例)、TRA群で12.0%(9/75例)であり、主な事象は、ALT(GPT)上昇5例(本剤群2例、TRA群3例)、 $\gamma$ -GTP上昇4例(本剤群3例、TRA群1例)、AST(GOT)上昇3例(本剤群2例、TRA群1例)等であった。

生理学的検査で、TRA群で血圧低下1例(中等度)が認められた。血圧の低下は、投与中止とジヒドロエルゴタミン投与により回復した(投与前:98/62 mmHg→投与2週目:92/54 mmHg→投与3週目:85/48 mmHg→投与4週目:92/64 mmHg)。投与後に心電図(本剤群64例、TRA群55例)が測定された症例では、本剤群で2例(洞性徐脈と左軸偏位、左室肥大)、TRA群で2例(洞性不整脈、上室性期外収縮)に異常変動が認められ、TRA群の洞性不整脈のみ因果関係が否定されているが、いずれも臨床的に問題となるものではなかった。

以上から申請者は、うつ病・うつ状態において、本剤(25~75 mg/日)の塩酸トラゾドン(75~225 mg/日)に対する非劣性は検証できなかったが、「判定不能」例を除いた副次解析では非劣性が示唆され、臨床的に有用な薬剤であると考えられたことを説明した。

## ②第Ⅲ相試験(精神科領域)(添付資料ト-9:試験番号 STL-JP-94-607<199■年■月~199■年■月>)

DSM-IVでうつ病性障害(大うつ病性障害・単一エピソード、大うつ病性障害・反復性、気分変調性障害)若しくは双極性障害(双極Ⅰ型障害・最も新しいエピソードがうつ病、双極Ⅱ型障害・軽躁病エピソードを伴う反復性大うつ病エピソード)の患者(目標症例200例)を対象に、本剤の有効性、安全性等を検証するため、精神科領域において、塩酸アミトリプチリン対照二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、併用禁止薬が前治療として使用されている場合には1~2週間の休薬期間の後、本剤群は初期用量25 mg/日、中間用量50 mg/日、最高用量75 mg/日、塩酸アミトリプチリン群(AMI群)は初期用量50 mg/日、中間用量100 mg/日、最高用量150 mg/日で経口投与(本剤群は1日1回夕食後、AMI群は1日2回朝夕食後)、効果不十分で安全性に問題がない場合は1週間ごとに漸増、投与期間は6週間と設定された。

総組み入れ症例188例のうち、前治療薬に対照薬が投与されていた1例(AMI群)、治験薬未服用1例(AMI群)、症例報告書の記載不備のためGCP不適合と判断された12例(本剤群6例、AMI群6例)(詳細は「3. 医薬品機構(医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・機構)による資料適合性調査結果及び機構の判断(2) GCP実地調査結果に対する機構の判断」参照)の計14例を除く174例(本剤群87例、AMI群87例)が安全性解析対象であり、さらに、初診以降来院せず3例(本剤群1例、AMI群2例)、服薬期間が7日未満18例(各群9例)、全期間服薬不良2例(AMI群2例)、抗うつ薬(スルピリド)併用1例(AMI群)及び服薬期間7日で電話により安全性確認をした症例2例(各群1例)の計26例については、有効性が「判定不能」と評価された上で有効性解析対象となった。中止・脱落率は、本剤群及びAMI群でそれぞれ54.0%(47/87例)及び46.0%(40/87例)であった。

主要評価項目である終了・中止時における最終全般改善度の改善率(「中等度改善」以上の割合)は、本剤群で42.5%(37/87例)、AMI群で51.7%(45/87例)で、群間差(-9.2%)の90%信頼区間

は [-21.6, 3.2] であり、信頼区間の下限値が事前に設定した-10%を下回ったことから本剤のAMI群に対する非劣性は検証されなかった。なお、副次解析である判定不能例を除いた場合にも非劣性は示されていない(群間差-13.8%、90%CI [-27.1, -0.4])。

有害事象<sup>††</sup>)は、本剤群で65.8%(52/79例)、AMI群で80.0%(64/80例)で認められ、死亡がAMI群の1例で認められた。本症例(症例番号8組4番)は59歳男性で投与4日目に自殺しており自殺企図、自殺念慮は認められておらず、本剤の効果発現以前の事象であることから、因果関係は「多分なし」と判定されている。また重篤な有害事象が3例(本剤群2例、AMI群1例)で認められ、本剤群での1例(症例番号9組4番、54歳男性)は投与26日目に自殺企図が発現し、薬剤の効果があったためと考えられ、因果関係は「なし」と判定されている。もう1例(症例番号11組3番、48歳男性)は、投与18日目に精神症状の悪化及び自殺念慮が増強したため投与中止し、CT検査を実施したところ脳出血が認められたが、その原因は不明であり因果関係は「どちらともいえない」と判定されている。AMI群の1例(症例番号32組4番、64歳女性)は投与18日目に血圧低下が認められ、前治療薬あるいは休薬期間では認められておらず、因果関係は「多分あり」と判定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤群で59.5%(47/79例)、AMI群で77.5%(62/80例)であり、本剤群の発現率が有意に低かった(p=0.017、Fisher's exact test)。主な事象は、本剤群で口内乾燥24例(30.4%)、傾眠11例(13.9%)、悪心7例(8.9%)、AMI群で口内乾燥41例(51.3%)、傾眠20例(25.0%)、便秘16例(20.0%)、悪心8例(10.0%)であった。なお、躁転した症例がAMI群で2例認められ、いずれも投与を中止した。

臨床検査値異常は本剤群で16.4%(10/61例)、AMI群で23.3%(17/73例)で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は本剤群で13.1%(8/61例)、AMI群で12.3%(9/73例)であり、主な事象はALT(GPT)上昇8例(本剤群3例、AMI群5例)、AST(GOT)上昇8例(各群4例)、 $\gamma$ -GTP上昇5例(本剤群3例、AMI群2例)等であった。

生理学的検査で、AMI群で頻脈4例(軽度3例、中等度1例)が認められたが、いずれも投与中止には至らなかった。投与後に心電図(本剤群43例、AMI群50例)が測定された症例では、本剤群で3例(左室肥大、洞性頻脈及び非特異的ST-T平低、非特異的ST上昇)に異常変動が認められたが、臨床的に問題となるものではなかった。

以上から申請者は、うつ病・うつ状態において本剤(25~75mg/日)の塩酸アミトリプチリン(50~150mg/日)に対する非劣性は検証できなかったが、有効性及び安全性の両方を考慮した場合、本剤は臨床的に有用な薬剤になると考えられたことを説明した。

### 3)うつ病におけるランダム化治療中止試験(添付資料ト-10: 試験番号A0501048<200■年■月~200■年■月>)

DSM-IVで大うつ病性障害・反復性の患者(目標症例400例、二重盲検期移行症例として232例)を対象に、本剤の有効性等を検証するため、プラセボ対照ランダム化治療中止試験が実施された。

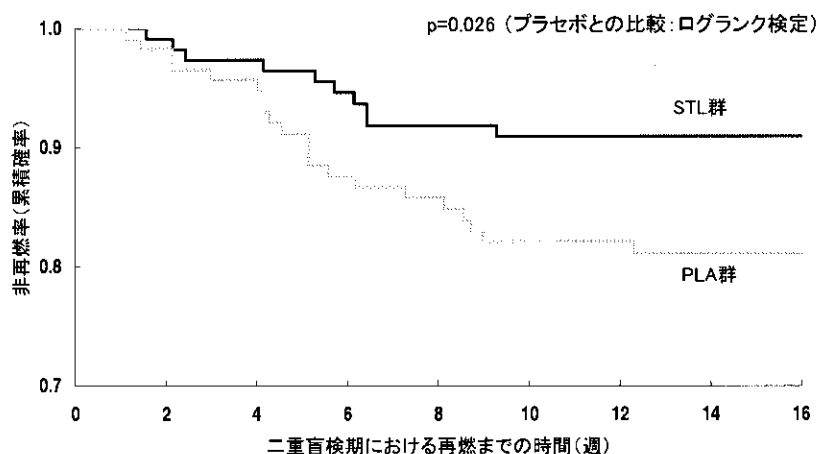
用法・用量は、併用禁止薬を服用している場合、1週間の間に休薬し、非盲検期は初期投与量25mg/日にて1週間投与し、忍容性に問題がなければ、2~4週目は50mg/日、5~6週目は75mg/日、7~8週目は100mg/日へ強制増量する、ただし、忍容性に問題があった場合には、減量または増量せずに

<sup>††</sup>: 有害事象は、副作用の発現が認められなかった服薬期間7日未満11例(本剤群7例、AMI群4例)、全期間服薬不良1例(AMI群)及び初診以降来院せず3例(本剤群1例、AMI群2例)を判定不能として除外した。

同用量を維持することも可と設定され、5週目以降50 mg/日まで増量できない場合には投与を中止すると設定された。また、二重盲検期は非盲検期の投与終了時に投与していた用量又はプラセボを固定用量で16週間投与と設定された。なお、非盲検期にはHAM-D（17項目）の合計点が18点以上の患者が組入れられ、二重盲検期には、非盲検期での投与を完了し、HAM-D（17項目）の合計点が13点以下で、かつ全般改善度が「3点：軽度改善」以下であった症例が移行した。

非盲検期の総投与症例数は361例で全例が安全性解析対象であり、全ての有効性評価が欠測していた3例を除く358例が非盲検期における有効性解析対象であった。二重盲検期には235例（本剤群：117例、プラセボ群：118例）が移行し、これら全例が二重盲検期での安全性及び有効性（FAS: Full Analysis Set）解析対象であった。中止・脱落率は、非盲検期で34.9%（126/361例）、二重盲検期の本剤群及びプラセボ群でそれぞれ18.8%（22/117例）及び34.7%（41/118例）であった。非盲検期での最終投与量は、100 mgが66.8%（241/361例）と最も多く、二重盲検期で平均投与量は、本剤群で92.9 ± 14.3 mg/日、プラセボ群で93.2 ± 14.1 mg/日であった。

主要評価項目である二重盲検期での再燃率（「HAM-D（17項目）合計点が18点以上となり、かつ全般改善度（非盲検期の投与前の状態と比較）が「4点：不変」以上になった状態が1週間後も続く場合」又は「二重盲検期において、効果不十分であるため継続が困難である場合」）は、本剤群で8.5%（10/117例）であり、プラセボ群における再燃率（19.5%：23/118例）よりも有意に低く本剤の有効性が検証された（ $p=0.016$   $\chi^2$ 検定）。また、Kaplan-Meier法による検討でも下記のように有意な差が認められている。



非盲検期における有害事象は82.0%（296/361例）であり、因果関係の否定できなかった有害事象は66.2%（239/361例）であり、主な事象は悪心75例（20.8%）、傾眠64例（17.7%）、口内乾燥47例（13.0%）、頭痛40例（11.1%）等であった。また、二重盲検期における有害事象は本剤群72.6%（85/117例）、プラセボ群73.7%（87/118例）であり、因果関係の否定できなかった有害事象は、本剤群で29.9%（35/117例）、プラセボ群で31.4%（37/118例）であった。主な事象は、本剤群で傾眠4例（3.4%）、頭痛4例（3.4%）、浮動性めまい3例（2.6%）、口内乾燥3例（2.6%）、下痢NOS3例（2.6%）、上腹部痛3例（2.6%）等、プラセボ群で浮動性めまい3例（2.5%）、感覚減退3例（2.5%）、悪心3例（2.5%）、胃不快感3例（2.5%）、血圧低下3例（2.5%）等であった。

本治験で死亡はプラセボ群の1例で認められた。本症例（症例番号S01003）は53歳男性で治験終了（本剤8週間、プラセボ16週間服用）後29日目に自殺しており、原疾患の悪化によるものと判断

され因果関係は「関連なし」と判定されている。また、重篤な有害事象は非盲検期で7例（交通事故による頭部捻挫、衝動行為（事故直後に川へ飛び込み）、嘔吐、乳癌が各1例、腰痛及び食欲低下1例、原疾患悪化2例）、二重盲検期の本剤群で1例（不安悪化）、プラセボ群で4例（自傷行為（左前腕部）、大腸憩室炎、腸閉塞、自殺企図が各1例）に認められた。このうち因果関係が否定されていないのは2例で、1例（症例番号 S01008、41歳女性）は、非盲検期の投与29日目に乳癌にて他院に入院したもので、乳癌の情報を聴取することで、患者の不安を増強させる可能性が危惧されたため、情報が全く得られず因果関係は「不明」と判定された症例、もう1例（症例番号 S00902、25歳女性）は、二重盲検期のプラセボ群で投与73日目（二重盲検期の投与17日目）に左前腕部に自傷行為を行ったもので、効果不十分による原疾患の悪化と考えられたが、因果関係は否定されていない症例であった。

臨床検査値異常は、非盲検期で16.0%（55/344例）、二重盲検期の本剤群で15.3%（17/111例）、プラセボ群で13.3%（15/113例）で認められ、主な事象は、尿潜血陽性52例（非盲検期31例、二重盲検期：本剤群9例、プラセボ群12例）、リンパ球減少9例（非盲検期8例、二重盲検期：本剤群1例）等であった。

生理学的検査で非盲検期に低血圧1例、血圧低下1例及び体重増加1例、二重盲検期の本剤群で血圧低下1例、プラセボ群で血圧低下3例が認められ、いずれも因果関係が否定されなかったが、投与中止には至らなかった。心電図（非盲検期：321例、二重盲検期：本剤群117例、プラセボ群117例）では、非盲検期で5例（心室性期外収縮2例、下壁心筋梗塞の疑い、心房調律、平低T波各1例）、二重盲検期の本剤群で3例（洞性頻脈とST低下1例、心室性期外収縮2例）、プラセボ群で2例（下壁心筋梗塞の疑い、低電位と異常Q波と左脚後枝ブロック各1例）に異常変動が認められたが、いずれも臨床的に問題となるものではなかったと判定された。

以上から申請者は、本剤はプラセボに比して優れた抗うつ効果を示し、また24週間の投与において安全性上も問題ないことが確認されたと考えることを説明した。

#### 4) 高齢者を対象とした試験(添付資料ト-11: 試験番号 STL-JP-94-609<199█年█月~199█年█月>)

DSM-IVで大うつ病性障害、双極性障害、気分変調性障害及び一般身体疾患を示すことによる気分障害の高齢患者（65歳以上）（目標症例60例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が行われた（薬物動態はへ項参照）。

用法・用量は、併用禁止薬が前治療として使用されている場合には1~2週間の休薬期間の後、第1週は本剤25mg/日を投与し、第2週以降は1週毎に効果及び安全性について評価し、50及び75mg/日の順に任意漸増、投与期間は6週間と設定された。

総組入れ症例48例のうち、服薬期間が7日未満で副作用が認められなかった1例を除く、47例が安全性解析対象であり、服薬期間が7日未満の症例で副作用が認められた4例を除く43例が有効性解析対象であった。中止・脱落率は、31.9%（15/47例）であった。

主要評価項目である終了・中止時における最終全般改善度の改善率（「中等度改善」以上の割合）は41.9%（18/43例、95%信頼区間 [27.2, 56.6]）であった。

有害事象は63.8%（30/47例）に認められたが、死亡及びその他重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定できなかった有害事象は57.4%（27/47例）に認められ、主な事象は口内乾燥7例

(14.9%)、傾眠5例(10.6%)等であった。

臨床検査値異常は、27.3%(12/44例)に認められ、因果関係が否定できなかった事象は、11.4%(5/44例)であり、主な事象はALT(GPT)上昇4例、AST(GOT)上昇3例等であった。

生理学的検査で、血圧上昇が1例(中等度)に認められた。血圧上昇(投与前:136/94 mmHg→投与7日後:180/100 mmHg→投与9日後:180/118 mmHg)は、投与中止とニフェジピン投与により回復した。投与後に心電図が測定された症例35例では、1例で上室性期外収縮が認められ、因果関係は否定されていないが臨床的に問題となるものではなかったと判定された。

以上から申請者は、本剤の高齢者うつ病・うつ状態に対する有効性及び安全性が確認され、非高齢者と同じ用量範囲で使用可能であると考えられることを説明した。

## 5) 長期投与試験(添付資料ト-12:試験番号STL-JP-94-606<199█年█月~199█年█月>)

HAM-D(17項目)の合計が16点以上のうつ病・うつ状態の患者(目標症例数 投与12週間以上の症例が50例)を対象に、本剤の長期投与時の有効性、安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、併用禁止薬が前治療として使用されている場合には1~2週間の休薬期間の後、投与第1週は塩酸セルトラリン25 mgとし、第2週以降は1週毎に効果及び安全性について評価し、50、75及び100 mgの順に任意漸増、原則として投与期間は12週間以上、最長52週間と設定された。

総組み入れ症例100例(投与期間が12週間未満(非長期投与例)55例、投与期間が12週間以上(長期投与例)45例)のうち、治験薬未服薬3例、服薬期間が7日未満で副作用が認められなかった6例、年齢が16歳未満であり年齢違反とされた1例及び本薬の他試験に組み入れられていた3例の計13例を除く87例(非長期投与例46例、長期投与例41例)が安全性解析対象であり、さらに服薬期間が7日未満で副作用若しくは重篤な有害事象が認められた6例を除く81例(非長期投与例40例、長期投与例41例)が有効性解析対象であった。なお、投与12週間未満の中止・脱落率は51.7%(45/87例)であった。長期投与例41例のうち、24週以上投与した症例は28例(68.3%)、さらに52週投与された症例は13例(31.7%)であり、投与期間(平均±標準偏差)は253.4±112.1日であった。

主要評価項目である終了・中止時における長期投与例の最終全般改善度の改善率(「中等度改善」以上の割合)は68.3%(28/41例、95%信頼区間[54.1, 82.5])であった。HAM-D(17項目)の合計点の推移は、本剤の投与開始後、徐々に改善し、20週以降52週まで安定した推移を示した(投与20週以降はHAM-Dの平均値は5.2~8.5で推移)。

有害事象は48.3%(42/87例)、その内訳は非長期投与例54.3%(25/46例)、長期投与例41.5%(17/41例)であった。死亡例は認められなかったが、その他重篤な有害事象が非長期投与例3例で認められた。1例目(症例番号21、63歳女性)は、本剤25 mg/日を28日間投与した翌日に、中等度の振戦、筋固縮、血圧上昇(210/126 mmHg)が認められ、本剤の投与を中止しすべての症状が消失した症例で、因果関係は、振戦及び筋固縮については「多分あり」、血圧上昇については「どちらともいえない」と判定されている。2例目(症例番号32、76歳男性)は、本剤25 mg/日を5日間投与し、50 mg/日に増量した翌日に発疹が発現し本剤の投与を中止しており、投与中止後6日後の臨床検査で肝機能異常が認められたものの薬剤処置により軽快した症例で、本症例はC型肝炎キャリアでありウイルス慢性肝炎によるものと診断され、因果関係は「なし」と判定されている。3例目(症例番号98、25歳男性)は、本剤25、50、75及び100 mg/日をそれぞれ7日間(計28日間)投与した翌日に臍腫



大が認められたが、アルコール性膵炎と考えられ、因果関係は「なし」と判定されている。

因果関係の否定できない有害事象は42.5% (37/87例) 73件に認められ、その内訳は非長期投与例50.0% (23/46例) 及び長期投与例34.1% (14/41例) であり、主な事象は、非長期投与例で、悪心8例 (17.4%)、頭痛6例 (13.0%)、胃不快感及び嘔吐 NOS が各4例 (8.7%)、長期投与例で傾眠4例 (9.8%) であった。発現時期別では73件中、投与1週以内に54.8% (40/73件)、2週以内に80.8% (59/73件) と投与早期に多く、12週以降での発現は認められなかった。

臨床検査値異常は、41.8% (28/67例)、その内訳は非長期投与例32.3% (10/31例)、長期投与例50.0% (18/36例) で認められ、因果関係が否定できなかった事象は16.4% (11/67例) (非長期投与例16.1% (5/31例)、長期投与例16.7% (6/36例) であり、主な事象は、AST(GOT)上昇6例 (非長期投与例5例、長期投与例1例)、ALT(GPT)上昇5例 (非長期投与例5例) 及び $\gamma$ -GTP上昇5例 (非長期投与例4例、長期投与例1例) 等であった。

生理学的検査で臨床的に問題となるような変動は認められず、投与後に心電図が測定された23例では、2例 (左室肥大、ST低下と陰性T波) に異常所見が認められたが、投与前より認められており因果関係は否定されている。

以上から申請者は、うつ病・うつ状態において、本剤長期投与時の有効性及び安全性が確認されたと考えることを説明した。

#### 6) 再燃抑制試験 (添付資料ト-13: 試験番号 SLT-JP-94-604<199■年■月~199■年■月>)

DSM-IV でうつ病性障害 (大うつ病性障害・単一エピソード、大うつ病障害・反復性) の患者 (目標症例数: 非盲検期 200例、二重盲検期: 70例) を対象に、本剤をうつ病患者に長期投与した場合の安全性、有効性等を検討し、うつ病の再燃予防 (防止) として必要な投与期間を検討するため、二重盲検比較試験が実施された。しかしながら、本試験を含むいくつかの臨床試験で自殺例が報告されたことを踏まえ、全ての治験実施計画について再検討され、本試験については二重盲検期でプラセボが投与された患者でうつ病が再燃し、自殺念慮が高まる可能性が否定できないと判断され、199■年■月をもって試験が中止された。

用法・用量は、併用禁止薬が前治療として使用されている場合には1~2週間の休薬期間の後、非盲検期 (増量期) においては、第1週は25 mg/日を投与し、第2週以降は効果が十分な場合にはそのまま同用量を継続し、効果が不十分で安全性に問題がない場合は、50、100 及び 150 mg/日の順に任意漸増して2~8週間投与、非盲検期 (維持期) には、非盲検期 (増量期) 終了時の投与量で2週間投与と設定され、非盲検期終了後には、非盲検期終了時の投与量で本剤又はプラセボを二重盲検下で12週間投与と設定された。

総組み入れ症例56例のうち、初診以降来院せず3例、症例報告書の記載不備のためGCP不適合と判断された6例 (詳細は「3. 医薬品機構 (医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・機構) による資料適合性調査結果及び機構の判断 (2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断」参照) 及び薬剤を取違え二重盲検期の薬剤 (プラセボ) を投与した1例の計10例を除いた46例が非盲検期の有効性及び安全性解析対象であり、非盲検期の46例のうち、治験実施計画書の基準を満たし、二重盲検期への移行の同意が得られた17例 (本剤群: 7例、プラセボ群: 10例) が二重盲検期の有効性及び安全性解析対象であった。非盲検期における中止・脱落率は、63.0% (29/46例) であった。

有害事象は、非盲検期47.8% (22/46例)、二重盲検期における本剤群57.1% (4/7例) 及びプラセ

ボ群 30.0 % (3/10 例) であった。死亡例及びその他の重篤な有害事象は、非盲検期に 2 例認められた。1 例は、非盲検期の投与 6 日目に自殺したもので、服薬状況などが不明であり、また過去の自殺企図が事後に判明したことから、原疾患に起因すると考えられ、因果関係は「多分なし」と判定された。もう 1 例は、非盲検期の投与 11 日目に不正出血が認められたが、同時期に開始したメトクロプラミドの影響も考えられるため、因果関係は「どちらともいえない」と判定された。

因果関係の否定できない有害事象は非盲検期 41.3 % (19/46 例)、二重盲検期における本剤群 42.9 % (3/7 例) 及びプラセボ群 10.0 % (1/10 例) で、主な事象は、非盲検期で悪心及び胃不快感がそれぞれ 6 例 (13.0 %) 等、二重盲検期で下痢 NOS 2 例 (いずれも本剤群) 等であった。

臨床検査値異常は、非盲検期 41.2 % (14/34 例)、二重盲検期における本剤群 20.0 % (1/5 例) 及びプラセボ群 55.6 % (5/9 例) で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は、非盲検期 8.8 % (3/34 例)、二重盲検期における本剤群 0.0 % (0/5 例) 及びプラセボ群 22.2 % (2/9 例) であり、主な事象は、ALT(GPT)上昇 4 例 (非盲検期 2 例、二重盲検期におけるプラセボ群 2 例) 等であった。

生理学的検査で臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、心電図が測定された 27 例では 1 例に洞性徐脈が認められたが、以前にも同様の所見があり、因果関係は否定されている。

以上から申請者は、二重盲検期に、本試験の目的を満たすために十分な症例数が組み入れられなかったため、本試験の目的を検討できなかったことを説明した。

なお機構は、本試験は途中で終了されており、当初の計画の約 20 %程度が組み入れられたところで試験が終了しているため、安全性については参考として評価し、有効性については評価困難と判断した。

### (3) パニック障害を対象とした臨床試験

パニック障害を対象とした試験は評価資料として国内 3 試験、その他参考資料として海外試験 5 試験が提出されている。

#### 1) 第Ⅱ相試験

##### ①前期第Ⅱ相試験 (添付資料ト-14: 試験番号 STL-JP-92-003<199●年●月~199●年●月>)

DSM-III-R でパニック障害の患者 (目標症例 30 例) を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が行われた。

用法・用量は、原則として 2 週間の観察 (休薬) 期間の後、最初の 2 週間は本剤 25 mg/日、第 3 週以降は 2 週毎に効果及び安全性について評価し、50、75 及び 100 mg/日の順に任意漸増、第 9 週以降は用量を固定し、投与期間は合計で 12 週間と設定された。

総組み入れ症例 47 例のうち、治験薬管理の不備による施設不採用とされた 13 例、年齢が 16 歳未満であり年齢違反とされた 1 例及び契約例数の超過 5 例の計 19 例を除く 28 例が安全性解析対象であり、服薬期間が 7 日未満 3 例、合併症として陳旧性心筋梗塞があり、その症状からパニック障害との確定診断は困難と症例検討会で判定された 1 例の計 4 例を除く 24 例が有効性解析対象であった。中止・脱落率は、21.4 % (6/28 例) であった。

主要評価項目である終了・中止時における最終全般改善度の改善率 (「中等度改善」以上の割合) は 87.5 % (21/24 例、95 %信頼区間 [67.6, 97.3]) であった。

有害事象は 32.1 % (9/28 例) に認められたが、死亡及びその他重篤な有害事象は認められなかつ

た。

因果関係が否定できなかった有害事象は 32.1 % (9/28 例) で、主な事象は、悪心が 3 例 (10.7 %)、胃不快感及び食欲不振がそれぞれ 2 例 (7.1 %) 等の消化器症状であった。

臨床検査値異常は、28.6 % (6/21 例) で認められ、そのうち因果関係が否定できなかった事象は、尿タンパク陽性化 1 例のみであった。

生理学的検査で臨床的に問題となるものはなかった。心電図が測定された 14 例では、1 例で R 波減高が認められたが、投与前より認められた異常であり因果関係は否定されている。

以上から申請者は、本剤は 1 日 1 回、25～100 mg/日までの用量で、パニック障害の治療薬として有用であり、後期第Ⅱ相試験で至適用量の検討を行うこととしたことを説明した。

## ②後期第Ⅱ相試験（添付資料ト-15：試験番号 STL-JP-93-603<199●年●月～199●年●月>）

DSM-III-R でパニック障害の患者（目標症例 180 例）を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討するため、二重盲検プラセボ対照群間比較試験が実施された。

用法・用量は、原則として 1 週間の観察期間後、第 1 週は低用量群（L 群）には本剤 25 mg、高用量群（H 群）には本剤 50 mg を投与し、第 2 週以降は効果が十分な場合にはそのまま同用量を継続、効果が不十分で安全性に問題ない場合は、L 群は 50 mg 及び 75 mg の順で、H 群は 100 mg 及び 150 mg の順で 1 週間ごとに任意漸増、投与期間は合計で 12 週間と設定された。なお、パニック発作時の救急処置薬（発作時のみ頓用）としてロラゼパム 0.5 mg 錠が投与可能と設定された。

総組み入れ症例 169 例のうち、観察期間中に脱落した 1 例（L 群）、対象外疾患であった 1 例（L 群）、症例報告書の記載不備による施設不採用の 4 例（L 群 2 例、H 群 2 例）、未成年で本人の同意のみ取得された 1 例（プラセボ群）、治験期間を超えて投与された 1 例（プラセボ群）及び症例報告書の記載不備により GCP 不適合と判断された 12 症例（L 群 4 例、H 群 4 例、プラセボ群 4 例）（詳細は「3. 医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・機構）による資料適合性調査結果及び機構の判断（2）GCP 実地調査結果に対する機構の判断」参照）の計 20 例を除く 149 例（L 群 51 例、H 群 48 例、プラセボ群 50 例）が有効性及び安全性解析対象であった。なお、安全性解析対象のうち、初診以降来院せず 4 例（L 群 3 例、H 群 1 例）、投与 7 日未満 18 例（L 群 6 例、H 群 8 例、プラセボ群 4 例）、服薬不良 1 例（H 群）、前治療が有効であった 1 例（L 群）及び症状の観察が不十分であった 1 例（L 群）の 25 例については、有効性が「判定不能」と評価され解析された。中止・脱落率は、L 群 47.1 % (24/51 例)、H 群 56.3 % (27/48 例)、プラセボ群 44.0 % (22/50 例) であった。

主要評価項目である終了・中止時における最終全般改善度で、主解析対象集団である「判定不能」を除いた改善率（「中等度改善」以上の割合）は、L 群 62.5 % (25/40 例)、H 群 55.3 % (21/38 例) 及びプラセボ群 47.8 % (22/46 例) であり、各群間に有意差は認められなかった。

別の主要評価項目である終了・中止時におけるパニック発作回数について、投与前のパニック発作回数（平均±標準偏差）は L 群 7.7 ± 7.4 回/週、H 群 4.2 ± 4.4 回/週及びプラセボ群 4.4 ± 5.8 回/週であったが、終了・中止時では L 群 2.4 ± 3.8 回/週、H 群 1.3 ± 2.6 回/週、プラセボ群 2.5 ± 4.5 回/週で、L 群はプラセボ群に比較して有意なパニック発作の減少が認められた (p=0.039、Dunnett 型の多重比較)。

有害事象は L 群 59.6 % (28/47 例)、H 群 65.9 % (29/44 例) 及びプラセボ群 41.7 % (20/48 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定できなかった有害事象は、L群で 55.3 % (26/47 例)、H群で 56.8 % (25/44 例)、プラセボ群で 37.5 % (18/48 例) に認められ、主な事象は、悪心 (L群 6 例、H群 12 例及びプラセボ群 7 例)、下痢 NOS (L群 7 例、H群 3 例及びプラセボ群 2 例) 及び傾眠 (L群 6 例、H群 3 例及びプラセボ群 3 例) であった。

臨床検査値異常変動は、L群で 23.7 % (9/38 例)、H群で 40.7 % (11/27 例)、プラセボ群で 22.5 % (9/40 例) で認められ、そのうち因果関係が否定できなかった事象は L群で 5.3 % (2/38 例)、H群で 22.2 % (6/27 例)、プラセボ群で 10.0 % (4/40 例) であり、主な事象は AST(GOT)上昇 4 例 (H群 3 例及びプラセボ群 1 例)、ALT(GPT)上昇 4 例 (H群 3 例、プラセボ群 1 例)、 $\gamma$ -GTP 上昇 3 例 (L群 1 例及び H群 2 例) 等であった。

生理学的検査で、プラセボ群 1 例に体重減少が認められ (投与前:65.5kg→投与 6 週後 60.0kg→投与 8 週後 58.0 kg)、投与中止とシプロヘプタジン投与により回復した。また、投与後に心電図が測定された症例 (L群 30 例、H群 26 例、プラセボ群 30 例) では、L群の 1 例で R 波上昇不良、プラセボ群の 1 例で洞性不整脈が認められたがいずれも臨床的に問題となるものではなかった。

以上から申請者は、本剤は、パニック障害に対し有効かつ安全であることが確認されたことを説明した。

## 2) パニック障害を対象としたランダム化治療中止試験 (添付資料ト-16: 試験番号 A0501060<200 年 月~200 年 月>)

DSM-IV でパニック障害の患者 (目標症例数 400 例、二重盲検期移行症例として 228 例) を対象に、本剤の有効性を検証するために、プラセボ対照ランダム化治療中止試験が実施された。

用法・用量は、併用禁止薬を服用している場合、1 週間の間に休薬し、非盲検期は初期投与量 25 mg/日にて 1 週間投与し、忍容性に問題がなければ、2~4 週目は 50 mg/日、5~6 週目は 75 mg/日、7~8 週目は 100 mg/日まで強制増量する、ただし、忍容性に問題があった場合には、減量または増量せずに同用量を維持することも可と設定され、5 週日以降 50 mg/日まで増量できない場合には投与を中止すると設定された。また、二重盲検期は非盲検期の投与終了時に投与していた用量またはプラセボを固定用量で 8 週間投与と設定した。なお、非盲検期には 1 週間の休薬・観察期に DSM-IV の基準に該当するパニック発作が 1~50 回であった患者が組入れられ、二重盲検期には、非盲検期での投与を完了し、全般改善度が「2 点; 中等度改善」以下で、かつ投与 6 週後以降ベンゾジアゼピン系薬剤を併用していない (週 2 回までのロラゼパム 0.5 mg/回の頓用は可) 患者が移行した。

総投与症例 394 例が非盲検期の安全性解析対象であり、さらに全ての有効性評価が欠測していた 1 例を除く 393 例が非盲検期の有効性解析対象 (FAS) であった。二重盲検期には 240 例 (本剤群: 119 例、プラセボ群: 121 例) が移行し、これら全例が二重盲検期での有効性 (FAS) 及び安全性解析対象と設定された。中止・脱落率は、非盲検期で 38.8 % (153/394 例)、二重盲検期の本剤群、プラセボ群でそれぞれ 13.4 % (16/119 例)、22.3 % (27/121 例) であった。

主要評価項目である二重盲検期での再燃率 (「全般改善度が「4 点: 不変」以上と評価された症例、あるいはロラゼパムの服用が 3 回/週以上であった患者において、1 週間後も全般改善が 4 点以上であるかロラゼパムの服用回数が 3 回/週以上のいずれかであった場合」又は「効果不十分のため継続が困難である場合」) は、本剤群で 10.1 % (12/119 例)、プラセボ群で 13.2 % (16/121 例) であり有意差は認められなかった ( $p=0.449$ 、 $\chi^2$  検定)。また、Kaplan-Meier 法による再燃-時間の推定曲線の

薬剤間の比較においても両群間に有意な差は認められなかった ( $p=0.336$ 、ログランク検定)。一方、副次評価項目である二重盲検期での終了・中止時における全般改善度の改善率(「中等度改善」以上の割合)は、本剤群で 89.9 % (107/119 例)、プラセボ群で 74.4 % (90/121 例)であり、本剤群での改善率はプラセボ群に比して有意に高かった ( $p=0.003$ 、 $\chi^2$  検定)。またパニック発作の回数は、二重盲検期開始時で本剤群は  $0.8 \pm 1.7$  回/週、プラセボ群は  $0.9 \pm 2.1$  回/週、終了・中止時で本剤群は  $0.6 \pm 1.3$  回/週、プラセボ群は  $1.0 \pm 1.8$  回/週であり、群間に有意差が認められた ( $p=0.012$ 、二重盲検開始時のパニック発作の回数を共変量とした共分散分析)。

有害事象は非盲検期で 91.1 % (359/394 例)、二重盲検期の本剤群 62.2 % (74/119 例) 及びプラセボ群 68.6 % (83/121 例) に認められた。本試験において重篤な有害事象として死亡(凍死)が 1 例(プラセボ群)認められたが、事故、自殺、薬物使用の形跡は認められず、検死の結果、脳内出血も認められなかったことから、死因は凍死であり、治験薬との因果関係は否定されている。その他重篤な有害事象が非盲検期で 3 例(急性腸炎 1 例、自殺企図及び抑うつ状態 1 例、転換性障害 1 例) 二重盲検期で 2 例(本剤群 2 例(自殺企図 1 例、原疾患悪化 1 例))に認められ、そのうち因果関係が否定できなかった事象は急性腸炎のみであり、100 mg/日まで増量した後、投与終了 4 日目急性腸炎を発現した症例であった。

因果関係が否定できなかった有害事象は、非盲検期 81.5 % (321/394 例)、二重盲検期の本剤群 26.9 % (32/119 例) 及びプラセボ群 33.1 % (40/121 例) であり、主な事象は、悪心 136 例(非盲検期 128 例、二重盲検期の本剤群 6 例及びプラセボ群 2 例)、傾眠 96 例(非盲検期 94 例、二重盲検期の本剤群 2 例)、頭痛 51 例(非盲検期 43 例、二重盲検期の本剤群 4 例、プラセボ群 4 例) 等であった。

臨床検査値異常変動は、非盲検期で 15.6 % (59/379 例)、二重盲検期の本剤群で 13.7 % (16/117 例)、プラセボ群で 13.8 % (16/116 例) であり、主な事象は、尿潜血陽性化 55 例(非盲検期 32 例、二重盲検期の本剤群 9 例及びプラセボ群 14 例)、リンパ球減少 12 例(非盲検期 9 例、二重盲検期の本剤群 3 例) 等であった。

生理学的検査で非盲検期に高血圧 1 例、血圧低下 1 例、体重減少 3 例、二重盲検期に本剤群で体重減少 1 例、プラセボ群で高血圧 1 例、血圧低下 1 例が認められたが、投与中止には至らず、いずれも処置なく消失した。また、心電図で非盲検期に 8 例(上室性期外収縮、右脚ブロック、心室性期外収縮、洞性頻脈、非特異的 ST-T 異常、前壁中隔梗塞の疑い、右軸偏位、非特異的 ST-T 異常と QTc 短縮の各 1 例)、二重盲検期の本剤群で 2 例(洞性徐脈、前壁中隔梗塞の疑いの各 1 例)、プラセボ群で 2 例(心室性期外収縮、右脚ブロックの各 1 例)に異常変動が認められたが、プラセボ群の 1 例(心室性期外収縮)を除き、いずれも臨床的に問題となるものではなかった。

以上から申請者は、再燃率において本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかったが、終了・中止時の全般改善度、パニック発作の回数で本剤はプラセボよりも有意に優れており、パニック障害の有効な治療薬であることが示され、16 週間の投与における安全性も確認されたと考えることを説明した。

#### (4) その他の臨床試験

強迫性障害を対象とした臨床試験では、全体で 58.0 % (65/112 例) で有害事象が認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。このうち因果関係が否定できなかった事象は 50.0 % (56/112 例) であり、主な事象は悪心 13.4 % (15 例)、傾眠 11.6 % (13 例)、不眠症 10.7 % (12 例)、

倦怠感 8.9 % (10 例) 等であった。

また、神経性過食症を対象とした臨床試験では、全体で 30.5 % (60/197 例) で有害事象が認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として、自傷行為 (手首自傷) が 2 例 (本剤群とプラセボ群で各 1 例) 認められたが、いずれもうつ状態の悪化によるもので因果関係はなしと判定されている。因果関係が否定できなかった有害事象は 24.9 % (49/197 例) で認められ、主な事象は傾眠 11.7 % (23/197 例)、悪心 8.6 % (17/197 例)、倦怠感 5.6 % (11/197 例) 等であった。

以上から申請者は、認められた有害事象は、うつ病・うつ状態及びパニック障害を対象とした臨床試験において認められた事象と同様であり、特に問題はないと考える旨を説明した。

## <審査の概略>

### (1) 本剤のパニック障害に対する有効性について

#### 1) 後期第Ⅱ相試験について

機構は、後期第Ⅱ相試験で各群の投与前のパニック発作回数に大きな差異が認められており、このような試験結果からセルトラリン低用量群 (L 群) ではプラセボ群に比して有意なパニック発作回数の減少が認められたと解釈することの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、L 群における投与前のパニック発作の回数は他の群よりも多く、この不均衡の影響を検討するために共分散分析を実施した結果、投与前のパニック発作の回数がパニック発作の回数の変化に影響を与えていることが示唆されたこと、その他の影響要因 (投与前のパニック発作の程度、ロラゼパムの服用錠数及び投与期間) も共変量としてモデルに組み入れて事後的に検討した結果は下記のとおりであり、パニック発作回数においては低用量群とプラセボ群との間で有意差は認められなくなったが、高用量群とプラセボ群との間で有意差が認められるようになり、最終全般改善度においても有意差が認められ、用量に伴った改善が示唆されたことを説明した。

評価指標	低用量群	高用量群	プラセボ群	プラセボ群との比較
最終全般改善度	2.37	2.38	2.76	低用量群 p=0.038 高用量群 p=0.045
パニック発作の回数 (回/週)	-3.57	-3.96	-2.55	低用量群 p=0.105 高用量群 p=0.026

なお申請者は、共変量として設定した各要因について個別に層別解析を実施した結果でも影響が認められており、共分散分析に基づいて推定された回帰係数の符号と一致していたこと、ロラゼパムの服用錠数と他の共変量との強い関連は認められず、明らかな交絡の影響は認められないと考えられ、また、ロラゼパムの服用錠数を共変量に含めた場合と除いた場合で共変量が有効性に与える影響の方向は一致していたことを併せて説明した。

機構は、本試験において、本剤のパニック障害に対する有効性は示唆されると考えられるものの、この試験結果のみから本剤の有効性が検証されたと判断することは適切ではないと考える。

#### 2) ランダム化治療中止試験の成績等について

機構は、追加試験のデザインとして、用量を 100 mg まで増大させてプラセボ対照並行群間試験を再実施するということが可能であったと考えられるが、そのような選択がなされなかった理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、追加試験の試験デザインについては、まずプラセボ対照並行群間比較試験を検討したが、