

後期第Ⅱ相試験において、救急処置薬であるロラゼパムが有効性評価に影響することが示唆され、ロラゼパムの服用を禁止することが可能か否かについて国内の精神科及び心療内科の専門医の意見を聴取した結果、ロラゼパムの使用を制限した試験の実施は困難と判断したこと、ランダム化治療中止試験のデザインでは、症状の改善が認められた患者のみを対象とするためロラゼパムの必要性が低く、症状が悪化した時点で治験を中止できるためプラセボ投与期間を最短にできるという利点があり、倫理的問題を最小にとどめて本剤のパニック障害に対する有効性を科学的に評価できると判断して本試験デザインを選択したことを説明した。

機構は、再燃に影響を与える因子について申請者に検討を求めた。

申請者は、再燃への影響の度合いについて共変量間の相対的な関係を検討するために、Cox 回帰の変数に薬剤群を常に含めた上で、二重盲検期開始時におけるパニック発作の回数、PDSS 合計点、HAM-A 合計点、ロラゼパムの服用錠数及び非盲検期における最終投与量をそれぞれ単独で共変量として含めた場合とすべての共変量を同時に含めた場合の解析を実施し、ステップワイズ法（変数選択の有意水準 0.20）により変数を選択することで、各共変量の影響の度合いを評価した結果、最終投与量を除くすべての共変量が再燃に影響を及ぼしていること、PDSS 合計点は HAM-A 合計点との相関が高く（ $r=0.54$ ）、HAM-A の方が PDSS よりも再燃に影響を及ぼすことが確認され、ロラゼパムの服用錠数が多いこと、パニック発作回数が多いこと、HAM-A 合計点が高いことで再燃するリスクが高くなる傾向が認められたことを説明した。

機構は、重症度とロラゼパム内服量の相関性について申請者に検討を求めた。

申請者は、二重盲検期開始時において、ロラゼパムの服用錠数とパニック障害の重症度の指標であるパニック発作の回数のクロス表と、パニック障害の重症度の指標である PDSS 合計点及び HAM-A 合計点のロラゼパムの服用錠数別の要約統計量を検討した結果、二重盲検期開始時にパニック発作が 0 回であった患者集団は、パニック発作が 1 回でも起きた患者集団に比べて、ロラゼパムを服用していない患者の割合が大きいことが確認されたこと、パニック発作の回数が多いほど、ロラゼパムを 2 錠以上服用していた患者の割合が増加し、ロラゼパムの服用錠数が多い患者ほど PDSS 合計点が高い傾向が認められたこと、ロラゼパムの服用錠数と HAM-A 合計点との間には明らかな関連は認められなかったこと、さらに、ロラゼパムの服用錠数と重症度との相関係数では、相関の程度は弱いものの、ロラゼパムの服用錠数とパニック発作の回数及び PDSS 合計点との間に正の相関が認められたことから、重症な患者ほどロラゼパムを多く服用している傾向が示唆されたことを説明した。

機構は再燃率においてはプラセボとの差が認められなかったにもかかわらず、全般改善度評価では差異が認められた理由について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本試験で再燃は、「二重盲検期において、全般改善度が「4 点:不変」以上と評価された患者、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 週間後も全般改善度が 4 点以上であるかロラゼパムの服用が 3 回/週以上のいずれかであった場合、または二重盲検期において、効果不十分のため継続が困難である場合」と定義されていたこと、一方「軽度改善」以下に悪化した症例は、本剤群で 12 例（10.1 %）、プラセボ群で 31 例（25.6 %）存在し、これらの症例のうち再燃と判断された症例は本剤群で 11 例、プラセボ群で 16 例、再燃でないと判断された症例は本剤群で 1 例（軽度改善）、プラセボ群で 15 例（軽度改善）であり、プラセボ群では非盲検期で得られた効果を維持できなかったにもかかわらず「軽度改善」で再燃と評価されなかった患者が多く認められ、全般改善度における改善率（「中等度改善」以上の割合）では、今回設定した再燃の基準よりも悪化を広

く捉えられることができたため、群間差が認められたと考察した。その上で申請者は、ロラゼパムの服用により一時的に症状が改善していることが想定されるため、事後的ではあるが、二重盲検期開始時よりも多くのロラゼパムを服用した週の回数が二重盲検期間中に 1 回以上であった場合をイベントとした発現率は、本剤群で 38.7 % (46/119 例)、プラセボ群で 53.7 % (65/121 例) であり有意差が認められたこと ($p=0.019$ 、 χ^2 検定)、この基準を再燃の定義に追加した場合の再燃率は、本剤群で 40.3 % (48/119 例)、プラセボ群で 57.9 % (70/121 例) であり ($p=0.007$ 、 χ^2 検定)、本剤群での再燃率はプラセボ群に比して有意に低かったことを説明した。

機構は、パニック障害対象の後期第Ⅱ相試験において、著明改善と判断されている症例でも、パニック発作の回数はさまざまであり、相関係数も 0.4 程度であることから、パニック発作の回数と全般改善度との関係について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、投与前に比べてパニック発作回数が 16 回以上減少した患者は、「著明改善」あるいは「中等度改善」と評価され、「軽度改善」以下に評価された患者はならず、投与前に比べてパニック発作の回数が 5 回以上増加した患者は「不変」か「悪化」のどちらかに評価されたこと、また、「著明改善」と評価された 36 例のうち、パニック発作の回数が投与前に比べて減少した患者は 34 例であり、逆に「悪化」と評価された 11 例のうち、パニック発作の回数が投与前に比べて増加した患者は 8 例であったことから、パニック発作の回数の定量的な変化と最終全般改善度との相関は高くないものの、パニック発作の回数の増減と最終全般改善度は関連していることが示されたことを説明した。また申請者は、相関の程度が、うつ病を対象とした試験における HAM-D 合計点の変化と最終全般改善度に比べて弱いことは、パニック障害における最終全般改善度の評価がパニック発作の回数以外にも、症状限定発作の回数、発作の程度、予期不安、回避行動なども含めて総合的に評価されていることによるものと考えられることを併せて説明した。

機構は、海外臨床試験と国内臨床試験との差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の臨床試験において基準に差があったのは、ロラゼパムの服用の有無、用量、HAM-A 合計点に関する選択基準、非盲検期及び二重盲検期の投与期間、再燃の基準であったこと、国内臨床試験は非盲検期が 8 週と海外臨床試験の 52 週間に比べて短く、二重盲検期開始時に症状が残存しており海外臨床試験よりも再燃率は高いと考え国内臨床試験の計画段階での再燃率は、海外臨床試験 (8 週時点で本剤群が 5.4 % (5/92 例)、プラセボ群が 13.5 % (12/89 例) も参考とし、本剤群で 5 %、プラセボ群で 20 % と想定していたこと、実際に得られた再燃率は、本剤群で 10.1 % (12/119 例)、プラセボ群で 13.2 % (16/121 例) であり、本剤群で約 5 % 高く、プラセボ群で約 7 % 低いという結果になっていたこと、この原因として、ロラゼパムの服用効果の検討、全般改善度における結果から、二重盲検期間中プラセボ群では本剤群に比較して、パニック障害の症状が悪化している患者が多く認められたが、ロラゼパムを服用することで、1 週間後のパニック発作の回数が減少し、症状の悪化が一時的に抑制されたため症状の悪化を再燃として捉えることができなかつたと考えられることを説明した。

機構は、パニック障害における長期投与時の安全性及び有効性が、提示されたデータからどのように担保されているのかを説明することを申請者に求めた。

申請者は、本剤の 16 週間投与における副作用発現率はプラセボ群と同程度で、ランダム化治療中止試験において 16 週間投与の安全性、有効性が示されたこと、パニック障害を対象とした臨床試験では、うつ病の場合と比較して投与初期の有害事象発現率が高いものの、投与開始 8 週目以降での発

現率は同程度で、その種類、程度等についても同様の傾向を示しており、うつ病を対象とした臨床試験では最長 52 週までの安全性が確認されていること、外国で実施された 80 週間（非盲検期 52 週間、二重盲検期 28 週間）の再燃/再発抑制試験では、非盲検期と二重盲検期で有害事象の発現率は同程度であったものの、副作用による中止率は二重盲検期で低くなり、本剤の 80 週間投与における安全性が確認されたことから、本剤はパニック障害においてもうつ病と同様に長期投与時の安全性、有効性が示されていると考える旨を説明した。

機構は以上について、ランダム化治療中止試験で本剤の有効性を検証できなかった要因は、ロラゼパムの発作時における服用が症状の改善に影響し、予め設定していた再燃の定義では、十分に症状の悪化を捉えることができなかったとの申請者の説明については、理解できるものとする。主要評価項目において本剤の有効性が検証できなかったことは問題であるが、その原因がある程度特定できていること、終了・中止時の全般改善度、パニック発作の回数において本剤はプラセボよりも有意な改善が認められていることから、本剤のパニック障害に対する有効性は示されているものとする。また海外臨床試験では本剤のパニック障害に対する有効性が検証されていることも評価の上で参考になるものとする。ただし、明確な形で本剤のパニック障害に対する有効性が検証されたとは言えず、国内での有効性及び安全性については製造販売後臨床試験で改めて検証する必要があると考えるが、詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

（2）本剤のうつ病に対する有効性について：トラゾドン、アミトリプチリンを対照薬とした第Ⅲ相非劣性試験について

機構は、塩酸トラゾドンとの第Ⅲ相試験で副次解析対象集団である「判定不能」例を除いた場合に非劣性が検証されたと申請者は説明しているが、この解析の妥当性について見解を示すとともに、症例取り扱いの如何によって結果に差が生じる原因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は内科・心療内科領域で実施した塩酸トラゾドンを対照とした第Ⅲ相試験で主解析では非劣性が認められず、副次解析で非劣性が示された原因は、本剤群の判定不能例が 17 例とトラゾドン群の 8 例と比較して多く、これらを除いて改善率を算出した結果、本剤群での改善率が高くなったためであること、判定不能例のうち、特に副作用発現、服薬拒否または不良などの理由による服薬期間 7 日未満の症例数において、本剤群では 14 例、トラゾドン群では 5 例と両群間に 9 例の差がみられたこと、これらの症例は、開鍵前に行われた中央委員会による症例取り扱いの検討において、投与 7 日未満では十分な効果が発現し難いという理由から一律に判定不能と判断されたことから、本試験では非劣性は検証されなかったが、本剤の有効性が適切に評価できると考えられた症例を対象として解析した結果、非劣性が示されており、効果発現までに十分な時間を要するとされる抗うつ薬の評価において、臨床的に意義があり適切であったと考える旨を説明した。

機構は塩酸アミトリプチリンを対照とした第Ⅲ相試験で有効性が検証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、投与開始 2 週間以内に投与を中止した症例の割合は、本剤群で 34.5 % (30/87 例)、アミトリプチリン群で 25.3 % (22/87 例) と本剤群で高く、投与開始 2 週間以内に投与を中止した症例では十分な投与、本剤の有効性を発現するために十分な期間が投与されておらず、そのため本剤の塩酸アミトリプチリンに対する非劣性が検証できなかったと考えていること、また、塩酸アミトリプチリンは強い鎮静作用を有しているが、本剤は鎮静作用をほとんど有しておらず、HAM-D 17 項目中 6

項目は不眠や不安に関連した項目であり、アミトリプチリン群では鎮静作用によりうつ病の不眠や不安が対症療法的に消失した可能性及び後期第Ⅱ相試験で高用量群の改善率が低用量群に比較して低率であったため、本試験での最高用量を 75 mg/日に設定したが、この最高用量が低すぎた可能性もあることを説明した。

機構は HAM-D と、全般改善度の相関性について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、試験、薬剤群によらず、共通に HAM-D 合計点の投与前からの変化の大きさが減少を示す方向に大きくなるに伴い、最終全般改善度の評価は高くなる傾向があり、とくに HAM-D 合計点で投与前からの減少が認められれば「軽度改善」以上、それが 10 点以上の減少であれば「中等度改善」あるいは「著明改善」と評価されており、HAM-D 合計点の投与前からの変化と最終全般改善度の間の Pearson の相関係数は 0.79-0.89 で、HAM-D 合計点の投与前からの変化と最終全般改善の評価には相関性があると考えられることを説明した。

機構は以上について、これらの試験では、本剤のうつ病・うつ状態に対する有効性は示されていないものの、これらの経験を踏まえて実施されたランダム化治療中止試験（添付資料ト-10）では、本剤の有効性が検証されており、これら試験成績を総合的に評価することで、本剤のうつ病・うつ状態に対する有効性は示されていると考えて差し支えないものと判断した。

（3）用法・用量について

機構は、各効能・効果ごとの用量について、その設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まずうつ病に関して、本剤の後期第Ⅱ相試験では、初期用量 25 mg、最高用量 75 mg の低用量群が改善率及び副作用発現率ともに優れていたことから、低用量群の用量で第Ⅲ相試験をおこなったが、主要評価項目の主解析において対照薬との非劣性は検証されなかったこと、プラセボを対照としたランダム化治療中止試験では、初期用量を 25 mg/日、最高用量を 100 mg/日と設定し、強制増量法を用いて実施したところ約 70 %の症例では 100 mg/日まで増量が可能であったこと、また、非盲検期における改善率は 65.0 % (232/357 例^{§§}) を示し、25 mg/日～75 mg/日までの用量で効果が得られず 100 mg/日を必要とする症例が全体の 31.3 % (113/361 例) 存在し、そのうち 46.9 % (53/113 例) が 100 mg/日への増量によって効果が認められたこと、安全性において、非盲検期の発現時投与量別の副作用発現率は、25 mg/日の 41.0 % (148/361 例) が最も高く、50 mg/日、75 mg/日及び 100 mg/日ではそれぞれ 33.8 % (113/334 例)、16.4 % (49/299 例) 及び 17.7 % (43/243 例) であり、増量に伴う副作用の増加は認められず、多くの患者が 100 mg/日まで増量可能であったことから、うつ病に対するランダム化治療中止試験で用いた初期用量 25 mg/日、最高用量 100 mg/日が用量として妥当であり、その他の試験で 150 mg/日投与時に認められた副作用（8 例 9 件）の重症度は、振戦の 1 例（中等度）を除きいずれも軽度であり、症例数は少ないものの、本剤を 150 mg/日投与した場合でも安全性に問題がないことが示唆されていることを説明した。また申請者は、欧米の主要国におけるうつ病に対する本剤の承認用量は 50～200 mg/日であるが、海外における本剤の平均使用量（2004 年 7 月～2005 年 6 月 IMS データ）は米国で平均 75.7 mg/日、英国で平均 63.2 mg/日、フランスで平均 53.3 mg/日、ドイツで 67.1 mg/日等と 100 mg/日以下での使用割合が 79.4～98.8 % を占めており、本邦で設定する用量は適切であり、製造販売後に承認用法・用量外での使用が増加するとは考えにくいことを説明した。

^{§§}: 非盲検期における有効性解析対象は 358 例であるが、全般改善度についてはさらに 1 例で欠測しており 357 例で評価されている。

次に申請者は、パニック障害に関して、パニック障害を対象としたすべての試験において、初期用量である 25 mg/日投与時の副作用発現率が最も高かったこと、プラセボを対照としたランダム化治療中止試験では、初期用量を 25 mg/日、最高用量を 100 mg/日と設定し、強制増量法を用いて実施した結果、約 65 % の症例は 100 mg/日まで増量が可能であったこと、非盲検期における改善率（「中等度改善」以上の割合）は 74.3 %（292/393 例）を示し、25～75 mg/日までの用量で効果が得られず 100 mg/日を必要とする患者が全体の 20.6 %（81/394 例）存在し、そのうち 67.9 %（55/81 例）が 100 mg/日への増量によって効果が認められたこと、二重盲検期における投与量は 100 mg/日が 80.7 % を占めていたことから、パニック障害に対するランダム化治療中止試験で用いた用量範囲（25～100 mg/日）は妥当であると考えられることを説明した。また、申請者は欧米の主要国におけるパニック障害に対する本剤の承認用量は初期用量 25 mg/日、治療域は 50～200 mg/日であるが、実際に外国の臨床現場で使用されている平均使用量は 63～91 mg/日と、100 mg/日以下の用量であり、本邦で設定する用量は適切であり、製造販売後に承認用法・用量外での使用が増加するとは考えにくいことを説明した。

機構は、用法・用量で「年齢・症状により適宜増減する」と設定されているが、通常用量よりも増量した際の安全性が担保されていると言えるか申請者に説明を求めた。

申請者は、うつ病及びパニック障害患者を対象とした国内臨床試験では、25～150 mg/日の用量で検討しており、有効性及び安全性が確認されていること、また強迫性障害患者を対象とした臨床試験では、最高本剤 200 mg/日まで投与されており（200 mg/日を投与した症例は 35 例）、用量とともに副作用発現率が高くなるということはなく、特に安全性上問題はないと考えられたことを説明した。

機構は、いずれの疾患に対しても本剤の用法・用量を、初期用量 25 mg、最高用量 100 mg と設定することについて、現時点で特に問題はないと考えるが、製造販売後の調査等でさらに検討する必要があると考える。また、適宜増減に関する記載については類薬で設定されており、その必要性については理解するものの、十分な安全性が担保されていると言えるかについては、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

（４）本剤の臨床的な位置づけについて

機構は、ランダム化治療中止試験（200█年█月）以前と現時点（2004年6月）では、本疾患に対する医療環境が変わってきていることを踏まえて、本剤の臨床的な位置づけについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、うつ病及びパニック障害に対する国内における薬物治療の選択肢として、1999年にマレイン酸フルボキサミン、2000年に塩酸パロキセチンが SSRI として加わり、現在では国内外において急性期治療のみならず、維持治療においても SSRI がうつ病及びパニック障害の治療の第一選択薬となっていることから、本剤も同様な位置づけとなることが想定されると説明した。また申請者は、本剤とマレイン酸フルボキサミン及び塩酸パロキセチンを比較した海外臨床試験の結果から、本剤の有効性は他の SSRI と同程度であるが、有害事象による中止はマレイン酸フルボキサミンより少なく（Nemeroff CB et al, *Depression*, 3: 163-169, 1995）、退薬症状、体重増加及び認知機能に対する影響は塩酸パロキセチンよりも少ないと考えられること（Fava M et al, *J Clin Psychiatry*, 61: 863-867, 2000、Bandelow B et al, *J Clin Psychiatry*, 65: 405-413, 2004、Schmitt JAJ, *J Psychopharmacol*, 16: 207-214, 2002、Michelson D et al, *Br J Psychiatry*, 176: 363-368, 2000）、本剤の半減期は約 24 時間と他の SSRI より長く、臨床用量範囲において血漿中濃度が線形性を示しており、薬物動態において加齢による有意な違いは

ないこと、他の SSRI と比較してチトクロム P450 に対する影響が少なく、薬物相互作用のリスクが低いことから、本剤は他の SSRI と比較しても薬物動態、安全性に優れた特徴を有することが期待される薬剤であり、臨床において使用しやすいプロファイルを有していると考えられることを説明した。なお申請者は、SSRI の効果には個体差があり、最初に投与した SSRI で反応が認められなかった患者の 42～71 %は、他の SSRI に変更することで効果が得られるとの報告 (Thase ME et al, *J Clin Psychiatry*, 58: 16-21, 1997、Zarate CA Jr et al, *J Clin Psychiatry*, 57: 67-71, 1996、Brown WA & Harrison W, *J Clin Psychiatry*, 56: 30-34, 1995、Joffe RT et al, *J Clin Psychiatry*, 57: 114-115, 1996) があることを併せて説明した。

機構は、本剤が SSRI の 1 種としてうつ病及びパニック障害での重要な治療の選択肢に成りえるものと考え、他の SSRI との比較については、いずれも外国人での結果であり、日本人においても同様であるか否かは明確になっていないと考える。

(5) 診療科間の差異について

機構は、内科・心療内科と精神科に分けて治験を実施した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の前期第Ⅱ相試験から第Ⅲ相試験を実施した当時は、国内で SSRI は承認されておらず、前期第Ⅱ相試験では本剤の対象となる患者層を推定する上で幅広いうつ病患者を対象として、本剤の有効性、安全性を瀬踏み的に検討する必要があると考え、抑うつ気分は比較的軽度で身体症状の訴えをむしろ前景とする患者が多く含まれる内科・心療内科と抑うつ気分等の精神症状が明確な患者が多く含まれる精神科でそれぞれ治験を実施したこと、後期第Ⅱ相試験においては、前期第Ⅱ相試験の結果から本剤の有効性が従来の抗うつ薬と同程度であると期待できたため、典型的な中等症から重症のうつ病患者を対象として実施することが望ましいと考え、DSM 分類による診断が可能である精神科で実施したこと、第Ⅲ相試験においては、本剤が上市された際には一般内科も含めて幅広く使用されることが想定されたため、精神科及び内科・心療内科でそれぞれ実施したことを説明した。

機構は、前期第Ⅱ相試験では本剤の最終あるいは最高投与量が内科・心療内科では 25 mg/日、精神科では 100 mg/日が多く、内科・心療内科と精神科で異なっていたことの理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、前期第Ⅱ相試験実施当時の内科・心療内科におけるうつ病の治療では、肩こり、頭痛、目の疲れ、疲労感、下痢、便秘、熟眠障害、食欲不振等の身体症状を中心に訴える患者が多いため、三環系抗うつ薬と比べて副作用が少なく使用しやすいスルピリドやベンゾジアゼピン系の抗不安薬の処方を中心となっており、効果が認められない場合には、比較的低用量の三環系・四環系抗うつ薬が処方されるか、精神科へ紹介するという治療方針をとっており、精神科より軽症の患者が中心となっていたこと、精神科でのうつ病の治療は、三環系抗うつ薬の使用が主流であり、比較的軽症で仕事など社会生活を継続する場合に四環系抗うつ薬が用いられ、うつ病を遷延化させないために、十分量まで増量することが推奨されていたため、本剤の前期第Ⅱ相試験では、投与量の増量を医師の判断で行ったため、それぞれの診療科の実状が反映され、内科・心療内科と精神科で投与量が異なると説明した。

機構は、現在の各診療科領域における臨床治療方針に差異が認められないか、他の SSRI の使用実態なども踏まえて考察することを求めた。

申請者は、2003 年 IMS のデータによると内科・心療内科及び精神科におけるうつ病に対する処方

実績は、三環系抗うつ薬がそれぞれ 15.0 %及び 17.6 %であるのに対して、SSRI は 36.3 %及び 23.8 %を占めていること、マレイン酸フルボキサミン及び塩酸パロキセチンの平均使用量は、内科・心療内科では、それぞれ 66.0 mg/日及び 18.4 mg/日であるのに対して、精神科では 82.1 mg/日及び 24.0 mg/日であり、いずれの薬剤においても、精神科の方が高い用量であることから 2003 年においても精神科におけるうつ病患者は内科・心療内科を受診する患者より重症度が重く、さらに、うつ病を遷延化させないためより高用量で治療されていると考えること説明した。

機構は以上について、うつ病の多様性を考慮すると、本剤の製造販売後においても精神科だけでなく、内科・心療内科において本剤は使用されると考えられるが、本剤の有効性は大きくうつ病を対象としたランダム化治療中止試験において明確化されており、用法・用量については、この試験結果を基に設定すべきであると考えており、患者の重症度、治療歴等を考慮して慎重に用法・用量を調節する必要があると考える。

(6) 試験の質について

機構は、旧 GCP 下の治験で頻繁に GCP 違反が生じた原因と、解析組み入れの妥当性、試験の質等について申請者に説明を求めた。

申請者は、うつ病及びパニック障害を対象とした国内試験は、計 12 試験、総症例 2048 例を対象に実施し、これらの症例のうち、GCP 関連の問題があると考えられた症例は、199 年～199 年に開始された 9 試験において 121 例 (5.9 %) (各試験終了時の症例取り扱いの検討及び製造 (輸入) 承認申請前に実施した全症例の自主調査の結果判明した症例 56 例、GCP 実地調査の結果判明した症例 65 例) で、各試験の質を確保するためにすべての評価から除外することとしたこと、5 施設 () については、症例報告書における記載の不備 (日付の相違、原資料紛失等)、治験薬管理の不備 (治験薬の交付、処方及び回収数量における著しい不整合) 等により、当該施設自体が適正な試験を実施していなかった可能性があるため当該施設の全症例を除外しており、8 試験において計 100 例を除外したこと、その他には未成年で本人のみの同意取得、16 歳未満の年齢違反、治験・契約期間超過、契約例数超過、用量超過、治験薬既投与及び規定期間以上の処方が認められており、これらの症例についても全ての評価対象から除外したことを説明した。また申請者は、試験別では、パニック障害を対象とした前期第Ⅱ相試験で問題例の割合が高く、47 例中 19 例 (40.4 %) が除外となり、全般的に開発初期である前期第Ⅱ相試験 (199 年～199 年) において除外例の割合が高く、開発の段階が進むに従って問題症例の発生は減少していること、これは、前期第Ⅱ相試験を同時期に 3 試験実施しており、かつ同一施設で複数の試験を実施していたため、治験依頼者から治験責任 (担当) 医師への GCP 及び治験実施計画書遵守の徹底が不十分となったことが原因と考えていること、しかしながら、前期第Ⅱ相試験について、問題症例を除外した後の成績を除外前と比較したところ大きな違いはなく、問題症例を除外した場合でも本剤の有効性、安全性を背踏み的に評価できており、200 年以降に実施した、うつ病、パニック障害を対象としたランダム化治療中止試験の 2 試験では、モニター、試験参加施設の治験責任 (分担) 医師及び治験協力者に対して、GCP 及び治験実施計画書遵守の周知徹底を行うとともに、社内の治験管理システムを十分に活用しており、GCP 関連の問題症例は認められなかったことを説明した。

機構は、第Ⅲ相以前の試験については、質的に問題がなかったとは言い難いが、新 GCP 施行以前

の臨床試験であり、200█年以降に実施されたランダム化治療中止試験（ト-10 及びト-16）においては、特に問題は認められていないこと、また、うつ病・うつ状態及びパニック障害に関して、GCP違反の症例を解析対象から削除した場合と削除しなかった場合で、結果の解釈に重大な影響が及ぶほどの違いは認められていないことから、これらの試験結果についても評価することは可能と考えるが、今後の臨床試験において、さらに臨床試験の質が向上するよう取り組むことが重要と考える。

（7）本剤投与と自殺について

機構は、本剤と自殺あるいは自殺企図との関連について国内での臨床試験、海外規制当局での検討などから、現時点での本剤との関連性を成人だけでなく、小児に対しても考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内のうつ病を対象とした臨床試験（成人のみが対象）における本剤の自殺既遂及び自殺企図の発現率は、それぞれ0.3%（3/965例）及び0.2%（2/965例）であり、そのうち因果関係が否定できなかった事象は自殺既遂の1例（0.1%）であったこと、実薬対照群ではそれぞれ1.4%（3/216例）及び0%（0/216例）、プラセボ群ではそれぞれ0%（0/128例）及び0.8%（1/128例）で、そのうち因果関係が否定できなかった事象は、実薬対照群（塩酸イミプラミン）における自殺既遂の2例（0.9%）であったこと、パニック障害を対象とした臨床試験では、自殺既遂例の報告はなく、自殺企図の発現率は本剤群で0.2%（1/513例）、プラセボ群で0%（0/169例）であったが、本剤で発現した1例についても因果関係は否定されていることを説明した。

また申請者は、海外の状況に関して、米国FDAは、成人における抗うつ薬投与による自殺行動のリスク増加に関する検討を実施していることを発表（2005年7月1日）しており、小児については、Advisory Committeesの提言に従い2005年2月2日に塩酸セルトラリンの添付文書が改訂され、「青少年に対し塩酸セルトラリンあるいはその他の抗うつ薬の使用を考えた場合は、自殺の危険性と臨床上の必要性のバランスを考慮しなければならない」旨等がBox warningとして記載されたこと、英国では、大うつ病に対する18未満の青少年への投与は禁忌と設定されていたが、CHMPの勧告（2005年4月27日）を踏まえ「臨床上の必要性から治療に使用せざるをえない場合は、自殺関連行動の発現を慎重に観察すべきである」旨をPrecautionsに記載する方向で添付文書の改訂が検討されていること、本邦の添付文書（案）においても、小児に対するリスク・ベネフィットに関して同様の注意喚起を行う予定であること、今後も必要に応じて小児のリスク・ベネフィットに関する本剤の添付文書（案）の記載をさらに検討する予定であることを説明した。

機構は、本申請である成人におけるうつ病及びパニック障害については、本剤のベネフィットがリスクを上回るものとする。また機構は本剤の小児への投与について、ベネフィットが明確になっていないこと、自殺リスクについては、本剤の投与により上昇するとの結果が複数認められていることから、原則的に本剤は小児へ投与すべきではないが、現在、小児のうつ病等に対して承認されている薬剤はないといった状況を踏まえると、本剤を小児に投与すべきか否かは、個々の患者の症状、自殺リスクの程度、本剤を投与する必要性等に基づき判断されるべき事項であるとする。

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

（1）適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

（２）GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（添付資料ト-5 [審査過程での資料整理後ト-5]、ト-6 [審査過程での資料整理後ト-7]、ト-8 [審査過程での資料整理後ト-9]、ト-9 [審査過程での資料整理後ト-8]、ト-14 [審査過程での資料整理後ト-12]、ト-18 [審査過程での資料整理後ト参-15]、ト-21 [審査過程での資料整理後ト参-16]、ト-23 [審査過程での資料整理後ト-14]、ト-24 [審査過程での資料整理後ト-15]、ト-28 [審査過程での資料整理後ト参-17]、ト-29 [審査過程での資料整理後ト参-18]）に対して GCP 実地調査が行われ、XXXXXXXXXXにおいては、

- 1) ト-29 [審査過程での資料整理後ト参-18] の 1 症例（症例番号 28-6）について、同意文書に記載されている同意取得年月日に来院した証拠がないこと
- 2) ト-29 [審査過程での資料整理後ト参-18] の 1 症例（症例番号 46-3）、ト-8 [審査過程での資料整理後ト-9] の 2 症例（症例番号 45-6、65-6）の計 3 症例について、除外基準である自殺傾向の強い被験者であるにもかかわらず登録され、その旨を症例報告書に記載していなかったこと
- 3) ト-6 [審査過程での資料整理後ト-7] の 1 症例（症例番号 34-1）、ト-18 [審査過程での資料整理後ト参-15] の 3 症例（症例番号 25-4、43-2、43-4）、ト-24 [審査過程での資料整理後ト-15] の 2 症例（症例番号 7-5、51-5）の計 6 症例について、症例報告書に記載されている被験者の来院が診療録等で確認できなかったこと
- 4) ト-6 [審査過程での資料整理後ト-7] の 1 症例（症例番号 42-3）、ト-29 [審査過程での資料整理後ト参-18] の 2 症例（症例番号 34-1、46-3）の計 3 症例について、症例報告書では指示通り服薬していたと記載されているが、実際は服薬されていなかったこと
- 5) ト-6 [審査過程での資料整理後ト-7] の 1 症例（症例番号 42-3）について、重篤な副作用が総括報告書に記載されているにもかかわらず、副作用として症例報告書に記載されていなかったことなどが確認されており^{***}、当該医療機関で実施された全症例のデータは治験実施計画書からの逸脱及び症例報告書の不適切な記載が極めて多く、GCP を遵守して適切に収集されたものとは認められず、XXXXXXXXXXにおいて組み入れられた全症例（ト-4：10 例、ト-6：12 例、ト-8：12 例、ト-15：6 例及びト-24：12 例の計 52 例）を解析対象から除外すること、また、XXXXXXXXXXで実施されたト-9 の 1 症例（症例番号 17-1）については、治験実施計画書において毎週有効性及び安全性を評価することが規定されているにもかかわらず、当該症例は投与開始 5 週間目に来院し、また、当該医療機関においても初回に 4 週間分の治験薬を渡しており、被験者の安全性の配慮が不十分であり、この症例についても解析対象から除外することという条件の下に GCP 適合と判断した。

また、他の薬剤における GCP 実地調査の結果 GCP 不適合と判断され、申請者における自主調査の結果、症例報告書の記載不備が認められた施設（XXXXXXXXXX）の 12 例についても、解析対象から除外された。

2004 年 2 月 25 日付で追加提出された資料（ト-10 及びト-16）に対しても追加の GCP 実施調査が行われ、一部で逸脱等が認められたが、特に重大な事項はなく GCP 適合と判断した。

^{***}： 審査の過程で参考資料となった強迫性障害及び神経性過食症を対象とした臨床試験においても同様の事項が認められている。

機構の判断については、「ト. 臨床試験の試験成績に関する資料」の「審査の概略（6）試験の質」の項参照

4. 機構における総合評価

提出された資料から、本剤のうつ病・うつ状態及びパニック障害に対する有効性は示されていると考えるが、パニック障害に対する本剤の有効性については、製造販売後に適切な臨床試験を実施して確認する必要があると考えており、その詳細については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。また、本剤の安全性については、他の SSRI と同様のリスクがあり、自殺との関連等についてもさらに検討が必要と考えるが、本剤のベネフィットはリスクを上回るものと判断する。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤の効能・効果及び用法・用量を下記のように変更し、本剤の輸入を承認して差し支えないと考える。

[効能・効果]	うつ病・うつ状態 パニック障害
[用法・用量]	通常、成人にはセルトラリンとして1日 25mg を初期用量とし、1日 100mg まで漸増し、1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する

審査報告（2）

平成 17 年 12 月 20 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

（1）パニック障害に対する有効性等について

1）広場恐怖を伴うことによる評価への影響について

機構は、パニック障害患者を対象とした臨床試験で認められたパニック発作回数の減少が、本剤の効果ではなく患者の病状が悪化し、広場恐怖に代表されるパニックの誘因への暴露機会が減少したことによる二次的变化である可能性等がないか、「広場恐怖の有無」により層別解析した結果を示して、本剤の有効性及び安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内で実施したパニック障害患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（添付資料ト-15：試験番号 STL-JP-93-603）及びランダム化治療中止試験（添付資料ト-16：試験番号 A0501060）について、広場恐怖の有無で層別した結果、いずれの試験においても広場恐怖を伴うパニック障害の患者が多く組入れられていたこと（後期第Ⅱ相試験: 62.5～64.7%、ランダム化治療中止試験<二重盲検期>: 76.5～77.7%）、パニック発作回数が減少した患者で広場恐怖の重症度が悪化した患者は、本剤群ではランダム化治療中止試験における 1 例のみであり極めて少なかったこと、広場恐怖の有無で層別した各試験における主要評価項目は下表のとおりであり、特に一定の傾向は認められておらず、海外の臨床試験の結果でも広場恐怖の有無が有効性に影響していないことが報告されていること（Pollack MH et al, *J Clin Psychiatry*, 61: 922-927, 2000）、広場恐怖の有無で有害事象の発現に一定の傾向は認められなかったこと等を説明し、広場恐怖の有無が本剤の有効性及び安全性に影響している可能性は低いと考える旨を説明した。

表 後期第Ⅱ相試験: 最終全般改善度における改善率

薬剤群	判定不能を除く（主解析）		判定不能を含む（副次解析）	
	広場恐怖を伴う パニック障害	広場恐怖を伴わない パニック障害	広場恐怖を伴う パニック障害	広場恐怖を伴わない パニック障害
L 群	68.0 % (17/25)	53.3 % (8/15)	51.5 % (17/33)	44.4 % (8/18)
H 群	54.2 % (13/24)	57.1 % (8/14)	43.3 % (13/30)	44.4 % (8/18)
プラセボ群	54.8 % (17/31)	33.3 % (5/15)	53.1 % (17/32)	27.8 % (5/18)

(): 「中等度改善」以上の症例、L 群: 初回 25 mg 最高 75 mg、H 群: 初回 50 mg、最高 150 mg

表 後期第Ⅱ相試験: パニック発作回数の推移^{†††}

	薬剤群	症例数	投与前	終了・ 中止時
広場恐怖を伴う パニック障害	L 群	24	7.7±8.3	2.2±3.6
	H 群	24	3.7±3.6	1.5±2.9
	プラセボ群	30	4.9±6.8	2.6±5.2
広場恐怖を伴わない パニック障害	L 群	15	7.7±6.0	2.7±4.2
	H 群	14	5.2±5.5	0.8±2.0
	プラセボ群	15	3.5±3.2	2.2±2.7

平均±標準偏差（回/週）、L 群: 初回 25 mg 最高 75 mg、H 群: 初回 50 mg、最高 150 mg

^{†††}: 薬剤群間の投与前値の偏りについては、審査報告（1）のト項を参照

表 ランダム化治療中止試験 再燃率

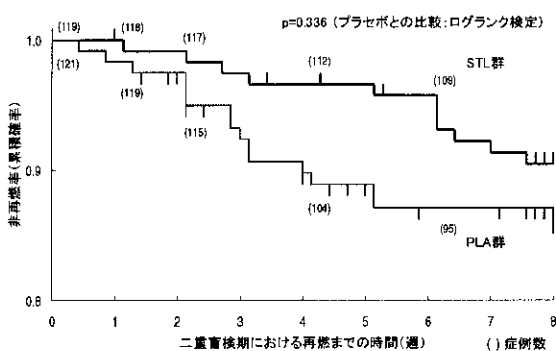
薬剤群	広場恐怖を伴う パニック障害	広場恐怖を伴わない パニック障害
本剤群	11.0 % (10/91)	7.1 % (2/28)
プラセボ群	11.7 % (11/94)	18.5 % (5/27)

機構は、広場恐怖を伴わない場合に、本剤群とプラセボ群との群間差が大きくなっている傾向があるものの、本剤投与により認められた有効性、特にパニック発作回数の減少が、患者の症状悪化により引き起こされている可能性は低いと考え、以上について了承した。

2) 国内外の臨床試験で得られているエビデンスについて

機構は、本剤のパニック障害に対する投与について、これまでに国内外で得られているエビデンスを整理し、国内外の試験結果について比較考察するよう申請者に求めた。

申請者は、海外ではパニック障害を対象として4つのプラセボ対照並行群間比較試験が実施されており、3つの試験で主要評価項目であるパニック発作回数でプラセボに対する優越性が検証され^{***}、また、別のプラセボ対照ランダム化治療中止試験では再燃率で本剤のプラセボに対する優越性が検証され、これらの試験結果をもとに現在までに欧米をはじめとする世界71カ国で本剤のパニック障害に対する効能・効果が承認されていることを説明した。また申請者は、国内臨床試験におけるパニック発作回数については、本剤を投与した群ではいずれもプラセボ群よりも低く、後期第Ⅱ相試験におけるL群及びランダム化治療中止試験における本剤群ではプラセボ群よりも有意に減少していたこと、それ以外の全般改善度、PDSSでの評価においても、プラセボ群よりも本剤群で改善することが認められており、本剤の有効性については国内外で一致した方向性が認められていることを説明した。



さらに申請者は、国内でのランダム化治療中止試験では、主要評価項目である再燃率においてプラセボ群に対する優越性は検証できなかったものの、左図のように本剤群で再燃率が低く海外での試験結果と同様の傾向が認められており、有意差が認められなかった原因は、ロラゼパムの服用により症状の悪化が一時的に抑制され、症状の悪化を再燃として捉えることができなかったためと考えられる旨を説明した。

その上で申請者は、SSRI (塩酸パロキセチンが国内外ともに最初に承認された SSRI) は海外において 1995 年から、国内においては 2000 年からパニック障害に対する治療薬として使用されており、国内外のガイドライン、成書等で SSRI がパニック障害に対する第一選択薬であることが記載されていること (Bandelow B et al, *World J Biol Psychiatry*, 3: 171-199, 2002、American Psychiatric Association, *Practical Guideline for the treatment of patients with panic disorder*, 1998, http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/pg_panic.cfm、National Institute for Clinical Excellence, *Clinical Guideline 22 Anxiety*, 2004, <http://www.nice.org.uk/pdf/CG022NICEguideline.pdf>、Baldwin DS et al, *J Psychopharm*, 19: 567-596, 2005、厚生労働省こころの科学研究事業、*パニック障害の治療ガイドライン平成16年度試案*、平成16年度厚生労働科学研究費補助金、2005、仙波淳一

*** : 1 試験において、本剤群とプラセボ群との間で有意差が認められていないが、本試験での初回投与量が 50 mg で、1 週以内に有害事象で中止した割合がプラセボ群よりも本剤群で高かったことがその一因と考えられている。

訳、精神薬理学エッセンシャルズ、メディカル・サイエンス・インターナショナル、2002等)、海外で実施された臨床試験 (Bandelow B et al, *J Clin Psychiatry*, 65: 405-413, 2004) の結果から本剤の有効性及び安全性は塩酸パロキセチンと同様であるが、塩酸パロキセチンと異なり CYP2D6 による代謝の影響を受けにくいといった特徴もあり、有効な選択肢の一つとなりえるものと考えることを説明した。

機構は、本剤のパニック障害に対する有効性については、①国内臨床試験においては明確な形で本剤のパニック障害に対する有効性が示されていないものの、客観的な評価項目であるパニック発作回数については、本剤のプラセボに対する優越性が示されており、その他の多くの指標においても本剤による改善が示唆されていること、②国内で実施されたランダム化治療中止試験では主要評価項目である再燃率においてプラセボに対する統計的な有意差は認められなかったものの、その原因は海外と異なりロラゼパムの併用を可能としていたことによるもので、原因がある程度特定されており、実際に得られた Kaplan-Meier プロットからも本剤の有効性を示唆する傾向が認められていること、③海外臨床試験では本剤の有効性が検証されており、SSRI をパニック障害に対して使用することについては、国内外で既にある程度のコンセンサスが得られていると考えられることなどから、本剤のパニック障害に対する有効性は示されているものと判断し、安全性についても国内外での臨床試験結果、海外での使用状況等から特に大きな問題はないと考えられ、パニック障害に対する効能・効果を承認して差し支えないと判断した。また、本剤のパニック障害に対する効能・効果は、海外の多くの国で承認されており、本剤が本邦で承認された場合には、パニック障害の患者に対しても使用されることが想定され、適正使用を推進し、製造販売後の調査等を適切に実施する上でも、本剤のパニック障害に対する効能・効果を承認することは妥当と考える。

しかしながら機構は、国内臨床試験の主要評価項目において有効性が検証されていないことから、製造販売後には、適切な対照群を設定した上で、本剤の日本人におけるパニック障害に対する有効性等を再確認する必要があると考えており、製造販売後臨床試験の実施を申請者に求めた。

申請者は、本剤の有効性を確認し、臨床的位置づけを明確化するため、塩酸パロキセチンを対照薬とする無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施し、塩酸パロキセチンに対する本剤の非劣性を検証する予定である旨を説明した。

機構は、当該臨床試験を速やかに実施する必要があると考えるが、以上について了承した。

(2) 製造販売後調査の実施について

機構は、うつ病・うつ状態、パニック障害に対する本剤の安全性等については、現時点で他の SSRI と比較して特に大きな問題はないと考えられるが、日本人患者における安全性についてはさらに確認が必要と考えており、①3000 例を対象とした使用成績調査を実施し、セロトニン症候群、悪性症候群、自殺、性機能障害等との関連を検討すること、②特定使用成績調査を実施し、長期投与時の安全性、高齢者、腎及び肝機能障害患者における安全性等についても十分に検討することを申請者に求めた。

申請者は、3000 例を対象とした使用成績調査及び長期特定使用成績調査を実施し、本剤の長期投与時も含めた安全性について十分に検討すること、高齢者、腎及び肝機能障害患者における安全性については、使用成績調査の中で該当する症例を抽出して十分な検討を行うことを説明した。

機構は、これら調査を速やかに実施する必要があると、得られた結果についてさらに検討が必要と考えるが、現時点では妥当と判断し、以上について了承した。

その他、添付文書では、類薬及び海外添付文書での記載を参考に、自殺に関するリスク、小児への投与、先天異常に関するリスク等について記載の整備を行った。

なお、本剤の申請時における販売名は「ゾロフト錠 25mg」「ゾロフト錠 50mg」であったが、既承認の消化器官用薬である「ソロファール」と名称が類似しており、リスクマネージメントの観点から、名称を変更するよう機構が求めたところ、申請者は「ジェイゾロフト錠 25mg」「ジェイゾロフト錠 50mg」に変更すると述べ、機構は了承した。

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量を下記のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は6年、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] うつ病・うつ状態、パニック障害

[用法・用量] 通常、成人にはセルトラリンとして1日25mgを初期用量とし、1日100mg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100mgを超えない範囲で適宜増減する。