2023年6月改訂（第11版）

日本標準商品分類番号　871179

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

選択的セロトニン再取り込み阻害剤
パロキセチン塩酸塩水和物腸溶性徐放錠

パキシルCR錠6.25mg
パキシルCR錠12.5mg
パキシルCR錠25mg
Paxil CR Tablets

剤形	錠（フィルムコーティング錠、腸溶錠、徐放錠、多層錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	パキシルCR錠6.25mg 1錠中日局パロキセチン塩酸塩水和物7.13mg（パロキセチンとして6.25mg） パキシルCR錠12.5mg 1錠中日局パロキセチン塩酸塩水和物14.25mg（パロキセチンとして12.5mg） パキシルCR錠25mg 1錠中日局パロキセチン塩酸塩水和物28.51mg（パロキセチンとして25mg）
一般名	和名：パロキセチン塩酸塩水和物（JAN） 洋名：Paroxetine Hydrochloride Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	

販売名	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
パキシルCR錠6.25mg	2018年8月15日	2018年12月14日	2018年12月17日
パキシルCR錠12.5mg	2012年1月18日	2012年6月22日	2012年6月22日
パキシルCR錠25mg			

開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社　カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2023年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ http://www.pmda.go.jp/ にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（http://www.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

［IF の様式］

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

［IF の作成］

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IF の発行］

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目 ･･････････････････････ 1
1. 開発の経緯 ･･････････････････････ 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ･････････ 1

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

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

Ⅳ．製剤に関する項目 ･･････････････････････ 7
1. 剤形 ･･････････････････････････ 7
（1）剤形の区別、外観及び性状 ･･････････ 7
（2）製剤の物性 ･･････････････････ 7
（3）識別コード ･･････････････････ 8
（4）pH、浸透圧比、粘度、比重、
無菌の旨及び安定な pH 域等 ･･････････ 8
2. 製剤の組成 ･･････････････････････ 8
（1）有効成分（活性成分）の含量 ･･････ 8
（2）添加物 ･･････････････････････ 8
（3）その他 ･･････････････････････ 8
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ････ 8
4. 製剤の各種条件下における安定性 ･･････ 9
5. 調製法及び溶解後の安定性 ･･････････ 9
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ･･ 9
7. 溶出性 ･･････････････････････････ 9
8. 生物学的試験法 ･･････････････････ 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ･･････ 10
10. 製剤中の有効成分の定量法 ･･････････ 10
11. 力価 ･･････････････････････････ 10
12. 混入する可能性のある夾雑物 ･･････････ 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 ･･････････････････････ 10
14. その他 ･･････････････････････････ 10

Ⅴ．治療に関する項目 ･･････････････････････ 11
1. 効能又は効果 ･･････････････････ 11
2. 用法及び用量 ･･････････････････ 11
3. 臨床成績 ･･････････････････････ 12
（1）臨床データパッケージ ･･････････････ 12
（2）臨床効果 ･･････････････････ 13
（3）臨床薬理試験 ･･････････････････ 13
（4）探索的試験 ･･････････････････ 13
（5）検証的試験 ･･････････････････ 14
（6）治療的使用 ･･････････････････ 21

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 ･･････････････････ 22
1. 薬理学的に関連ある化合物
又は化合物群 ･･････････････････････ 22
2. 薬理作用 ･･････････････････････ 22
（1）作用部位・作用機序 ･･････････････ 22
（2）薬効を裏付ける試験成績 ･･････････ 23
（3）作用発現時間・持続時間 ･･････････ 23

Ⅶ．薬物動態に関する項目 ･･････････････････ 24
1. 血中濃度の推移・測定法 ･･････････････ 24
（1）治療上有効な血中濃度 ･･････････････ 24
（2）最高血中濃度到達時間 ･･････････････ 24
（3）臨床試験で確認された血中濃度 ･････ 24
（4）中毒域 ･･････････････････････ 27
（5）食事・併用薬の影響 ･･････････････ 27
（6）母集団（ポピュレーション）解析
により判明した薬物体内動態変動
要因 ･･････････････････････････ 28
2. 薬物速度論的パラメータ ･･････････････ 28
（1）解析方法 ･･････････････････ 28
（2）吸収速度定数 ･･････････････････ 28
（3）バイオアベイラビリティ ･･････････ 28
（4）消失速度定数 ･･････････････････ 28
（5）クリアランス ･･････････････････ 28
（6）分布容積 ･･････････････････ 28
（7）血漿蛋白結合率 ･･････････････ 28
3. 吸収 ･･････････････････････････ 29
4. 分布 ･･････････････････････････ 29
（1）血液－脳関門通過性 ･･････････････ 29
（2）血液－胎盤関門通過性 ･･････････ 29
（3）乳汁への移行性 ･･････････････ 29
（4）髄液への移行性 ･･････････････ 29
（5）その他の組織への移行性 ･･････････ 29
5. 代謝 ･･････････････････････････ 30
（1）代謝部位及び代謝経路 ･･････････････ 30
（2）代謝に関与する酵素（CYP450 等）
の分子種 ･･････････････････････ 30
（3）初回通過効果の有無及びその割合 ･･･ 31

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 …… 31
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ …… 31
6. 排泄 …… 31
(1) 排泄部位及び経路 …… 31
(2) 排泄率 …… 31
(3) 排泄速度 …… 31
7. トランスポーターに関する情報 …… 31
8. 透析等による除去率 …… 31

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 32
1. 警告内容とその理由 …… 32
2. 禁忌内容とその理由 …… 32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 33
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 36
(1) 合併症・既往歴等のある患者 …… 36
(2) 腎機能障害患者 …… 37
(3) 肝機能障害患者 …… 38
(4) 生殖能を有する者 …… 38
(5) 妊婦 …… 38
(6) 授乳婦 …… 39
(7) 小児等 …… 39
(8) 高齢者 …… 40
7. 相互作用 …… 41
(1) 併用禁忌とその理由 …… 41
(2) 併用注意とその理由 …… 41
8. 副作用 …… 45
(1) 重大な副作用と初期症状 …… 45
(2) その他の副作用 …… 47
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 51
10. 過量投与 …… 51
11. 適用上の注意 …… 52
12. その他の注意 …… 52
(1) 臨床使用に基づく情報 …… 52
(2) 非臨床試験に基づく情報 …… 53

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 …… 54
1. 薬理試験 …… 54
(1) 薬効薬理試験 …… 54
(2) 副次的薬理試験 …… 54
(3) 安全性薬理試験 …… 54
(4) その他の薬理試験 …… 54
2. 毒性試験 …… 54
(1) 単回投与毒性試験 …… 54
(2) 反復投与毒性試験 …… 55
(3) 生殖発生毒性試験 …… 55
(4) その他の特殊毒性 …… 55

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 …… 56
1. 規制区分 …… 56
2. 有効期間又は使用期限 …… 56
3. 貯法・保存条件 …… 56
4. 薬剤取扱い上の注意点 …… 56
(1) 薬局での取扱い上の留意点について 56
(2) 薬剤交付時の取扱いについて
（患者等に留意すべき必須事項等） 56
(3) 調剤時の留意点について …… 56
5. 承認条件等 …… 57
6. 包装 …… 57
7. 容器の材質 …… 57
8. 同一成分・同効薬 …… 57
9. 国際誕生年月日 …… 57
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 …… 57
11. 薬価基準収載年月日 …… 57
12. 効能又は効果追加、用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容 …… 57
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 …… 58
14. 再審査期間 …… 58
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 …… 58
16. 各種コード …… 58
17. 保険給付上の注意 …… 58

ⅩⅠ. 文献 …… 59
1. 引用文献 …… 59
2. その他の参考文献 …… 60

ⅩⅡ. 参考資料 …… 61
1. 主な外国での発売状況 …… 61
2. 海外における臨床支援情報 …… 62
(1) 妊婦に関する海外情報 …… 62
(2) 小児等に関する記載 …… 63

ⅩⅢ. 備考 …… 64
その他の関連資料 …… 64

略語一覧

略号	省略しない表現（日本語）
Al-P	Alkaline Phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT（GPT）	Alanine Aminotransferase（アラニン・アミノトランスフェラーゼ） 〔Glutamic Pyruvic Transaminase（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）〕
ASA	Active Systemic Anaphylaxis（能動的全身性アナフィラキシー）
AST（GOT）	Aspartate Aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ） 〔Glutamic Oxaloacetic Transaminase（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）〕
BUI	Brain Uptake Index（脳内取り込み率）
BUN	Blood Urea Nitrogen（血液尿素窒素）
CGI-GI	Clinical Global Impression Global Improvement
CGI-SI	Clinical Global Impression Severity of Illness
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CK（CPK）	Creatine Kinase（Creatine Phosphokinase）
CR	Controlled-release
CR-H	Controlled-release high doses（パロキセチンCR-高用量開始群；25mg/日）
CR-L	Controlled-release lower doses（パロキセチンCR-低用量開始群；12.5mg/日）
CRSF	Child Resistant & Senior Friendly
CYP	Cytochrome P450（チトクロムP450）
DSM-Ⅳ-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、4th Edition、Text Revision （精神疾患の診断・統計マニュアル、第4版-Text Revision）
FDA	U.S Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
GCP	Good Clinical Practice
GPMSP	Good Post Marketing Surveillance Practice
γ-GTP	Gamma Glutamyl Transpeptidase（γ-グルタミルトランスペプチダーゼ）
HAM-D	Hamilton's Rating Scale for Depression（ハミルトンうつ病評価尺度）
HDPE	High Density Polyethylene（高密度ポリエチレン）
5-HT	5-Hydroxytryptamine（セロトニン）
IR	Immediate-release（速放性製剤）
IR-H	Immediate-release high doses（パロキセチンIR-高用量開始群；20mg/日）
IR-L	Immediate-release lower doses（パロキセチンIR-低用量開始群；10mg/日）
ITT	Intention-to-Treat
LDH	Lactate Dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
MAO	Monoamine Oxidase
NSAIDs	Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs（非ステロイド性抗炎症剤）
PCA	Passive Cutaneous Anaphylaxis（受身皮膚アナフィラキシー）
PMDD	Premenstrual Dysphoric Disorder（月経前不快気分障害）
PPHN	Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn（新生児遷延性肺高血圧症）
Q-LES-Q	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
SAD	Social Anxiety Disorder（社会不安障害）
SD	Standard Deviation（標準偏差）
SE	Standard Error（標準誤差）
SI	Social Interaction（社会相互作用）
SIADH	Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone（抗利尿ホルモン不適合分泌症候群）
SIGH-D	Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale（HAM-D構造化面接）
SNRI	Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis（中毒性表皮壊死融解症）
略号（略称）	内容
AUC_{0-inf}	投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{min}	最低血漿中濃度
C_{min}^{SS}	定常状態の最低血漿中濃度
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

パキシル CR 錠（一般名：パロキセチン塩酸塩水和物）は本邦初のコントロールドリリース※1 タイプの抗うつ薬である。海外では米国で大うつ病性障害を適応症として 1999 年に初めて承認され、その後世界各国で承認を取得している。

抗うつ薬開発は新規化合物の探索が続けられる一方で、Drug Delivery System など新たな製剤技術を組み入れた新たな剤形の開発が盛んになってきている。中でも CR（コントロールドリリース）テクノロジーを応用した抗うつ薬は欧米では広く臨床使用されており、本邦においてもパキシル CR 錠の登場により抗うつ薬治療に新たな選択肢が加わることとなった。

SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）は「気分障害の薬物治療アルゴリズム」において大うつ病性障害の第一選択薬に推奨されているが [1)]、その一方で副作用の一つである消化器症状が発現すること、またそれが治療継続を困難とする一因となっていると言われている。また SSRI 投与にともなう悪心及び嘔吐の発現メカニズムの一つに、消化管でのセロトニン再取り込み阻害による 5-HT_3 受容体刺激が引き金となり、嘔吐中枢が刺激される経路が考えられている [2)]。

パキシル CR 錠は、腸溶性フィルムコーティングを用いて消化管内での薬物放出部位を限定し、さらに 2 層の放出制御技術※2 を用いて、胃を通過後も薬物がゆるやかに溶出するように設計されており、投与初期の消化器症状発現を軽減することが期待されている。また速放性製剤と比べ、血中濃度の立ち上がりがゆるやかであり、反復投与時の血中濃度の変動が小さくなることで全般的忍容性の向上が期待でき、治療継続に寄与する [3)] と考えられる。

本邦においては、海外臨床試験結果をもとに大うつ病性障害患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施し（「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床成績」の項参照）、パキシル CR 錠 12.5mg 及び 25mg は「うつ病・うつ状態」を効能又は効果として 2012 年 1 月に承認を取得した。その後、承認条件として求められていたパキシル錠 5mg に対応する規格としてパキシル CR 錠 6.25mg を開発し、2018 年 8 月承認を取得した。

※1　コントロールドリリース：薬物放出を持続的に緩徐に制御する CR テクノロジーを導入した製剤。
※2　2 層の放出制御技術：パキシル CR 錠では、素錠（内核）に有効成分を含む親水性マトリックス薬物層と有効成分を含まない浸食性バリア層の二層構造を形成し、薬物の放出速度を制御する。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. パキシル CR 錠は、抗うつ薬として日本で初めてのコントロールドリリース※1 製剤である。
「Ⅰ．概要に関する項目　1．開発の経緯」の項参照
2. ゆるやかに吸収され、血中濃度変化が小さい薬剤である。
「Ⅶ．薬物動態に関する項目　1．血中濃度の推移・測定法」の項参照
3. うつ病・うつ状態の患者に対し改善効果を示す。
「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床成績　（5）検証的試験」の項参照
4. パキシル CR 錠の安全性プロファイルは、パキシル錠（速放錠）と比較し大きく異ならないことが確認されている。
「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床成績　（5）検証的試験」の項参照
5. 副作用発現率
うつ病・うつ状態患者を対象とした日韓共同二重盲検比較試験において、臨床検査値異常を含む副作用の発現率は、65.2%（105/161 例）であった。その主なものは、嘔気 28 例（17.4%）、傾眠 15 例（9.3%）、口渇 13 例（8.1%）、便秘 13 例（8.1%）であった（承認時）。
重大な副作用として、「セロトニン症候群」、「悪性症候群」、「幻覚、錯乱、せん妄、痙攣」、「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑」、「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）」、「重篤な肝機能障害」、「横紋筋融解症」、「汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少」、「アナフィラキシー」が報告されている。
「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　8．副作用」の項参照

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和名

パキシル CR 錠 6.25mg
パキシル CR 錠 12.5mg
パキシル CR 錠 25mg

（2）洋名

Paxil CR Tablets 6.25mg
Paxil CR Tablets 12.5mg
Paxil CR Tablets 25mg

（3）名称の由来

本剤の一般名である Paroxetine に由来する。

2．一般名

（1）和名（命名法）

パロキセチン塩酸塩水和物（JAN）

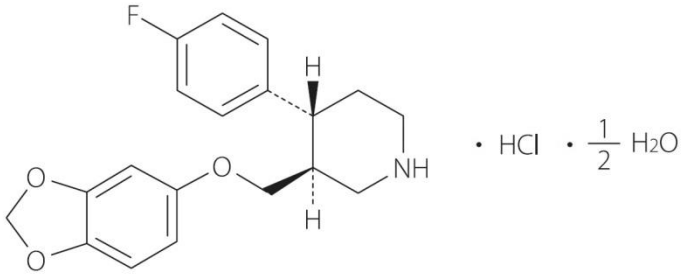
（2）洋名（命名法）

Paroxetine Hydrochloride Hydrate（JAN）
paroxetine（INN）

（3）ステム

セロトニン and/or ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、フルオキセチン誘導体：-oxetine

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

分子式：$C_{19}H_{20}FNO_3$・HCl・1/2H_2O
分子量：374.83

5. 化学名（命名法）

（和名）：(3*S*,4*R*)-3-[(1,3-ベンゾジオキソル-5-イロキシ)メチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン一塩酸塩 1/2 水和物（JAN）

（洋名）：(3*S*,4*R*)-3-[(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)methyl]-4-(4-fluorophenyl)piperidine monohydrochloride hemihydrate（JAN）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：なし

記号番号：BRL 29060

7. CAS 登録番号

パロキセチン塩酸塩水和物：110429-35-1

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

（1）外観・性状

白色の結晶性の粉末

（2）溶解性

1）各種溶媒における溶解度

（n=3）

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量（mL）	日本薬局方の溶解度表記
N,N-ジメチルホルムアミド	2	溶けやすい
メタノール	3	溶けやすい
酢酸（100）	2	溶けやすい
エタノール（95）	29	やや溶けやすい
エタノール（99.5）	20	やや溶けやすい
クロロホルム	20	やや溶けやすい
水	500	溶けにくい
アセトニトリル	200	溶けにくい
無水酢酸	100	溶けにくい
アセトン	500	溶けにくい
2-プロパノール	200	溶けにくい
テトラヒドロフラン	500	溶けにくい
1,4-ジオキサン	200	溶けにくい
0.1mol/L 塩酸試液	2000	極めて溶けにくい
希水酸化ナトリウム試液	＞12500	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	＞12500	ほとんど溶けない
シクロヘキサン	＞12500	ほとんど溶けない

（20±5℃）

2）各種 pH 溶媒に対する溶解度

（n=3）

溶媒*の pH	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量（mL）	日本薬局方の溶解度表記
2.0	200	溶けにくい
4.0	300	溶けにくい
5.0	2000	極めて溶けにくい
5.5	4000	極めて溶けにくい
6.0	8000	極めて溶けにくい
6.5	12500	ほとんど溶けない
7.0	＞12500	ほとんど溶けない
9.5	＞12500	ほとんど溶けない
12.0	＞12500	ほとんど溶けない

＊：Britton-Robinson 広域緩衝液　（20±5℃）

（3）吸湿性

本品を 25℃/90%RH の条件下で 3 ヵ月保存した結果、吸湿性は認められなかった。

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 140℃（分解）

（5）酸塩基解離定数

pKa：約 9.9（50%ジメチルスルホキシド溶液中）

（6）分配係数

l-オクタノール/水分配係数：3.38

（7）その他の主な示性値

旋光性：左旋性を示す。比旋光度$[\alpha]_D^{20}$=-83～-93°（脱水物に換算したもの 0.1g、エタノール（99.5）、20mL、100mm）であった。

pH：5.6～5.8（水溶液 1→500）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃（±2℃）	褐色ガラス瓶（密栓）	3、6、9、12、18、24、30 及び 36 ヵ月	変化なし
加速試験		40℃（±1℃）/ 75%（±5%）RH	褐色ガラス瓶（密栓）	1、3 及び 6 ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	60℃	褐色ガラス瓶（密栓）	1、2 及び 3 ヵ月	変化なし
	湿度	25℃/90%RH	褐色ガラス瓶（開栓）	1、2 及び 3 ヵ月	変化なし
	光	白色蛍光灯（約 25℃、約 1,000Lux）	ガラス製シャーレ*1	60 万、120 万及び 180 万 Lux・hr*2	変化なし

測定項目：性状、確認試験、旋光度、純度試験、水分、定量

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

＊2　積算照度

3. 有効成分の確認試験法

（1）本品のエタノール（99.5）溶液（1→20000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はパロキセチン塩酸塩標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

（2）本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の塩化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はパロキセチン塩酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

（3）本品の水溶液（1→500）は塩化物の定性反応を呈する。

4. 有効成分の定量法

日局「液体クロマトグラフィー（絶対検量線法）」による。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：295nm）

カラム：内径約4.6mm、長さ約25cmのステンレス管に5μmの液体クロマトグラフィー用トリメチルシリル化シリカゲルを充填する。

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

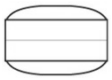
Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

（1）剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別：錠（フィルムコーティング錠、腸溶錠、徐放錠、多層錠）

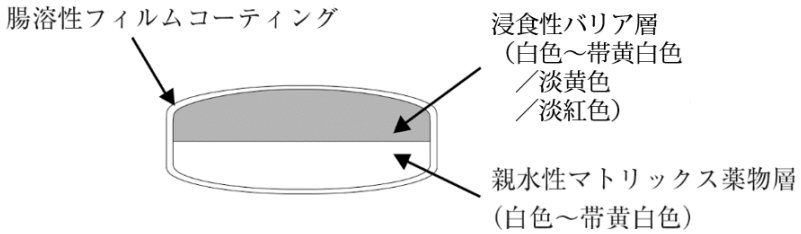
外観、性状：徐放性の二層錠に腸溶性フィルムコーティングを施した、放出制御型の腸溶性徐放錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	表面 （色、直径）	裏面 （色）	側面 （厚さ）	色	質量
パキシル CR 錠 6.25mg*	 白色～帯黄白色、 7.2mm	 白色～帯黄白色	 4.8mm	白色～帯黄白色 の二層錠	215mg
パキシル CR 錠 12.5mg	 淡黄色、7.2mm	 白色～帯黄白色	 4.8mm	白色～帯黄白色 の層（有効成分 含有）及び淡黄 色の層からなる 二層錠	215mg
パキシル CR 錠 25mg	 淡紅色、7.2mm	 白色～帯黄白色	 5.1mm	白色～帯黄白色 の層（有効成分 含有）及び淡紅 色の層からなる 二層錠	231mg

＊　原則として、6.25mg は減量又は中止時のみに使用すること。

パキシル CR 錠は、薬物の溶出開始までの時間を製剤の胃部通過後まで遅延させるために腸溶性フィルムコートを施し、素錠の有効成分を含有する親水性マトリックス薬物層から、腸管内で有効成分が緩徐に放出するよう設計されている。

製剤断面図



バリア層：薬物層からの薬剤溶出を制御

薬物層：パロキセチンを含む徐放層

（2）製剤の物性

該当資料なし

（3）識別コード

パキシル CR 錠 6.25mg ：GSK 6.25（表面 GSK、裏面 6.25）
パキシル CR 錠 12.5mg ：GSK 12.5（表面 GSK、裏面 12.5）
パキシル CR 錠 25mg　：GSK 25（表面 GSK、裏面 25）

（4）pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量

パキシル CR 錠 6.25mg ：1 錠中日局パロキセチン塩酸塩水和物 7.13mg（パロキセチンとして 6.25mg）含有
パキシル CR 錠 12.5mg ：1 錠中日局パロキセチン塩酸塩水和物 14.25mg（パロキセチンとして 12.5mg）含有
パキシル CR 錠 25mg　：1 錠中日局パロキセチン塩酸塩水和物 28.51mg（パロキセチンとして 25mg）含有

（2）添加物

乳糖水和物、ヒプロメロース、グリセリン脂肪酸エステル、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、タルク、クエン酸トリエチル、黄色三二酸化鉄[注 1)]、三二酸化鉄[注 2)]

注 1）12.5mg 錠に添加
注 2）25mg 錠に添加

（3）その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

製剤	試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
パキシル CR 錠 6.25mg	長期保存試験		25℃/60%RH	ピロー包装*1	3、6、9、12、18、24、36、48 ヵ月	変化なし
	中間的条件の試験		30℃/65%RH	ピロー包装*1	6、9、12 ヵ月	変化なし
	加速試験		40℃/75%RH	ピロー包装*1	3、6 ヵ月	変化なし
	苛酷試験	光	曝光*2	無包装	5 日間	変化なし
パキシル CR 錠 12.5mg	長期保存試験		25℃/60%RH	PTP 包装 瓶包装（HDPE 容器）	3、6、9、12、18、24、36 ヵ月	変化なし
	加速試験		40℃/75%RH		3、6 ヵ月	変化なし
	苛酷試験	温度	50℃*3		1、3 ヵ月	変化なし
		光	曝光*2,3	無包装	6.5 日間	変化なし
パキシル CR 錠 25mg	長期保存試験		25℃/60%RH	PTP 包装 瓶包装（HDPE 容器）	3、6、9、12、18、24、36 ヵ月	変化なし
	加速試験		40℃/75%RH		3、6 ヵ月	変化なし
	苛酷試験	温度	50℃*3		1、3 ヵ月	変化なし
		光	曝光*2,3	無包装	6.5 日間	変化なし

測定項目：性状、含量、類縁物質、溶出性。

＊1. PTP 包装品（ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔／ポリエチレンテレフタレートフィルム）2 枚を乾燥剤とともにアルミニウムラミネートフィルムでオーバーラップ包装したもの。

＊2. 25℃で、白色蛍光ランプで総照度 120 万 Lux･hr 以上及び近紫外蛍光ランプで総近紫外放射エネルギー200W･hr/m^2 以上の光を照射。

＊3. 湿度は管理せず。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

試験法　：日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

試験条件：毎分 150 回転

試験液　0.1mol/L 塩酸溶液

試験液　トリス緩衝液　pH7.5

試験結果：本剤の溶出挙動は溶出性試験の規格に適合する。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「液体クロマトグラフィー（絶対検量線法）」による。
「Ⅲ．有効成分に関する項目　4．有効成分の定量法」の項参照

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程における中間体、副生成物又は分解物の混在が予想される。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

本剤は乳幼児誤飲防止包装*を採用している。
PTP シート：プッシュスルータイプ
ボトル：プッシュアンドターンタイプ

プッシュスルータイプ（PTP シート）の取り出し方
・通常より強い力を加えて薬剤を押し出す。
プッシュアンドターンタイプボトルの開け方
・ボトルのキャップを押しながら回し、キャップを取る。

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

14. その他

特になし

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

5. 効能又は効果に関連する注意

抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[1.、8.2-8.6、9.1.1、9.1.2、15.1.1、15.1.2 参照]

（解説）

海外で実施された18歳未満の患者を対象とした、複数の抗うつ剤（選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）等）のプラセボ対照比較臨床試験について、欧米規制当局による検討が行われた。その結果、プラセボを投与された患者と比較して、抗うつ剤を投与された患者において、自殺念慮や自殺企図等の自殺関連事象の発現リスクが高くなることが示唆された。

その後、米国食品医薬品局（FDA）が SSRI、SNRI に加えて他の抗うつ剤及び成人にも対象を広げて検討を行った結果、24 歳以下の患者では抗うつ剤を投与された患者で、プラセボを投与された患者と比較して、自殺念慮や自殺企図等の自殺関連事象の発現リスクが高くなることが示唆された。（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　1．警告内容とその理由」及び「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　12．その他の注意（1）」の項 15.1.1 参照）

したがって、24 歳以下の患者に本剤を含む抗うつ剤を投与する場合には、自殺念慮や自殺企図の発現リスクと薬物治療のベネフィットを個々の患者毎に考慮すること。

2. 用法及び用量

通常、成人には 1 日 1 回夕食後、初期用量としてパロキセチン 12.5mg を経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 25mg に増量する。なお、年齢、症状により 1 日 50mg を超えない範囲で適宜増減するが、いずれも 1 日 1 回夕食後に投与することとし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 12.5mg ずつ行うこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

7.2 原則として、6.25mg 錠は減量又は中止時のみに使用すること。

（解説）

7.1 本剤を投与する際は、個々の患者の状態に応じて投与量を調節することが重要である。患者の状態に応じた必要最小限を投与するようにすること。

7.2 6.25mg 錠は、本剤を減量又は中止した際にあらわれることのある、めまい、知覚障害（錯感覚、電気ショック様感覚、耳鳴等）、睡眠障害（悪夢を含む）、不安、焦燥、興奮、意識障害、嘔気、振戦、錯乱、発汗、頭痛、下痢等の発現予防並びに対処を目的として開発された製剤である。

3. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

試験区分	臨床試験の内訳			
	試験番号	国内	試験番号	海外
評価資料				
第Ⅰ相	PCR112811	単回投与時の薬物動態	564	定常状態での食事の影響を検討する臨床試験 （パキシル CR 錠 25mg）
	PCR112812	パキシル CR 錠及びパキシル錠（速放錠）の反復投与時の薬物動態の比較（低用量）	579	パキシル CR 錠 25mg の処方間の生物学的同等性試験
第Ⅲ相	PCR112810	有効性及び安全性 （日本及び韓国で実施）	448	有効性及び安全性
			449	有効性及び安全性
			487	高齢者での有効性及び安全性
参考資料				
第Ⅰ相	該当なし		472	用量比例性試験 （海外最終予定製剤）
			485	パキシル CR 錠及びパキシル錠（速放錠）の単回投与時の薬物動態の比較 （試作型 CR 錠 10mg 及び 20mg）
			505	パキシル CR 錠及びパキシル錠（速放錠）の単回投与時の薬物動態の比較（試作型 CR 錠 25mg など）
			563	パキシル CR 錠 50mg 単回投与時の食事の影響を検討する臨床試験
			473	パキシル CR 錠 50mg 単回投与時の食事の影響を検討する臨床試験
			474	パキシル CR 錠及びパキシル錠（速放錠）の反復投与時の薬物動態の比較（高用量）

(2) 臨床効果

国際共同第Ⅲ相試験

プラセボを対照とした日韓共同無作為化二重盲検比較試験（総症例 416 例、日本人症例 369 例を含む）において、うつ病・うつ状態患者に対してプラセボ、パキシル CR 錠（25～50mg）又はパキシル錠（速放錠）（20～40mg）を 1 日 1 回投与した際、HAM-D（17 項目）合計点のベースラインからの変化量は表のとおりであり、プラセボとパキシル CR 錠の対比較において、統計学的な有意差が認められた（p＜0.001）[4]。

HAM-D（17 項目）合計点及びベースラインからの変化量

投与群	例数	HAM-D（17 項目）合計点		変化量[注1]	
		ベースライン値（平均値±SD）	最終評価時（平均値±SD）	ベースラインからの変化量（平均値±SE）	群間差（95%CI）
プラセボ	171	22.6±2.75	12.7±6.55	-10.4±0.62	-
パキシル CR 錠	158	22.7±2.62	10.3±6.33	-12.8±0.61	-2.4（-3.8，-1.1）
パキシル錠	83	22.7±2.64	10.7±5.92	-12.5±0.78	-2.0（-3.7，-0.4）

注 1）ベースラインの HAM-D（17 項目）合計点及び地域（日本及び韓国）で調整した共分散分析

副作用発現頻度は、本剤が投与された総症例 161 例（日本人症例 141 例を含む）中、65.2%（105/161 例）であった。主な副作用は、嘔気 17.4%（28/161 例）、傾眠 9.3%（15/161 例）、口渇 8.1%（13/161 例）及び便秘 8.1%（13/161 例）であった。

4）Higuchi T，et al.：Psychiatry Clin Neurosci．2011；65（7）：655-663.

注）本剤の用法及び用量

通常、成人には 1 日 1 回夕食後、初期用量としてパロキセチン 12.5mg を経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 25mg に増量する。なお、年齢、症状により 1 日 50mg を超えない範囲で適宜増減するが、いずれも 1 日 1 回夕食後に投与することとし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 12.5mg ずつ行うこと。

(3) 臨床薬理試験

パキシル CR 錠の臨床薬理に該当する試験はない。

薬物動態試験は、「Ⅶ．薬物動態に関する項目」の項参照

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

＜日韓共同第Ⅲ相臨床試験＞

①PCR112810 試験[4)]

パキシル CR 錠の大うつ病性障害を対象とした臨床評価

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、比較試験（ただし観察期は単盲検）
対象	大うつ病性障害（DSM-Ⅳ-TR 分類 296.2 及び 296.3）*1 と診断され、現在うつ病又はうつ状態を有する（精神病性の特徴を伴うものを除く）20 歳以上の患者（韓国では 20 歳以上 65 歳未満）。 プラセボ群：171 名、パキシル CR 錠群：158 名、パキシル錠（速放錠）群：83 名
主な登録基準	・HAM-D（17 項目）*2 合計点が 20 点以上である患者（入院、外来を問わない） ・HAM-D（17 項目）の項目 1（抑うつ気分）の点数が 2 点以上である患者 ・現在の大うつ病エピソードの罹病期間が 12 週以上 24 ヵ月未満である患者 ・年齢 20 歳以上（日本：上限なし、韓国：65 歳未満）、性別を問わない
主な除外基準	・−1 週時（観察期開始時）に比較して 0 週時（治療期開始時）の HAM-D（17 項目）合計点が 25%以上低下又は上昇した患者 ・DSM-Ⅳ-TR 分類で大うつ病性障害を除く Axis Ⅰ に分類される障害［気分変調性障害、摂食障害、特定の恐怖症（単一恐怖症）、外傷後ストレス障害、強迫性障害、パニック障害など］、Axis Ⅱ に分類される障害（反社会性人格障害、境界性人格障害など）と診断された患者 ・過去に躁病エピソードがみられた患者 ・HAM-D の自殺に関連する項目の得点が 3 点以上の患者、自殺企図、自傷行為（自殺の意図がないものを除く）など、自傷、他傷の可能性がある患者 ・認知症と診断された患者
試験方法	観察期（1 週間） 第 1 薬：観察期用プラセボ、1 日 1 回夕食後経口投与 治療期（8 週間、1 日 1 回夕食後経口投与） 第 2 薬（1 週間）: パキシル CR 錠 12.5mg/日又は 25mg/日 パキシル錠（速放錠）10mg/日又は 20mg/日 第 3～5 薬（7 週間）: パキシル CR 錠 25-50mg/日 パキシル錠（速放錠）20-40mg/日 漸減期（0～3 週間） 治療期最終用量又は中止時用量に応じ減量
主要評価項目	8 週時の HAM-D（17 項目）合計点減少度
副次的評価項目	・HAM-D（17 項目）合計点減少度 ・Clinical Global Impression Severity of Illness（CGI-SI）*3 減少度 ・Clinical Global Impression Global Improvement（CGI-GI）*4 レスポンダー率（「著明改善」又は「中等度改善」の割合） ・HAM-D（17 項目）レスポンダー率（HAM-D 合計点減少率が 50%以上の被験者の割合） ・HAM-D（17 項目）寛解率（HAM-D 合計点が 7 以下に低下した被験者の割合）

<table>
<tr><td>結果</td><td>・有効性の主要評価項目である 8 週時の HAM-D（17 項目）合計点減少度は、パキシル CR 錠群でプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められ、大うつ病性障害患者に対するパキシル CR 錠の有効性が確認された。

HAM-D（17 項目）合計点及びベースラインからの変化量
<table><tr><th rowspan="2">投与群</th><th rowspan="2">例</th><th colspan="2">HAM-D（17 項目）合計点</th><th colspan="2">変化量[注 1)]</th></tr><tr><th>ベース
ライン値
（平均値±SD）</th><th>最終
評価時
（平均値±SD）</th><th>ベースライン
からの変化量
（平均値±SE）</th><th>群間差
（95%CI）</th></tr><tr><td>プラセボ</td><td>171</td><td>22.6±2.75</td><td>12.7±6.55</td><td>-10.4±0.62</td><td>-</td></tr><tr><td>パキシル
CR 錠</td><td>158</td><td>22.7±2.62</td><td>10.3±6.33</td><td>-12.8±0.61</td><td>-2.4
（-3.8，-1.1）</td></tr><tr><td>パキシル
錠</td><td>83</td><td>22.7±2.64</td><td>10.7±5.92</td><td>-12.5±0.78</td><td>-2.0
（-3.7，-0.4）</td></tr></table>注 1）ベースラインの HAM-D（17 項目）合計点及び地域（日本及び韓国）で調整した共分散分析

・治療期及び漸減期（フォローアップ期を除く）の有害事象発現率は、プラセボ群で 61%（105/172 名）、パキシル CR 錠群 74%（119/161 名）、パキシル錠（速放錠）群 77%（64/83 名）であり、パキシル CR 錠の安全性プロファイルは、これまで使用されているパキシル錠（速放錠）と類似していた。</td></tr>
</table>

4）Higuchi T，et al.：Psychiatry Clin Neurosci．2011；65（7）：655-663.

＊1　DSM-Ⅳ-TR 分類 296.2 及び 296.3；大うつ病性障害、単一エピソード（296.2）、大うつ病性障害、反復性（296.3）

＊2　ハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）；HAM-D で評価される項目は、17 項目からなる（1960 年の発表時）。各項目の重症度評価は、0～2 の 3 段階又は 0～4 の 5 段階で行われ、合計点は、抑うつ症状の重症度を示す際に有用な尺度となる。

HAM-D（17 項目）評価項目

項目番号[a] （SIGH-D）	項目	項目番号[a] （SIGH-D）	項目
1（1）	抑うつ気分	10（12）	精神的不安
2（10）	罪業感	11（13）	身体的不安
3（11）	自殺	12（4）	身体症状、消化器系
4（6）	入眠障害	13（9）	身体症状、一般的
5（7）	熟眠障害	14（3）	生殖器症状
6（8）	早朝睡眠障害	15（14）	心気症
7（2）	仕事と活動	16（5）	体重減少
8（16）	精神運動抑制	17（15）	病識
9（17）	精神運動興奮、激越		

a：HAM-D オリジナル（SIGH-D を含む）の面接順位を示す。（出典：中根允文著「HAM-D 構造化面接 SIGH-D」星和書店、2004 年）

＊3　Clinical Global Impression Severity of Illness（CGI-SI）；CGI-SI は 1～7 点で評価され、それまでの臨床経験を考慮した上で、患者の疾患の重症度についての医師の評価を示す。

0.判定不能
1.正常（症状なし）
2.疾患の存在が否定できない程度
3.軽症
4.中等症
5.重症
6.非常に重症
7.極めて重症

＊4　Clinical Global Impression Global Improvement（CGI-GI）; CGI-GI は 1～7 点で評価され、治療開始時の状態と比較した患者の総合的な改善又は悪化（改善度）についての医師の判定を、薬物治療によるものであるか否かの判定にかかわらず行うものである。

0.判定不能	4.不変
1.著明改善	5.軽度悪化
2.中等度改善	6.中等度悪化
3.軽度改善	7.著明悪化

注）本剤の用法及び用量

通常、成人には 1 日 1 回夕食後、初期用量としてパロキセチン 12.5mg を経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 25mg に増量する。なお、年齢、症状により 1 日 50mg を超えない範囲で適宜増減するが、いずれも 1 日 1 回夕食後に投与することとし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 12.5mg ずつ行うこと。

＜外国人データ＞

②448 試験 [5)]

大うつ病の治療におけるパキシル錠（速放錠）及びパキシル CR 錠の臨床効果

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、比較試験（ただし観察期は単盲検）
対象	大うつ病性障害（DSM-Ⅳ分類 296.2 及び 296.3）と診断された 18 歳以上 65 歳未満の外来患者 プラセボ群：101 名、パキシル CR 錠群：104 名、パキシル錠（速放錠）群：105 名
主な登録基準	・HAM-D（17 項目）合計点が 20 点以上である外来患者 ・スクリーニング時からベースライン時までに HAM-D（17 項目）合計点が 25%を超えて減少しなかった患者 ・年齢 18 歳以上 65 歳未満、性別を問わない
主な除外基準	・DSM-Ⅳ分類で大うつ病性障害を除く Axis I に分類される障害（気分変調性障害、強迫性障害、パニック障害、社会恐怖症、統合失調症、双極性気分障害など）をスクリーニングの 6 ヵ月前に診断された患者 ・自殺、他傷の可能性がある患者
試験方法	観察期（1 週間） 観察期用プラセボ、1 日 1 回経口投与 治療期（12 週間、1 日 1 回経口投与） 第 1 薬～第 4 薬： パキシル CR 錠 25-62.5mg/日 パキシル錠（速放錠）20-50mg/日 漸減期（10 日間） 治療期最終用量又は中止時用量に応じ減量
主要評価項目	12 週時のハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）（17 項目）合計点減少度
副次的評価項目	HAM-D の合計点及び CGI-GI を指標としたレスポンダーの割合、CGI-SI のベースラインから評価時点までの平均変化量、並びに以下のパラメータのベースラインから評価時点までの平均変化量とした：HAM-D の抑うつ気分、不安スコア、及び睡眠障害スコア、Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire（Q-LES-Q）＊の健康状態、主観的感情、余暇活動、社会的関係、一般的活動、Overall Life Satisfaction 及び Satisfaction with Medication

結果	・12 週時に ITT 集団ではパキシル CR 錠はすべての重要な有効性評価項目（HAM-D の合計点、HAM-D の抑うつ気分、及び CGI-SI）で臨床的に意味のある改善を示し、プラセボとの間に統計学的な有意差が認められた。HAM-D の合計点に治療群と施設の交互作用が認められ、1 施設で組み入れられた被験者の精神疾患の病歴に差があったためと考えられたが、有効性の結論に影響を与えるものではなかった。

HAM-D 合計点：ベースラインの値及びベースラインからの変化量 ITT 集団（全施設）

	パキシル CR 錠			パキシル錠（速放錠）			プラセボ		
	平均値	SE	N	平均値	SE	N	平均値	SE	N
ベースライン	23	0.26	102	23.3	0.28	104	23.4	0.29	101
6 週時	-11.2	0.69	102	-9.7	0.70	104	-8.8	0.69	101
12 週時	-12.7	0.80	102	-11.1	0.81	104	-9.9	0.80	101

プラセボとの比較	パキシル CR 錠			パキシル錠（速放錠）		
	平均値	(95%CI)	P 値	平均値	(95%CI)	P 値
6 週時	-2.4	(-4.28，-0.52)	0.013	-0.9	(-2.78，1.00)	0.355
12 週時	-2.8	(-4.94，-0.59)	0.013	-1.2	(-3.40，0.97)	0.275

・パキシル投与群では悪心（CR 錠群、26.0％；速放錠群、28.6％；プラセボ群、11.9％）、頭痛（CR 錠群、25.0％；速放錠群、23.8％；プラセボ群、15.8％）、傾眠（CR 錠群、22.1％；速放錠群、20.0％；プラセボ群、5.9％）、不眠症（CR 錠群、14.4％；速放錠群、16.2％；プラセボ群、7.9％）、下痢（CR 錠群、17.3％；速放錠群、20％；プラセボ群、6.9％）、及び便秘（CR 錠群、12.5％；速放錠群、7.6％；プラセボ群、3.0％）の発現率が高かった。
・安全性プロファイルではパキシルのいずれの製剤（CR 錠又は速放錠）でも予測できない有害事象はなかった。両製剤の胃腸障害に関する有害事象による中止率は同程度であった。

5）Golden RN，et al.：J Clin Psychiatry．2002；63（7）：577-584.

＊ Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire（Q-LES-Q）は、Quality of Life の評価尺度の一つである。Q-LES-Q スコアは、Q-LES-Q 評価項目の 5 つの項目（健康状態、主観的感情、余暇活動、社会的関係、一般的活動）から構成されている。

Q-LES-Q の評価項目；

項目	内容
健康状態（Physical Health）	Q-LES-Q の項目 1a～1m の合計点
主観的感情（Subjective Feelings）	Q-LES-Q の項目 2a～2n の合計点
余暇活動（Leisure Time Activities）	Q-LES-Q の項目 9a～9f の合計点
社会的関係（Social Relationships）	Q-LES-Q の項目 10a～10k の合計点
一般的活動（General Activities）	Q-LES-Q の項目 11a～11n の合計点
Satisfaction with Medication	Q-LES-Q の項目 11o
Overall Life Satisfaction	Q-LES-Q の項目 11p

注）本剤の用法及び用量
通常、成人には 1 日 1 回夕食後、初期用量としてパロキセチン 12.5mg を経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 25mg に増量する。なお、年齢、症状により 1 日 50mg を超えない範囲で適宜増減するが、いずれも 1 日 1 回夕食後に投与することとし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 12.5mg ずつ行うこと。

＜外国人データ＞
③449 試験 [5)]

大うつ病の治療におけるパキシル錠（速放錠）及びパキシル CR 錠の臨床効果

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、比較試験（ただし観察期は単盲検）
対象	大うつ病性障害（DSM-Ⅳ分類 296.2 及び 296.3）と診断された 18 歳以上 65 歳未満の外来患者 プラセボ群：110 名、パキシル CR 錠群：108 名、パキシル錠（速放錠）群：112 名
主な登録基準	・HAM-D（17 項目）合計点が 20 点以上である外来患者 ・スクリーニング時からベースライン時までに HAM-D（17 項目）合計点が 25%を超えて減少しなかった患者 ・年齢 18 歳以上 65 歳未満、性別を問わない
主な除外基準	・DSM-Ⅳ分類で大うつ病性障害を除く Axis I に分類される障害（気分変調性障害、強迫性障害、パニック障害、社会恐怖症、統合失調症、双極性気分障害など）をスクリーニングの 6 ヵ月前に診断された患者 ・自殺、他傷の可能性がある患者
試験方法	観察期（1 週間） 観察期用プラセボ、1 日 1 回経口投与 治療期（12 週間、1 日 1 回経口投与） 第 1 薬～第 4 薬： パキシル CR 錠 25-62.5mg/日 パキシル錠（速放錠）20-50mg/日 漸減期（10 日間） 治療期最終用量又は中止時用量に応じ減量
主要評価項目	12 週時の HAM-D（17 項目）合計点減少度
副次的評価項目	・CGI-GI に基づくレスポンダー率 ・HAM-D の合計点 8 点以下 ・HAM-D の抑うつ気分 ・CGI-SI ・HAM-D の不安スコア及び睡眠障害スコア ・Q-LES-Q の健康状態、主観的感情、余暇活動、社会的関係、Overall Life Satisfaction、Satisfaction with Medication、及び一般的活動。

<table>
<tr><td>結果</td><td>

・12 週時の ITT 集団でパキシル CR 錠は、すべての重要な有効性評価項目（HAM-D の合計点数、HAM-D の抑うつ気分、及び CGI-SI）で臨床的に意味のある改善を示し、プラセボとの間に統計学的有意差が認められた。12 週時の Per-Protocol 集団を対象とした解析でも HAM-D の合計点に統計学的に有意な改善が認められた。

HAM-D 合計点：ベースラインの値及びベースラインからの変化量 ITT 集団

<table>
<tr><td></td><td colspan="3">パキシル CR 錠</td><td colspan="3">パキシル錠（速放錠）</td><td colspan="3">プラセボ</td></tr>
<tr><td></td><td>平均値</td><td>SE</td><td>N</td><td>平均値</td><td>SE</td><td>N</td><td>平均値</td><td>SE</td><td>N</td></tr>
<tr><td>ベースライン</td><td>23.8</td><td>0.33</td><td>108</td><td>23.7</td><td>0.29</td><td>110</td><td>23.5</td><td>0.30</td><td>110</td></tr>
<tr><td>6 週時</td><td>-12.7</td><td>0.74</td><td>108</td><td>-11.5</td><td>0.72</td><td>110</td><td>-9.6</td><td>0.72</td><td>110</td></tr>
<tr><td>12 週時</td><td>-13.3</td><td>0.79</td><td>108</td><td>-12.1</td><td>0.78</td><td>110</td><td>-10.2</td><td>0.78</td><td>110</td></tr>
<tr><td rowspan="2">プラセボとの比較</td><td colspan="3">パキシル CR 錠</td><td colspan="3">パキシル錠（速放錠）</td></tr>
<tr><td>平均値</td><td colspan="2">（95%CI）</td><td>P 値</td><td>平均値</td><td colspan="2">（95%CI）</td><td>P 値</td></tr>
<tr><td>6 週時</td><td>-3.1</td><td colspan="2">（-5.04，-1.15）</td><td>0.002</td><td>-1.9</td><td colspan="2">（-3.87，0.04）</td><td>0.055</td></tr>
<tr><td>12 週時</td><td>-3.1</td><td colspan="2">（-5.18，-0.99）</td><td>0.004</td><td>-1.9</td><td colspan="2">（-3.96，0.24）</td><td>0.083</td></tr>
</table>

・治験薬投与中の有害事象の発現率はパキシルの両製剤（CR 錠群、89%；速放錠群、92%）で類似していたが、プラセボ群（79.1%）より高かった。さらに、全身に分類される有害事象の発現率も、消化器系及び神経系障害の発現率とともにパキシル投与群間で類似していた。

</td></tr>
</table>

5）Golden RN，et al.：J Clin Psychiatry．2002；63（7）：577-584.

注）本剤の用法及び用量

通常、成人には 1 日 1 回夕食後、初期用量としてパロキセチン 12.5mg を経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 25mg に増量する。なお、年齢、症状により 1 日 50mg を超えない範囲で適宜増減するが、いずれも 1 日 1 回夕食後に投与することとし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 12.5mg ずつ行うこと。

3）安全性試験

パキシル CR 錠の長期投与試験は実施していない。

長期投与試験[6)]

＜日本人のデータ＞

うつ病又はうつ状態を有する患者 37 例を対象として、パキシル錠（速放錠）（10-20-30-40mg/日）を任意漸増法により、28 週間以上（最長 52 週）投与した。その結果、28 週投与完了例の 28 週時の最終全般改善度における改善率（中等度改善以上）は 78.9%（15/19 例）、安全率は 52.6%（10/19 例）、有用率は 78.9%（15/19 例）であった。副作用は 43.2%（16/37 例、36 件）に認められた。主な症状は、頭痛及び嘔気 16.2%（各 6/37 例）、便秘及び口渇 10.8%（各 4/37 例）であった。

6）斎藤正己ほか：薬理と治療．2000；28（Suppl 1）：211-223.

4）患者・病態別試験

＜外国人データ＞

487 試験 [7)]

高齢者の大うつ病の治療におけるパキシル錠（速放錠）及びパキシル CR 錠の臨床効果

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、比較試験（ただし観察期は単盲検）
対象	大うつ病性障害（DSM-Ⅳ分類 296.2 及び 296.3）と診断された 60 歳以上の外来患者 プラセボ群：109 名、パキシル CR 錠群：104 名、パキシル錠（速放錠）群：106 名
主な登録基準	・HAM-D（17 項目）合計点が 18 点以上である外来患者 ・スクリーニング時からベースライン時までに HAM-D（17 項目）合計点が 25%を超えて減少しなかった患者 ・年齢 60 歳以上、性別を問わない
主な除外基準	・DSM-Ⅳ分類で大うつ病性障害を除く Axis I に分類される障害（気分変調性障害、強迫性障害、パニック障害、社会恐怖症、統合失調症、双極性気分障害など）をスクリーニングの 6 ヵ月前に診断された患者 ・認知症と診断された患者 ・ミニメンタルステート検査で 24 点以下の患者 ・自殺、他傷の可能性がある患者
試験方法	観察期（1 週間） 観察期用プラセボ、1 日 1 回経口投与 治療期（12 週間、1 日 1 回経口投与） 第 1 薬～第 4 薬： パキシル CR 錠 12.5-50mg/日 パキシル錠（速放錠）10-40mg/日 漸減期（10 日間） 治療期最終用量又は中止時用量に応じ減量
主要評価項目	12 週時の HAM-D（17 項目）合計点減少度
副次的評価項目	・CGI-GI に基づくレスポンダー率 ・HAM-D の合計点数 8 点以下 ・HAM-D の抑うつ気分 ・CGI-SI ・HAM-D の不安スコア及び睡眠障害スコア ・Q-LES-Q の健康状態、主観的感情、余暇活動、社会的関係、Overall Life Satisfaction、Satisfaction with Medication、及び一般的活動

<table>
<tr><td>結果</td><td>・ほとんどの有効性評価項目（HAM-D 合計点、HAM-D 抑うつ気分、及び CGI-SI）で統計学的及び臨床的に有意な改善が認められ、高齢のうつ病患者に対して本製剤の有効性が検証された。
・有効性の主要評価項目では、12 週時のベースラインからの平均変化量はパキシル CR 錠群で-12.1、プラセボ群で-9.5、差は 2.6 であった（P=0.007）。

HAM-D 合計点：ベースラインの値及びベースラインからの変化量 ITT 集団
<table>
<tr><td></td><td colspan="3">パキシル CR 錠</td><td colspan="3">パキシル錠（速放錠）</td><td colspan="3">プラセボ</td></tr>
<tr><td></td><td>平均値</td><td>SE</td><td>N</td><td>平均値</td><td>SE</td><td>N</td><td>平均値</td><td>SE</td><td>N</td></tr>
<tr><td>ベースライン</td><td>22.1</td><td>0.34</td><td>103</td><td>22.3</td><td>0.31</td><td>103</td><td>22.1</td><td>0.29</td><td>107</td></tr>
<tr><td>12 週時</td><td>-12.1</td><td>0.73</td><td>103</td><td>-12.3</td><td>0.70</td><td>103</td><td>-9.5</td><td>0.71</td><td>107</td></tr>
<tr><td rowspan="2">プラセボとの比較</td><td colspan="4">パキシル CR 錠</td><td colspan="4">パキシル錠（速放錠）</td></tr>
<tr><td>平均値</td><td colspan="2">（95%CI）</td><td>P 値</td><td>平均値</td><td colspan="2">（95%CI）</td><td>P 値</td></tr>
<tr><td>12 週時</td><td>-2.6</td><td colspan="2">（-4.47，-0.73）</td><td>0.007</td><td>-2.8</td><td colspan="2">（-4.65，0.99）</td><td>0.003</td></tr>
</table>
・治療期の有害事象の発現率はパキシルの両製剤（CR 錠群、96%；速放錠群、90%）で類似していたが、プラセボ群（85%）より高かった。さらに、器官別大分類の全身の発現率も、消化器系及び神経系障害の発現率とともにパキシル投与群間で類似していた。</td></tr>
</table>

7）Rapaport MH，et al.：J Clin Psychiatry．2003；64（9）：1065-1074.

（6）治療的使用

1）使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査[8]において、安全性解析対象症例 3,213 例のうち副作用発現率は 11.2%（359/3,213 例；95%信頼区間［CI］：10.1%～12.3%）であった。1.0%以上にみられた主な副作用は悪心 3.5%（113/3,213 例）及び傾眠 2.7%（87/3,213 例）であった。有効性解析対象症例 2,927 例における投与 8 週目時点での CGI-GI による改善率（軽度改善以上）は 72.8%（2,132/2,927 例；95%CI：71.2%～74.4%）であった。CGI-SI スコアが中等症から重症であった患者の割合は、投与開始時の 63.6%から 8 週目時点では 17.9%に減少した。

8）Kato M，et al.：Neuropsychiatr Dis Treat．2015；11：435-452.

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序

パロキセチン塩酸塩は選択的なセロトニン（5-HT）取り込み阻害作用を示し、神経間隙内の 5-HT 濃度を上昇させ、反復経口投与によって 5-HT_{2C}受容体の down-regulation を誘発することにより、抗うつ作用及び抗不安作用を示すと考えられる。

1）セロトニン取り込み阻害作用とその選択性（ラット脳シナプトソーム/*in vitro*）[9)]

セロトニン、ノルアドレナリンの取り込み阻害作用を比較検討したところ、パロキセチン塩酸塩は競合的なセロトニン取り込み阻害作用を示し、その効果は各種 SSRI や三環系抗うつ薬よりも強力であった。またセロトニン取り込み阻害作用に対する選択性を示す Ki（NA）/Ki（5-HT）値により、優れた選択性を有することが示された。

セロトニン取り込み阻害作用（*in vitro*）　　セロトニン取り込みに対する選択性（*in vitro*）

薬　　剤	Ki 値(nM) [^{3}H]-5-HT	Ki 値(nM) [^{3}H]-NA	Ki(NA)/Ki(5-HT)
パロキセチン塩酸塩	1.1 ± 0.10	350 ± 6.0	320
フルボキサミンマレイン酸塩	6.2 ± 0.14	1100 ± 42	180
シタロプラム臭化水素酸塩※	2.6 ± 0.41	3900 ± 660	1500
フルオキセチン塩酸塩※	25 ± 1.0	500 ± 180	20
アミトリプチリン塩酸塩	87 ± 28	79 ± 17	0.91
イミプラミン塩酸塩	100 ± 11	65 ± 4.2	0.65
デシプラミン塩酸塩※	1400 ± 200	12 ± 4.8	0.0086

5-HT：セロトニン、NA：ノルアドレナリン
平均値±標準誤差（n=3～6）

※シタロプラム臭化水素酸塩、フルオキセチン塩酸塩：本邦未発売SSRI
デシプラミン塩酸塩：本邦販売中止

Ex vivo 試験においても経口投与により 5-HT 取り込み阻害作用を示し、反復投与しても 5-HT 取り込み阻害作用は示すものの、ノルアドレナリン取り込み阻害作用は示さず、その 5-HT 取り込み阻害作用は最終投与 24 時間後に消失した。

2）脳内セロトニン濃度に及ぼす影響（ラット）

パロキセチン塩酸塩の脳内細胞外セロトニン濃度に及ぼす影響を、脳内灌流液中のセロトニン量を直接測定することにより検討した。パロキセチン塩酸塩はラットの背側縫線核及び前頭葉皮質における細胞外セロトニン含量を増加させた[10)]。また、ラットにおける 5-HTP 誘発 head twitch 行動の増強作用及び PCA 誘発自発運動量増加の抑制作用を示したことから[11)]、行動薬理学的にも 5-HT 取り込み阻害作用が示された。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗うつ作用

a) 強制水泳試験による抗うつ作用の検討（マウス）

強制水泳により絶望状態となったマウスに対するパロキセチン塩酸塩の効果を検討したところ、パロキセチン塩酸塩は単回投与では無動時間を短縮しなかったが、反復投与により、用量依存的かつ有意な無動時間短縮作用を示した。

b) マウス尾懸垂試験（マウス）[12)]

尾懸垂試験において用量依存的な無動時間の短縮作用を示した。

c) ムリサイド（攻撃行動）の抑制効果（ラット）[13)]

縫線核を破壊するとセロトニン神経系に不均衡が起こりムリサイドが生じるが、パロキセチン塩酸塩はそれらを用量依存的に抑制し、その ED_{50} 値は 8.6mg/kg であった。

2) 抗不安作用

a) m-クロロフェニルピペラジン（mCPP）誘発自発運動活性減少に対する拮抗作用（ラット）[14)]

催不安作用を有し、パニック障害患者に投与するとその病態を悪化させることが知られている mCPP を投与し、それに対するパロキセチン塩酸塩の拮抗作用を検討した。単回投与では作用を示さなかったが、パロキセチン塩酸塩 10mg/kg の反復経口投与は、mCPP によって誘発される自発運動活性の減少を抑制した。反復投与により $5\text{-}HT_{2c}$ 受容体の down-regulation を誘発することが示された。

b) Social Interaction（社会相互作用）試験（ラット）[15)]

パニック障害は不安障害に分類される疾患であるため、不安障害の動物モデルである social interaction（SI）を低下させたラットに対するパロキセチン塩酸塩の効果を検討した。パロキセチン塩酸塩 3mg/kg の 21 日間反復投与は、有意に総 SI 時間を延長した。また、パロキセチン塩酸塩は自発運動量には影響を与えなかった。

c) ラット Vogel 型コンフリクト試験において反復投与により抗コンフリクト作用を示した。

d) ラット高架式十字迷路試験において反復投与により open arm における滞在時間及び進入回数を増加させた[16)]。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

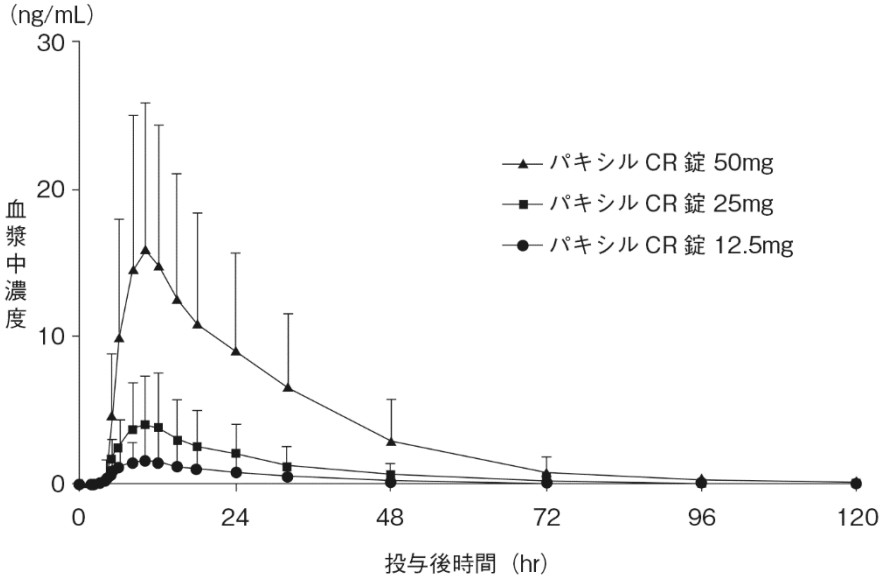
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

＜国内第Ⅰ相臨床試験：PCR112811 試験＞

健康成人（18 名、20～49 歳）にパキシル CR 錠 12.5、25 及び 50mg を単回経口投与した時の血漿中パロキセチン濃度は、各投与の約4時間後から定量下限以上に上昇し、投与後8～10時間付近で最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。投与量で補正した C_{max} の幾何平均値は 12.5mg 投与と比較して 25 及び 50mg 投与でそれぞれ 1.27 及び 2.50 倍であり、投与量の増加を上回った増加が確認された。また、投与量で補正した血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）の幾何平均値は、12.5mg 投与と比較して 25 及び 50mg 投与でそれぞれ 1.58 及び 3.25 倍であり、C_{max} と同様に投与量の増加を上回った増加がみられ、薬物動態の非線形性が確認された。

パキシル CR 錠の 12.5、25 及び 50mg を単回経口投与時の血漿中パロキセチン濃度



（算術平均値＋標準偏差、n=18）

パキシル CR 錠を単回経口投与時の薬物動態学的パラメータ

投与量	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（hr）	$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	$T_{1/2}$（hr）
12.5mg	1.804±2.130	8.0（5-10）	40.14±55.14♯	13.03±2.20♯
25mg	4.277±3.574	10.0（5-12）	96.32±94.26	13.42±2.28
50mg	17.547±10.665	10.0（6-12）	427.99±306.86	13.48±2.39

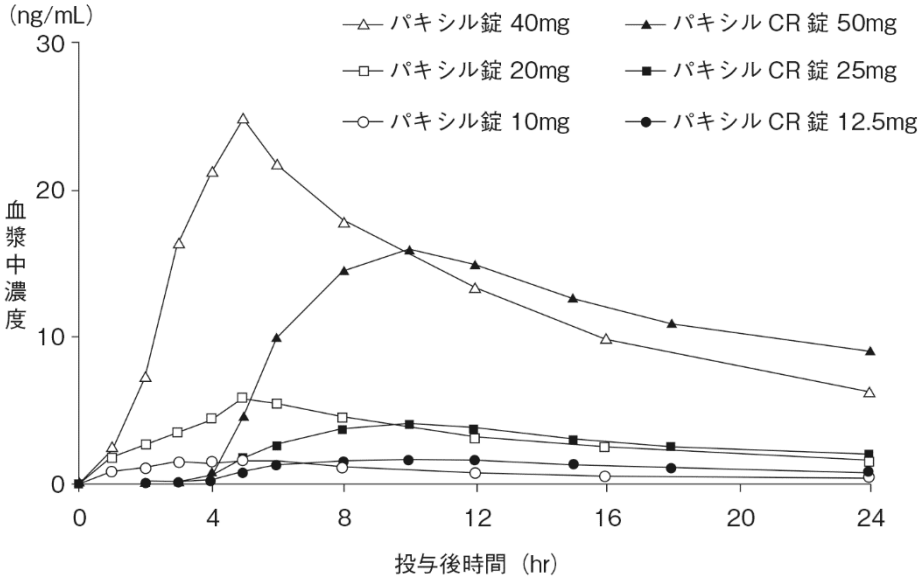
算術平均値±標準偏差、T_{max} は中央値（範囲）、n=18（#:n=16）

T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$T_{1/2}$：消失半減期

パキシル CR 錠の単回投与時の血漿中濃度をパキシル錠（速放錠）の 10、20 及び 40mg を健康成人（20～27 歳）に単回投与した時の血漿中濃度（n=19）[17] と比較すると、パキシル CR 錠では 4 時間前後の吸収のタイムラグが存在し、T_{max} は遅延し、C_{max} は低下した。

パキシル CR 錠又はパキシル錠（速放錠）を単回経口投与時の投与後 24 時間までの血漿中パロキセチン濃度の平均値

（パキシル CR 錠：PCR112811 試験のデータ、パキシル錠（速放錠）：文献 [17] のデータ）



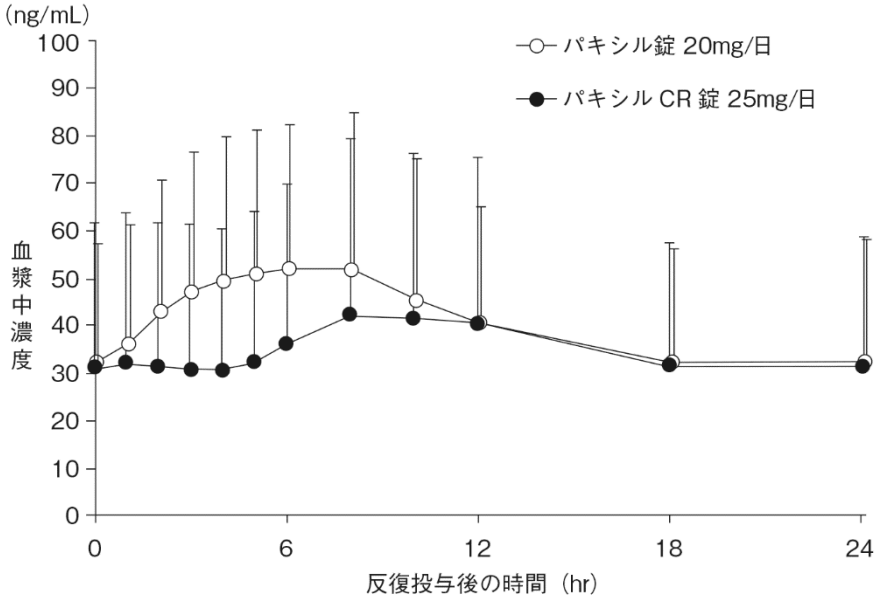
2）反復投与

＜国内第 I 相臨床試験：PCR112812 試験＞

健康成人（26 名、23～43 歳）に、パキシルCR錠 25mg及びパキシル錠（速放錠）20mgをそれぞれ 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、各製剤の反復投与後における血漿中パロキセチンの薬物動態を比較した。その結果、両製剤とも血漿中濃度は投与 14 日目までに定常状態に達した。パキシル CR 錠投与後のパロキセチンの吸収は、パキシル錠（速放錠）投与後と比べて緩徐で、血漿中濃度は投与後 5 時間付近まで投与直前と同程度の濃度を維持し、その後上昇して投与後 8 時間付近で C_{max} に達した。投与後約 8～12 時間の血漿中濃度はパキシル CR 錠の方が緩徐に低下したが、その後の推移は両製剤で同様であった。

パキシル CR 錠 25mg/日投与時の定常状態における C_{max} 及び 24 時間の AUC（AUC_{0-24}）の各幾何平均値は、パキシル錠（速放錠）20mg/日投与時のそれぞれ 75%及び 77%であった。最終投与後 96 時間までの血漿中濃度から算出した $T_{1/2}$ の平均値は両製剤とも約 23.3 時間であった。

パキシル CR 錠 25mg 及びパキシル錠（速放錠）20mg を各 1 日 1 回反復経口投与した時の
定常状態の血漿中パロキセチン濃度
（算術平均値＋標準偏差、パキシル CR 錠 n=25、パキシル錠（速放錠）n=26）



パキシルCR錠25mg及びパキシル錠20mgを各1日1回反復経口投与した時の定常状態における薬物動態学的パラメータ

投与量	C_{max}（ng/mL）	C_{min}（ng/mL）	T_{max}（hr）	AUC_{0-24}（ng･hr/mL）
パキシル CR 錠 25mg/日	45.070 ±36.462	27.538 ±26.158	8.02（8-12）	836.85 ±735.66
パキシル錠（速放錠） 20mg/日	54.273 ±32.725	30.247 ±23.131	6.00（3-8）	964.61 ±644.12

算術平均値±標準偏差、T_{max} は中央値（範囲）
C_{min}：最終投与の直前～24 時間後の間の最小血漿中濃度

3）パキシル CR 錠 25mg 間の生物学的同等性試験

＜外国人のデータ：579 試験＞

本試験において、パキシル CR 錠の食事の影響試験（564 試験）などの海外治験用製剤の CR 錠 25mg の処方と日本での治験用製剤及び最終製剤の CR 錠 25mg の処方の生物学的同等性が証明された。

【薬物動態から推定されるパキシル CR 錠とパキシル錠（速放錠）の用量関係[18)]】

治療用量では反復投与時の定常状態の曝露量を、治療用量以下の初期用量では単回投与時の曝露量をもとにパキシル CR 錠 12.5mg、25mg、37.5mg、50mg は、それぞれパキシル錠（速放錠）10mg、20mg、30mg、40mg と曝露量が類似すると考えられた。

パキシル CR 錠とパキシル錠（速放錠）の薬物動態比較をもとに推定した用量関係

パキシル CR 錠	12.5mg	25mg	37.5mg	50mg
パキシル錠（速放錠）	10mg	20mg	30mg	40mg

4）肝機能障害者への投与[19)]

＜外国人データ＞

肝機能障害者（西欧人 12 例）に肝機能障害の程度に応じパキシル錠（速放錠）20 又は 30mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時、血漿中濃度の上昇、半減期の延長及び AUC の増大が認められた。

健康成人に 30mg、肝機能障害者に 20 又は 30mg を 14 日間反復経口投与した時の
血漿中薬物動態学的パラメータ

薬理作用	ガラクトース排泄能（mmol/min）	C^{ss}_{min}/投与量（ng/mL/mg）	AUC_{0-24}/投与量（ng･hr/mL/mg）	$T_{1/2}$（hr）
健康成人	2.5±0.5	1.53±0.75	45.6±20.0	36±20
肝機能障害者	1.3±0.4**	3.43±1.94**	89.2±46.6**	83±82

**：p＜0.01（student t-test、vs 健康成人群）平均値±標準偏差（健康成人 n=6、肝機能障害者 n=12）

5）腎機能障害者への投与

＜外国人データ＞

腎機能障害者（西欧人 32 例）にパキシル錠（速放錠）20mg を 1 日 1 回 18 日間反復経口投与した時、重度の腎機能障害者（クレアチニンクリアランス値 30mL/分未満）のほとんどで血漿中半減期が 20～40 時間に延長し、血漿中濃度の上昇及び AUC の増大が認められた。

6）高齢者への投与

単回投与

＜日本人データ＞

健康高齢者（8 名、65～80 歳）にパキシル錠（速放錠）20mg を単回経口投与した時の血漿中濃度は投与約 6 時間後に C_{max}7.3ng/mL に達し、$T_{1/2}$ は約 18 時間であった。高齢者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は成人男子のそれぞれ 1.13 倍及び 1.45 倍高値を示したが、個体差が大きかった [20]。一方、非高齢の健康成人（21～27 歳）にパキシル錠 20mg を単回経口投与した時の C_{max} は 6.5ng/mL、$T_{1/2}$ は約 14 時間であった [17]。

＜日本人データ：PCR112810 試験＞

パキシル CR 錠の第Ⅲ相比較試験に参加した日本人高齢患者で、パキシル CR 錠 50mg/日の 30 日間投与（1 名）の最終投与後約 21 時間における血漿中パロキセチン濃度は、同試験における非高齢患者における投与後時間-濃度データの分布の範囲内であったが、比較的高濃度を示した。

反復投与 [21]

＜外国人データ＞

健康高齢者（西欧人 16 名、64～78 歳）及び非高齢者（西欧人 20 名、21～34 歳）にパキシル錠（速放錠）20mg を単回経口投与し、投与 1 週間後から 20mg を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した時の血漿中パロキセチンの薬物動態を検討した。その結果、定常状態における高齢者の C_{max}、C_{min} 及び AUC_{0-24} は、非高齢者と同様にばらつきが大きく、その範囲は概ね重なっていたが、それぞれの平均値は高齢者の方が高値を示した。

（4）中毒域

該当資料なし

（5）食事・併用薬の影響

1）食事の影響

＜外国人データ：564 試験＞

健康成人（24 名、23～50 歳）にパキシル CR 錠 25mg を空腹時及び食後にそれぞれ 1 日 1 回反復経口投与した時の定常状態における薬物動態学的パラメータに差は認められなかった。従って、パキシル CR 錠投与時の薬物動態に食事の影響はないと考えられる。

2）併用薬の影響

プロプラノロール、ジアゼパム、ワルファリン、ジゴキシン、メチルドパ又はアルコールとの併用投与に

おいて、パロキセチンの薬物動態に影響はみられなかった。また、パロキセチンはワルファリン、グリベンクラミド及びフェニトインの血漿タンパク結合率に影響を及ぼさなかった（*in vitro*）。
その他の併用薬の影響については「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ
＜外国人のデータ＞
健康成人（4 名）にパキシル錠（速放錠）45mg を経口投与した時と、23 又は 28mg を静脈内投与した時の投与量及び AUC から算出したバイオアベイラビリティは高値（86%以上）を示した。これは、本剤の初回通過効果の飽和に起因する薬物動態の非線形性によるものと推察される[22)]。

＜外国人のデータ：474 試験＞
健康成人（17 名）における、パキシル CR 錠 50mg とパキシル錠（速放錠）40mg の各 1 日 1 回反復投与の定常状態における、投与量で標準化した AUC_{0-24} の（AUC_{0-24}/投与量）幾何平均値の比（CR 錠：速放錠）は 0.78 であった。

(4) 消失速度定数
該当資料なし

(5) クリアランス[22)]
＜外国人データ＞
1.07±0.20L/hr/kg（点滴静注時）

(6) 分布容積[22)]
＜外国人データ＞
17.2±9.9L/kg（点滴静注時）

(7) 血漿蛋白結合率
＜外国人データ＞
ヒト血漿にパロキセチンの 100 又は 400ng/mL を添加した時の血漿タンパク結合率は、それぞれ約 95 及び 93%であった。また、パロキセチンはワルファリン、グリベンクラミド及びフェニトインの血漿タンパク結合率に影響を及ぼさなかった（*in vitro*）。
ヒト血液に ^{14}C 標識パロキセチン塩酸塩を添加した時の血球分配率は 51%以上であり、血球移行が認められた（*in vitro*）。

3. 吸収[23)]

＜参考：ラット＞

^{14}C 標識パロキセチン塩酸塩は、小腸及び大腸で約 65%以上が吸収された。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

＜参考：ラット＞

^{3}H 標識パロキセチン塩酸塩の ^{14}C 標識 4-ヨードアンチピリンに対する脳内取り込み率（BUI）を算出したところ、いずれの脳領域においても 59～64%で、パロキセチンは脳内に移行しやすいことが示された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

＜参考：ラット＞

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C 標識パロキセチン塩酸塩 5mg/kg を単回経口投与した時のオートラジオグラフィーを作成し胎盤・胎児移行性を検討した。胎児においては投与 0.5 時間後から全身組織に広く放射能がみられたが、投与 72 時間後には小腸以外の組織で放射能は認められなかった。以上のことより、パロキセチン塩酸塩は胎盤を通過して胎児に移行したことが確認された。

(3) 乳汁への移行性[24)]

＜外国人データ＞

授乳婦の患者でパキシル錠（速放錠）10～40mg を 8 日間以上反復経口投与した症例（西欧人 6 例）において、投与量の約 1%が乳汁中へ移行した。

(4) 髄液への移行性

「（1）血液－脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

＜参考：ラット＞

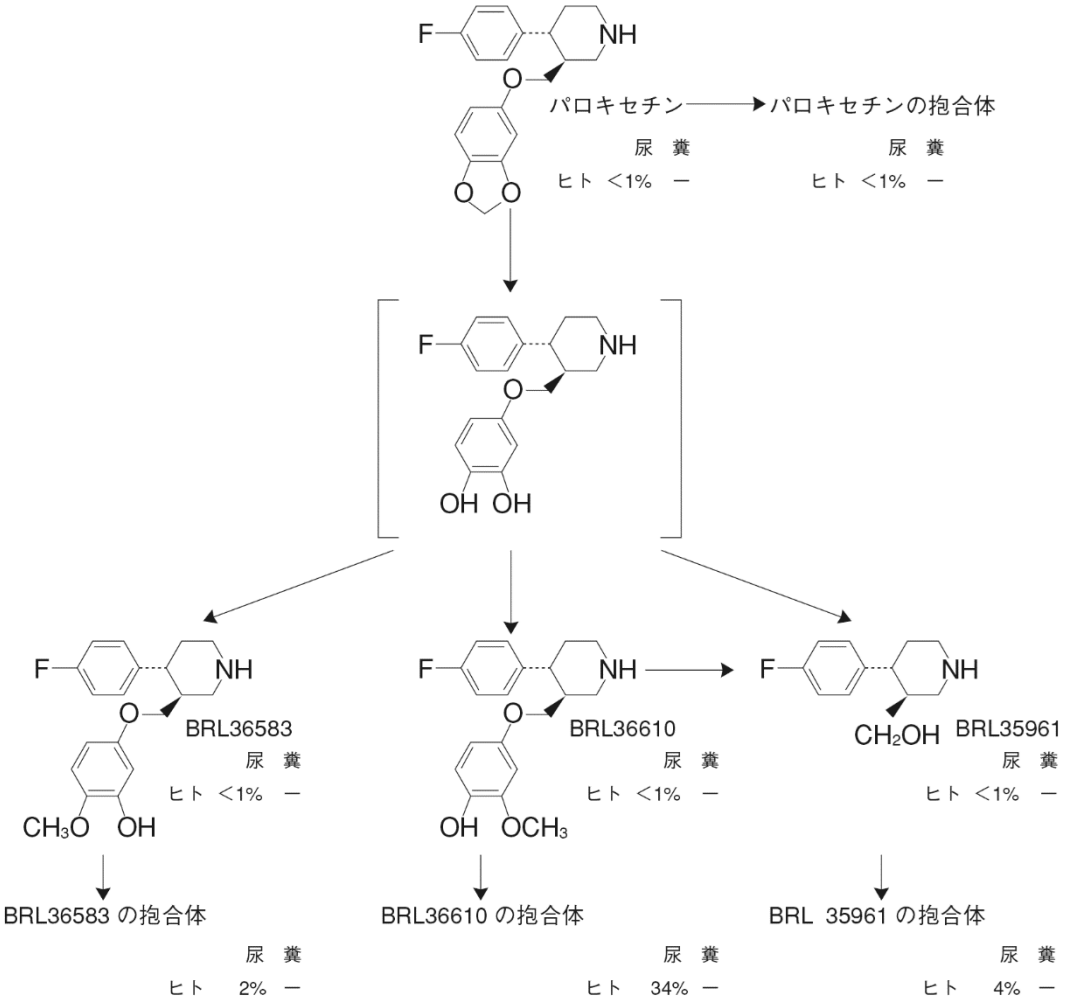
ラット（オス）に ^{14}C 標識パロキセチン塩酸塩 5mg/kg を単回又は 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し、組織内放射能を測定した。その結果、単回経口投与時の組織内放射能は投与 6 時間までに最高濃度に達し、特に消化管壁、下垂体、肝臓、涙腺、ハーダー腺、副腎及び腸間膜リンパ節で高値を示した。大脳、小脳及び他のほとんどの組織内放射能も血漿中放射能に比べて高値であった。投与 120 時間後の放射能は、約半数の組織内で定量限界未満となった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 [22)]

＜外国人データ＞

パロキセチン塩酸塩は肝臓で脱メチレン化を受けて薬理活性を持たない代謝物に変換された後、グルクロン酸抱合体、及び硫酸抱合体となって排泄される。ヒトの血漿及び尿糞中に未変化体はほとんど認められず、主要代謝物は BRL36610 の抱合体であった。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

＜外国人データ＞

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験により、パロキセチンの CYP2D6 に対する阻害様式は拮抗阻害であり、sparteine の脱水素反応を指標とした Ki 値は 0.15μM であった [25)]。

パロキセチンは主に肝臓の CYP2D6 により代謝されることから、薬物動態の非線形性は CYP2D6 による代謝の飽和と考えられる。

パロキセチンが CYP2D6 を阻害し、表現型が Extensive Metabolizer から Poor Metabolizer 様へ変換することから、CYP2D6 で代謝される薬剤との相互作用が考えられる [26-28)]。なお、この表現型の変換は休薬後約 1 週間で回復する [29)]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

＜外国人データ＞

初回通過効果を受ける。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

パロキセチン塩酸塩のヒトにおける主要代謝物は BRL36610 並びにその硫酸抱合体（BRL46552）及びグルクロン酸抱合体（BRL46575）である。BRL36610 及びそのグルクロン酸抱合体のセロトニン取り込み阻害活性（Ki 値はそれぞれ 2.4 及び 524μM）はパロキセチン塩酸塩（Ki 値 7.8nM）と比較して弱く、硫酸抱合体はセロトニン取り込み阻害活性を示さなかった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中。

(2) 排泄率

＜日本人データ＞

1) 健康成人（8 名）にパキシル錠（速放錠）20mg を単回経口投与した時の 72 時間後までの尿中排泄率は、未変化体が 0.24%、主要代謝物が 29.6%であり、総排泄率（定量可能であった尿中代謝物及び未変化体として）は 35.6%であった。同じく 20mg を反復投与した時の最終投与 96 時間後までの尿中排泄率は未変化体が 1.96%、主要代謝物が 56.3%であり、総排泄率は 72.8%であった[17]。

＜外国人データ＞

2) 健康成人（西欧人 3 名）に ^{14}C 標識パキシル錠（速放錠）30mg を単回経口投与した時の放射能は、投与後 168 時間以内に投与量の約 64%が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約 35%が排泄された[22]。

(3) 排泄速度

「（2）排泄率」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告
海外で実施した 7～18 歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照試験において有効性が確認できなかったとの報告、また、自殺に関するリスクが増加するとの報告もあるので、本剤を 18 歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。
［5.、8.4、9.1.2、9.7.2、15.1.1 参照］

（解説）
海外で実施された小児・青年期を対象とした臨床試験において、18 歳未満の大うつ病性障害患者でパロキセチンの有効性が確認されず、また、自殺に関するリスクの増加が示唆された。
18 歳未満の大うつ病性障害患者に対しては国内の使用経験が少なく、安全性及び有効性が確認されるまでは厳重な注意喚起が必要であることなどから、「1. 警告」として注意を喚起することとなった。
18 歳未満の大うつ病性障害患者に本剤を投与する場合には、患者ごとに本剤投与のリスクとベネフィットについて考慮し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。特に、本剤の添付文書「8. 重要な基本的注意　8.2、8.3、8.4」に留意すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）
医薬品に関する一般的な注意事項。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により更に重篤な過敏症状が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.2 MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者［10.1、11.1.1 参照］

（解説）
脳内セロトニン濃度が高まる可能性があり、それによりセロトニン症候群があらわれることがある。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.3 ピモジドを投与中の患者［10.1 参照］

（解説）
健康被験者を対象としたパロキセチンとピモジドとの薬物相互作用試験において、パロキセチン連続投与（1 日 60mg まで漸増*）21 日目に、ピモジド（2mg）を単回併用投与したところ、ピモジドの単独投与時と比較して、ピモジドの $AUC_{0-\infty}$が 151%、C_{max} が 62%上昇した。また、$T_{1/2}$ も 57%延長した。なお、併用による QT 延長等の重篤な心疾患の発現は報告されなかった。パロキセチンが肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、ピモジドの代謝を阻害したと考えられる。
ピモジドは QT 延長、心室性不整脈等の重篤な心臓血管系の副作用が発現するおそれがあることが知られており、本剤とピモジドの併用により、ピモジドの血中濃度が上昇してこれらの重篤な副作用が発現するおそれがあることから、本剤とピモジドとの併用を禁忌とした。
＊本邦でのパキシル CR 錠の最大承認用量は、1 日 50mg である。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 眠気、めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。これらの症状は治療開始早期に多くみられている。

（解説）

本剤の投与により眠気、めまい等が発現する可能性があるため、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意するよう、患者を指導すること。パロキセチンの市販後調査の成績等を分析した結果、眠気、めまい等の症状の多くが治療開始早期に発現（約 70%が 2 週間以内に発現）している。

8. 重要な基本的注意

8.2 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[5.、8.3-8.6、9.1.1、9.1.2、15.1.1、15.1.2 参照]

（解説）

うつ症状を呈する患者では、死について何度も考える（希死念慮）ようになり、自殺企図につながるおそれがあることが臨床上知られているため、うつ症状のある全ての時期に注意深く自殺の危険性を評価していく必要がある[30)]。特に、うつ症状の軽快時には、行動抑制、意欲低下が軽快して自殺企図に及ぶ確率が高くなる場合があるといわれているため[31)]、投与開始早期や抗うつ剤の投与量の変更時には患者の状態及び病態の変化について注意深く観察することが必要である。

8. 重要な基本的注意

8.3 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[5.、8.2、8.4-8.6、9.1.1-9.1.4、15.1.1、15.1.2 参照]

（解説）

抗うつ薬の投与により、患者の状態及び病態の変化として、不安・焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。これら症状は、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為の前駆症状である可能性があり、また、抗うつ薬の投与との因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。

したがって、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪がみられた場合には、服薬量を増量することなく、患者の状態を観察しながら徐々に減量し、中止するなど、適切な処置を行うこと。

8. 重要な基本的注意
8.4 若年成人（特に大うつ病性障害患者）において、本剤投与中に自殺行動（自殺既遂、自殺企図）のリスクが高くなる可能性があるため、これらの患者に投与する場合には注意深く観察すること。［1.、5.、8.2、8.3、8.5、8.6、9.1.1、9.1.2、15.1.1、15.1.2 参照］

（解説）
パロキセチンの成人を対象としたプラセボ対照比較臨床試験について、自殺行動や自殺念慮の報告のメタ解析を行った結果、パロキセチンを投与された若年成人（本解析では予め 18～24 歳と定義された）において、統計学的に有意な差はないものの、プラセボと比較して自殺行動の発現頻度が高かったとの結果が得られた。また、大うつ病性障害の成人ではプラセボと比較して、パロキセチンでの自殺行動の発現頻度が統計学的に有意に高いとの結果が得られた。この多くは 18～30 歳の患者で発現したものであった。
うつ病・うつ状態の患者及び他の精神疾患を有する患者では自殺企図のおそれがあり、本剤投与中の患者の状態の変化等について注意深く観察することはすべての年齢の患者に必要であるが、比較的若い年代の成人については特に注意すること。

8. 重要な基本的注意
8.5 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。［5.、8.2-8.4、8.6、9.1.1、9.1.2、15.1.1、15.1.2 参照］

（解説）
薬剤の大量服薬は、自殺の主な手段の一つであり、うつ病等の精神疾患に対して薬剤治療を受けている患者では、処方された薬剤を自殺目的で大量服薬する可能性がある。したがって、自殺念慮や自殺企図のある患者に対しては、1 回分の処方日数を最小限にとどめ、患者に大量の薬剤が処方されないように注意すること。

8. 重要な基本的注意
8.6 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。［5.、8.2-8.5、9.1.1-9.1.4、15.1.1、15.1.2 参照］

（解説）
自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスクについて、患者の家族等にも十分説明を行い、患者の病態の変化を注意深く観察することが重要である。治療中、患者に病態の変化がみられた場合には必ず医師に連絡するなど、患者の状態について、医師と緊密に連絡を取り合うよう家族等を指導すること。

8. 重要な基本的注意
8.7 大うつ病エピソードは、双極性障害の初発症状である可能性があり、抗うつ剤単独で治療した場合、躁転や病相の不安定化を招くことが一般的に知られている。従って、双極性障害を適切に鑑別すること。

（解説）
大うつ病エピソードは双極性障害の初発症状である可能性があり、双極性障害患者に対して抗うつ剤単独で治療を行った場合には、躁転や病相の不安定化を招くことが知られている。病相の変化が頻発することにより、予後が不良となったり、自殺企図発現の可能性が高くなったりするおそれがある。したがって、本剤を含む抗うつ剤での治療を行う場合には、患者の過去の躁病あるいは軽躁病エピソードの有無や家族の既往歴等を確認するなど、双極性障害について鑑別診断を行うこと。

8. 重要な基本的注意

8.8 投与中止（特に突然の中止）又は減量により、めまい、知覚障害（錯感覚、電気ショック様感覚、耳鳴等）、睡眠障害（悪夢を含む）、不安、焦燥、興奮、意識障害、嘔気、振戦、錯乱、発汗、頭痛、下痢等があらわれることがある。症状の多くは投与中止後数日以内にあらわれ、軽症から中等症であり、2週間程で軽快するが、患者によっては重症であったり、また、回復までに 2、3 ヵ月以上かかる場合もある。これまでに得られた情報からはこれらの症状は薬物依存によるものではないと考えられている。本剤の減量又は投与中止に際しては、以下の点に注意すること。

・突然の投与中止を避けること。投与を中止する際は、患者の状態を見ながら数週間又は数ヵ月かけて徐々に減量すること。
・減量又は中止する際には 6.25mg 錠の使用も考慮すること。
・減量又は投与中止後に耐えられない症状が発現した場合には、減量又は中止前の用量にて投与を再開し、より緩やかに減量することを検討すること。
・患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。また、飲み忘れにより上記のめまい、知覚障害等の症状が発現することがあるため、患者に必ず指示されたとおりに服用するよう指導すること。

（解説）

海外におけるパロキセチンの臨床試験及び国内外での副作用報告において、パロキセチンを投与中止（特に突然中止）又は減量した時に、めまい、知覚障害、睡眠障害、不安、焦燥、興奮、意識障害、嘔気等の症状が発現したことが報告されている。これらの症状の多くは、投与中止後数日以内に発現し、その程度は軽症から中等症で、2 週間程度で回復するが、その一方で、症状が重症であったり、症状の消失までに 2、3 ヵ月以上かかったりする場合もある。これらの症状の発現機序は明らかとなっていないが、投与中は生体内のセロトニン量が増加することにより、末梢のセロトニン受容体の感受性が低下するといわれている。投与中止により、セロトニン受容体の作動に必要なセロトニン量が確保できなくなり、相対的なセロトニン欠乏状態となることにより、症状が発現すると考えられている。また、セロトニンの欠乏状態が、各種神経伝達物質の伝達系への影響を及ぼすとの仮説もある[32)]。したがって、本剤を減量又は中止する際には、必要に応じて 6.25mg 錠の使用も考慮すること。また、本剤の減量中又は中止後に症状が発現し、患者がその症状に耐えられない場合には、減量又は中止前の用量にて投与を再開することを検討すること。症状が軽快した後、再度減量する場合には、前回の減量時より緩やかに減量する。また、原疾患の症状の改善等の理由から、患者が自己判断にて服用を突然中止した場合や、本剤を飲み忘れた場合にも、めまい等の症状発現のおそれがある。したがって、医師の処方どおりに本剤を服用するよう、十分に患者を指導すること。なお、サルを用いた毒性試験において、パロキセチンの依存性は認められていない。また、海外で得られたデータの検討結果からも、これら症状が薬物依存によるものであるとの知見は得られていない。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 躁うつ病患者
躁転、自殺企図があらわれることがある。［5.、8.2-8.6、9.1.2、15.1.1、15.1.2 参照］

（解説）
躁うつ病の患者に抗うつ薬を投与した場合に、うつ状態から軽躁状態あるいは躁状態に急転したり、うつ状態と躁状態を短いサイクルで繰り返したりすることがある。したがって、他の抗うつ薬と同様、躁うつ病の患者に本剤を投与する場合には、注意して投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.2 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。［1.、5.、8.2-8.6、9.1.1、15.1.1、15.1.2 参照］

（解説）
自殺念慮や自殺企図の既往のある患者は、既往のない患者と比較して、一般に自殺（自殺念慮、自殺企図を含む）のリスクが高いことが知られている。特に、自殺企図の既往歴は、最も重要な自殺の危険因子であり、この危険因子をもつ患者は、将来同様の行為を繰り返す可能性が高いといわれている[33)]。この危険性は、抗うつ剤が投与されていない場合にも認められるが、このような患者に対して本剤を含む抗うつ剤での治療を行う場合には、注意して投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.3 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者
精神症状を増悪させることがある。［8.3、8.6、9.1.4 参照］

（解説）
脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者では、興奮、攻撃性、易刺激性等の症状を呈し、あるいはその基礎疾患の悪化により他害行為に至ることがあり、抗うつ薬の投与により、これらの精神症状を増悪させるおそれがある。したがって、脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者に本剤を投与する場合には、注意して投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者
精神症状を増悪させることがある。［8.3、8.6、9.1.3 参照］

（解説）
衝動性が高い併存障害を有する患者では、興奮、攻撃性、易刺激性等の症状を呈し、あるいはその併存疾患の悪化により他害行為に至ることがあり、抗うつ薬の投与により、これらの精神症状を増悪させるおそれがある。したがって、衝動性が高い併存障害を有する患者に本剤を投与する場合には、注意して投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.5 てんかんの既往歴のある患者
てんかん発作があらわれることがある。

（解説）
抗うつ薬の投与により、てんかん発作が誘発されることがある。したがって、他の抗うつ薬と同様、てんかんの既往のある患者に本剤を投与する場合には、注意して投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.6 緑内障患者
散瞳があらわれることがある。

（解説）
緑内障の患者に抗うつ薬を投与した場合に、抗コリン作用によって眼圧が上昇し、緑内障の症状が悪化するおそれがある。パロキセチンの抗コリン作用は弱いとされているが、パロキセチン投与に関連した緑内障の文献報告[34-36]があることから、他の抗うつ薬と同様、緑内障のある患者へ投与する場合には、注意して投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.7 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者
皮膚及び粘膜出血（胃腸出血等）が報告されている。［10.2 参照］

（解説）
国内外で報告された、パロキセチンによる粘膜及び皮膚出血（胃腸出血等）の副作用報告症例を検討したところ、これら事象は、ワルファリン、アスピリンや非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）等を併用している患者、血液障害、消化性潰瘍、脳出血の既往歴を有するなど出血を誘発するリスクファクターを持つ患者に多くみられた。したがって、出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者へ投与する場合には、注意して投与すること。なお、本剤による出血の明確な発現機序は不明だが、SSRI が血小板凝集に関連しているセロトニンの血小板への取り込みを阻害することにより、血小板凝集能に影響を及ぼす可能性が考えられている[37]。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.8 QT 間隔延長又はその既往歴のある患者、心疾患又はその既往歴のある患者
QT 間隔延長を起こすおそれがある。

（解説）
製造販売後の国内及び海外症例を評価した結果、QT 延長と本剤との因果関係は明らかではないと考えられるものの、パロキセチン投与により QT 延長が発現する潜在的なリスクがあると考えられることから追記した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎障害のある患者
血中濃度が上昇することがある。［16.6.1 参照］

（解説）
腎機能障害者にパロキセチン塩酸塩 20mg を 1 日 1 回 18 日間反復経口投与した時、重度の腎機能障害者（クレアチニンクリアランス値 30mL/分未満）のほとんどで血漿中半減期が 20～40 時間に延長し、血漿中濃度の上昇及び AUC の増大が認められた（外国人データ）。重度の腎障害のある患者に本剤を投与する場合は、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、注意すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 肝障害のある患者
血中濃度が上昇することがある。［16.6.2 参照］

（解説）
肝機能障害者に肝機能障害の程度に応じパロキセチン塩酸塩 20 又は 30mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時、血漿中濃度の上昇、半減期の延長及び AUC の増大が認められた[19]（外国人データ）。肝障害のある患者に本剤を投与する場合は、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、注意すること。

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤の投与を開始すること。また、本剤投与中に妊娠が判明した場合には、投与継続が治療上妥当と判断される場合以外は、投与を中止するか、代替治療を実施すること。
9.5.1 海外の疫学調査において、妊娠第 1 三半期に本剤を投与された女性が出産した新生児では先天異常、特に心血管系異常（心室又は心房中隔欠損等）のリスクが増加した。このうち 1 つの調査では、一般集団における新生児の心血管系異常の発生率は約 1%であるのに対し、パロキセチン曝露時の発生率は約 2%と報告されている。
9.5.2 妊娠末期に本剤を投与された女性が出産した新生児において、呼吸抑制、無呼吸、チアノーゼ、多呼吸、てんかん様発作、振戦、筋緊張低下又は亢進、反射亢進、ぴくつき、易刺激性、持続的な泣き、嗜眠、傾眠、発熱、低体温、哺乳障害、嘔吐、低血糖等の症状があらわれたとの報告があり、これらの多くは出産直後又は出産後 24 時間までに発現していた。なお、これらの症状は、新生児仮死あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。
9.5.3 海外の疫学調査において、妊娠中に本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤を投与された女性が出産した新生児において新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある[38)，39)]。このうち 1 つの調査では、妊娠 34 週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では 2.4（95%信頼区間 1.2-4.3）、妊娠早期及び後期の投与では 3.6（95%信頼区間 1.2-8.3）であった[39)]。

（解説）
妊娠中の投与に関する安全性は確認されていないため、本剤の有益性が危険性を上回ることが明確な場合にのみ投与すること。

妊娠初期にパロキセチンを投与された女性が出産した新生児における先天異常
ラットを用いた胎児器官形成期投与試験において、胎児体重の低値、骨化遅延、生存胎児数の低値等が認められているが、パロキセチン投与に起因した奇形は認められていない。
米国で実施された疫学調査の結果、パロキセチンを服用した妊婦が出産した新生児における先天異常のリスクが、他の抗うつ剤と比較して増加したことが示された。この疫学調査における、パロキセチンを服用した妊婦が出産した新生児での先天異常全般の発現率は 4%、心血管系の異常の発現率は 2%であった。また、心血管系の異常のうち、最も多くみられた事象は心室中隔欠損であった[40)]。なお、米国では、一般集団における先天異常の発現率は全体の 3%、心血管系の異常は 1%であるとの報告がある[41)]。
また、スウェーデンの医療出生登録データを用いた調査結果では、母体を介しパロキセチンに曝露された新生児における先天異常全体の発現率は 4.9%、一般集団では 4.8%であり、パロキセチン曝露群でのリス

クの増加は認められなかった。しかしながら、パロキセチンに曝露された新生児における心血管系の異常の発現率は約 2%、一般集団では約 1%で、パロキセチンに曝露された新生児では心血管系の異常のリスクが一般集団と比べ増加した。心血管系の異常のうち、特に心室中隔欠損あるいは心房中隔欠損が多くみられた[42]。
海外の疫学調査において、妊娠後期（20 週以降）に SSRI を服用した妊婦が出産した新生児では、新生児遷延性肺高血圧症（Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn：PPHN）のリスクが増加したとの報告がある[38]，[39]。

妊娠末期にパロキセチンを投与された女性が出産した新生児で認められた症状
動物実験（妊娠 18 日目のラットに ^{14}C 標識パロキセチン塩酸塩 5mg/kg を単回経口投与）において、パロキセチンの胎盤、胎児への移行が認められている。
また、妊娠末期（妊娠第 3 三半期）にパロキセチンを投与された女性が出産した新生児において、呼吸抑制等の症状があらわれたとの報告があり、多くの症例で出産直後あるいは出産後 24 時間以内に発現していた。これらの症状は、新生児仮死あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性、また妊娠を計画している女性に対しては、上記の情報を参考にし、患者毎に本剤での治療上の有益性と危険性を検討した上で、治療上の有益性が胎児への危険性を上回る場合にのみ、本剤の投与を行うようにすること。現在、本剤を服用している妊婦等で、本剤の継続が妥当であると判断されない場合には、本剤を中止し、他の治療法に変更することを考慮すること。なお、本剤を中止する場合には、添付文書の「8. 重要な基本的注意」の項に記載しているとおり、突然中止せず、徐々に減量すること。
なお、パロキセチンを妊娠初期に服用した妊婦が出産した新生児における、先天異常の発現率の増加がみられていないとの報告もある[43]。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳婦の患者にパキシル錠10～40mgを1日1回8日間以上反復経口投与した時､投与量の約1%が乳汁中へ移行した[24]（外国人データ）。

（解説）
海外において、パロキセチン（10～40mg を 1 日 1 回）を 8 日以上反復経口投与中の授乳婦について、パロキセチンの乳汁及び血清中濃度を測定したところ、投与量の約 0.7～2.9%（平均±標準偏差：1.4±0.79%）の乳汁中移行が認められた[24]。したがって、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等
9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。長期投与による成長への影響については検討されていない。

（解説）
小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、本剤の安全性は確立していない。また、本剤の長期投与による成長への影響については検討されていない。

9.7 小児等

9.7.2 海外で実施した7～18歳の大うつ病性障害患者（DSM-Ⅳ[注)]における分類）を対象としたプラセボ対照試験においてパロキセチンの有効性が確認できなかったとの報告がある。また、7～18歳の大うつ病性障害、強迫性障害、社会不安障害患者を対象とした臨床試験を集計した結果、2%以上かつプラセボ群の2倍以上の頻度で報告された有害事象は以下のとおりであった。［1.参照］

・パロキセチン投与中：食欲減退、振戦、発汗、運動過多、敵意、激越、情動不安定（泣き、気分変動、自傷、自殺念慮、自殺企図等）なお、自殺念慮、自殺企図は主に12～18歳の大うつ病性障害患者で、また、敵意（攻撃性、敵対的行為、怒り等）は主に強迫性障害又は12歳未満の患者で観察された。

・パロキセチン減量中又は中止後：神経過敏、めまい、嘔気、情動不安定（涙ぐむ、気分変動、自殺念慮、自殺企図等）、腹痛

注）DSM-Ⅳ：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition（DSM-Ⅳ精神疾患の診断・統計マニュアル）

（解説）

海外で実施された小児（7～18歳）を対象としたパロキセチンのプラセボ対照比較臨床試験において、強迫性障害、社会不安障害患者においては有効性が認められたものの、大うつ病性障害患者に対してはパロキセチンの有効性を証明する結果が得られなかった。また、大うつ病性障害、強迫性障害、社会不安障害を対象とした短期二重盲検プラセボ対照比較臨床試験の結果を集計したところ、パロキセチン投与中の有害事象として、食欲減退、振戦、発汗、運動過多、敵意、激越、情動不安定（泣き、気分変動、自傷、自殺念慮、自殺企図等）が、発現頻度2%以上かつプラセボの頻度の2倍以上で報告された。このうち、同一の漸減法を用いた試験において、パロキセチン減量中又は中止後に、神経過敏、めまい、嘔気、情動不安定、腹痛が、同様に発現頻度2%以上かつプラセボの頻度の2倍以上で報告された。有害事象のうち、自殺念慮、自殺企図等、自殺に関連する事象が12～18歳の大うつ病性障害患者で多くみられた。なお、自殺を完遂した症例はなかった。

（8）高齢者

9.8 高齢者

血中濃度が上昇するおそれがあるため、十分に注意しながら投与すること。また、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、出血の危険性が高くなるおそれがあるので注意すること。［11.1.5、16.6.3参照］

（解説）

高齢者に本剤を投与した場合に、血中濃度が上昇することがある。本邦における高齢者を対象としたパロキセチンの薬物動態試験では、高齢者での C_{max} 及び AUC_{0-inf} の平均値は非高齢者よりもそれぞれ1.13倍及び1.45倍高値であったことが示されている[20)]。肝障害や重度の腎障害を有する患者では、血中濃度が上昇するおそれがあり、一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、高齢者に本剤を投与する場合には、十分に注意すること。また、高齢者では、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）や出血が発現する危険性が高くなるおそれがあるので、これら事象の発現について特に注意すること（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　8. 副作用　（1）重大な副作用と初期症状」の項11.1.5参照）。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。また、CYP2D6 の阻害作用をもつ。［16.4 参照］

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー） ラサギリンメシル酸塩（アジレクト） サフィナミドメシル酸塩（エクフィナ） ［2.2、11.1.1 参照］	セロトニン症候群があらわれることがある*1。 MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者には投与しないこと。 また、本剤の投与中止後 2 週間以内に MAO 阻害剤の投与を開始しないこと。	脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。
ピモジド ［2.3 参照］	QT 延長、心室性不整脈（torsade de pointes を含む）等の重篤な心臓血管系の副作用があらわれるおそれがある。	ピモジド（2mg）との併用により、ピモジドの血中濃度が上昇したことが報告されている*2。 本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することによると考えられる。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用を有する薬剤 炭酸リチウム 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 トリプタン系薬剤 スマトリプタンコハク酸塩等 セロトニン前駆物質（L-トリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン等）含有製剤又は食品等 トラマドール塩酸塩 フェンタニルクエン酸塩 リネゾリド セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 ［11.1.1 参照］	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがある。 これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。	相互にセロトニン作用が増強するおそれがある*3。
メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー）		メチルチオニニウム塩化物水和物は MAO 阻害作用を有するため、セロトニン作用が増強される*3。

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>フェノチアジン系抗精神病剤
ペルフェナジン

リスペリドン
［11.1.2 参照］</td><td>これらの抗精神病剤との併用により悪性症候群があらわれるおそれがある。
これらの薬剤の作用が増強され、過鎮静、錐体外路症状等の発現が報告されている。</td><td rowspan="5">本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6 を阻害することにより、患者によってはこれら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある*2。
ペルフェナジンとの併用により、ペルフェナジンの血中濃度が約 6 倍増加したことが報告されている。
リスペリドンとの併用により、リスペリドン及び活性代謝物の血中濃度が約 1.4 倍増加したことが報告されている。
イミプラミンとの併用により、イミプラミンの AUC が約 1.7 倍増加したことが報告されている。</td></tr>
<tr><td>三環系抗うつ剤
アミトリプチリン塩酸塩
ノルトリプチリン塩酸塩
イミプラミン塩酸塩</td><td>これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。イミプラミンとの薬物相互作用試験において、併用投与により鎮静及び抗コリン作用の症状が報告されている。</td></tr>
<tr><td>抗不整脈剤
プロパフェノン塩酸塩
フレカイニド酢酸塩</td><td rowspan="2">これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。</td></tr>
<tr><td>β-遮断剤
チモロールマレイン酸塩</td></tr>
<tr><td>メトプロロール酒石酸塩</td><td>メトプロロールとの併用投与により、重度の血圧低下が報告されている。</td><td>本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6 を阻害することにより、メトプロロールの（S）-体及び（R）-体の $T_{1/2}$ がそれぞれ約 2.1 及び 2.5 倍、AUC がそれぞれ約 5 及び 8 倍増加したことが報告されている*2。</td></tr>
<tr><td>アトモキセチン塩酸塩</td><td>併用によりアトモキセチンの血中濃度が上昇したとの報告がある。</td><td>本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6 を阻害することによると考えられる*2。</td></tr>
<tr><td>タモキシフェンクエン酸塩</td><td>タモキシフェンの作用が減弱されるおそれがある。
併用により乳癌による死亡リスクが増加したとの報告がある。</td><td>本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6 を阻害することにより、タモキシフェンの活性代謝物の血中濃度が減少するおそれがある*4。</td></tr>
<tr><td>キニジン硫酸塩水和物
シメチジン
［16.7.3 参照］</td><td>本剤の作用が増強するおそれがある。</td><td>これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある*5。</td></tr>
<tr><td>フェニトイン
フェノバルビタール
カルバマゼピン
リファンピシン
［16.7.1、16.7.2 参照］</td><td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td><td>これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度が低下するおそれがある*6。</td></tr>
<tr><td>ホスアンプレナビルカルシウム水和物とリトナビルの併用時</td><td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td><td>作用機序は不明であるが、ホスアンプレナビルとリトナビルとの併用時に本剤の血中濃度が約60％減少したことが報告されている*7。</td></tr>
</table>

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム ［16.7.5 参照］	ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている*8。
ジゴキシン ［16.7.4 参照］	ジゴキシンの作用が減弱されるおそれがある。	健康人において、本剤との併用によるジゴキシンの血中濃度の低下が認められている*9。
止血・血液凝固を阻害する薬剤 非ステロイド性抗炎症剤、アスピリン、ワルファリンカリウム等 出血症状の報告のある薬剤 フェノチアジン系抗精神病剤、非定型抗精神病剤、三環系抗うつ剤等 ［9.1.7 参照］	出血傾向が増強するおそれがある。	これらの薬剤を併用することにより作用が増強されることが考えられる*8。
アルコール （飲酒） ［16.7.5 参照］	本剤服用中は、飲酒を避けることが望ましい。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている*10。

（解説）

＊1　セロトニン症候群は、脳内のセロトニン活性が亢進することにより発現すると考えられている疾患であり、セロトニン活性を高める薬剤との併用により発現の可能性は高まるとされている。
海外において、MAO 阻害剤を前投与したラットにパロキセチンを投与したところ、ミオクロヌス、脊髄反射の増強、血圧上昇等のセロトニン症候群様症状がみられたとの報告がある[44]。また、他の SSRI と MAO 阻害剤との併用によりセロトニン症候群が発現したとする報告もある[45),46)]。以上のことから、本剤と MAO 阻害剤との併用によりセロトニン症候群があらわれるおそれがあるため、併用は禁忌とした。本剤と MAO 阻害剤の切り替え時には 2 週間以上の間隔をあけて投与すること。

＊2　パロキセチンは、主に肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝され、また、CYP2D6 の阻害作用を有している。パロキセチンとピモジドとの併用時に、ピモジドの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の上昇、$T_{1/2}$ の延長が認められた[47]。ペルフェナジンとの併用により、悪性症候群[48]、過鎮静、錐体外路症状[26]が発現した。リスペリドンとの併用でパーキンソニズム[49]、イミプラミン塩酸塩との併用では鎮静、抗コリン作用による症状[27),50)]が発現したとの報告がある。メトプロロール酒石酸塩[28]又はアトモキセチン塩酸塩[51]との併用でこれらの薬剤の血中濃度が増加したことが報告されている。

＊3　パロキセチンと炭酸リチウム[52]、トラマドール塩酸塩[53),54)]、フェンタニルクエン酸塩[55]又は St. John’s Wort[56]との併用によりセロトニン症候群、スマトリプタンコハク酸塩との併用により運動障害[57]が発現したとする文献報告がある。他の SSRI と L-トリプトファン[58]、リネゾリド製剤[59]との併用によるセロトニン症候群の文献報告がある。また、メチルチオニニウム塩化物水和物は、MAO 阻害作用を有していることから、セロトニン作用が増強するおそれがある。パロキセチンとメチルチオニニウム塩化物水和物の併用による相互作用が疑われた報告がある[60]。

＊4　パロキセチンは CYP2D6 の阻害作用を有することから、本剤とタモキシフェンクエン酸塩の併用によりタモキシフェンの活性代謝物（エンドキシフェン）への代謝が阻害され、タモキシフェンクエン酸塩の作用が減弱するおそれがある。
海外において、タモキシフェンクエン酸塩と SSRI を併用している患者で、乳癌の再発リスク、乳癌による死亡のリスクが高まるとの文献報告[61]があることから、タモキシフェンクエン酸塩投与中は CYP2D6 阻害

作用を考慮の上、他の抗うつ剤の使用も検討すること。

＊5　キニジン硫酸塩水和物は、肝薬物代謝酵素 CYP2D6 の阻害作用を有しており、また、シメチジンは複数の肝薬物代謝酵素を阻害することが知られているため、本剤とこれら薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。海外において、健康被験者にパロキセチン（30mg を 1 日 1 回）を 28 日間反復投与し、投与 22～28 日目にシメチジン（300mg を 1 日 3 回）を併用投与したところ、定常状態におけるパロキセチンの血中濃度が、併用投与期間中に約 50％上昇したとの報告がある [62]。

＊6　フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン及びリファンピシンは複数の肝薬物代謝酵素を誘導することが知られており、本剤とこれら薬剤との併用により、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
海外において、健康被験者にフェニトイン（300mg を 1 日 1 回）投与 14 日目にパロキセチン 30mg を単回投与したところ、パロキセチンの AUC が平均 50％減少し、$T_{1/2}$ が平均 35％短縮した。また、海外において、健康被験者にフェノバルビタール（100mg を 1 日 1 回）投与 14 日目にパロキセチン 30mg を単回投与したところ、パロキセチンの AUC が平均 25％減少し、$T_{1/2}$ が平均 38％短縮した [63]。

＊7　健康被験者を対象としたホスアンプレナビルカルシウム水和物及びリトナビル（ホスアンプレナビル 700mg とリトナビル 100mg を 1 日 2 回投与）とパロキセチン（20mg/日）の薬物相互作用試験において、パロキセチンの血漿中濃度が約 60％減少したとの結果が得られた。この作用機序は不明だが、パロキセチンの吸収の抑制、あるいは代謝の亢進によると考えられている。

＊8　出血傾向は本剤を含む SSRI に共通してみられる作用である。血小板の凝集に血小板内のセロトニンが関与しており、SSRI が血小板へのセロトニン取り込みを阻害することにより血小板凝集機能を低下させ、出血傾向が起こると考えられている [37]。したがって、出血の危険性を高める薬剤を併用している患者に対して、本剤を併用した場合には、双方が有する出血傾向が増強するおそれがある。国内外で報告された、パロキセチンによる粘膜及び皮膚出血（胃腸出血等）の副作用報告症例を検討したところ、これら事象は、ワルファリンカリウム、アスピリンや非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）を併用している等、出血を誘発するリスクファクターを持つ患者に多くみられていた。したがって、NSAIDs やアスピリン等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤や、ワルファリンカリウム等の抗血液凝固作用を有する薬剤など、止血や血液凝固を阻害する薬剤との併用時には出血の発現に特に注意すること。止血・血液凝固を阻害する薬剤のほかにも、出血症状の報告のある薬剤との併用に関しても注意が必要となる。特に、フェノチアジン系抗精神病剤、非定型抗精神病剤、三環系抗うつ剤等、精神疾患の治療のために投与される薬剤は、本剤と併用される場合が多いと考えられるため、併用時には出血の発現について注意すること。

＊9　海外において、健康被験者にパロキセチン（30mg を 1 日 1 回）を 28 日間反復投与し、投与 15～28 日目にジゴキシン（1 日 0.25mg）を併用投与したところ、ジゴキシンの AUC が 15％減少したとの報告がある [62]。作用機序については不明だが、ジゴキシンの作用が減弱されるおそれがあることから、本剤とジゴキシンを併用する場合は、ジゴキシンの臨床効果に留意し、注意して投与すること。

＊10　パロキセチンとアルコールとの併用時に、パロキセチンの薬物動態への影響は認められず [22]、また、鎮静作用及び精神運動作用への相乗作用も認められなかった [64]。しかし、他の抗うつ剤とアルコールとの併用による作用の増強が報告されているため、他の抗うつ剤と同様、本剤服用中は飲酒を避けること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **セロトニン症候群**（頻度不明）

不安、焦燥、興奮、錯乱、幻覚、反射亢進、ミオクロヌス、発汗、戦慄、頻脈、振戦等があらわれるおそれがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。［2.2、10.1、10.2 参照］

（解説）

セロトニン症候群は、脳内のセロトニン活性の亢進により発現する疾患であり、不安・焦燥・錯乱・せん妄などの精神状態の変化、振戦・悪寒・ミオクロヌスなどの筋のトーヌスに関係する症状、発汗・血圧変動・頻脈などの自律神経症状、意識障害、発熱など多彩な臨床症状が認められる[65]。

また、セロトニン症候群は、セロトニン作用薬と本剤との併用により発現する可能性が高まるとされているため、本剤とセロトニン作用薬を併用する際は、特に注意が必要である（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　7. 相互作用　(2) 併用注意とその理由」の項参照）。

11.1 重大な副作用

11.1.2 **悪性症候群**（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発現時には、白血球の増加や血清 CK の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。［10.2 参照］

（解説）

悪性症候群は、主としてドパミン拮抗剤（フェノチアジン系抗精神病剤等）の投与により発症し、筋強剛などの重篤な錐体外路症状、昏迷を含む意識障害、高熱、自律神経症状を主症状とする重篤な副作用である。本剤と抗精神病剤との併用時に発現することが多いため、本剤と抗精神病剤を併用する際には、特に注意が必要となる（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　7. 相互作用　(2) 併用注意とその理由」の項参照）。ただし、最近では、本剤を含む抗うつ剤や制吐剤の投与中に悪性症候群様の症状が発現することが報告されているため、抗精神病剤との併用時以外にも注意が必要である。

11.1 重大な副作用

11.1.3 **幻覚**（0.6%）**、錯乱、せん妄、痙攣**（いずれも頻度不明）

（解説）

国内外における副作用報告においてパロキセチン投与に関連する幻覚、錯乱、せん妄、痙攣が報告されている。これらの症状が発現した場合には、本剤の減量や中止等の適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.4 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

（解説）
主に海外においてパロキセチン投与中に中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群又は多形紅斑が発現したとの報告がある。これらの症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.5 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）
主に高齢者において、低ナトリウム血症、痙攣等があらわれることが報告されている。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。［9.8 参照］

（解説）
文献報告等においてパロキセチンを投与中に SIADH が発現したとの報告がある。また、SIADH は高齢者に多くみられることが知られている。SIADH が発現した場合には、本剤の投与中止や、水分摂取の制限、ナトリウムの補充等、患者の状態に応じて適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.6 重篤な肝機能障害（頻度不明）
肝不全、肝壊死、肝炎、黄疸等があらわれることがある。必要に応じて肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

（解説）
パロキセチン投与中に肝壊死、肝不全、肝炎[66]、黄疸等の重篤な肝機能障害が報告されている。重篤な肝機能障害が発現した場合には、本剤の投与中止を含め、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）
筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

（解説）
国内における副作用報告においてパロキセチン投与に関連する横紋筋融解症が報告されている。筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の症状が発現した場合には、本剤の投与中止を含め、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.8 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）
血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）
国内における副作用報告においてパロキセチン投与に関連する汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少が報告されている。これらの症状が発現した場合には、本剤の投与中止を含め、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.9 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（発疹、血管性浮腫、呼吸困難等）があらわれることがある。

（解説）

国内外において副作用が集積されたことに基づき、重大な副作用として「アナフィラキシー」を追記した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
全身症状	倦怠（感）、疲労	ほてり	無力症、発熱、悪寒
精神神経系	傾眠、頭痛、めまい、感情鈍麻、振戦、緊張亢進、不眠、躁病反応	あくび、異常な夢（悪夢を含む）、知覚減退	神経過敏、錐体外路障害、離人症、激越、アカシジア注)、レストレスレッグス症候群、失神、味覚異常、健忘
消化器	嘔気、口渇、便秘、下痢、消化不良、腹痛、食欲不振		嘔吐
循環器		一過性の血圧上昇又は低下、心悸亢進	頻脈、起立性低血圧
過敏症		発疹	そう痒、血管性浮腫、蕁麻疹、紅斑性発疹、光線過敏症
血液			白血球増多、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値増加又は減少、異常出血（皮下溢血、紫斑、胃腸出血等）
肝臓	肝機能検査値異常（ALT、AST、γ-GTP、LDH、Al-P、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性等）		
腎臓・泌尿器	排尿困難		BUN 上昇、尿沈渣（赤血球、白血球）、尿蛋白、尿閉、尿失禁
眼	霧視	視力異常	散瞳、急性緑内障
その他	発汗、性機能異常（射精遅延、勃起障害等）、総コレステロール上昇	体重増加	血清カリウム上昇、総蛋白減少、乳汁漏出、末梢性浮腫、高プロラクチン血症、月経障害（不正子宮出血、無月経等）

注）内的な落ち着きのなさ、静坐/起立困難等の精神運動性激越であり、苦痛が伴うことが多い。治療開始後数週間以内に発現しやすい。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1）副作用等一覧

うつ病・うつ状態患者を対象とした日韓共同二重盲検比較試験（日本人症例 369 例を含む）において認められた副作用等を以下に示す。

副作用の種類、n（%）	プラセボ N=172	本剤		パロキセチン速放錠	
		CR-L N=79	CR-H N=82	IR-L N=43	IR-H N=40
全体	66（38.4）	50（63.3）	55（67.1）	29（67.4）	21（52.5）
胃腸障害					
悪心	10（5.8）	8（10.1）	20（24.4）	7（16.3）	5（12.5）
口内乾燥	6（3.5）	3（3.8）	4（4.9）	2（4.7）	2（5.0）
下痢	5（2.9）	1（1.3）	6（7.3）	1（2.3）	4（10.0）
消化不良	4（2.3）	—	3（3.7）	1（2.3）	1（2.5）
便秘	3（1.7）	7（8.9）	6（7.3）	3（7.0）	2（5.0）
上腹部痛	3（1.7）	3（3.8）	1（1.2）	1（2.3）	1（2.5）
腹部不快感	1（0.6）	1（1.3）	3（3.7）	—	1（2.5）
腹部膨満	1（0.6）	—	—	1（2.3）	—
嘔吐	1（0.6）	—	—	—	—
おくび	—	1（1.3）	—	—	—
口内炎	—	—	1（1.2）	—	—
腹痛	—	—	1（1.2）	—	—
痔核	—	—	—	1（2.3）	—
肝胆道系障害					
肝機能異常	—	1（1.3）	—	—	—
眼障害					
視力障害	—	1（1.3）	—	—	—
霧視	—	—	2（2.4）	—	—
眼瞼痙攣	—	—	—	1（2.3）	—
筋骨格系および結合組織障害					
筋骨格硬直	1（0.6）	1（1.3）	1（1.2）	—	—
筋肉痛	1（0.6）	—	1（1.2）	—	—
関節痛	1（0.6）	—	—	—	—
筋痙縮	—	1（1.3）	—	—	—
血管障害					
ほてり	—	1（1.3）	—	—	—
高血圧	—	—	1（1.2）	—	—
末梢冷感	—	—	1（1.2）	—	—
潮紅	—	—	—	1（2.3）	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
過換気	1（0.6）	—	—	—	—
あくび	—	—	1（1.2）	—	1（2.5）
耳および迷路障害					
耳鳴	1（0.6）	—	—	2（4.7）	—
回転性めまい	—	—	—	1（2.3）	—
傷害、中毒および処置合併症					
薬物毒性	—	—	—	1（2.3）	—
心臓障害					
動悸	3（1.7）	1（1.3）	—	2（4.7）	1（2.5）

副作用の種類、n（%）	プラセボ N=172	本剤		パロキセチン速放錠	
		CR-L N=79	CR-H N=82	IR-L N=43	IR-H N=40
神経系障害					
頭痛	10（5.8）	4（5.1）	6（7.3）	2（4.7）	1（2.5）
傾眠	3（1.7）	10（12.7）	5（6.1）	4（9.3）	2（5.0）
浮動性めまい	3（1.7）	5（6.3）	4（4.9）	3（7.0）	—
感覚鈍麻	1（0.6）	1（1.3）	—	—	—
注意力障害	1（0.6）	—	—	—	—
振戦	—	3（3.8）	1（1.2）	2（4.7）	2（5.0）
鎮静	—	2（2.5）	3（3.7）	1（2.3）	1（2.5）
筋緊張亢進	—	—	1（1.2）	—	—
味覚異常	—	—	—	1（2.3）	—
腎および尿路障害					
頻尿	3（1.7）	1（1.3）	1（1.2）	2（4.7）	2（5.0）
排尿困難	1（0.6）	3（3.8）	1（1.2）	—	1（2.5）
残尿	—	1（1.3）	—	—	—
夜間頻尿	—	—	—	—	1（2.5）
生殖系および乳房障害					
性機能不全	2（1.2）	—	—	—	—
射精障害	—	4（5.1）	2（2.4）	1（2.3）	1（2.5）
勃起不全	—	1（1.3）	—	—	—
精神障害					
不眠症	2（1.2）	—	2（2.4）	—	—
軽躁	1（0.6）	—	1（1.2）	—	—
アクティベーション症候群	1（0.6）	—	—	—	—
異常な夢	1（0.6）	—	—	—	—
失見当識	1（0.6）	—	—	—	—
怒り	1（0.6）	—	—	—	—
躁病	—	1（1.3）	1（1.2）	—	—
幻覚	—	1（1.3）	—	—	—
睡眠障害	—	1（1.3）	—	—	—
不安	—	1（1.3）	—	—	—
悪夢	—	—	1（1.2）	—	—
気力低下	—	—	1（1.2）	—	—
自殺企図	—	—	1（1.2）	—	—
激越	—	—	—	1（2.3）	—
自殺念慮	—	—	—	1（2.3）	—
初期不眠症	—	—	—	—	1（2.5）
全身障害および投与局所様態					
口渇	3（1.7）	2（2.5）	4（4.9）	2（4.7）	—
倦怠感	2（1.2）	3（3.8）	—	—	1（2.5）
疲労	1（0.6）	1（1.3）	1（1.2）	—	—
びくびく感	1（0.6）	—	—	—	—
異物感	1（0.6）	—	—	—	—
悪寒	—	—	—	—	1（2.5）
異常感	—	—	—	—	1（2.5）
代謝および栄養障害					
食欲減退	1（0.6）	1（1.3）	1（1.2）	1（2.3）	—
食欲亢進	—	1（1.3）	—	—	—
皮膚および皮下組織障害					
多汗症	1（0.6）	4（5.1）	3（3.7）	2（4.7）	—
寝汗	1（0.6）	—	1（1.2）	1（2.3）	—
発疹	1（0.6）	—	—	—	—
湿疹	—	1（1.3）	—	—	1（2.5）

副作用の種類、n（%）	プラセボ N=172	本剤		パロキセチン速放錠	
		CR-L N=79	CR-H N=82	IR-L N=43	IR-H N=40
臨床検査					
ALT 増加	1（0.6）	2（2.5）	1（1.2）	—	—
体重増加	1（0.6）	1（1.3）	—	—	—
γ-GTP 増加	1（0.6）	—	1（1.2）	—	—
血中ビリルビン増加	1（0.6）	—	—	—	—
血中コレステロール増加	—	1（1.3）	2（2.4）	—	—
ASP 増加	—	1（1.3）	—	—	—
心電図 QT 延長	—	1（1.3）	—	—	—
血圧上昇	—	—	—	—	1（2.5）
尿中ブドウ糖陽性	—	—	—	—	1（2.5）

CR-L：CR 錠低用量開始群、CR-H：CR 錠高用量開始群
IR-L：速放錠低用量開始群、IR-H：速放錠高用量開始群

2）中止後症候群

うつ病・うつ状態患者を対象とした日韓共同二重盲検比較試験（日本人症例 369 例を含む）では、漸減期（0～3 週間）及びフォローアップ期（治験薬を投与していない期間；2 週間）に発現した中止後症候群を疑わせる徴候、症状の情報を、「中断症候群評価ワークシート」を用いて収集した。プラセボ投与群、本剤投与群及びパロキセチン速放錠投与群において認められた中止後症候群発現率は、それぞれ 10%（172 例中 18 例）、32%（161 例中 52 例）及び 23%（83 例中 19 例）であった。具体的事象の内訳を以下に示す。

症状名、n（%）	プラセボ N=172	本剤 N=161	パロキセチン速放錠 N=83
神経系障害			
浮動性めまい	3（1.7）	33（20.5）	11（13.3）
感覚障害	2（1.2）	17（10.6）	5（6.0）
頭痛	4（2.3）	6（3.7）	2（2.4）
振戦	—	3（1.9）	1（1.2）
錯感覚	—	2（1.2）	1（1.2）
感覚鈍麻	—	2（1.2）	—
構語障害	—	1（0.6）	—
傾眠	—	1（0.6）	—
精神障害			
睡眠障害	4（2.3）	13（8.1）	4（4.8）
不安	3（1.7）	5（3.1）	2（2.4）
異常な夢	2（1.2）	1（0.6）	—
激越	1（0.6）	2（1.2）	—
悪夢	1（0.6）	1（0.6）	—
情動障害	—	1（0.6）	—
自殺企図	—	1（0.6）	—
胃腸障害			
悪心	6（3.5）	10（6.2）	5（6.0）
下痢	3（1.7）	3（1.9）	—
腹痛	1（0.6）	—	—
上腹部痛	1（0.6）	—	—
消化不良	1（0.6）	—	—
嘔吐	—	1（0.6）	—
皮膚および皮下組織障害			
多汗症	1（0.6）	10（6.2）	4（4.8）

症状名、n（%）	プラセボ N=172	本剤 N=161	パロキセチン 速放錠 N=83
耳および迷路障害			
耳鳴	1（0.6）	4（2.0）	1（1.2）
回転性めまい	3（1.7）	—	—
全身障害および投与局所様態			
無力症	1（0.6）	—	—
悪寒	—	1（0.6）	—
熱感	—	1（0.6）	—
びくびく感	—	—	1（1.2）
易刺激性	—	1（0.6）	—
疼痛	—	1（0.6）	—
心臓障害			
動悸	1（0.6）	1（0.6）	—
血管障害			
ほてり	1（0.6）	1（0.6）	—
眼障害			
眼瞼痙攣	1（0.6）	—	—
筋骨格系および結合組織障害			
筋肉痛	1（0.6）	—	—
腎および尿路障害			
排尿困難	1（0.6）	—	—

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、パロキセチン単独 2000mg までの、また、他剤との併用による過量投与が報告されている。過量投与後にみられる主な症状は、11. 副作用の項にあげる症状の他、発熱、不随意筋収縮及び不安等である。飲酒の有無にかかわらず他の精神病用薬と併用した場合に、昏睡、心電図の変化があらわれることがある。

（解説）

外国での臨床試験及び副作用報告において報告された過量投与症例のうち、報告数の多かった症状は頭痛、嘔気、嘔吐、激越、不安、不眠、傾眠、発汗、血圧の上昇又は低下、めまい、不随意筋収縮、振戦、頻脈、錯乱、散瞳であった。更に、これらの過量投与症例において、飲酒の有無にかかわらず他の精神病用薬を併用していた症例で昏睡、心電図の異常が報告されている。

パキシル錠（速放錠）単独投与例では、2000mg*（20mg×100 錠）を服用した海外症例が報告されている。本症例では、心電図上 ST 部の低下がみられたが、胃洗浄及び活性炭投与後に回復している。

＊本邦でのパキシル錠（速放錠）の最大承認用量は、うつ病・うつ状態の場合 1 日 40mg、パニック障害の場合 1 日 30mg、強迫性障害の場合 1 日 50mg、社会不安障害の場合 1 日 40mg、外傷後ストレス障害の場合 1 日 40mg である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
14.1.2 本剤は腸溶性フィルムコーティングを施した放出制御型の腸溶性徐放錠であるため、噛んだり、割ったり、砕いたりせずにそのまま服用するよう指導すること。

（解説）

14.1.1 PTP シートの誤飲により、鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこした結果、縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。したがって、本剤を患者へ交付する際は、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した。［1.、5.、8.2-8.6、9.1.1、9.1.2 参照］
15.1.2 海外で実施された精神疾患を有する成人患者を対象とした、パロキセチンのプラセボ対照臨床試験の検討結果より、大うつ病性障害の患者において、プラセボ群と比較してパロキセチン投与群での自殺企図の発現頻度が統計学的に有意に高かった（パロキセチン投与群 3455 例中 11 例（0.32%）、プラセボ群 1978 例中 1 例（0.05%））。なお、パロキセチン投与群での報告の多くは 18～30 歳の患者であった。［5.、8.2-8.6、9.1.1、9.1.2 参照］

（解説）

海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の併合検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高いことが示された。また、25 歳以上の成人ではこのようなリスクの増加を示す科学的データは得られておらず、65 歳以上では自殺関連事象のリスクが減少する結果が示された。

また、大うつ病性障害の成人では、プラセボと比較してパロキセチンを投与された患者で自殺行動の発現頻度が統計学的に有意に高いとの結果が得られ、この多くは 18～30 歳の患者で発現したものであった。うつ病・うつ状態の患者及び他の精神疾患を有する患者では自殺企図のおそれがあるため、投与中の患者の状態の変化等について注意すること。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.4 参照）

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.3 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

（解説）
海外の疫学調査（主に50歳以上を対象に実施）において、パロキセチンを含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、三環系抗うつ剤等の抗うつ剤を投与された患者で骨折のリスクが上昇したとの報告がある[67)，68)]。
転倒や骨密度の低下が骨折の原因とする報告もあるが、現時点では骨折のリスクが上昇する機序は明らかになっていない。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.4 海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。

（解説）
海外臨床試験において、パロキセチンを含むSSRIを投与した場合に、精子特性の変化（DNAを損傷した精子の割合が高くなる等）が報告されており[69)，70)]、この変化が受精率に影響を与える可能性がある。これらはSSRIによる催奇形性について報告したものではない。

(2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響

マウスの一般症状及び行動に対しては、高用量である 23mg/kg（経口投与）で散瞳が認められた。

2) 中枢神経系に及ぼす影響

中枢神経系（マウス、ラット、ウサギ）に対しては、高用量である 23～30mg/kg（経口投与）まで影響を及ぼさなかった。

3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

麻酔イヌの呼吸に対しては、高用量である 10mg/kg（静脈内投与）においても影響を及ぼさなかった。また循環器に対しては 1mg/kg（静脈内投与）以上で大腿動脈血流量低下、3mg/kg 以上で血圧低下、10mg/kg で心拍数低下、PQ 間隔、QRS 幅、QTc 時間及び房室伝導時間の延長が認められた。さらに、1mg/kg（静脈内投与）のノルエピネフリン誘発昇圧反応を増強した。

4) 消化器系に及ぼす影響

消化器系（マウス、ラット）に対しては、高用量である 23mg/kg（経口投与、十二指腸内投与）まで影響を及ぼさなかった。

5) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

ウサギ摘出回腸の自動運動において、高濃度である 10^{-5}g/mL で収縮力及び静止張力の軽度な低下が認められた。また、モルモット摘出回腸において、各種アゴニストによる収縮を非競合的に抑制した（pD'_2=4.970～5.528）。ラット子宮においては、高用量である 23mg/kg（静脈内投与）で子宮運動亢進が認められた。

6) その他の薬理作用

血液系（ラット）並びに水及び電解質代謝（ラット）に対しては、高用量である 23mg/kg（経口投与）まで影響を及ぼさなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	性別	LD_{50} 値（mg/kg）
マウス	♂	385
	♀	303

動物種	性別	LD_{50} 値（mg/kg）
ラット	♂	374
	♀	374

(2) 反復投与毒性試験

ラットに 1、5、25mg/kg/日を 26 週間及び 52 週間混餌投与した試験において、25mg/kg/日投与群では、26 週以降に易刺激性、攻撃性等が観察された。また、アルカリホスファターゼの軽度上昇、肝重量の軽度増加が観察されたが、病理組織学的検査において肝臓に異常は認められなかった。また、腸間膜リンパ節ではマクロファージ集簇巣が認められ、電子顕微鏡検査では細胞質内において層板状封入体のみられるリンパ球の増加、網膜色素上皮においてファゴゾーム数及び結晶様小体の増加による肥厚が観察された。しかし、いずれの変化も回復性は良好であった。以上の結果より、無毒性量は 5mg/kg/日と判断された。

アカゲザルに 4、8、20mg/kg/日を 3 日間経口投与した試験において、20mg/kg/日で投与 3 日目に雄が死亡し、雌も瀕死状態になった。また、アカゲザルに 0.8、2、6mg/kg/日を 13 週間経口投与した試験において、6mg/kg/日で神経質、興奮、後肢振戦及び立毛が観察され、ほぼ全例に体重減少が認められた。

さらに、アカゲザルに 1、3.5、6mg/kg/日を 52 週間経口投与した試験において、6mg/kg/日で行動抑制が認められ、電子顕微鏡検査においてライソゾーム数の増加が観察された。3.5mg/kg/日以上を投与した群においては、摂餌量減少に起因する体重減少又は体重増加抑制が認められたが、いずれの変化も回復性は良好であった。以上の結果により、無毒性量は 3.5mg/kg/日と判断された。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットにおける交配前、妊娠及び授乳期経口投与試験（1～50mg/kg/日）において、雄では 12.8mg/kg/日、雌では 4.3mg/kg/日以上の投与群に体重増加量の低値が認められた。12.8mg/kg/日以上の投与群では交尾率に影響はみられなかったが、受胎率の低値が認められた。また、受胎率低下の原因が雌雄のいずれに起因するか検討したところ、雄性ラット（50mg/kg/日投与群）において受胎率の低下並びに精巣萎縮、精巣上体精液瘤・上皮空胞化、精子数及び精子運動性の低下が認められたが、雌性ラット（50mg/kg/日投与群）では、受胎率に影響は認められなかった。したがって、受胎率の低下は雄生殖器に起因すると考えられた。

次世代への影響については、4.3mg/kg/日以上の投与群で胎児体重の低値、骨化遅延及び出生児生存率の低下がみられ、無毒性量は 1mg/kg/日と判断された。

ラットにおける胎児の器官形成期経口投与試験（4.3～42.5mg/kg/日）では、12.8mg/kg/日以上で胎児体重の低下がみられたが、催奇形性は認められなかった。また、ウサギにおける胎児の器官形成期経口投与試験（0.9～5.1mg/kg/日）でも、影響は認められなかった。

ラットにおける器官形成期、周産期及び授乳期経口投与試験（0.1、1、1.3mg/kg/日*）では、13mg/kg/日投与群において出生児の体重増加量の抑制が認められたが、生存率、形態、分化、行動・機能発達、学習能、生殖能への影響は認められなかった。

＊：13mg/kg/日群は妊娠 19 日から分娩 6 日まで 1mg/kg/日に減量投与した。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

カニクイザルを用いた身体及び精神依存性試験において、いずれも陰性であった。

2) 抗原性

モルモットの ASA 及び PCA 反応、並びにマウス-ラットの異種 PCA 反応において、いずれも陰性であった。

3) 変異原性

復帰突然変異試験、染色体異常試験、不定期 DNA 合成試験、遺伝子突然変異試験、マウス小核試験及びラット優性致死試験において影響を及ぼさなかった。

4) がん原性

マウス（1～25mg/kg/日）及びラット（1～20mg/kg/日）に 2 年間反復混餌投与した結果、がん原性は認められなかった。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製　　剤：パキシル CR 錠 6.25mg、12.5mg、25mg
　　劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：パロキセチン塩酸塩水和物
　　毒薬

2．有効期間又は使用期限

有効期間：パキシル CR 錠 12.5mg、25mg；3 年、パキシル CR 錠 6.25mg；4 年（包装に使用期限を表示）
6.25mg 錠のアルミ袋開封後の有効期間：6 ヵ月（安定性試験結果による）

3．貯法・保存条件

室温保存

4．薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取扱い上の留意点について

6.25mg 錠については、アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

（1）薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（2）服用時

本剤は腸溶性フィルムコーティングを施した放出制御型の腸溶性徐放錠であるため、噛んだり、割ったり、砕いたりせずにそのまま服用するよう指導すること。
「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　11．適用上の注意」の項参照

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

プッシュスルータイプ（PTP シート）の取り出し方
・通常より強い力を加えて薬剤を押し出す。

＊乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

（3）調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

パキシル CR 錠 6.25mg　：28 錠［14 錠（PTP）×2（乾燥剤入り）］
パキシル CR 錠 12.5mg　：140 錠［14 錠（PTP）×10］、500 錠［瓶、バラ］
パキシル CR 錠 25mg　：140 錠［14 錠（PTP）×10］、500 錠［瓶、バラ］

7. 容器の材質

パキシル CR 錠 6.25mg
　PTP シート　：ポリ塩化ビニル、アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート
　アルミピロー包装　：アルミニウム
パキシル CR 錠 12.5mg、パキシル CR 錠 25mg
　PTP シート　：ポリ塩化ビニル、紙/アルミニウム
　ボトル　　：本体 HDPE 容器（High Density Polyethylene）、キャップ-ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：パロキセチン塩酸塩水和物速放錠（パキシル錠 5mg、パキシル錠 10mg、パキシル錠 20mg）
同　効　薬：セルトラリン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩及びエスシタロプラムシュウ酸塩等

9. 国際誕生年月日

1990 年 12 月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	パキシル CR 錠 6.25mg	パキシル CR 錠 12.5mg	パキシル CR 錠 25mg
製造販売承認年月日	2018 年 8 月 15 日	2012 年 1 月 18 日	2012 年 1 月 18 日
承認番号	23000AMX00612000	22400AMX00045000	22400AMX00046000

11. 薬価基準収載年月日

パキシル CR 錠 6.25mg
　2018 年 12 月 14 日
パキシル CR 錠 12.5mg、パキシル CR 錠 25mg
　2012 年 6 月 22 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）で定められた「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販　売　名	HOT 番号 (9 桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード	GS1 コード (販売包装単位)
パキシル CR 錠 6.25mg	126599601	1179041G3023	622659901	14987246716229
パキシル CR 錠 12.5mg	121359101	1179041G1020	622135901	14987246716182 (140 錠［14 錠 (PTP) ×10］)
				14987246716199 (500 錠［瓶、バラ］)
パキシル CR 錠 25mg	121360701	1179041G2027	622136001	14987246716205 (140 錠［14 錠 (PTP) ×10］)
				14987246716212 (500 錠［瓶、バラ］)

17. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1）精神科薬物療法研究会編：気分障害の薬物療法アルゴリズム　じほう（東京）．2003；pp25-46.
2）Bailey JE，et al.：J Psychopharmacol．1995；9（2）：137-141.
3）Eaddy M，et al.：Manag Care Interface．2003；16（12）：22-27.
4）Higuchi T，et al.：Psychiatry Clin Neurosci．2011；65（7）：655-663.
5）Golden RN，et al.：J Clin Psychiatry．2002；63（7）：577-584.
6）斎藤正己ほか：薬理と治療．2000；28（Suppl 1）：211-223.
7）Rapaport MH，et al.：J Clin Psychiatry．2003；64（9）：1065-1074.
8）Kato M，　et al.：Neuropsychiatr Dis Treat．2015；11：435-452.
9）Thomas DR，et al.：Psychopharmacology．1987；93（2）：193-200.
10）Gartside SE，et al.：Br J Pharmacol．1995；115（6）：1064-1070.
11）Lassen JB：Psychopharmacology．1978；57（2）：151-153.
12）Perrault GH，et al.：Pharmacol Biochem Behav．1992；42（1）：45-47.
13）島田瞭ほか：実中研・前臨床研究報．1996；20（2）：163-167.
14）Kennett GA，et al.：Neuropharmacology．1994；33（12）：1581-1588.
15）Lightowler S，et al.：Pharmacol Biochem Behav．1994；49（2）：281-285.
16）Cadogan AK，et al.：Br J Pharmacol．1992；107（Proc Suppl Oct）：108P.
17）入江廣ほか：薬理と治療．2000；28（Suppl 1）：47-68.
18）岩田仲生ほか：臨床精神薬理．2012；15（5）：823-835.
19）Dalhoff K，et al.：Eur J Clin Pharmacol．1991；41（4）：351-354.
20）永田良一ほか：薬理と治療．2000；28（Suppl 1）：89-110.
21）Bayer AJ，et al.：Acta Psychiatr Scand．1989；80（Suppl .350）：85-86.
22）Kaye CM，et al.：Acta Psychiatr Scand．1989；80（Suppl .350）：60-75.
23）坂本孝司ほか：薬理と治療．2000；28（Suppl 1）：111-118.
24）Öhman R，et al.：J Clin Psychiatry．1999；60（8）：519-523.
25）Crewe HK，et al.：Br J Clin Pharmacol．1992；34（3）：262-265.
26）Özdemir V，et al.：Clin Pharmacol Ther．1997；62（3）：334-347.
27）Albers LJ，et al.：Psychiatry Res．1996；59（3）：189-196.
28）Hemeryck A，et al.：Clin Pharmacol Ther．2000；67（3）：283-291.
29）Sindrup SH，et al.：Clin Pharmacol Ther．1992；51（3）：278-287.
30）高橋祥友：日医雑誌．2000；124（1）：59-62.
31）尾鷲登志美ほか：日本臨床．2001；59（8）：1507-1512.
32）平田あゆ子ほか：精神科治療学．1999；14（1）：81-84.
33）日本医師会編集：自殺予防マニュアル第2版　明石書店（東京）．2008；pp.12-15.
34）Eke T，et al.：BMJ．1997；314（7091）：1387.
35）Kirwan JF，et al.：Br J Ophthalmol．1997；81（3）：252.
36）Lewis CF，et al.：J Clin Psychiatry．1997；58（3）：123-124.
37）Ottervanger JP，et al.：Am J Psychiatry．1994；151（5）：781-782.
38）Chambers CD，et al.：N Engl J Med．2006；354（6）：579-587.
39）Källén B，et al.：Pharmacoepidemiol Drug Saf．2008；17（8）：801-806.
40）Cole JA，et al.：Pharmacoepidemiol Drug Saf．2007；16（10）：1075-1085.
41）Honein MA，et al.：Teratology．1999；60（6）：356-364.
42）Källén BA，et al.：Birth Defects Reseach（Part. A）．2007（4）；79：301-308.
43）Pedersen LH：BMJ．2009；339：b3569.
44）Marley E，et al.：J Psychiatr Res．1984；18（2）：173-189.
45）Feighner JP，et al.：J Clin Psychiatry．1990；51（6）：222-225.

46） Bhatara VS，et al．：Clin Pharm．1993；12（3）：222-225．
47） https://s3.amazonaws.com/ctr-gsk-7381/29060_877/cb4e11fa-0602-419d-bf70-515246a69071/328fc77d-719f-4f62-81e1-fb9244e6ad79/22991-v1.pdf
48） Young C：J Clin Psychopharmacol．1997；17（1）：65-66．
49） Spina E，et al．：Ther Drug Monit．2001；23（3）：223-227．
50） Ghaemi SN，et al．：J Clin Psychopharmacol．1998；18（4）：342-343．
51） Belle DJ，et al．：J Clin Pharmacol．2002；42（11）：1219-1227．
52） Sobanski T，et al．：Pharmacopsychiatry．1997；30（3）：106-107．
53） Egberts ACG，et al．：Int Clin Psychopharmacol．1997；12（3）：181-182．
54） Lantz MS，et al．：Int J Geriatr Psychiatry．1998；13（5）：343-345．
55） Rang ST，et al．：Can J Anaesth．2008；55（8）：521-525．
56） Waksman JC，et al．：J Toxicol Clin Toxicol．2000；38（5）：521．
57） Abraham JT，et al．：Biol Psychiatry．1997；42（2）：144-146．
58） Steiner W，et al．：Biol Psychiatry．1986；21（11）：1067-1071．
59） Lavery S，et al．：Psychosomatics．2001；42（5）：432-434．
60） Ng BK，et al．：Psychosomatics．2010；51（3）194-200．
61） Kelly CM，et al．：BMJ．2010；340：c693．
62） Bannister SJ，et al．：Acta Psychiatr Scand．1989；80（Suppl. 350）：102-106．
63） Greb WH，et al．：Acta Psychiatr Scand．1989；80（Suppl. 350）：95-98．
64） Cooper SM，et al．：Acta Psychiatr Scand．1989；80（Suppl. 350）：53-55．
65） 西嶋康一ほか：臨床精神医学．1997；26（3）：339-348．
66） Benbow SJ，et al．：BMJ．1997；314（7091）：1387．
67） Bolton JM，et al．：J Clin Psychopharmacol．2008；28（4）：384-391．
68） Ziere G，et al．：J Clin Psychopharmacol．2008；28（4）：411-417．
69） Tanrikut C，et al．：Fertil Steril．2010；94（3）：1021-1026．
70） Safarinejad MR：J Urol．2008；180（5）：2124-2128．

2. その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

パロキセチン CR 錠は、大うつ病性障害の治療薬として 40 ヵ国以上で承認されている。
その他、パニック障害、社会不安障害、月経前不快気分障害の適応を取得している国もある。

主要国における承認状況

国名	米国	カナダ	オーストラリア
販売名	Paxil CR	Paxil CR	Aropax CR
剤形・含量	徐放錠 12.5, 25, 37.5mg	徐放錠 12.5, 25, 37.5mg	徐放錠 12.5, 25mg
大うつ病性障害	1999.2.16	2003.11.27	2004.5.14
パニック障害	2002.2.12	2003.11.27	2004.5.14
社会不安障害	2003.10.16	2003.11.27	2005.7.5
月経前不快気分障害	1999.5.11	2005.1.19	2005.7.5

米国の添付文書の用法及び用量の記載は以下のとおりである。
大うつ病性障害：
パキシル CR は 1 日 1 回、通常は朝、空腹時又は食後に投与すること。推奨初期用量は 25mg/日である。12.5mg/日の幅で増量し、最大 62.5mg/日までとすること。
用量を変更する場合は、少なくとも 1 週間の間隔をあけること。

パニック障害：
パキシル CR は 1 日 1 回、通常は朝、空腹時又は食後に投与すること。推奨初期用量は 12.5mg/日である。12.5mg/日の幅で増量し、最大 75mg/日までとすること。
用量を変更する場合は、少なくとも 1 週間の間隔をあけること。

社会不安障害：
パキシル CR は 1 日 1 回、通常は朝、空腹時又は食後に投与すること。推奨初期用量は 12.5mg/日である。12.5mg/日の幅で増量し、最大 37.5mg/日までとすること。
用量を変更する場合は、少なくとも 1 週間の間隔をあけること。

月経前不快気分障害：
パキシル CR は 1 日 1 回、通常は朝、空腹時又は食後に投与すること。月経周期を通して連日投与しても、あるいは月経周期の黄体期にのみ投与してもよい。推奨初期用量は 12.5mg/日であり、最大用量は 25mg/日である。
用量を変更する場合は、少なくとも 1 週間の間隔をあけること。

注）本邦におけるパキシル CR 錠の効能又は効果は「うつ病・うつ状態」である。

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤の投与を開始すること。また、本剤投与中に妊娠が判明した場合には、投与継続が治療上妥当と判断される場合以外は、投与を中止するか、代替治療を実施すること。

9.5.1 海外の疫学調査において、妊娠第 1 三半期に本剤を投与された女性が出産した新生児では先天異常、特に心血管系異常（心室又は心房中隔欠損等）のリスクが増加した。このうち 1 つの調査では、一般集団における新生児の心血管系異常の発生率は約 1%であるのに対し、パロキセチン曝露時の発生率は約 2%と報告されている。

9.5.2 妊娠末期に本剤を投与された女性が出産した新生児において、呼吸抑制、無呼吸、チアノーゼ、多呼吸、てんかん様発作、振戦、筋緊張低下又は亢進、反射亢進、ぴくつき、易刺激性、持続的な泣き、嗜眠、傾眠、発熱、低体温、哺乳障害、嘔吐、低血糖等の症状があらわれたとの報告があり、これらの多くは出産直後又は出産後 24 時間までに発現していた。なお、これらの症状は、新生児仮死あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。

9.5.3 海外の疫学調査において、妊娠中に本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤を投与された女性が出産した新生児において新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある[38)，39)]。このうち 1 つの調査では、妊娠 34 週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では 2.4（95%信頼区間 1.2-4.3）、妊娠早期及び後期の投与では 3.6（95%信頼区間 1.2-8.3）であった[39)]。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳婦の患者にパキシル錠 10～40mg を 1 日 1 回 8 日間以上反復経口投与した時、投与量の約 1%が乳汁中へ移行した[24)]（外国人データ）。

	分類
FDA：Pregnancy Category	D（2021 年 9 月）
オーストラリア分類 （The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）	D（2023 年 4 月※　TGA* Database）

※確認した年月

*TGA：Therapeutic Goods Administration

＜参考＞　分類の概要

FDA：Pregnancy Category

D：There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリア分類（The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）

D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

（2）小児等に関する記載

日本の添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。長期投与による成長への影響については検討されていない。

9.7.2 海外で実施した 7～18 歳の大うつ病性障害患者（DSM-IV[注)] における分類）を対象としたプラセボ対照試験においてパロキセチンの有効性が確認できなかったとの報告がある。また、7～18 歳の大うつ病性障害、強迫性障害、社会不安障害患者を対象とした臨床試験を集計した結果、2%以上かつプラセボ群の 2 倍以上の頻度で報告された有害事象は以下のとおりであった。［1.参照］

・パロキセチン投与中：食欲減退、振戦、発汗、運動過多、敵意、激越、情動不安定（泣き、気分変動、自傷、自殺念慮、自殺企図等）なお、自殺念慮、自殺企図は主に 12～18 歳の大うつ病性障害患者で、また、敵意（攻撃性、敵対的行為、怒り等）は主に強迫性障害又は 12 歳未満の患者で観察された。

・パロキセチン減量中又は中止後：神経過敏、めまい、嘔気、情動不安定（涙ぐむ、気分変動、自殺念慮、自殺企図等）、腹痛

注）DSM-Ⅳ : American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition（DSM-Ⅳ精神疾患の診断・統計マニュアル）

米国の添付文書（2021 年 9 月）	**8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of PAXIL CR in pediatric patients have not been established. Three placebo-controlled trials in 752 pediatric patients with MDD have been conducted with immediate-release paroxetine, and effectiveness was not established in pediatric patients. Decreased appetite and weight loss have been observed in association with the use of SSRIs. In placebo-controlled clinical trials conducted with pediatric patients, the following adverse reactions were reported in at least 2% of pediatric patients treated with immediate-release paroxetine hydrochloride and at a rate at least twice that for pediatric patients receiving placebo: emotional lability (including self-harm, suicidal thoughts, attempted suicide, crying, and mood fluctuations), hostility, decreased appetite, tremor, sweating, hyperkinesia, and agitation. Adverse reactions upon discontinuation of treatment with immediate-release paroxetine hydrochloride in the pediatric clinical trials that included a taper phase regimen, which occurred in at least 2% of patients and at a rate at least twice that of placebo, were: emotional lability (including suicidal ideation, suicide attempt, mood changes, and tearfulness), nervousness, dizziness, nausea, and abdominal pain.

ⅩⅢ．備考

その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987246716182

（パキシルCR錠12.5mg）

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒107-0052　東京都港区赤坂１－８－１

PXCRIF01-D2306D
改訂年月2023年6月