

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2018(2019年更新版)に準拠して作成

選択的セロトニン再取り込み阻害剤

日本薬局方パロキセチン塩酸塩錠

パロキセチン錠 5mg「アメル」
パロキセチン錠 10mg「アメル」
パロキセチン錠 20mg「アメル」

Paroxetine Tablets「AMEL」

剤形	パロキセチン錠 5mg「アメル」：割線入りフィルムコーティング錠 パロキセチン錠 10mg「アメル」：フィルムコーティング錠 パロキセチン錠 20mg「アメル」：フィルムコーティング錠
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	パロキセチン錠 5mg「アメル」：1錠中、日局パロキセチン塩酸塩水和物 5.69mg（パロキセチンとして 5mg）を含有する。 パロキセチン錠 10mg「アメル」：1錠中、日局パロキセチン塩酸塩水和物 11.38mg（パロキセチンとして 10mg）を含有する。 パロキセチン錠 20mg「アメル」：1錠中、日局パロキセチン塩酸塩水和物 22.76mg（パロキセチンとして 20mg）を含有する。
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・ 薬価基準収載年月日・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年2月15日 薬価基準収載年月日：2012年6月22日 販売開始年月日：2012年6月22日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2023年8月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、I Fと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A の医療用医薬品情報検索の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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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利用者自らが内容を充実させ、I F 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、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I F を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いただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	20
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	21
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	21
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬理作用	24
6. RMPの概要	2	VII. 薬物動態に関する項目	26
II. 名称に関する項目	3	1. 血中濃度の推移	26
1. 販売名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	30
2. 一般名	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	30
3. 構造式又は示性式	3	4. 吸収	31
4. 分子式及び分子量	3	5. 分布	31
5. 化学名(命名法)又は本質	4	6. 代謝	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	7. 排泄	32
III. 有効成分に関する項目	5	8. トランスポーターに関する情報	32
1. 物理化学的性質	5	9. 透析等による除去率	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	10. 特定の背景を有する患者	33
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	11. その他	33
IV. 製剤に関する項目	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	34
1. 剤形	6	1. 警告内容とその理由	34
2. 製剤の組成	7	2. 禁忌内容とその理由	34
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
4. 力価	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	5. 重要な基本的注意とその理由	34
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	7. 相互作用	38
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	8. 副作用	41
9. 溶出性	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
10. 容器・包装	18	10. 過量投与	43
11. 別途提供される資材類	19	11. 適用上の注意	44
12. その他	19	12. その他の注意	44
V. 治療に関する項目	20		
1. 効能又は効果	20		
2. 効能又は効果に関連する注意	20		

IX. 非臨床試験に関する項目	45
1. 薬理試験.....	45
2. 毒性試験.....	45
X. 管理的事項に関する項目	46
1. 規制区分.....	46
2. 有効期間.....	46
3. 包装状態での貯法.....	46
4. 取扱い上の注意.....	46
5. 患者向け資材.....	46
6. 同一成分・同効薬.....	46
7. 国際誕生年月日.....	46
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日.....	47
9. 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.....	47
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	47
11. 再審査期間.....	47
12. 投薬期間制限に関する情報.....	47
13. 各種コード.....	47
14. 保険給付上の注意.....	47
X I . 文献	48
1. 引用文献.....	48
2. その他の参考文献.....	49
X II . 参考資料	50
1. 主な外国での発売状況.....	50
2. 海外における臨床支援情報.....	50
X III . 備考	51
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	51
2. その他の関連資料.....	52

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

パロキセチン塩酸塩水和物は、脳内セロトニン神経系でセロトニン再取込みをするセロトニントランスポーターの働きを阻害することで、脳内シナプス間のセロトニン濃度が高まり、神経伝達能力が向上し、抗うつ作用、抗不安作用を示す。第三世代の抗うつ薬といわれる。本薬は1975年にデンマークの Ferrosan 社で創製され、その後イギリスのグラクソ・スミスクライン社により1990年、抗うつ薬として発売された。国内では2000年にうつ病、パニック障害の治療薬として発売された。現在では世界100か国以上で承認されている。

パロキセチン錠5mg「アメル」、錠10mg「アメル」、錠20mg「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成17年3月31日薬食発第0331015号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成24年2月に承認を取得して同年6月に上市した。

その後、平成26年7月に「社会不安障害」及び「外傷後ストレス障害」に対する「効能・効果」及び「用法・用量」を追加取得した。

なお、パロキセチン錠5mg「アメル」、錠10mg「アメル」、錠20mg「アメル」は、日本薬局方第16改正第二追補により、日本薬局方パロキセチン塩酸塩錠に変更された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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⁾。「VI.2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 重大な副作用として、セロトニン症候群、悪性症候群、痙攣、錯乱、幻覚、せん妄、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、白血球減少、血小板減少、汎血球減少、無顆粒球症、アナフィラキシーがあらわれることがある。(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

パロキセチン錠 5mg 「アメル」
パロキセチン錠 10mg 「アメル」
パロキセチン錠 20mg 「アメル」

(2) 洋名

Paroxetine Tablets 「AMEL」

(3) 名称の由来

本剤の一般名「パロキセチン」、共和薬品工業㈱の屋号「アメル」(AMEL)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)

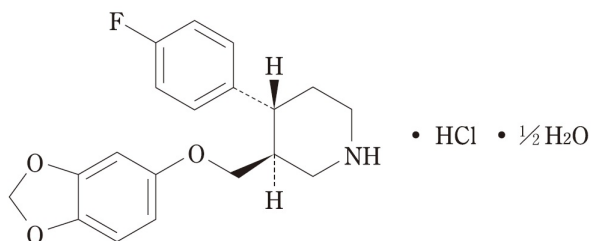
(2) 洋名(命名法)

Paroxetine Hydrochloride Hydrate(JAN)
Paroxetine (INN)

(3) ステム(s t e m)

抗うつ薬、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：C₁₉H₂₀FNO₃ • HCl • ½H₂O

分子量：374.83

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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である。

(2) 溶解性

溶 媒	日局表現
メタノール	溶けやすい
エタノール(99.5)	やや溶けやすい
水	溶けにくい

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：140℃(分解)。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-83 ~ -93° (脱水物に換算したもの 0.1 g、エタノール(99.5)、20 mL、100 mm)。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：「日本薬局方パロキセチン塩酸塩水和物」による

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

(3) 塩化物の定性反応(2)

有効成分の定量法：「日本薬局方パロキセチン塩酸塩水和物」による
液体クロマトグラフィー










IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
パロキセチン錠 5mg「アメル」	割線入りフィルム コーティング錠	   直径：約 6.1mm 厚さ：約 2.6mm 質量：約 103.0mg	パロキセチン 5 アメル
	帯紅白色		
パロキセチン錠 10mg「アメル」	フィルムコーティ ング錠	   直径：約 6.6mm 厚さ：約 3.3mm 質量：約 168.7mg	パロキセチン 10 アメル
	帯紅白色		
パロキセチン錠 20mg「アメル」	フィルムコーティ ング錠	   直径：約 8.2mm 厚さ：約 4.2mm 質量：約 336.0mg	パロキセチン 20 アメル
	帯紅白色		

(3) 識別コード

IV. 1.(2) 参照

錠剤本体に印刷表示。

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	パロキセチン錠 5mg 「アメル」	パロキセチン錠 10mg 「アメル」	パロキセチン錠 20mg 「アメル」
有効成分	1錠中、日局パロキセチン塩酸塩水和物 5.69mg (パロキセチンとして 5mg) を含有する。	1錠中、日局パロキセチン塩酸塩水和物 11.38mg (パロキセチンとして 10mg) を含有する。	1錠中、日局パロキセチン塩酸塩水和物 22.76mg (パロキセチンとして 20mg) を含有する。
添加剤	無水リン酸水素カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ	無水リン酸水素カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ	無水リン酸水素カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

予想される類縁物質は以下のものである。

類縁物質	構造式
Impurity I BRL35961 : (3S,4R)-4(4-fluorophenyl)-3-hydroxymethylpiperidine	
Impurity II BRL55188 : Bis{3,4-methylenedioxy-6-[(3S,4R)-4(4-fluorophenyl)piperidine-3-ylmethoxy]phenyl}methane	

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性²⁾

試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40±1℃、湿度：75±5%RH
包装形態	PTP 包装：ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔

販売名	保存形態	試験項目	試験結果
パロキセチン錠 5mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内
パロキセチン錠 10mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内
パロキセチン錠 20mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

(2) 無包装下の安定性³⁾

パロキセチン錠「アメル」(5mg、10mg、20mg)

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±2℃、75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、 60 万 lx・hr (光)	グラシン紙分包	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	気密容器		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

(3)分割品の安定性

パロキセチン錠 5mg 「アメル」

2分割状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	割線入りの帯紅白色のフィルムコーティング錠	帯紅白色のフィルムコーティング錠の分割品	変化なし	変化なし	変化なし
定量法 ^{*1}	92.0～108.0%	100.5	99.7	99.8	98.4

※1.3回の平均値(%)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性⁴⁾

(1)溶出挙動における類似性

パロキセチン錠 5mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号)に基づき、パロキセチン錠 5mg 「アメル」及びパロキセチン錠 10mg 「アメル」の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

判定基準：

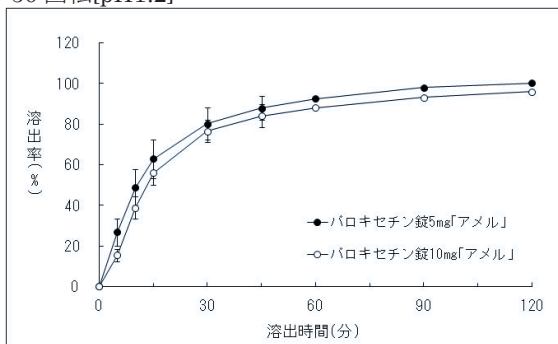
回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH5.0 pH6.8 水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値は50以上である。
100	pH6.8	

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

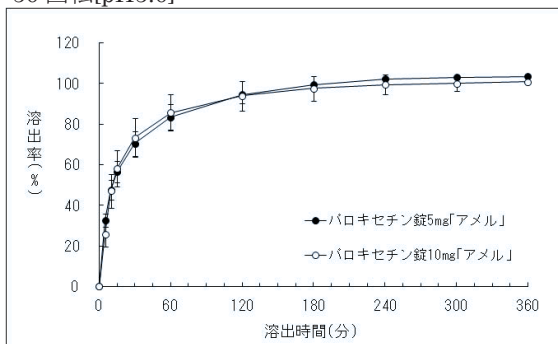
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

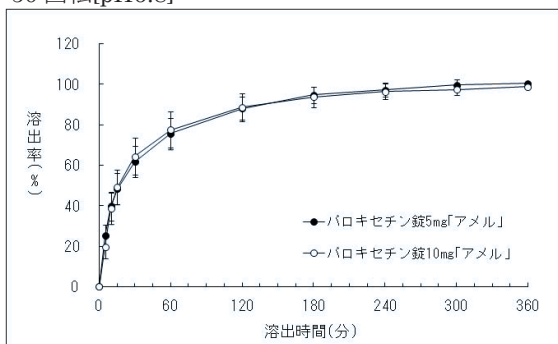
50 回転[pH1.2]



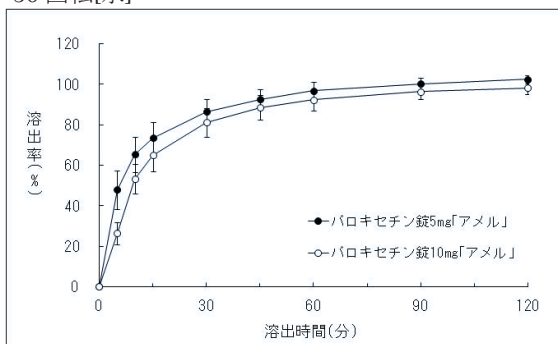
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH6.8]

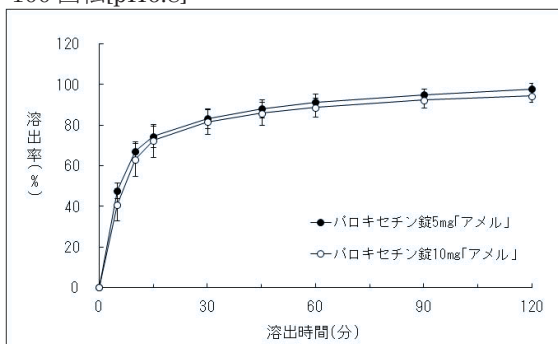


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		f2 値	判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	f2 値	判定時間	標準製剤	試験製剤		
パドル法	50	pH1.2	f2: 50 以上	11.25 分	52.3	43.1	61	適合
				22.5 分	71.4	66.3		
				33.75 分	82.1	78.4		
				45 分	87.9	84.0		
		pH5.0		15 分	56.6	58.3	79	
				30 分	70.3	73.3		
				45 分	76.8	79.5		
				60 分	83.3	85.6		
		pH6.8		30 分	61.7	64.4	85	
				60 分	75.7	77.5		
				90 分	81.9	83.1		
				120 分	88.1	88.6		
	水	11.25 分	67.3	56.2	57			
		22.5 分	79.9	73.1				
		33.75 分	87.8	83.0				
		45 分	92.4	88.5				
	100	pH6.8	11.25 分	69.0	65.4	79		
			22.5 分	78.8	77.0			
			33.75 分	84.3	82.6			
			45 分	88.0	85.7			

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

50rpm、pH1.2

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準 (%)	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
45	87.9	99.7	11.8	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		87.5	-0.4		
		85.3	-2.6		
		87.3	-0.6		
		91.9	4.0		
		88.3	0.4		
		84.8	-3.1		
		81.7	-6.2		
		78.5	-9.4		
		85.6	-2.3		
		95.7	7.8		
		88.1	0.2		

50rpm、pH5.0

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準 (%)	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
60	83.3	78.8	-4.5	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		83.6	0.3		
		92.4	9.1		
		75.9	-7.4		
		82.1	-1.2		
		87.5	4.2		
		76.0	-7.3		
		81.7	-1.6		
		80.3	-3.0		
		80.2	-3.1		
		96.9	13.6		
		84.6	1.3		

50rpm、pH6.8

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準 (%)	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
120	88.1	90.9	2.8	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		87.5	-0.6		
		87.8	-0.3		
		84.3	-3.8		
		99.0	10.9		
		96.9	8.8		
		82.3	-5.8		
		79.3	-8.8		
		89.3	1.2		
		81.7	-6.4		
		88.7	0.6		
		89.0	0.9		

50rpm、水

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準 (%)	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
45	92.4	86.0	-6.4	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		94.7	2.3		
		96.2	3.8		
		96.6	4.2		
		98.0	5.6		
		82.6	-9.8		
		96.0	3.6		
		97.8	5.4		
		93.9	1.5		
		86.4	-6.0		
		91.1	-1.3		
		89.9	-2.5		

100rpm、pH6.8

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準 (%)	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
45	88.0	85.5	-2.5	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		86.9	-1.1		
		83.0	-5.0		
		93.3	5.3		
		86.9	-1.1		
		93.0	5.0		
		94.4	6.4		
		85.7	-2.3		
		81.4	-6.6		
		85.8	-2.2		
		86.5	-1.5		
		93.1	5.1		

パロキセチン錠 10mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、パロキセチン錠 10mg 「アメル」(試験製剤) 及びパキシル錠 10mg (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

判定基準：

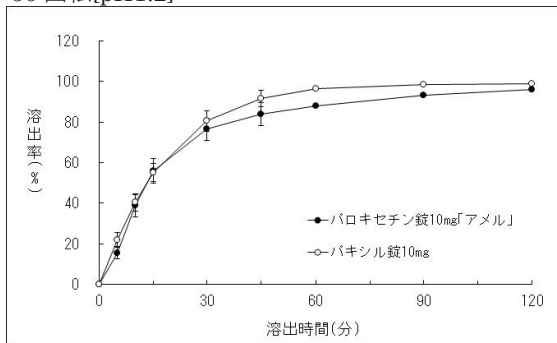
回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH5.0 pH6.8 水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる とき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点 において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の 範囲にある。
100	pH6.8	

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

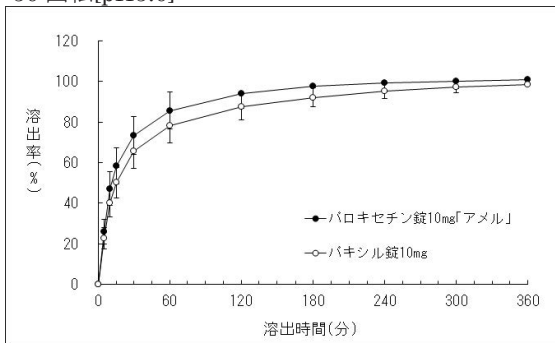
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

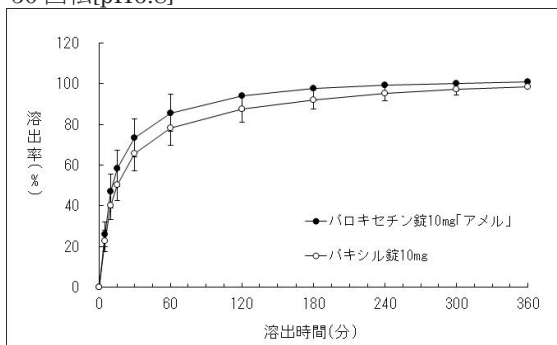
50回転[pH1.2]



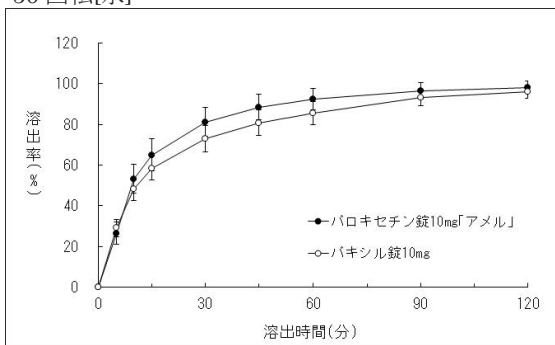
50回転[pH5.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]



100回転[pH6.8]

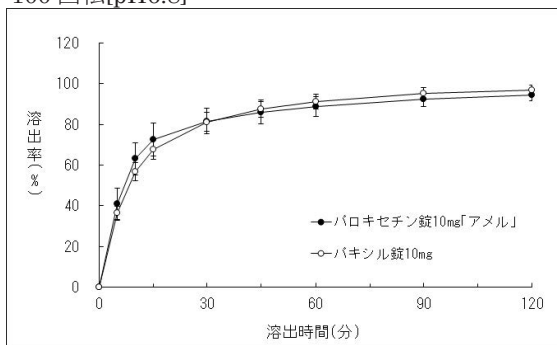


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	40%付近	10分	40.3	38.8	適合
			85%付近	30分	80.5	76.5	
		pH5.0	40%付近	10分	39.9	47.0	適合
			85%付近	120分	87.4	93.8	
		pH6.8	40%付近	15分	43.0	49.2	適合
			85%付近	120分	84.0	88.6	
	水	40%付近	10分	48.0	53.2	適合	
		85%付近	60分	85.5	92.3		
	100	pH6.8	40%付近	5分	36.3	40.9	適合
			85%付近	45分	87.6	85.7	

パロキセチン錠 20mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号)」に基づき、パロキセチン錠 20mg 「アメル」(試験製剤)及びパキシル錠 20mg (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

判定基準：

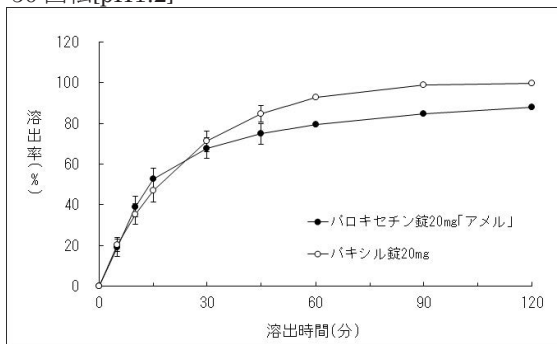
回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH5.0 pH6.8 水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる とき、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点 において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の 範囲にある。
100	pH5.0	

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

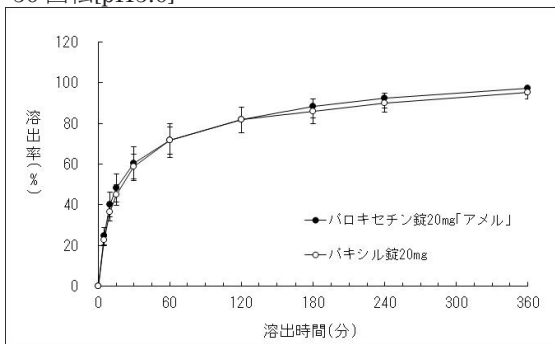
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

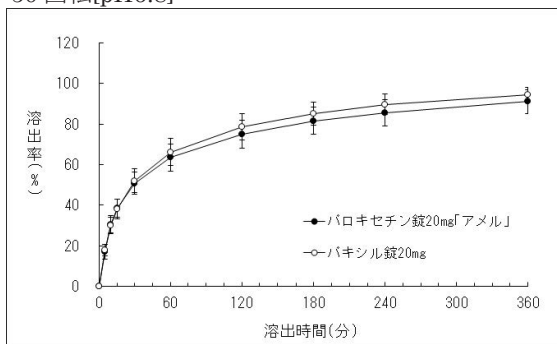
50 回転[pH1.2]



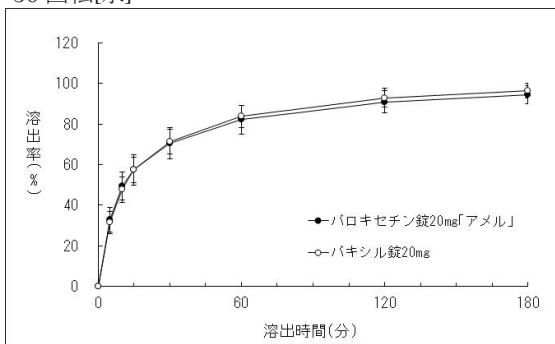
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH5.0]

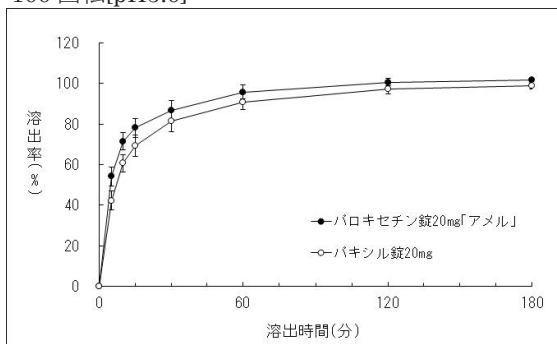


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	40%付近	10分	35.4	39.0	適合
			85%付近	45分	84.7	74.8	
		pH5.0	40%付近	10分	36.3	40.0	適合
			85%付近	180分	86.0	88.2	
		pH6.8	40%付近	15分	38.1	38.5	適合
			85%付近	180分	85.2	81.6	
	水	40%付近	10分	47.6	49.3	適合	
		85%付近	60分	83.7	82.2		
	100	pH5.0	40%付近	5分	42.3	54.1	適合
			85%付近	30分	81.3	86.8	

(2) 溶出規格

パロキセチン錠「アメル」(5mg、10mg、20mg)

日本薬局方医薬品各条に定められたパロキセチン塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
5 mg	50 rpm	日本薬局方 溶出試験第1液	45分	80%以上
10 mg	50 rpm	日本薬局方 溶出試験第1液	45分	80%以上
20 mg	50 rpm	日本薬局方 溶出試験第1液	45分	75%以上

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈パロキセチン錠 5mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

〈パロキセチン錠 10mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

500 錠[10 錠 (PTP) × 50]

〈パロキセチン錠 20mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

500 錠[10 錠 (PTP) × 50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

パロキセチン錠 5mg 「アメル」

PTP 包装：(ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔)、ポリプロピレン袋

PTP サイズ：10 錠シート 31×83 (mm)

パロキセチン錠 10mg 「アメル」

PTP 包装：(ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔)、ポリプロピレン袋

PTP サイズ：10 錠シート 31×83 (mm)

パロキセチン錠 20mg 「アメル」

PTP 包装：(ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔)、ポリプロピレン袋

PTP サイズ：10 錠シート 35×88 (mm)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- うつ病・うつ状態
- パニック障害
- 強迫性障害
- 社会不安障害
- 外傷後ストレス障害

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。
[1.、8.2-8.6、9.1.1、9.1.2、15.1.2、15.1.3 参照]

〈社会不安障害及び外傷後ストレス障害〉

- 5.2 社会不安障害及び外傷後ストレス障害の診断は、DSM^{注)}等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

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

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈うつ病・うつ状態〉

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20～40mgを経口投与する。投与は1回10～20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

〈パニック障害〉

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして30mgを経口投与する。投与は1回10mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日30mgを超えない範囲で適宜増減する。

〈強迫性障害〉

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は1回20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日50mgを超えない範囲で適宜増減する。

〈社会不安障害〉

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20mgを経口投与する。投与は1回10mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

〈外傷後ストレス障害〉

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20mgを経口投与する。投与は1回10～20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

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、5mg錠は減量又は中止時のみに使用すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
該当しない
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

〈うつ病・うつ状態〉

国内臨床試験

二重盲検比較試験^{5~7)}及び一般臨床試験^{8~11)}において、うつ病・うつ状態に対して、1回10～40 mg、1日1回投与の有効率は50.4% (229/454例)であった。

なお、高齢のうつ病・うつ状態患者を対象とした一般臨床試験¹⁰⁾での有効率は55.1% (27/49例)であり、認められた副作用の種類、副作用発現率及びその程度は、非高齢者と同様であった。

〈パニック障害〉

国内臨床試験

二重盲検比較試験^{12,13)}及び一般臨床試験¹⁴⁾において、パニック障害に対して、1回10～30 mg、1日1回投与の有効率は59.9% (106/177例)であった。

なお、プラセボを対照とした二重盲検比較試験¹³⁾においてパロキセチンの有用性が確認された。

副作用発現頻度は、49.4% (42/85例)であった。主な副作用は、嘔気20.0% (17/85例)であった。

〈強迫性障害〉

国内臨床試験

プラセボを対照とした二重盲検比較試験¹⁵⁾において、強迫性障害に対して、1回20～50 mg、1日1回投与の有効率は50.0% (47/94例)であり、パロキセチンの有用性が確認された。

副作用発現頻度は、71.6% (68/95例)であった。主な副作用は、嘔気28.4% (27/95例)、傾眠22.1% (21/95例)及び便秘11.6% (11/95例)であった¹⁶⁾。

〈社会不安障害〉

国内臨床試験

プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、社会不安障害に対してパロキセチン塩酸塩錠を1日1回20 mg又は40 mgを投与した際、プラセボに対するLSAS合計点減少度の差はそれぞれ-7.2又は-6.2であり、プラセボに対して有意に減少した。

表. 投与12週時のLSAS合計点減少度

		プラセボ群	20mg群	40mg群
症例数		130	132	133
LSAS合計点	投与開始時(±SD)	80.2±15.3	80.8±14.2	81.6±14.5
	投与12週時(±SD)	60.1±22.0	53.2±23.1	54.8±21.3
投与開始時からの減少度	調整済み平均値	-20.4	-27.6	-26.5
減少度の差(対プラセボ群)	平均値(95%CI)	-	-7.2 (-12.7,-1.7)	-6.2 (-11.6,-0.7)
	p値 ^{注1)}	-	0.007	0.025

注1) Dunnettの多重比較検定、調整済み、有意水準：両側5%

副作用発現頻度は、20 mg群で75.0% (99/132例)及び40 mg群で82.8% (111/134例)であった。主な副作用は、20 mg群では傾眠41.7% (55/132例)、浮動性めまい18.2% (24/132例)、悪心18.9% (25/132例)及び頭痛11.4% (15/132例)、40 mg群では傾眠38.8% (52/134例)、浮動性めまい30.6% (41/134例)、悪心21.6% (29/134例)、頭痛15.7% (21/134例)、便秘15.7% (21/134例)及び倦怠感10.4% (14/134例)であった¹⁷⁾。

国内臨床試験

非盲検試験において、パロキセチン塩酸塩錠を1日1回20～40 mg、52週間投与した際のLSAS合計点は経時的に減少し、52週時の減少度の平均値は-46.8±28.43であった。

表. 長期投与時における投与開始時からのLSAS合計点減少度(56例)

LSAS合計点(±SD)	投与開始時	95.6±16.47
投与開始時からの減少度(±SD)	投与4週時	-11.4±11.42
	投与8週時	-21.9±16.07
	投与12週時	-28.8±19.19
	投与24週時	-36.2±21.94
	投与36週時	-40.3±24.32
	投与52週時	-46.8±28.43

副作用発現頻度は、78.9% (45/57例)であった。主な副作用は、傾眠45.6% (26/57例)、悪心29.8% (17/57例)、浮動性めまい12.3% (7/57例)、胃不快感10.5% (6/57例)及び便秘10.5% (6/57例)であった¹⁸⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)：塩酸セルトラリン、フルボキサミンマレイン酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 5-HT取り込み阻害作用

- ① パロキセチン塩酸塩は *in vitro* においてラット視床下部シナプトソーム分画への5-HT取り込み阻害作用を示した¹⁹⁾。*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¹⁹⁾。
- ② 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5-HT含量を増加させた²⁰⁾。また、マウスにおける5-HTP誘発head twitch行動の増強作用²¹⁾及びラットにおけるPCA誘発自発運動量増加の抑制作用を示したことから²²⁾、行動薬理的にも5-HT取り込み阻害作用が示された。

2) 5-HT_{2C}受容体down-regulation誘発作用

ラットにおいてパロキセチン塩酸塩はmCPP誘発自発運動活性減少に対して単回投与では作用を示さなかったが、反復投与で拮抗作用を示したことから、反復投与により5-HT_{2C}受容体のdown-regulationを誘発することが示された²³⁾。

3) 抗うつ作用

- ① マウス強制水泳試験において反復投与により用量依存的な無動時間の短縮作用を示した²⁴⁾。
- ② マウス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²⁵⁾。
- ③ 縫線核破壊ラットのムリサイド行動に対して用量依存的な抑制作用を示した²⁶⁾。

4) 抗不安作用

- ① ラットsocial interaction試験において反復投与によりsocial interaction時間の増加作用を示した²⁷⁾。
- ② 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²⁸⁾。

③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²⁹⁾。

5) 抗強迫性障害作用

マウスガラス玉覆い隠し行動試験においてガラス玉覆い隠し行動を抑制した³⁰⁾。

6) 抗外傷後ストレス障害作用

Single prolonged stress 負荷ラット(外傷後ストレス障害モデル)において状況恐怖誘発すくみ行動を抑制した³¹⁾。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人(20～27歳)にパロキセチン塩酸塩錠 10、20 又は 40 mg を単回経口投与した時の投与量で補正した最高血漿中濃度(C_{max})の平均値は 10 mg 群と比較して 20 及び 40 mg 群でそれぞれ 1.98 及び 4.69 倍であり、投与量の増加を上回った増加が確認された。また、40 mg 群の投与量で補正した血漿中濃度曲線下面積(AUC)は 20 mg 群の 2.48 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³²⁾。

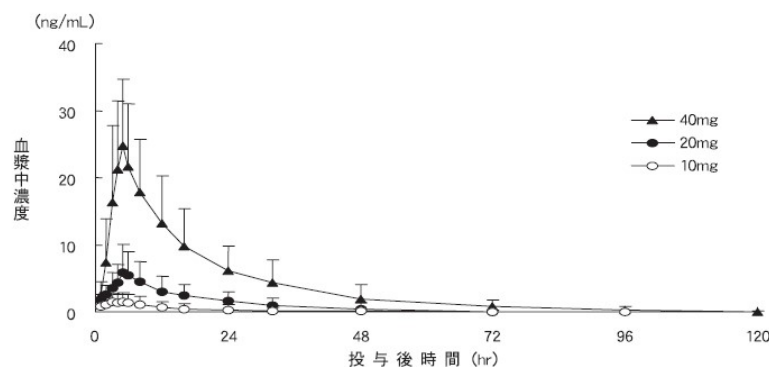


図. 健康成人にパロキセチン塩酸塩錠 10、20 又は 40 mg を単回経口投与した時の血漿中パロキセチン濃度(平均値+標準偏差、19 例)

表. 健康成人に単回経口投与した時の薬物動態学的パラメータ

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

—: 算出できず 平均値±標準偏差(19 例)、T_{max}: 最高濃度到達時間、T_{1/2}: 消失半減期

2) 反復投与

健康成人(21～27歳)にパロキセチン塩酸塩錠 20mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した時の血漿中濃度は、初回投与 5 時間後に C_{max} 12.5 ng/mL に達し、T_{1/2} は約 10 時間であった。C_{min} は反復投与 7 日目に定常状態(約 23 ng/mL)に達した。反復投与時の血漿中濃度は、最終投与 5 時間後に C_{max} 59.5 ng/mL に達し、T_{1/2} は約 15 時間であった³³⁾。

3) 生物学的同等性試験

パロキセチン錠 10mg 「アメル」、錠 20mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たりパロキセチン錠 10mg 「アメル」、錠 20mg 「アメル」又は各標準製剤を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した^{34, 35)}。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成13年5月31日付 医薬審発第786号)」に準じ、非盲検下における2剤2期のクロスオーバー法を用いた。 初めの4泊5日の入院期間を第Ⅰ期とし、2回目の入院期間を第Ⅱ期とした。なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間は5日間とした。	
	薬剤名	健康成人男子の人数
	パロキセチン錠 10mg 「アメル」	24例(1群12例)
	パロキセチン錠 20mg 「アメル」	12例(1群6例)
投与条件	<p>パロキセチン錠 10mg 「アメル」 被験者に対して10時間以上の絶食下において、1錠中にパロキセチン塩酸塩水和物 11.38 mg (パロキセチンとして 10.0 mg)を含有するパロキセチン錠 10mg 「アメル」 1錠又はパキシル錠 10mg 1錠を 150 mLの水とともに単回経口投与した。 投与後4時間は絶食とし、投与前1時間から投与後4時間まで絶飲とする。</p> <p>パロキセチン錠 20mg 「アメル」 被験者に対して10時間以上の絶食下において、1錠中に 22.76 mg (パロキセチンとして 20.0 mg)を含有するパロキセチン錠 20mg 「アメル」 1錠又はパキシル錠 20mg 1錠を 150 mLの水とともに単回経口投与した。 投与後4時間は絶食とし、投与前1時間から投与後4時間まで絶飲とする。</p>	
採血時点	第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後2、4、5、6、7、8、10、12、24、48及び72時間後の12時点とした。 採血量は1回につき10mL(血漿として3mL以上)とした。	
分析法	LC/MS/MS法	

パロキセチン錠 10mg 「アメル」

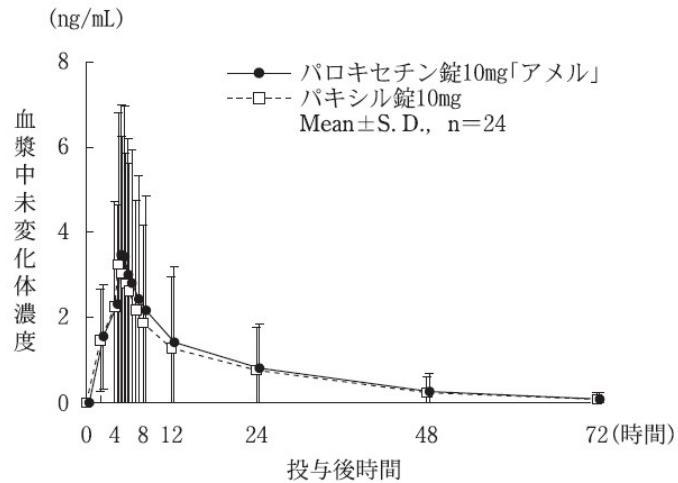
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₇₂₎ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
パロキセチン錠 10mg 「アメル」	54.03±65.46	3.68±3.63	4.08±1.26	13.06±2.98
パキシル錠 10mg	49.66±62.13	3.42±3.55	3.96±1.17	14.26±7.03

(Mean±S.D.,n=24)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→72)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.121)$	$\log(1.149)$
90%信頼区間	$\log(1.039) \sim \log(1.208)$	$\log(1.054) \sim \log(1.253)$



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

パロキセチン錠 20mg 「アメル」

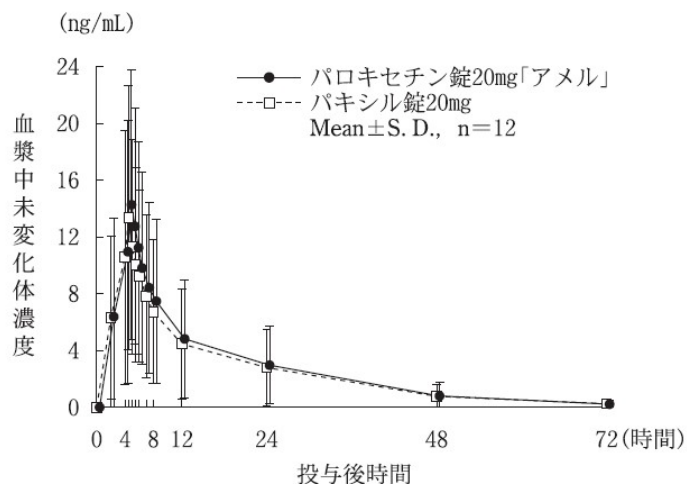
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→72) (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
パロキセチン錠 20mg 「アメル」	193.33 ± 167.23	14.54 ± 9.44	4.54 ± 0.26	12.23 ± 1.71
パキシル錠 20mg	182.15 ± 159.08	13.61 ± 9.18	4.54 ± 0.14	12.67 ± 2.13

(Mean ± S.D., n=12)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC ₍₀₋₇₂₎	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.026)	log(1.051)
90%信頼区間	log(0.938)~ log(1.122)	log(0.959)~ log(1.151)



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響：

健康成人にパロキセチン塩酸塩錠 20 mg を空腹時又は食後に単回経口投与した時の薬物動態学的パラメータに差は認められず、食事の影響はないと考えられる³⁶⁾(外国人データ)。

併用薬の影響：

1) フェノバルビタール

フェノバルビタール 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与し、14 日目にパロキセチン塩酸塩錠 30 mg を単回経口投与した時、血漿中パロキセチンの AUC 及び T_{1/2} は、それぞれ平均 25 及び 38%減少した³⁷⁾。

2) フェニトイン

フェニトイン 300 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与し、14 日目にパロキセチン塩酸塩錠 30 mg を単回経口投与した時、血漿中パロキセチンの AUC 及び T_{1/2} は、それぞれ平均 50 及び 35%減少した。パロキセチン塩酸塩錠 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与し、14 日目にフェニトイン 300 mg を単回経口投与した時、フェニトインの AUC は平均 12%減少した³⁷⁾。

3) シメチジン

パロキセチン塩酸塩錠 30 mg を 1 日 1 回 28 日間反復投与し、投与 22 ～ 28 日目にシメチジン 300 mg を 1 日 3 回反復併用投与した時、定常状態におけるパロキセチン濃度は、併用投与期間中に約 50%増加した³⁷⁾。

4) ジゴキシシン

ジゴキシシン 0.25 mg を 1 日 1 回 28 日間反復投与し、投与 15 ～ 42 日目にパロキセチン塩酸塩錠 30 mg を 1 日 1 回反復併用投与した時、定常状態におけるジゴキシシンの平均 AUC は、パロキセチンの併用により 15%減少した³⁷⁾。

5) その他の薬剤

プロプラノロール、ジアゼパム、ワルファリン、ジゴキシシン、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³⁷⁾。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³⁸⁾ (*in vitro*)。

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) 消失速度定数³⁴⁾

パロキセチン錠 10mg 「アメル」：0.05596±0.01402(hr⁻¹)

パロキセチン錠 20mg 「アメル」：0.05762±0.00736(hr⁻¹)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

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。

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、びくつき、易刺激性、持続的な泣き、嗜眠、傾眠、発熱、低体温、哺乳障害、嘔吐、低血糖等の症状があらわれたとの報告があり、これらの多くは出産直後又は出産後 24 時間までに発現していた。なお、これらの症状は、新生児仮死あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。

3) 海外の疫学調査において、妊娠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^{39, 40)}。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⁴⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

授乳婦の患者に本剤 10 ～ 40 mg 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⁴¹⁾(外国人データ)。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

血球分配率

In vitro でヒト血液に¹⁴C 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%であり、血球移行が認められた⁴²⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

In vitro でヒト血漿にパロキセチンの 100 又は 400 ng/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⁴³⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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 K_i 値は $0.15 \mu\text{M}$ であった⁴⁴⁾。

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^{45~47)}。

なお、この表現型の変換は休薬後約 1 週間で回復する⁴⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

健康成人に ¹⁴C 標識パロキセチン塩酸塩 30 mg 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^{49, 50)} (外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害者

腎機能障害者にパロキセチン塩酸塩錠 20 mg 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 30 mL/分未満)において、血漿中濃度の上昇及び AUC の増大が認められた⁵¹⁾(外国人データ)。

2) 肝機能障害者

肝機能障害者に肝機能低下の程度に応じパロキセチン塩酸塩錠 20 又は 30 mg 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、 $T_{1/2}$ の延長及び AUC の増大が認められた⁵²⁾(外国人データ)

3) 高齢者

健康高齢者(65 ~ 80 歳)にパロキセチン塩酸塩錠 20 mg 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} 7.3 ng/mL に達し、 $T_{1/2}$ は約 18 時間であった⁵³⁾。

11. その他

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。[5.1、8.4、9.1.2、9.7.2、15.1.2 参照]

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
- 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]
- 2.3 ピモジドを投与中の患者[10.1 参照]

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

〈効能共通〉

- 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。
- 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。
なお、うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる精神疾患においても自殺企図のおそれがあり、さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので、このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。[5.1、8.3-8.6、9.1.1、9.1.2、15.1.2、15.1.3 参照]
- 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。[5.1、8.2、8.4-8.6、9.1.1-9.1.4、15.1.2、15.1.3 参照]

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報告されているため、これらの患者に投与する場合には注意深く観察すること。[1、5.1、8.2、8.3、8.5、8.6、9.1.1、9.1.2、15.1.2、15.1.3 参照]

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。[5.1、8.2-8.4、8.6、9.1.1、9.1.2、15.1.2、15.1.3 参照]

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。[5.1、8.2-8.5、9.1.1-9.1.4、15.1.2、15.1.3 参照]

8.7 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。[15.1.1 参照]

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5mg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。

〈うつ病・うつ状態〉

8.8 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。

〈外傷後ストレス障害〉

8.9 外傷後ストレス障害患者においては、症状の経過を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の要否について検討すること。

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。[5.1、8.2-8.6、9.1.2、15.1.2、15.1.3 参照]

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、5.1、8.2-8.6、9.1.1、15.1.2、15.1.3 参照]

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]

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]

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。

9.1.6 緑内障患者

散瞳があらわれることがある。

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]

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。

(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]

(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]

(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、びくつき、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^{39, 40)}。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⁴⁰⁾。

(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。授乳婦の患者に本剤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⁴¹⁾(外国人データ)。

(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。
- 9.7.2 海外で実施した7～18歳の双相性障害患者(DSM-IVにおける分類)を対象としたプラセボ対照の臨床試験において本剤の有効性が確認できなかったとの報告がある。また、7～18歳の双相性障害、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]

- ・本剤投与中：食欲減退、振戦、発汗、運動過多、敵意、激越、情動不安定(泣き、気分変動、自傷、自殺念慮、自殺企図等)なお、自殺念慮、自殺企図は主に12～18歳のうつ病性障害患者で、また、敵意(攻撃性、敵対的行為、怒り等)は主に強迫性障害又は12歳未満の患者で観察された。
- ・本剤減量中又は中止後：神経過敏、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

(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]

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。 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。本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することによって考えられる。

(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 ترامドール塩酸塩 フェンタニルクエン酸塩 リネズリド 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。
メチルチオニウム塩化物水和物(メチレンブルー)	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。	メチルチオ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。
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]	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。	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。 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。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。イミプラミンと本剤の薬物相互作用試験において、併用投与により鎮静及び抗コリン作用の症状が報告されている。	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。 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗不整脈剤 プロパフェノン塩酸塩 フレカイニド酢酸塩	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。	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。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。
β-遮断剤 チモロールマレイン酸塩	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、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。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。
メトプロロール酒石酸塩	メトプロロールと本剤の併用投与により、重度の血圧低下が報告されている。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、メトプロロールの(S)-体及び(R)-体の T _{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。
アトモキセチン塩酸塩	併用によりアトモキセチンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することによると考えられる。
タモキシフェンクエン酸塩	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。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、タモキシフェンの活性代謝物の血中濃度が減少するおそれがある。
キニジン硫酸塩水和物 シメチジン [16.7.3 参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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]	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
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	本剤の作用が減弱するおそれがある。	作用機序は不明であるが、ホスアン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。
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。
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。
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。
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。

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]

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]

11.1.3 痙攣(0.1%未満)、錯乱、幻覚、せん妄(いずれも頻度不明)

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)

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]

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。

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。

11.1.8 白血球減少(2.4%)、血小板減少(0.1%)、汎血球減少、無顆粒球症(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。

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
全身症状		倦怠(感)、ほてり、無力症、疲労、発熱、悪寒	
精神神経系	傾眠(23.6%)、めまい	頭痛、不眠、振戦、神経過敏、知覚減退、躁病反応、感情鈍麻、錐体外路障害、あくび、アカシジア ^{注1)} 、味覚異常、異常な夢(悪夢を含む)、健忘、失神、離人症	激越、緊張亢進、レストレスレッグス症候群
消化器	嘔気	便秘、食欲不振、腹痛、口渇、嘔吐、下痢、消化不良	
循環器		心悸亢進、一過性の血圧上昇又は低下、起立性低血圧、頻脈	

	10%以上	10%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒、蕁麻疹、血管性浮腫、紅斑性発疹	光線過敏症
血液		白血球増多、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値増加又は減少、赤血球減少、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		BUN 上昇、尿沈渣(赤血球、白血球)、尿蛋白、排尿困難、尿閉、尿失禁	
眼		霧視、視力異常、散瞳	急性緑内障
その他		性機能異常(射精遅延、勃起障害等) <small>注2)</small> 、発汗、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、月経障害(不正子宮出血、無月経等)	高プロラクチン血症

注 1) 内的な落ち着きのなさ、静坐/起立困難等の精神運動性激越であり、苦痛が伴うことが多い。治療開始後数週間以内に発現しやすい。

注 2) 強迫性障害患者を対象とした本邦での臨床試験において 95 例中 6 例(6.3%)に射精遅延等の性機能異常が認められた。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、本剤単独 2000 mg 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>

13.1 処置：特異的な解毒剤は知られていないので、必要に応じて胃洗浄等を行うとともに、活性炭投与等適切な療法を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において、1日量10mgずつ1週間間隔で減量し20mgで1週間投与継続し中止する漸減法を実施した臨床試験を集計した結果、漸減期又は投与中止後に観察された有害事象の頻度は30%、プラセボ群は20%であった。さらに10mgまで減量する漸減法を実施した7～18歳の患者が対象の試験では本剤32%、プラセボ群24%であった。[8.7 参照]

15.1.2 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。[1.、5.1、8.2-8.6、9.1.1、9.1.2 参照]

15.1.3 海外で実施された精神疾患を有する成人患者を対象とした、本剤のプラセボ対照臨床試験の検討結果より、大うつ病性障害の患者において、プラセボ群と比較して本剤投与群での自殺企図の発現頻度が統計学的に有意に高かった(本剤投与群3455例中11例(0.32%)、プラセボ群1978例中1例(0.05%))。なお、本剤投与群での報告の多くは18～30歳の患者であった。[5.1、8.2-8.6、9.1.1、9.1.2 参照]

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

15.1.5 海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。

(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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : 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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : 有り

くすりのしおり : 有り

その他の患者向け資材 : パロキセチン錠「アメル」服用時の注意～病気とくすりの理解のために～

(参照先 : 共和薬品工業株式会社医療関係者用ホームページ

<https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/>)

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名 : パキシル錠 5mg、錠 10mg、錠 20mg

同効薬 : 塩酸セルトラリン、フルボキサミンマレイン酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩

7. 国際誕生年月日

1990年12月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
パロキセチン錠 5mg「アメル」	2012年2月15日	22400AMX00196	2012年6月22日	2012年6月22日
パロキセチン錠 10mg「アメル」	2012年2月15日	22400AMX00197	2012年6月22日	2012年6月22日
パロキセチン錠 20mg「アメル」	2012年2月15日	22400AMX00198	2012年6月22日	2012年6月22日

9. 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

2014年7月2日：「社会不安障害」及び「外傷後ストレス障害」の効能効果、用法用量の追加

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
パロキセチン錠 5mg「アメル」	1179041F3010	1179041F3133	121443701	622144301
パロキセチン錠 10mg「アメル」	1179041F1017	1179041F1173	121444401	622144401
パロキセチン錠 20mg「アメル」	1179041F2013	1179041F2170	121445101	622144501

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 作用機序(パキシル錠：2000年9月22日承認、申請資料概要 ホ.1) (D-001860)
- 2) 社内資料：安定性試験(加速試験)
- 3) 社内資料：安定性試験(無包装)
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 5) 三浦貞則, 他：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 137-160 (D-001846)
- 6) 筒井末春, 他：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 161-185 (D-001847)
- 7) 三浦貞則, 他：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 187-210 (D-001848)
- 8) 三浦貞則, 他：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 119-135 (D-001849)
- 9) 斎藤正己, 他：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 211-223 (D-001850)
- 10) 片岡憲章, 他：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 225-236 (D-001851)
- 11) 小林一広, 他：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 237-252 (D-001852)
- 12) 筒井末春, 他：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 271-294 (D-001853)
- 13) 筒井末春, 他：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 295-314 (D-001854)
- 14) 筒井末春, 他：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 253-269 (D-001855)
- 15) 上島国利, 他：薬理と治療. 2004 ; 32 : 577-591 (D-001856)
- 16) 第Ⅱ相検証的試験(強迫性障害)(パキシル錠：2006年1月23日承認、申請資料概要 2.7.6.1) (D-001857)
- 17) 第Ⅲ相試験(社会不安障害)(パキシル錠：2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1.、審査報告書) (D-001858)
- 18) 長期投与試験(社会不安障害)(パキシル錠：2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1.) (D-001859)
- 19) Thomas DR, et al. : Psychopharmacology. 1987 ; 93 : 193-200 (PMID : 2962217) (D-001861)
- 20) Gartside SE, et al. : Br J Pharmacol. 1995 ; 115 : 1064-1070 (PMID : 7582504) (D-001862)
- 21) 5-HTP 誘発 head twitch 行動の増強作用(パキシル錠：2000年9月22日承認、申請資料概要 ホ.1-2-3) (D-001863)
- 22) Lassen JB : Psychopharmacology. 1978 ; 57 : 151-153 (PMID : 418448) (D-001864)
- 23) Kennett GA, et al. : Neuropharmacology. 1994 ; 33 : 1581-1588 (PMID : 7760981) (D-001865)
- 24) マウス強制水泳試験(パキシル錠：2000年9月22日承認、申請資料概要 ホ.1-1-1 (1)) (D-001873)
- 25) Perrault GH, et al. : Pharmacol Biochem Behav. 1992 ; 42 : 45-47 (PMID : 1528946) (D-001866)
- 26) 島田瞭, 他：実中研・前臨床研究報. 1996 ; 20 : 163-167 (D-001867)
- 27) Lightowler S, et al. : Pharmacol Biochem Behav. 1994 ; 49 : 281-285 (PMID : 7824539) (D-001868)
- 28) ラット Vogel 型コンフリクト試験(パキシル錠：2000年9月22日承認、申請資料概要 ホ.1-1-2 (2)) (D-001869)

- 29) Cadogan AK, et al. : Br J Pharmacol. 1992 ; 107 (Proc Suppl Oct) : 108P (D-001870)
- 30) マウスガラス玉覆い隠し行動試験(パキシル錠 : 2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.1.) (D-001871)
- 31) Single prolonged stress 負荷ラットでの試験(パキシル錠 : 2013 年 10 月 30 日承認、審査報告書) (D-001872)
- 32) 入江廣, 他 : 薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 47-68 (D-001827)
- 33) 村崎光邦, 他 : 薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 37-46 (D-001828)
- 34) 田中孝典, 他 : 新薬と臨牀, 61, 4, 906 (2012) [錠 10mg]
- 35) 田中孝典, 他 : 新薬と臨牀, 61, 4, 918 (2012) [錠 20mg]
- 36) 食事の影響(パキシル錠 : 2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要 へ.3-7-1) (D-001831)
- 37) 薬物相互作用(他剤との併用試験)(パキシル錠 : 2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要 へ.4-1-3、審査報告書) (D-001844)
- 38) 薬物相互作用(血漿タンパク結合率)(パキシル錠 : 2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要 へ.4-3) (D-001845)
- 39) Chambers CD, et al. : N Engl J Med. 2006 ; 354 : 579-587 (PMID : 16467545) (D-001824)
- 40) Kallen B, et al. : Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008 ; 17 : 801-806 (PMID : 18314924) (D-001825)
- 41) Öhman R, et al. : J Clin Psychiatry. 1999 ; 60 : 519-523 (PMID : 10485633) (D-001826)
- 42) 血球分配率(パキシル錠 : 2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要 へ.2-2-6) (D-001833)
- 43) 血漿タンパク結合率(パキシル錠 : 2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要 へ.2-2-5) (D-001832)
- 44) Crewe HK, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1992 ; 34 : 262-265 (PMID : 1389951) (D-001834)
- 45) Özdemir V, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1997 ; 62 : 334-347 (PMID : 9333110) (D-001835)
- 46) Albers L J, et al. : Psychiatry Res. 1996 ; 59 : 189-196 (PMID : 8930024) (D-001836)
- 47) Hemeryck A, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2000 ; 67 : 283-291 (PMID : 10741632) (D-001837)
- 48) Sindrup SH, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1992 ; 51 : 278-287 (PMID : 1531950) (D-001838)
- 49) Kaye CM, et al. : Acta Psychiatr Scand Suppl. 1989 ; 350 : 60-75 (PMID : 2530793) (D-001839)
- 50) 健常成人(西欧人)に ¹⁴C 標識塩酸パロキセチンを単回投与した時の吸収・代謝・排泄(パキシル錠 : 2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要 へ.3-5) (D-001840)
- 51) 腎機能低下患者(西欧人)に反復経口投与した時の体内動態(パキシル錠 : 2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要 へ.3-9-1) (D-001841)
- 52) Dalhoff K, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1991 ; 41 : 351-354 (PMID : 1839532) (D-001842)
- 53) 永田良一, 他 : 薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 89-110 (D-001843)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

パロキセチン錠 5mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	割線入りの帯紅白色のフィルムコーティング錠	帯紅白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法 ^{※1}	92.0～108.0%	100.5	97.9	100.2	100.0

※1.3回の平均値(%)

パロキセチン錠 10mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	帯紅白色のフィルムコーティング錠	帯紅白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法 ^{※1}	92.0～108.0%	99.6	96.0	97.9	97.5

※1.3回の平均値(%)

パロキセチン錠 20mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	帯紅白色のフィルムコーティング錠	帯紅白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法 ^{※1}	92.0～108.0%	100.9	97.9	99.3	99.2

※1.3回の平均値(%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、榊じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm) (日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55°Cの湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

パロキセチン錠 5mg 「アメル」：水(約55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

パロキセチン錠 10mg 「アメル」：水(約55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

パロキセチン錠 20mg 「アメル」：水(約55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし