

## 調査結果報告書

平成 25 年 3 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

新規抗うつ薬（SSRI、SNRI、ミルタザピン）における 18 歳未満の  
大うつ病性障害患者を対象とした海外検証的試験に関する調査について

### I. 品目の概要

- [一般名] 別添 1 のとおり
- [販売名] 別添 1 のとおり
- [承認取得者] 別添 1 のとおり
- [効能・効果] 別添 1 のとおり
- [用法・用量] 別添 1 のとおり
- [備考] 特になし
- [調査担当部] 安全第二部

### II. 今回の調査の経緯

SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)、SNRI (Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitor) 及びミルタザピン（以下、「新規抗うつ薬」という。）は、それぞれ選択的セロトニン再取り込み阻害作用、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用、ノルアドレナリン・特異的セロトニン作動作用を持つ、新しい作用機序及び特徴を有する新規抗うつ薬である。

国内では、1999 年 4 月に「うつ病・うつ状態」を効能・効果としてフルボキサミンマレイン酸塩が承認されて以降、2013 年 2 月までに SSRI が 4 剤（エスシタロプラムシュウ酸塩、塩酸セルトラリン、パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩）、SNRI が 2 剤（デュロキセチン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩）及びミルタザピンが承認されている。

2003 年、パロキセチン塩酸塩水和物（以下、「パロキセチン」という。）の製造販売業者は、米国、欧州を中心に小児及び青少年の大うつ病性障害 (Major Depressive Disorder: MDD) 患者、強迫性障害 (Obsessive-Compulsive Disorder: OCD) 患者、社会不安障害 (Social Anxiety Disorder: SAD) 患者を対象に実施したパロキセチンの臨床試験に関する報告を行った。このうち、MDD 患者を対象とした試験ではパロキセチンの有効性を証明することができなかった。また、上記の短期プラセボ対照試験 (MDD3 試験、OCD2 試験、SAD1 試験) を併合し、自殺関連事象の集計を行った結果、パロキセチン群における発現頻度がプラセボ群より高く、主に 12~18 歳の MDD 患者においてこれらの事象の発現が観察された。

以上より、2003年6月、英国においてパロキセチンでは18歳未満のMDD患者が「禁忌」とされた。本邦においても、2003年8月、パロキセチンでは「18歳未満の患者（大うつ病性障害患者）」が「禁忌」とされ、関連する「重要な基本的注意」、「小児等への投与」等と併せ、添付文書が改訂された。

その後、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）で検討された、小児及び青少年を対象とした9つの新規抗うつ薬<sup>1)</sup>の計24の臨床試験（全適応）を対象としたメタ解析において、プラセボに対する相対リスクは「自殺行動／念慮」1.95（95%信頼区間、1.28-2.98）、「自殺行動／念慮の可能性のある事象」2.19（95%信頼区間、1.50-3.19）であった。また、薬剤別の検討においては、事象が認められた薬剤では全て、プラセボに対する相対リスクが1を超えていたもののVenlafaxine以外では統計学的に有意な差が認められなかった。これらの結果を受け、2004年10月、米国において全ての抗うつ薬に対し、添付文書の「Boxed Warning」の項に小児及び青少年における適応の有無及びリスクとベネフィットを考慮するよう記載することが指示された。

欧州では、パロキセチンは各国により個別に対応が検討されていたが、2005年3月、欧州医薬品審査庁（European Agency for the Evaluation of Medicinal Products：EMA（現・欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA））での最終決定がなされ、パロキセチンの小児及び青少年患者への投与については禁忌ではなく、添付文書の「Special warnings and precautions for use」の項に「should not be used」と記載されることとなった。その後、パロキセチン以外の新規抗うつ薬の添付文書においても、パロキセチン同様に小児及び青少年患者への使用に関する改訂が行われた。

また本邦では、これらの海外の対応を受け、2006年2月、パロキセチン添付文書の「禁忌」の項における「18歳未満の患者（大うつ病性障害患者）」の記載が削除され、「警告」の項において、18歳未満の患者に対する有効性に関する注意喚起がなされることとなった。

今般、新規抗うつ薬の製造販売業者より医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）に対し、18歳未満のMDD患者を対象とした海外検証的試験結果に関する海外措置報告がなされたことから、機構は、類似の新規抗うつ薬における18歳未満のMDD患者を対象とした海外検証的試験実施の有無及び当該試験結果について、製造販売業者に確認を行った。その結果、複数の新規抗うつ薬（エスシタロプラムシュウ酸塩、塩酸セルトラリン、デュロキセチン塩酸塩、ミルタザピン）において同様の試験が実施されており、有効性の主要評価項目でプラセボと比較して有意差が確認できなかったとの報告も認められた。そこで機構は、新規抗うつ薬における18歳未満のMDD患者を対象とした海外検証的試験結果及び国内副作用報告の状況について調査を行い、当該患者に対する有効性に関する添付文書改訂の必要性について検討を行った。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品

---

1) 9つの新規抗うつ薬：セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン、ミルタザピン、Bupropion、Citalopram、Fluoxetine、Nefazodone、Venlafaxine

目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付20達第8号)の規定により指名した。

### Ⅲ. 機構における調査の概略

#### 1. 海外検証的試験結果について

製造販売業者から提出された新規抗うつ薬における18歳未満のMDD患者を対象とした海外検証的試験の概略を以下に示す。なお、フルボキサミンマレイン酸塩(以下、「フルボキサミン」という。)及びミルナシプラン塩酸塩(以下、「ミルナシプラン」という。)については、現時点までに該当する海外検証的試験が実施されておらず、パロキセチンについては前述のとおり検討され、使用上の注意にて既に注意喚起されている(「Ⅱ.今回の調査の経緯」の項参照)。

#### ① エスシタロプラムシュウ酸塩

##### 1) SCT-MD-15試験<2002年12月～2004年2月>

DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) によりMDDと診断された6～17歳の患者(目標症例数各群132例、合計264例)を対象に、エスシタロプラムシュウ酸塩(以下、「エスシタロプラム」という。)の有効性と安全性を評価する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、10～20mg又はプラセボを1日1回、夜に経口投与し、投与期間は8週間と設定された。総投与症例数264例(エスシタロプラム群131例、プラセボ群133例)の全例が安全性解析対象集団であり、このうち261例(エスシタロプラム群129例、プラセボ群132例)がITT (Intent-to-Treat) 集団であり、有効性解析対象集団であった。

主要評価項目であるITT集団での最終評価時(8週目、LOCF (Last Observation Carried Forward)) におけるベースラインからのCDRS-R (Children's Depression Rating Scale-Revised: 小児うつ病評価尺度改訂版) スコア変化量(平均値±標準誤差)は、エスシタロプラム群で $-20.9 \pm 1.3$ 、プラセボ群で $-20.3 \pm 1.3$ 、変化量の群間差(共分散分析モデルによる調整済み平均値)とその95%信頼区間は $-1.73 [-5.08, 1.62]$ であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少は認められなかった( $p=0.310$ 、投与群及び施設数を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析)。また、CDRS-Rの反応率(最終評価時におけるCDRS-Rスコア $\leq 28$ の患者の割合)は、エスシタロプラム群45.7%、プラセボ群37.9%であり、統計学的に有意な差は認められなかった( $p=0.317$ 、投与群を因子、ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰分析)。

有害事象は、エスシタロプラム群68.7% (90/131例)、プラセボ群67.7% (90/133例)で認められた。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象がエスシタロプラム群2例(肺炎、骨折 各1例)、プラセボ群3例(アレルギー反応、躁症状、うつ症状 各1例)

に認められた。自殺関連事象については、エスシタロプラム群1例（自傷行為）、プラセボ群2例（自傷行為、意図的過量服用 各1例）であった。

## 2) SCT-MD-32試験、同32A試験<2005年4月～2007年5月、2005年6月～2007年9月>

DSM-IVによりMDDと診断された12～17歳の患者（目標症例数各群150例、合計300例）を対象に、エスシタロプラムの有効性と安全性を評価する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、10～20mg又はプラセボを1日1回、夜に経口投与し、投与期間は8週間と設定された。また、長期継続試験として実施された32A試験は32試験の8週時点における用量又はプラセボを1日1回、夜に経口投与し、投与期間は16～24週間とされた。なお、32A試験に移行した202例のうち37例については非盲検期に移行し、10～20mgを1日1回、24週間経口投与された。総投与症例数312例（エスシタロプラム群155例、プラセボ群157例）の全例が安全性解析対象集団であり、このうち311例（エスシタロプラム群154例、プラセボ群157例）がITT集団であり、有効性解析対象集団であった。

SCT-MD-32試験において、主要評価項目であるITT集団での最終評価時(8週目、LOCF)におけるベースラインからのCDRS-Rスコア変化量（平均値±標準誤差）は、エスシタロプラム群で $-22.4 \pm 1.1$ 、プラセボ群で $-18.4 \pm 1.1$ 、変化量の群間差（共分散分析モデルによる調整済み平均値）とその95%信頼区間は $-3.4 [-6.2, -0.5]$ であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められた（ $p=0.022$ 、投与群及び施設を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析）。また、CDRS-Rの反応率（ベースラインからのCDRS-Rスコア減少 $\geq 40\%$ の患者の割合）は、エスシタロプラム群59.1%、プラセボ群48.4%であり、統計学的に有意な差は認められなかった（ $p=0.063$ 、投与群を因子、ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰分析）。なお、SCT-MD-32A試験においても、主要評価項目であるITT集団（有効性解析対象集団はエスシタロプラム群154例、プラセボ群157例）での最終評価時（SCT-MD-32試験における治験薬投与開始から24週目、LOCF）におけるCDRS-Rスコア変化量について、プラセボ群とエスシタロプラム群の群間差及びその95%信頼区間は $-4.5 [-7.6, -1.3]$ であり、エスシタロプラム群のプラセボ群に対する統計学的に有意な減少が認められた（ $p=0.005$ 、投与群及び施設を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析）。

32/32A試験の二重盲検期における有害事象は、エスシタロプラム群82.6%（128/155例）、プラセボ群79.6%（125/157例）で認められた。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象がエスシタロプラム群6例（自殺念慮2例、被害的損傷、自傷行為、易刺激性、発育不全 各1例）、プラセボ群4例（自殺念慮2例、うつ症状の悪化、自殺企図 各1例）に認められた。自殺関連事象については、エスシタロプラム群13件（自傷行為12件、自殺念慮1件）、プラセボ群14件（自傷行為9件、自殺念慮3件、意図的過量服用、自殺企図 各1件）認められた。なお、32A試験の非盲検期における有害事象は86.5%

(32/37例) であり、重篤な有害事象は2例 (意図的過量服用、胸膜炎 各1例) であった。

## ② 塩酸セルトラリン

### 1) A0501001試験<1999年12月～2001年5月>

DSM-IVによりMDDと診断された6～17歳の患者 (目標症例数各群80例、合計160例) を対象に、塩酸セルトラリン (以下、「セルトラリン」という。) の有効性と安全性を評価する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、50～200mg又はプラセボを1日1回、朝食又は夕食時に経口投与し、投与期間は10週間と設定された。総投与症例数188例 (セルトラリン群97例、プラセボ群91例) 全例が安全性解析対象集団であり、このうち181例 (セルトラリン群93例、プラセボ群88例) がITT集団であり、有効性解析対象集団であった。

主要評価項目であるITT集団での最終評価時 (10週目、LOCF) におけるベースラインからのCDRS-Rスコア変化量 (共分散分析モデルによる調整済み平均値±標準誤差) は、セルトラリン群で $-25.9 \pm 1.5$ 、プラセボ群で $-22.1 \pm 1.5$ であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少は認められなかった ( $p=0.084$ 、投与群、年齢層及び施設を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析)。また、CDRS-Rの反応率 (ベースラインからのCDRS-Rスコア減少 $\geq 40\%$ の患者の割合) は、セルトラリン群62.4%、プラセボ群56.8%であり、統計学的に有意な差は認められなかった ( $p=0.464$ 、施設を因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定)。

有害事象は、セルトラリン群89.7% (87/97例)、プラセボ群80.2% (73/91例) で認められた。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象がセルトラリン群5例 (自殺念慮3例、脅迫行動、左母趾膿瘍 各1例)、プラセボ群1例 (肺炎) に認められた。自殺関連事象については、セルトラリン群3例 (自殺念慮)、プラセボ群0例であった。

### 2) A0501017試験<2000年2月～2001年3月>

DSM-IVによりMDDと診断された6～17歳の患者 (目標症例数各群80例、合計160例) を対象に、セルトラリンの有効性と安全性を評価する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、50～200mg又はプラセボを1日1回、朝食又は夕食時に経口投与し、投与期間は10週間と設定された。総投与症例数185例 (セルトラリン群92例、プラセボ群93例) の全例が安全性解析対象集団であり、このうち183例 (セルトラリン群92例、プラセボ群91例) がITT集団であり、有効性解析対象集団であった。

主要評価項目であるITT集団での最終評価時 (10週目、LOCF) におけるベースラインからのCDRS-Rスコア変化量 (共分散分析モデルによる調整済み平均値±標準誤差)

は、セルトラリン群で $-28.8 \pm 1.6$ 、プラセボ群で $-25.6 \pm 1.6$ であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少は認められなかった ( $p=0.170$ 、投与群、年齢層及び施設を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析)。なお、CDRS-Rの反応率（ベースラインからのCDRS-Rスコア減少 $\geq 40\%$ の患者の割合）は、セルトラリン群75.0%、プラセボ群60.4%であり、統計学的に有意な差が認められた ( $p=0.033$ 、施設を因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定)。

有害事象は、セルトラリン群90.2% (83/92例)、プラセボ群83.9% (78/93例) で認められた。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象がセルトラリン群2例3件（自殺企図2件、多剤過量服用1件）、プラセボ群5例5件（自殺企図2件、虫垂炎2件、卵巣嚢胞破裂1件）に認められた。自殺関連事象については、セルトラリン群2例（自殺企図）、プラセボ群2例（自殺企図）であった。

### ③ デュロキセチン塩酸塩

#### 1) F1J-MC-HMCK 試験<2009年3月～2011年10月>

DSM-IV-TR (DSM-IV, Text Revision) によりMDDと診断された7～17歳の患者（目標症例数各群112例、合計336例）を対象に、デュロキセチン塩酸塩（以下、「デュロキセチン」という。）の有効性と安全性を評価する目的で、多施設共同プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、Period I として2週間のスクリーニング期の後、Period II はデュロキセチン60、90、120mg又はfluoxetine20、40mg又はプラセボを1日1回、朝に経口投与し、投与期間は10週間とされた。また、長期継続試験としてPeriod III はデュロキセチン60、90、120mg又はfluoxetine20、40mgを1日1回、朝に経口投与し、投与期間は26週間とされた。総投与症例数は337例（デュロキセチン群117例、fluoxetine群117例、プラセボ群103例）であり、このうち329例（デュロキセチン群113例、fluoxetine群113例、プラセボ群103例）がITT集団であり、有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である最終評価時（10週目、MMRM (mixed model repeated measures)）におけるベースラインからのCDRS-Rスコア変化量（平均値）は、デュロキセチン群、fluoxetine群、プラセボ群いずれも-24 pointであり、デュロキセチン群及びfluoxetine群ではプラセボ群と比較して変化量の群間差は認められなかった。また、CDRS-Rの反応率（ベースラインからのCDRS-Rスコア改善 $\geq 50\%$ の患者の割合、MMRM）は、デュロキセチン群67%、fluoxetine群63%、プラセボ群62%であり、各実薬群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差は認められなかった（デュロキセチン群 ( $p=0.408$ )、fluoxetine群 ( $p=0.788$ )、施設を因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定によるプラセボ群との対比較)。

全試験期間（急性期及び長期継続）における重篤な有害事象は14例20件認められた。このうち、自殺関連事象は3件であり、プラセボ/デュロキセチン群1件（自殺念慮）、

fluoxetine群2件（自殺企図、意図的過量服用 各1件）であった。また、C-SSRS（Columbia Suicide Severity Rating Scale）による治療下での自殺念慮の割合は、デュロキセチン群7%、fluoxetine群8%であり、プラセボ群の7%と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。なお、本試験で死亡例は認められなかった。

## 2) F1J-MC-HMCL試験<2009年3月～2011年9月>

DSM-IV-TRによりMDDと診断された7～17歳の患者（目標症例数各群112例、合計448例）を対象に、デュロキセチンの有効性と安全性を評価する目的で、多施設共同プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、Period Iとして2週間のスクリーニング期の後、Period IIはデュロキセチン30、60mg又はfluoxetine20mg又はプラセボを1日1回、朝に経口投与し、投与期間は10週間とされた。また、長期継続試験としてPeriod IIIはデュロキセチン60、90、120mg又はfluoxetine20、40mgを1日1回、朝に経口投与し、投与期間は26週間とされた。総投与症例数は463例（デュロキセチン30mg群116例、60mg群108例、fluoxetine群117例、プラセボ群122例）であり、このうち448例（デュロキセチン30mg群114例、60mg群105例、fluoxetine112例、プラセボ群117例）がITT集団であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である最終評価時（10週目、MMRM）におけるベースラインからのCDRS-Rスコア変化量（平均値）は、デュロキセチン群-24～-25 point、fluoxetine群-23 point、プラセボ群で-22 pointであり、デュロキセチン群及びfluoxetine群ではプラセボ群と比較して大きな変化量の減少は認められなかった。また、CDRS-Rの反応率（ベースラインからのCDRS-Rスコア改善 $\geq$ 50%の患者の割合、MMRM）は、デュロキセチン30mg群69%、60mg群69%、fluoxetine群61%、プラセボ群60%であり、各実薬群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差は認められなかった（デュロキセチン30mg群（ $p=0.316$ ）、60mg群（ $p=0.296$ ）、fluoxetine群（ $p=0.990$ ）、施設を因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定によるプラセボ群との対比較）。

全試験期間の重篤な有害事象は24例28件認められた。このうち自殺関連事象は9件であり、デュロキセチン群5件（自殺企図4件、自殺念慮1件）、fluoxetine群3件（自殺念慮2件、自殺企図による意図的過量服用1件）、プラセボ群1件（自殺企図）であった。また、C-SSRSによる治療下での自殺念慮の割合は、デュロキセチン30、60mg群及びfluoxetine20mg群は5～8%であり、プラセボ群の9%と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。なお、本試験で死亡例は認められなかった。

## ④ ミルタザピン

### 1) 003045試験 Study 1<1999年2月～2000年11月>

DSM-IVによりMDDと診断された7～17歳の患者（目標症例数ミルタザピン群82例、プラセボ群41例、合計123例）を対象に、ミルタザピンの有効性と安全性を評価する目

的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、15、30、45mg又はプラセボを1日1回、夜に経口投与（最初の4週間は15～45mgの変用量、その後は15、30又は45mgの固定用量を4週間継続）し、投与期間は8週間と設定された。総投与症例数126例（ミルタザピン群82例、プラセボ群44例）全例が安全性解析対象集団及びITT集団であり、有効性解析対象集団であった。

主要評価項目であるITT集団での最終評価時（8週目、LOCF）におけるCDRS-R総スコア（共分散分析モデルによる調整済み平均値±標準誤差）は、ミルタザピン群で35.08±1.58、プラセボ群で37.24±2.16であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少は認められなかった（ $p=0.421$ 、投与群及び施設を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析）。また、CGI（Clinical Global Impressions：臨床全般改善度）の反応率（「著明改善（very much improved）」又は「中等度改善（much improved）」の患者の割合）は、ミルタザピン群59.8%、プラセボ群56.8%であり、統計学的に有意な差は認められなかった（ $p=0.750$ 、施設を因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定）。

安全性については、003045試験Study 1とStudy 2を併合して解析が行われた。有害事象はミルタザピン群94.7%（161/170例）、プラセボ群85.2%（75/88例）で認められた。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象がミルタザピン群2例（うつ病悪化による自殺念慮、divalproex過量投与による覚醒困難 各1例）、プラセボ群1例（ウイルス性の発熱）に認められた。自殺関連事象については、ミルタザピン群1例（自殺念慮）のみであった。

## 2) 003045試験 Study 2<1999年2月～2000年11月>

DSM-IVによりMDDと診断された7～17歳の患者（目標症例数ミルタザピン群82例、プラセボ群41例、合計123例）を対象に、ミルタザピンの有効性と安全性を評価する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、15、30、45mg又はプラセボを1日1回、夜に経口投与（最初の4週間は15～45mgの変用量、その後は15、30又は45mgの固定用量を4週間継続）し、投与期間は8週間と設定された。総投与症例数132例（ミルタザピン群88例、プラセボ群44例）全例が安全性解析対象集団であり、このうちITT集団は124例（ミルタザピン群83例、プラセボ群41例）であり、有効性解析対象集団であった。

主要評価項目であるITT集団での最終評価時（8週目、LOCF）におけるCDRS-R総スコア（共分散分析モデルによる調整済み平均値±標準誤差）は、ミルタザピン群で35.39±1.48、プラセボ群で38.76±2.09であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少は認められなかった（ $p=0.190$ 、投与群及び施設を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析）。また、CGIの反応率（「著明改善（very much improved）」又は「中等度改善（much improved）」の患者の割合）は、ミルタザピン群53.7%、プラセボ群41.5%であり、統計学的に有意な差は認められなかった（ $p=0.204$ 、施設を因子とした

Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

安全性については、003045試験Study 1とStudy 2を併合して解析が行われた(ミルタザピンの003045試験Study 1の安全性の結果参照)。

## 2. 国内副作用報告の状況

2003年10月27日から2013年1月31日までに厚生労働省又は機構に報告された、18歳未満の患者に投与した症例における各新規抗うつ薬の自殺関連事象(MedDRA PT:自殺既遂、自殺行為、自殺企図、自殺念慮)及び敵意/攻撃性等(MedDRA SMQ:敵意/攻撃性)の国内副作用報告の概略を以下に示す。

### ① エスシタロプラムシュウ酸塩

エスシタロプラムの副作用報告における自殺関連事象は、11例11件(自殺既遂7件、自殺企図4件)であり、このうち18歳未満の症例報告はなかった。また、敵意/攻撃性等については12例12件(アクティベーション症候群6件等)であり、このうち18歳未満の症例報告はなかった。

### ② 塩酸セルトラリン

セルトラリンの副作用報告における自殺関連事象は、74例76件(自殺既遂37件、自殺行為1件、自殺企図24件、自殺念慮14件)であり、このうち18歳未満の症例は2例2件(自殺行為1件、自殺企図1件)報告されており、いずれも転帰回復であった。また、敵意/攻撃性等については42例50件(易刺激性10件、躁病8件、アクティベーション症候群7件、攻撃性6件等)であり、このうち18歳未満の症例は1例1件(アクティベーション症候群)報告されており、転帰は軽快であった。

### ③ デュロキセチン塩酸塩

デュロキセチンの副作用報告における自殺関連事象は、39例39件(自殺既遂14件、自殺企図10件、自殺念慮15件)であり、このうち18歳未満の症例報告はなかった。また、敵意/攻撃性等については19例19件(躁病10件、アクティベーション症候群5件等)であり、このうち18歳未満の症例報告はなかった。

### ④ ミルタザピン

ミルタザピンの副作用報告における自殺関連事象は、73例84件(自殺既遂40件、自殺企図22件、自殺念慮22件)であり、このうち18歳未満の症例報告はなかった。また、敵意/攻撃性等については42例47件(躁病17件、アクティベーション症候群7件、易刺激性6件等)であり、このうち18歳未満の症例報告はなかった。

### ⑤ フルボキサミンマレイン酸塩

フルボキサミンの副作用報告における自殺関連事象は、73 例 74 件（自殺既遂 15 件、自殺行為 2 件、自殺企図 44 件、自殺念慮 13 件）であり、このうち 18 歳未満の症例は 8 例 8 件（自殺既遂 1 件、自殺企図 7 件）報告されており、転帰は死亡 1 件、回復 1 件、軽快 4 件、不明 1 件、未記載 1 件であった。また、敵意/攻撃性等については 32 例 36 件（アクティベーション症候群 9 件、躁病 8 件、攻撃性 5 件等）であり、このうち 18 歳未満の症例は 6 例 9 件（アクティベーション症候群 3 件、攻撃性 3 件、激越、敵意、反社会的行動 各 1 件）報告されており、転帰は軽快又は回復であった。

### ⑥ ミルナシプラン塩酸塩

ミルナシプランの副作用報告における自殺関連事象は、29 例 30 件（自殺既遂 12 件、自殺企図 14 件、自殺念慮 4 件）であり、このうち 18 歳未満の症例報告はなかった。また、敵意/攻撃性等については 3 例 3 件（易刺激性 1 件、異常行動 1 件、躁病 1 件）であり、このうち 18 歳未満の症例報告はなかった。

## 3. 添付文書改訂の必要性について

現在、パロキセチンの添付文書には、「小児等への投与」において、海外で実施された 7～18 歳の MDD 患者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旨が記載されており、また、その他の新規抗うつ薬（エスシタロプラム、デュロキセチン、フルボキサミン、ミルタザピン、ミルナシプラン）においても、パロキセチンにおいて、海外で実施された 7～18 歳の MDD 患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある旨が既に記載され、18 歳未満の患者に対する注意喚起を行っている。

機構は、今回確認されたパロキセチン以外の新規抗うつ薬の海外検証的試験結果を踏まえ、個々の薬剤の 18 歳未満の MDD 患者に対する有効性及び添付文書への記載の必要性について、以下のように考える。

### ① エスシタロプラムシュウ酸塩

18 歳未満の MDD 患者を対象とした海外検証的試験における有効性の結果について、6～17 歳の MDD 患者においてはプラセボに対するエスシタロプラムの優越性は示されなかったものの、別途実施された 12～17 歳の MDD 患者ではプラセボと比較して有意な差が認められた報告もあった。以上の結果から、米国では 12～17 歳の MDD に対する承認を取得していることも踏まえ、添付文書においては海外検証的試験でプラセボに対する有効性が検証されなかった 6～11 歳の MDD 患者の有効性に関して注意喚起が必要と考える。

## ② 塩酸セルトラリン

18歳未満のMDD患者を対象とした海外検証的試験における有効性の結果について、6～17歳のMDD患者でプラセボに対するセルトラリンの有効性が検証されなかったことから、添付文書においては6～17歳のMDD患者の有効性に関して注意喚起が必要と考える。

## ③ デュロキセチン塩酸塩

18歳未満のMDD患者を対象とした海外検証的試験における有効性の結果について、7～17歳のMDD患者でプラセボに対するデュロキセチンの有効性が検証されなかったことから、添付文書においては7～17歳のMDD患者の有効性に関して注意喚起が必要と考える。

## ④ ミルタザピン

18歳未満のMDD患者を対象とした海外検証的試験における有効性の結果について、7～17歳のMDD患者でプラセボに対するミルタザピンの有効性が検証されなかったことから、添付文書においては7～17歳のMDD患者の有効性に関して注意喚起が必要と考える。

## ⑤ フルボキサミンマレイン酸塩

18歳未満のMDD患者を対象とした海外検証的試験は実施されていないものの、類薬における18歳以下のMDD患者を対象とした海外検証的試験で有効性が検証されなかった報告が認められることから、添付文書においては、類薬での有効性に関して注意喚起が必要と考える。

## ⑥ ミルナシプラン塩酸塩

18歳未満のMDD患者を対象とした海外検証的試験は実施されていないものの、類薬における18歳以下のMDD患者を対象とした海外検証的試験で有効性が検証されなかった報告が認められることから、添付文書においては、類薬での有効性に関して注意喚起が必要と考える。

なお、機構に提出された海外措置報告及び研究報告については、現時点までに今回報告のあったミルタザピンの海外措置報告以外は、新規抗うつ薬に対する18歳未満のMDD患者に対する有効性に関連した海外措置報告、研究報告は報告されていない。

以上のとおり、機構は、18歳未満のMDD患者に対する海外検証的試験において、有効性が検証されなかった報告のある薬剤については、「小児等への投与」において当該試験結果を記載する必要があると考える。また、「効能・効果に関連する使用上の注意」にお

いて本剤を 18 歳未満の MDD 患者に投与する際には適応を慎重に検討する旨を記載し、更なる注意喚起が必要と考える。なお、フルボキサミン及びミルナシプランについては、現時点までに該当する海外検証的試験は実施されていないものの、複数の類薬において報告があることから、同様の注意喚起が必要と考える。

#### IV. 専門協議を踏まえた機構の判断について

専門協議においては、論点 1 として、当該試験結果を追記することの必要性について、論点 2 として、当該試験結果を追記する際の文言の妥当性について、論点 3 として、当該試験結果を記載することの影響について、また論点 4 として、当該試験結果の適切な情報提供について議論が行われた。

論点 1 及び 2 については、専門委員より以下の意見が出された。

- ・今回提出された試験成績では多くの試験でプラセボ反応性が高い結果であったこと、デュロキセチン塩酸塩の試験では陽性対照群である fluoxetine 群においてもプラセボ群との群間差が確認できていないこと等の試験結果から、18 歳未満の MDD 患者における新規抗うつ薬の有効性を評価することは難しく、現時点ではこれらの試験結果のみから確定的な評価は困難であると推察する。しかし、当該試験成績は今後の小児うつ病診療を検討していく上で貴重な情報と考えられることから、海外での報告であっても適切な表現を用いて臨床現場へ情報提供される必要があり、改訂文言としては機構改訂案が妥当と考える。

また、論点 3 及び 4 については、専門委員より以下の意見が出された。

- ・小児のうつ症状に対しては、どのように診断し治療を行っていくかが重要であり、薬物療法ありきではないと考える。まずは薬物療法以外での対応を考えるべきであり、薬剤がすぐに処方されることは適当ではない。
- ・小児及び青少年 MDD 患者に対する新規抗うつ薬の国内臨床使用実態として、有効性が確認できた個々の症例もあることから、臨床現場では患者毎の有用性を継続的に確認しながら慎重に投与していくことが重要と考える。
- ・今回の情報は臨床現場に少なからぬ影響を与え、臨床現場の混乱も予測されるが、関連学会の協力も得て当該試験結果を適切に情報提供し、臨床現場では安易な診断及び処方をしていないことが重要と考える。
- ・上記の情報提供に関しては、産官学での協力体制のもと、実施されることが望ましい。

以上の専門協議における議論を踏まえ、機構は、以下の通り考える。

現時点までに得られている試験成績を踏まえ、機構改訂案の通り使用上の注意の改訂を行って情報提供することが適当であると考え。なお、新規抗うつ薬のうちパロキセチンについては、現行添付文書に記載のある通り、自殺関連のリスクが増加するとの報告があることから「警告」欄において自殺関連のリスクについて注意喚起を行うとともに、併せ

て7～18歳の患者で有効性が確認できなかった旨が記載されている。今回調査を行った新規抗うつ薬については、従来より、自殺関連のリスクの増加について、複数の抗うつ薬の臨床試験全体のメタ解析の結果では、自殺関連のリスクが抗うつ薬投与群でプラセボ群と比較して高かったとの報告があるものの、それぞれの薬剤単独では自殺関連リスクの増加があるとの報告がなく、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項で注意喚起されている。従って、18歳未満の患者における有効性については、同項に追記することが適当であるとする。

また、今回添付文書に追記される情報の伝達については、当該試験成績の科学的な評価に基づいた十分な説明が必要と考える。臨床現場への情報提供及び伝達に関し、産官学での適切な説明が重要であることから、今般の添付文書改訂後は速やかに臨床現場へ情報伝達が進められるよう、3者協力体制で尽力していくことが望まれる。なお、急な服用中止等による退薬症状にも注意が必要であり、患者又はその家族に対する情報提供が適切に行われるよう、留意する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は支持された。

## V. 総合評価

機構は、パロキセチン以外の新規抗うつ薬において、下記に示した内容の添付文書の改訂を行うことが妥当であると判断した。ただし、「IV.専門協議を踏まえた機構の判断について」に記載の通り、改訂に併せ適切な情報提供が実施され、新規抗うつ薬における当該試験成績について、臨床現場等へ適切に周知される必要があると考える。

### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

別添2のとおり

### 【小児等への投与】

別添2のとおり

## 調査対象医薬品一覧\*

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
① エスシタロプラムシュウ酸塩	レクサプロ錠 10mg	持田製薬株式会社	うつ病・うつ状態	通常、成人にはエスシタロプラムとして10mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行い、1日最高用量は20mgを超えないこととする。
② 塩酸セルトラリン	ジェイゾロフト錠 25mg、同 50mg	ファイザー株式会社	うつ病・うつ状態 パニック障害	通常、成人にはセルトラリンとして1日25mgを初期用量とし、1日100mgまで漸増し、1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により1日100mgを超えない範囲で適宜増減する。
③ デュロキセチン塩酸塩	サインバルタカプセル 20mg、同 30mg	塩野義製薬株式会社	うつ病・うつ状態 糖尿病性神経障害に伴う疼痛	通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は1日20mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20mgずつ増量する。なお、効果不十分な場合には、1日60mgまで増量することができる。
④ ミルタザピン	レメロン錠 15mg	MSD株式会社	うつ病・うつ状態	通常、成人にはミルタザピンとして1日15mgを初期用量とし、15～30mgを1日1回就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日45mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として15mgずつ行うこと。
	リフレックス錠 15mg	Meiji Seikaファルマ株式会社		

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
⑤ フルボキサミン マレイン酸塩	ルボックス錠 25、同 50、 同 75 他	アボット ジャパン株 式会社 他	うつ病・うつ状態 強迫性障害 社会不安障害	通常、成人にはフルボキサミンマレイン酸塩として、1日 50mg を初期用量とし、1日 150mg まで増量し、1日 2 回に 分割して経口投与する。 なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。
	デプロメール錠 25、同 50、同 75 他	Meiji Seika ファルマ株 式会社 他		
⑥ ミルナシプラン 塩酸塩	トレドミン錠 12.5mg、 同 15mg、同 25mg、同 50mg 他	旭化成ファ ーマ株式会 社 他	うつ病・うつ状態	通常、成人には、ミルナシプラン塩酸塩として1日 25mg を初期用量とし、1日 100mg まで漸増し、1日 2～3 回に分 けて食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増 減する。 ただし、高齢者には、1日 25mg を初期用量とし、1日 60mg まで漸増し、1日 2～3 回に分けて食後に経口投与する。

\*新規抗うつ薬（SSRI、SNRI、ミルタザピン）のうち、パロキセチン塩酸塩水和物では現行添付文書の「警告」及び「小児等への投与」の項に、7～18 歳の大うつ病性障害患者を対象とした海外検証的試験結果に関連する注意喚起が記載済みのため、当該改訂の対象から除外している。

## 【改訂案】 エスシタロプラムシュウ酸塩

下線部追記 取消線削除

現行	改訂案
<p><b>【効能・効果に関連する使用上の注意】</b></p> <p>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。（「その他の注意」の項参照）</p> <p><b>【小児等への投与】</b></p> <p>1.低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。</p> <p>2.他の抗うつ薬（<del>パロキセチン塩酸塩水和物</del>）において、海外で実施された <del>7～18歳</del>における大うつ病性障害（DSM-IV*における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。</p> <p>*DSM-IV：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition</p>	<p><b>【効能・効果に関連する使用上の注意】</b></p> <p><u>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。（「その他の注意」の項参照）</u></p> <p><u>2.海外で実施された6～17歳の<u>大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において、6～11歳の患者で有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を12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。（「小児等への投与」の項参照）</u></u></p> <p><b>【小児等への投与】</b></p> <p>1.略（現行より変更なし）</p> <p>2.海外で実施された <u>6～17歳</u>の大うつ病性障害（DSM-IV*における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において、<u>6～11歳</u>の患者で有効性が確認できなかったとの報告がある。</p> <p>*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）</p>

(DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル)	
--------------------------	--

## 【改訂案】塩酸セルトラリン

下線部追記 取消線削除

現行	改訂案
<p><b>【効能・効果に関連する使用上の注意】</b></p> <p>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。（「その他の注意」の項参照）</p> <p><b>【小児等への投与】</b></p> <p>1.低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は国内で確立していない（使用経験がない）。</p> <p>2.海外で実施された6～17歳の大うつ病性障害（DSM-IV*における分類）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤群でみられた自殺企図 [1.1% (2/189 例)] は、プラセボ群 [1.1% (2/184 例)] と同様であり、自殺念慮は本剤群で 1.6% (3/189 例) にみられた。これらの事象と本剤との関連性は明らかではない<sup>10)</sup>（海外において本剤は小児大うつ病性障害患者に対する適応を有していない）。</p> <p>*DSM-IV：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の</p>	<p><b>【効能・効果に関連する使用上の注意】</b></p> <p><u>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。（「その他の注意」の項参照）</u></p> <p><u>2.海外で実施された6～17歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。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。（「小児等への投与」の項参照）</u></p> <p><b>【小児等への投与】</b></p> <p>1.略（現行より変更なし）</p> <p>2.海外で実施された6～17歳の大うつ病性障害（DSM-IV*における分類）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において<u>有効性が確認できなかったとの報告がある。また、本剤群でみられた自殺企図 [1.1% (2/189 例)] は、プラセボ群 [1.1% (2/184 例)] と同様であり、自殺念慮は本剤群で 1.6% (3/189 例) にみられた。これらの事象と本剤との関連性は明らかではない<sup>10)</sup>（海外において本剤は小児大うつ病性障害患者に対する適応を有していない）。</u></p>

<p>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)</p>	<p>*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)</p>
--	---

## 【改訂案】デュロキセチン塩酸塩

下線部追記 取消線削除

現行	改訂案
<p><b>【効能・効果に関連する使用上の注意】</b></p> <p>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。（「その他の注意」の項参照）</p> <p><b>【小児等への投与】</b></p> <p>1.低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。（使用経験がない。）</p> <p>2.他の抗うつ剤（<del>パロキセチン塩酸塩水和物</del>）において、海外で実施された7～18歳における大うつ病性障害（DSM-IV*における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。</p> <p>*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）</p>	<p><b>【効能・効果に関連する使用上の注意】</b></p> <p><u>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。（「その他の注意」の項参照）</u></p> <p><u>2.海外で実施された7～17歳の<u>大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。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。（「小児等への投与」の項参照）</u></u></p> <p><b>【小児等への投与】</b></p> <p>1.略（現行より変更なし）</p> <p>2.海外で実施された7～<u>17歳</u>の大うつ病性障害（DSM-IV-TR*における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。</p> <p>*DSM-IV-TR：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition, <u>Text Revision</u>（DSM-IV-TR精神疾患の診断・統計マニュアル）</p>

## 【改訂案】 ミルタザピン

下線部追記 取消線削除

現行	改訂案
<p><b>【効能・効果に関連する使用上の注意】</b></p> <p>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。（「その他の注意」の項参照）</p> <p><b>【小児等への投与】</b></p> <p>1.低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。（国内での使用経験がない。）</p> <p>2.他の抗うつ薬（<del>パロキセチン塩酸塩水和物</del>）において、海外で実施された7～<del>18</del>歳における大うつ病性障害（DSM-IV*における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。</p> <p>*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）</p>	<p><b>【効能・効果に関連する使用上の注意】</b></p> <p><u>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。（「その他の注意」の項参照）</u></p> <p><u>2.海外で実施された7～17歳の<u>大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。</u>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。（「小児等への投与」の項参照）</u></p> <p><b>【小児等への投与】</b></p> <p>1.略（現行より変更なし）</p> <p>2.海外で実施された7～<u>17歳</u>の大うつ病性障害（DSM-IV*における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。</p> <p>*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）</p>

## 【改訂案】フルボキサミンマレイン酸塩

下線部追記 取消線削除

現行	改訂案
<p><b>【効能・効果に関連する使用上の注意】</b></p> <p>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。（「その他の注意」の項参照）</p> <p>2.社会不安障害の診断は、DSM-IV*に基づき慎重に実施し、診断基準を満たす場合にのみ投与すること。</p> <p>*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）</p> <p><b>【小児等への投与】</b></p> <p>1.低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（低出生体重児、新生児、乳児、幼児については使用経験がなく、小児については使用経験が少ない。）</p> <p>2.本剤の小児に対する有効性及び安全性を検証するための試験は行われていない。</p> <p>3.類薬（<del>パロキセチン塩酸塩水和物</del>）において海外で実施された7～18歳における大うつ病性障害（DSM-IVにおける分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。</p>	<p><b>【効能・効果に関連する使用上の注意】</b></p> <p>1、2略（現行より変更なし）</p> <p>3.類薬において、<u>海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。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。</u>（「小児等への投与」の項参照）</p> <p><b>【小児等への投与】</b></p> <p>1、2略（現行より変更なし）</p> <p>3.類薬において、<u>海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害（DSM-IVにおける分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。</u></p>

4.海外では強迫性障害の小児に SSRI を投与し、食欲低下と体重減少・増加が発現したとの報告があるので、小児に長期間本剤を服用させる場合には、身長、体重の観察を行うこと。

4.略（現行より変更なし）

## 【改訂案】 ミルナシプラン塩酸塩

下線部追記 取消線削除

現行	改訂案
<p><b>【効能・効果に関連する使用上の注意】</b></p> <p>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。</p> <p>2.本剤の有効性は、四環系抗うつ薬（ミアンセリン塩酸塩）と同等と判断されているものの、三環系抗うつ薬（イミプラミン塩酸塩）との非劣性は検証されていないため、投与に際しては、リスクとベネフィットを勘案すること。（「臨床成績」の項参照）</p> <p><b>【小児等への投与】</b></p> <p>1.小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>2.本剤の小児に対する有効性及び安全性を検証するための試験は行われていない。</p> <p>3.<del>パロキセチン塩酸塩水和物</del>において海外で実施された <del>7～18 歳</del>における大うつ病性障害（DSM-IV*における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。</p> <p>*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）</p>	<p><b>【効能・効果に関連する使用上の注意】</b></p> <p>1、2.略（現行より変更なし）</p> <p>3.<u>類薬において、海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。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。（「小児等への投与」の項参照）</u></p> <p><b>【小児等への投与】</b></p> <p>1、2.略（現行より変更なし）</p> <p>3.<u>類薬において、海外で実施された 18 歳以下の大うつ病性障害（DSM-IV*における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。</u></p> <p>*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）</p>