

(新聞発表用)

製剤：輸入

1	販 売 名	パキシル錠 10mg、パキシル錠 20mg
2	一 般 名	塩酸パロキセチン水和物
3	申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1錠中に塩酸パロキセチン水和物として 11.38mg 及び 22.76mg を含有する
5	用 法 ・ 用 量	<p>うつ病・うつ状態</p> <p>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。</p> <p>パニック障害</p> <p>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。</p> <p><u>強迫性障害</u></p> <p><u>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。</u></p> <p>(下線部今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>うつ病・うつ状態、<u>パニック障害、強迫性障害</u></p> <p>(下線部今回追加)</p>
7	備 考	<p>取扱い区分：新効能医薬品及び新用量医薬品</p> <p>添付文書(案)を別紙として添付。</p> <p>本剤は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)であり、今回、強迫性障害に関する効能・用法・用量について申請したものである。</p>

日本標準商品分類番号
871179

選択的セロトニン再取り込み阻害剤

パキシル<sup>®</sup>錠 10mg

パキシル<sup>®</sup>錠 20mg

Paxil<sup>®</sup> Tablets

塩酸パロキセチン水和物錠

規制区分：**劇薬、指定医薬品、  
処方せん医薬品**  
(注意—医師等の処方せん  
により使用すること)

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

	10mg	20mg
承認番号	(12AMY)200	(12AMY)201
薬価収載	2000年11月	
販売開始	2000年11月	
国際誕生	1990年12月	

**【禁忌】**(次の患者には投与しないこと)

- 1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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(「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照)
- 3.チオリダジンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- 4.ピモジドを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- 5.18歳未満の患者(大うつ病性障害患者\*) (「小児等への投与」の項参照)

\*DSM-IV 参照







**【組成・性状】**

1.組成

販売名	パキシル錠 10mg	パキシル錠 20mg
1錠中の塩酸パロキセチン水和物(パロキセチンとして)含量	11.38mg (10mg)	22.76mg (20mg)
添加物	カルボキシメチルスターチナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、マクロゴール 400、ポリソルベート 80、酸化チタン、三二酸化鉄	

2.性状

本剤は帯紅白色円形のフィルムコート錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	重量
パキシル錠 10mg	GS FC1	 6.6 mm		 3.6 mm	178mg
パキシル錠 20mg	GS FE2	 8.1 mm		 4.8 mm	357mg

**【効能・効果】**

うつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害

## 【用法・用量】

### 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。

## 用法・用量に関連する使用上の注意

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。なお、肝障害及び高度の腎障害のある患者では、血中濃度が上昇することがあるので特に注意すること。（「薬物動態」の項参照）

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)躁病の既往歴のある患者〔躁転があらわれることがある。〕
- (2)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。〕
- (3)緑内障のある患者〔散瞳があらわれることがある。〕
- (4)抗精神病剤を投与中の患者〔悪性症候群があらわれるおそれがある。〕(「相互作用」の項参照)
- (5)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (6)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。〕(「相互作用」の項参照)

### 2. 重要な基本的注意

- (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。
- (2)うつ症状を呈する患者は自殺念慮及び自殺企図のおそれがあるので、うつ症状の悪化、自殺念慮や自殺企図、ならびに不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃、衝動性、アカシジア、軽躁、躁病等の新たな症状の発現について投与中は注意深く観察し、これらの症状の発現がこれまでの病態から予想できない場合には、投与量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行なうこと。また、うつ症状の回復段階早期で自殺の危険性が高まることが知られており、投与開始早期ならびに投与量を変更する際には特に注意する必要がある。

上記について、患者、必要に応じて家族に十分説明を行い、自殺念慮や自殺企図も含めこれまでにみられていない新たな症状等が発現した場合には、直ちに医師に相談するよう指導すること。

- (3)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等)、睡眠障害(悪夢を含む)、不安、焦燥、興奮、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ヶ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。

- 1) 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ヶ月かけて徐々に減量すること。
- 2) 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。
- 3) 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。

### 3. 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。

#### (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
<b>MAO 阻害剤</b> 塩酸セレギリン エフビー	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。(「重大な副作用」の項参照)	脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。
<b>チオリダジン</b> メレルル	QT 延長、心室性不整脈(torsades 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。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、チオリダジンの血中濃度が上昇するおそれがある。
<b>ピモジド</b> オーラップ	QT 延長、心室性不整脈(torsades 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) と本剤との併用により、ピモジドの血中濃度が上昇したことが報告されている。本剤がピモジドの代謝を阻害するおそれがある。

#### (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
<b>セロトニン作用薬</b> 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 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	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。(「重大な副作用」の項参照)	相互にセロトニン作用が増強するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノチアジン系抗精神病剤 ペルフェナジン	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。(「重大な副作用」の項参照) 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。 本剤と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。
リスベリドン		本剤とリスベリドンとの併用により、リスベ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。 本剤と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 塩酸アミトリプチリン 塩酸ノルトリプチリン 塩酸イミプラミン	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。	
抗不整脈剤 塩酸プロパフェノン 酢酸フレカイニド	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。	
β-遮断剤 マレイン酸チモロール 酒石酸メトプロロール	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 <sub>1/2</sub> 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。
キニジン シメチジン	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。シメチジンとの併用により、本剤の血中濃度が約 50% 増加したことが報告されている。
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	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。フェノバルビタールとの併用により、本剤の AUC 及び T <sub>1/2</sub> がそれぞれ平均 25 及び 38% 減少したことが報告されている。
ワルファリン	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	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	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)	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。

#### 4. 副作用

うつ病・うつ状態患者、パニック障害患者及び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、総症例 867 例中 516 例(59.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気 130 例(15.0%)、傾眠 117 例(13.5%)、口渇 72 例(8.3%)、めまい 50 例(5.8%)、便秘 49 例

(5.7%)、頭痛 48 例(5.5%)、食欲不振 45 例(5.2%)であった (承認時)。

使用成績調査 3112 例中、487 例(15.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気 151 例 (4.9%)、傾眠 113 例 (3.6%)、食欲不振 41 例 (1.3%)、めまい 40 例 (1.3%)であった (第 7 回安全性定期報告時)。

(1)重大な副作用

- 1)セロトニン症候群(1%未満)：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 (「相互作用」の項参照)。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)悪性症候群(1%未満)：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(CPK)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。
- 3)錯乱、幻覚、せん妄、痙攣(1%未満)：錯乱、幻覚、せん妄、痙攣があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量又は投与を中止する等適切な処置を行うこと。
- 4)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH) (頻度不明<sup>注1), 2)</sup>：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。
- 5)重篤な肝機能障害(頻度不明<sup>注1), 2)</sup>：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。

(2)その他の副作用

	1%~10% 未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
全身症状	倦怠(感)	疲労、ほてり、無力症	
精神神経系	傾眠、めまい、頭痛、不眠	振戦、神経過敏、感情鈍麻、緊張亢進、錐体外路障害、知覚減退、離人症、躁病反応、あくび	
消化器	嘔気、口渇、便秘、食欲不振、腹痛、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、頻脈	
過敏症		発疹、そう痒、蕁麻疹、血管浮腫	紅斑性発疹、光線過敏症 <sup>注2)</sup>
血液		白血球增多又は減少、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、血小板減少症、異常出血 (皮下溢血、紫斑、胃腸出血等)	
肝臓	ALT(GPT)の上昇	γ-GTP、AST(GOT)、LDH、Al-P、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性	
腎臓		BUN 上昇、尿沈渣(赤血球、白血球)、尿蛋白	
その他		発汗、排尿困難、性機能異常 <sup>注3)</sup> 、視力異常、総コレステロール上昇、血清カリウム上昇、総蛋白減少、尿閉、乳汁漏出、霧視、末梢性浮腫	急性緑内障 <sup>注2)</sup> 、高プロラクチン血症 <sup>注3)</sup>

注 1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注 2) 海外での頻度： 0.01%未満

注 3) 海外での頻度： 0.1%未満

注 4) 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。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では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、高齢者において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(「重大な副作用」及び「慎重投与」の項参照)。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等：妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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投与すること。[外国における疫学調査の予備的な検討結果において、妊娠第 1 三半期に本剤を投与された婦人が出産した新生児では、先天異常のリスクが増加する可能性が示唆された。しかしながら、妊娠初期の本剤使用により先天異常の発現率の増加はみられないとの報告もある。また、妊娠末期に本剤を投与された婦人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。]

(2)授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[母乳中に移行することが報告されている。(「薬物動態」の項参照)]

#### 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

海外で実施した 7~18 歳の大うつ病性障害患者 (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通りであった。

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 歳の大うつ病性障害患者で観察された。

本剤減量中又は中止後：神経過敏、めまい、嘔気、情動不安定、腹痛  
(「禁忌」の項参照)

\*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)

#### 8. 過量投与

症状・徴候：外国において、本剤単独 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、「副作用」の項にあげる症状の他、瞳孔散大、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。

処置：特異的な解毒剤は知られていないので、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。

#### 9. 適用上の注意

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

#### 10. その他の注意

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。(「重要な基本的注意(3)」の項参照)

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

健康成人(20~27 歳)に本剤 10、20 又は 40mg 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(Cmax)の平均値は 10mg 群と比較して 20 及び 40mg 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、40mg 群の投与量で補正した血漿中濃度曲線下面積(AUC)は 20mg 群の 2.48 倍であり、Cmax 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<sup>1)</sup>。

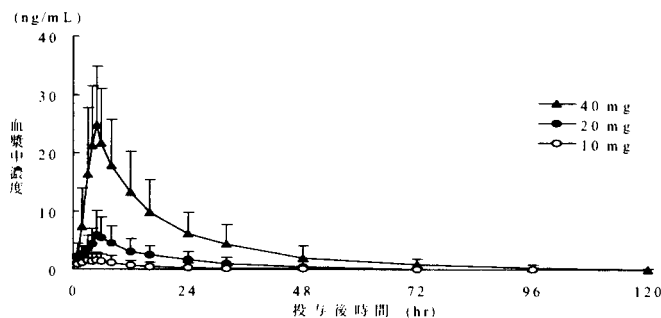


図 健康成人に本剤 10、20 又は 40mg を単回経口投与した時の血漿中パロキセチン濃度 (平均値+標準偏差、n=19)

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)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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(n=19)

Tmax: 最高濃度到達時間、T<sub>1/2</sub>: 消失半減期

健康成人(21~27 歳)に本剤 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 Cmax12.5ng/mL に達し、T<sub>1/2</sub> は約 10 時間であった。Cmin は反復投与 7 日目に定常状態(約 23ng/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 Cmax59.5ng/mL に達し、T<sub>1/2</sub> は約 15 時間であった<sup>2)</sup>。

健康高齢者(65~80 歳)に本剤 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 Cmax7.3ng/mL に達し、T<sub>1/2</sub> は約 18 時間であった<sup>3)</sup>。

食事の影響(海外データ): 健康成人に本剤 20mg 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。

### 2. 代謝・排泄(海外データ)

健康成人に <sup>14</sup>C 標識塩酸パロキセチン 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<sup>4)</sup>。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験により、本剤の 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<sup>5)</sup>。

本剤は主に肝臓の 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。



本剤が 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<sup>6)~8)</sup>。「相互作用」の項参照)  
なお、この表現型の変換は休薬後約 1 週間で回復する<sup>9)</sup>。

### 3. 腎機能障害時の血漿中濃度(海外データ)

腎機能障害者に本剤 20mg を 1 日 1 回 18 日間反復経口投与した時、高度の腎機能障害者(クレアチニンクリアランス値 30mL/分未満)において、血漿中濃度の上昇及び AUC の増大が認められた。

### 4. 肝機能障害時の血漿中濃度(海外データ)

肝機能障害者に肝機能低下の程度に応じ本剤 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、 $T_{1/2}$  の延長及び AUC の増大が認められた<sup>10)</sup>。

### 5. 血漿タンパク結合率及び血球分配率

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 <sup>14</sup>C 標識塩酸パロキセチン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*)。

### 6. 乳汁移行(海外データ)

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<sup>11)</sup>。

#### (参考)

#### 胎盤・胎児移行(動物試験)

妊娠ラットに <sup>14</sup>C 標識塩酸パロキセチンを経口投与した時、放射能の胎盤・胎児への移行が認められた。

## 【臨床成績】

国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

### 1. うつ病・うつ状態

二重盲検比較試験<sup>12)~14)</sup>及び一般臨床試験<sup>15)~18)</sup>において、うつ病・うつ状態に対して、1 回 10~40mg、1 日 1 回投与の有効率は 50.4%(229/454)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<sup>17)</sup>での有効率は 55.1%(27/49)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。

### 2. パニック障害

二重盲検比較試験<sup>19), 20)</sup>及び一般臨床試験<sup>21)</sup>において、パニック障害に対して、1 回 10~30mg、1 日 1 回投与の有効率は 60.2%(106/176)であった。

なお、プラセボを対照とした二重盲検比較試験<sup>20)</sup>において本剤の有用性が確認された。

### 3. 強迫性障害

プラセボを対照とした二重盲検比較試験<sup>22)</sup>において、強迫性障害に対して、1回20~50mg、1日1回投与の有効率は50.0%(47/94)であり、本剤の有用性が確認された。

## 【薬効薬理】

塩酸パロキセチン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<sub>2C</sub> 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. 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。

(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<sup>23)</sup>。

(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<sup>24)</sup>。

### 2. 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<sup>25)</sup>。

(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。

(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<sup>26)</sup>。

### 3. 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。

### 4. 作用機序

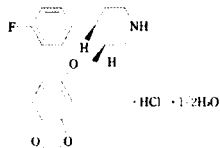
- (1)塩酸パロキセチンは *in vitro* においてラット視床下部シナプトソーム分画への 5-HT 取り込み阻害作用を示した<sup>27)</sup>。 *Ex vivo* 試験においても経口投与により 5-HT 取り込み阻害作用を示し、反復投与しても 5-HT 取り込み阻害作用は示すものの、ノルアドレナリン取り込み阻害作用は示さず、その 5-HT 取り込み阻害作用は最終投与 24 時間後に消失した<sup>27)</sup>。
- (2)塩酸パロキセチンはラットの背側縫線核及び前頭葉皮質における細胞外 5-HT 含量を増加させた<sup>28)</sup>。また、ラットにおける 5-HTP 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<sup>29)</sup>、行動薬理的にも 5-HT 取り込み阻害作用が示された。
- (3)塩酸パロキセチンは 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<sub>2C</sub> 受容体の down-regulation を誘発することが示された<sup>30)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：塩酸パロキセチン水和物 Paroxetine Hydrochloride Hydrate

化学名：(-)-(3*S*,4*R*)-4-(4-fluorophenyl)-3- [(3,4-methylenedioxy)phenoxy)methyl] piperidine monohydrochloride hemihydrate

構造式：



分子式：C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>3</sub> · HCl · 1/2H<sub>2</sub>O

分子量：374.84

性状：白色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)又はエタノール(99.5)にやや溶けやすく、水、アセトニトリル、無水酢酸、2-プロパノール又はテトラヒドロフランに溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

### 【包装】

錠 10mg：100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)、  
140 錠(14 錠×10)、700 錠(14 錠×50)、500 錠(瓶)  
錠 20mg：100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)、  
140 錠(14 錠×10)、700 錠(14 錠×50)、500 錠(瓶)

### 【主要文献】

- 1) 入江廣ほか,薬理と治療,28(Suppl 1), 47-68 (2000)
- 2) 村崎光邦ほか,薬理と治療,28(Suppl 1), 37-46 (2000)
- 3) 永田良一ほか,薬理と治療,28(Suppl 1), 89-110 (2000)
- 4) Kaye C.M.,et al.Acta Psychiatr Scand Suppl, 350, 60-75 (1989)
- 5) Crewe H.K.,et al.Br J Clin Pharmacol,34, 262-265 (1992)
- 6) Özdemiir V.,et al.Clin Pharmacol Ther,62, 334-347 (1997)
- 7) Albers L.J.,et al.Psychiatry Res,59, 189-196 (1996)

- 8) Hemeryck A., et al. Clin Pharmacol Ther, 67, 283-291 (2000)
- 9) Sindrup S.H., et al. Clin Pharmacol Ther, 51, 278-287 (1992)
- 10) Dalhoff K., et al. Eur J Clin Pharmacol, 41, 351-354 (1991)
- 11) Öhman R., et al. J. Clin. Psychiatry, 60, 519-523 (1999)
- 12) 三浦貞則ほか, 薬理と治療, 28(Suppl 1), 137-160 (2000)
- 13) 筒井末春ほか, 薬理と治療, 28(Suppl 1), 161-185 (2000)
- 14) 三浦貞則ほか, 薬理と治療, 28(Suppl 1), 187-210 (2000)
- 15) 三浦貞則ほか, 薬理と治療, 28(Suppl 1), 119-135 (2000)
- 16) 斎藤正己ほか, 薬理と治療, 28(Suppl 1), 211-223 (2000)
- 17) 片岡憲章ほか, 薬理と治療, 28(Suppl 1), 225-236 (2000)
- 18) 小林一広ほか, 薬理と治療, 28(Suppl 1), 237-252 (2000)
- 19) 筒井末春ほか, 薬理と治療, 28(Suppl 1), 271-294 (2000)
- 20) 筒井末春ほか, 薬理と治療, 28(Suppl 1), 295-314 (2000)
- 21) 筒井末春ほか, 薬理と治療, 28(Suppl 1), 253-269 (2000)
- 22) 上島国利ほか, 薬理と治療, 32, 577-591 (2004)
- 23) Perrault G.H., et al. Pharmacol Biochem Behav, 42, 45-47 (1992)
- 24) 島田瞭ほか, 実中研・前臨床研究報, 20, 163-167 (1996)
- 25) Lightowler S., et al. Pharmacol Biochem Behav, 49, 281-285 (1994)
- 26) Cadogan A.K., et al. Br J Pharmacol, 107(Proc Suppl Oct), 108P (1992)
- 27) Thomas D.R., et al. Psychopharmacology, 93, 193-200 (1987)
- 28) Gartside S.E., et al. Br J Pharmacol, 115, 1064-1070 (1995)
- 29) Lassen J.B., Psychopharmacology, 57, 151-153 (1978)
- 30) Kennett G.A., et al. Neuropharmacology, 33, 1581-1588 (1994)

**【資料請求先】**

グラクソ・スミスクライン株式会社  
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15  
カスタマー・ケア・センター  
TEL : 0120-561-007 (9 : 00~18 : 00/土日祝日を除く)  
FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社  
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15  
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>