

「ジェイゾロフトの製品情報冊子記載内容に関わる申し入れ」 回答書

1. 「『使用上の注意』の解説」p1の【本剤をご処方いただく専門の先生方へ】は、貴社の独自の判断に基づくものなのでしょうか。それともこの指示は、関係行政機構からの指導によるもの
でしょうか。

【回答】

この件に関しましては、平成18年6月30日の文書にて、回答させていただいておりますが、【本剤をご処方いただく専門の先生方へ】の文章は、関係各方面からのご意見を踏まえ、この度、添付1,2のように改定させていただきます。

2. 「日本での臨床試験の結果はうつ病、パニック障害いずれにおいても効果を保証するには不十分」という記載をふまえ、全治験データを開示し、貴社の解釈・判断を、早急にお示しください。

【回答】

「日本での臨床試験の結果はうつ病、パニック障害いずれにおいても効果を保証するには不十分」の記載の背景およびうつ病、パニック障害に対する本剤の有効性に関する弊社の解釈・判断を以下に記載させていただきました。

1. うつ病

記載の背景といたしましては、塩酸トラゾドン及び塩酸アミトリプチリンを対照とした2つの第Ⅲ相試験（資料概要における試験番号ト-8及びト-9）におきまして、実薬対照との非劣性が検証されていないことによるものです。

しかしながら、これら第Ⅲ相試験で実薬対照との非劣性が検証されなかった理由を検討しました結果、本剤が実薬に比較して劣るというよりも、試験デザイン（投与期間が6週間であることと、最高投与量が75 mg/日であることなど）の問題及び中止・脱落が多かったことが原因と考えられました。そこで、旧審査センターとの協議を踏まえ、最高用量を増量したランダム化治療中止試験（資料概要における試験番号ト-10）を実施し、主要評価項目である再燃率においてプラセボに対する優越性が検証されました。

このことから、弊社は製造承認申請に用いた国内および外国試験の成績、さらには海外における多数の臨床試験成績より、本剤はうつ病に対して有効な薬剤であると判断しております。

また、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」とする）による審査においても、「これらの試験（塩酸トラゾドン、塩酸アミトリプチリンを対照薬とした第Ⅲ相試験を指す）では、本剤のうつ病・うつ状態に対する有効性は示されていないものの、これらの経験を踏まえて実施されたランダム化治療中止試験（資料概要における試験番号ト-10）では、本剤の有効性が検証されており、これら試験成績を総合的に評価することで、本剤のうつ病・うつ状態に対する有効性が示されていると考えて差し支えないものと判断した」（ジェイゾロフト審査報告書、p48）

とされ、厚生労働省から承認を頂きました。

2. パニック障害

記載の背景といたしましては、後期第Ⅱ相試験（資料概要における試験番号トー15）として、2 用量とプラセボとの比較試験が実施され、主要評価項目として設定したパニック発作回数において、プラセボに対する有意差が低用量群で認められましたが、最終全般改善度で 2 用量群ともにプラセボとの有意差は認められませんでした。また、うつ病と同様に、ランダム化治療中止試験（資料概要における試験番号トー16）を実施した結果、主要評価項目である再燃率においてプラセボとの間に有意差が認められなかったことによるものです。しかしながら、後期第Ⅱ相試験における主要評価項目であるパニック発作の回数、ランダム化治療中止試験における副次評価項目（パニック発作の回数の減少、パニック障害の重症度評価尺度である PDSS 合計点、全般改善度における改善率）においてプラセボとの間に有意差が認められ、本剤の有効性が示されました。なお、ランダム化治療中止試験において再燃率でプラセボとの間に有意差が見られなかったのは、発作時の緊急処置薬であるロラゼパム（欧米の臨床試験では使用禁止）の影響と推測されました。

このことから、弊社は製造承認申請に用いた国内および外国試験の成績、さらには海外における多数の臨床試験成績より、本剤はパニック障害に対して有効な薬剤であると判断しております。

これらの試験成績に基づく機構による審査においても、「本剤のパニック障害に対する有効性については、①国内臨床試験においては明確な形で本剤のパニック障害に対する有効性が示されていないものの、客観的な評価項目であるパニック発作回数については、本剤のプラセボに対する優越性が示されており、その他の多くの指標においても本剤による改善が示唆されていること、②国内で実施されたランダム化治療中止試験では主要評価項目である再燃率においてプラセボに対する統計的な有意差は認められなかったものの、その原因は海外と異なりロラゼパムの併用を可能としていたことによるもので、原因がある程度特定されており、実際に得られた Kaplan-Meier プロットからも本剤の有効性を示唆する傾向が認められていること、③海外臨床試験では本剤の有効性が検証されており、SSRI をパニック障害に対して使用することについては、国内外で既にある程度のコンセンサスが得られていると考えられることなどから、本剤のパニック障害に対する有効性は示されているものと判断し、安全性についても国内外での臨床試験結果、海外での使用状況等から特に大きな問題はないと考えられ、パニック障害に対する効能・効果を承認して差し支えないと判断した」（ジェイゾロフト審査報告書、p57）とされ、厚生労働省から承認を頂きました。

以上のことから、また関係各方面のご意見を踏まえ、質問 1 の回答にございますように、「日本での臨床試験の結果はうつ病、パニック障害いずれにおいても効果を保証するには不十分」という記載を削除し、添付 1,2 のように改訂させていただきます。

なお、実施した試験成績は資料概要に記載され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 情報提供ホームページに掲載され公開されています (<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0604.html>)。

3. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構と略す）あるいは薬事・食品衛生審議会でジェイゾロフトにおいて、本邦初の「再燃抑制効果を認めた」との審査・認定がなされたと考えられます。審査対象となった本邦での治験の資料を開示してください。

【回答】

「再燃抑制効果を認めた」の記載は、質問 2 でご紹介いたしました、ランダム化治療中止試験（資料概要における試験番号ト-10）の成績に基づくものです。機構、あるいは薬事・食品衛生審議会での審査ではジェイゾロフトにおいて、本邦初の「再燃抑制効果を認めた」との明確な文言はありませんが、本試験の結果、再燃率において本剤がプラセボと比し、有意に低かったことから再燃抑制効果を含む、抗うつ効果が認められたと解釈しております。

本試験の結果は International Clinical Psychopharmacology にも投稿・掲載され (Kamijima K et al, *Int Clin Psychopharmacol*, 21: 1-9, 2006)、“These results confirm the efficacy of sertraline in preventing the relapse of MDD in Japanese patients.”と記載されております。

また、この試験結果に関しましても、資料概要に記載され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 情報提供ホームページに掲載され公開されています。

(<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0604.html>)。

4. ランダム化治療中止試験に関する解説（黄冊子 p18 一番下）は、この治験が再燃/再発抑制試験と同等であるかのような誤解を与えますが、この記載内容は機構もしくは薬事・食品衛生審議会において審査、承認を受けたものでしょうか。

【回答】

ランダム化治療中止試験は、再燃/再発抑制試験とも言われており、ICH E10 ガイドライン「臨床試験における対照群の選択とそれに関する諸問題」（以下、ICH E10 ガイドラインとする）(p21)においても、「ランダム化治療中止アプローチは、例えば次のような状況下で有益である。第一に、再発性の疾患の症状を軽減する薬剤（例えば抗うつ薬）に適用できる場合がある。この場合、治療中止試験は事実上は再発予防試験となる。」と記載されております。

弊社が実施したランダム化治療中止試験は、非盲検期で効果が得られた患者を対象に、二重盲検期において実薬またはプラセボに無作為に割り付けられ、再燃により投与を中止した割合を比較検討したものです。この試験デザインは、海外で実際された再燃/再発抑制試験よりも二重盲検期の投与期間が短い試験デザイン（16週間）としました為、Kupfer (Kupfer DJ. *J Clin Psychiatry*, 52 Suppl 5: 28-34, 1991) の概念に基づき、試験結果の解釈は、再燃/再発抑制効果とはせず、再燃抑制効果としました。

また、質問 3 の回答で記載させて頂きましたように、本試験の結果は International Clinical Psychopharmacology にも投稿・掲載され (Kamijima K et al, *Int Clin Psychopharmacol*, 21: 1-9, 2006)、“These results confirm the efficacy of sertraline in preventing the relapse of MDD in Japanese patients.”と記載されております。その為、弊社といたしましてはこの研究から再燃抑制効果を訴求できると考え、再燃抑制効果のみをご案内をさせて頂いておりました。今回ご指摘いただきました点につきましては、機構もしくは、薬事・食品衛生審議会において審査、承認を受けたものではありません。

んが、より明確になるように弊社製品情報概要（黄冊子） p 18、製品情報概要簡易版（緑冊子） p 6 の解説は次回改訂版より、添付 3 のように改訂させていただきます。

5. ランダム化治療中止試験は ICH E10 ガイドライン「臨床試験における対照群の選択とそれに関する諸問題」の中で、「離脱症状」、「反応者のみに強化されて、大きな治療効果がみられる」の 2 点を認識することが重要と記されていますが、本剤の治験においては、これらの影響は治験デザイン、統計的解析にて、どのように排除されているのでしょうか。

【回答】

「離脱症状」、「反応者のみに強化されて、大きな治療効果がみられる」ことについて、以下に記載させていただきます。

1. 離脱症状について

本剤は、類薬のパロキセチンに比較し、離脱症状が少ないことが海外で報告されております（Michelson D et al, *Br J Psychiatry* 176 : 363-368, 2000）。実際、開発当時、米国における本剤の添付文書において、離脱症状等を考慮し、中止時に用量を漸減等の注意喚起は特にされておられません。また、海外で実施された本剤の再燃/再発抑制試験においても、漸減期を設けずに二重盲検期に移行する試験が実施されておりました（Doogan DP et al, *Br J Psychiatry* 160:217-222, 1992）。

このことから、本剤においては、離脱症状は大きな問題となっていなかったことから、離脱症状を考慮する必要はないと考えておりました。

2. 反応者のみに強化されて、大きな治療効果がみられることについて

ICH E10 ガイドラインでは、「ランダム化治療中止試験は、反応者のみに「強化（enriched）」されており、また、耐薬性のない対象が除外されている。それゆえ、このような試験では、なんら選択されていない集団から得られる治療効果より大きな治療効果が見られる可能性があることを認識することも重要である。」と記載されております。

しかしながら、うつ病・うつ状態の再燃は、一度症状が改善した患者に、再度症状が発現することとされております。その為、再燃を主要評価項目とした試験では、本試験に限らず、海外における同様の試験におきましても、改善した患者のみを対象として統計的解析でこの影響を考慮することなく、再燃率を比較検討しております（Keller MB, *Hum Psychopharmacol* 17:S43-46, 2002）。

現 行	改定後
<p>はじめに</p> <p>ジェイゾロフトの有効成分である塩酸セルトラリンは、米國フナイザー社により合成された選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : SSRI) です。</p> <p>本剤は、中枢神経系において強力かつ選択的なセロトニン再取り込み阻害作用を示し、抗うつ作用及び抗不安・パニック障害作用を發揮します。また <i>in vitro</i> 試験において、アトレナリン、ヒスタミン、アセチルコリン等の受容体に対する親和性は低いことが示されています。</p> <p>国内臨床試験においては、1日1回投与で、うつ病・うつ状態及びパニック障害に対して優れた効果を示し、うつ病・うつ状態については、再燃抑制効果が認められました。</p> <p>2006年4月現在、海外においては109カ国でうつ病、パニック障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害、社会不安障害又は月経前不快気分障害の適応症で承認されています。一方、本邦では2006年4月、「うつ病・うつ状態」ならびに「パニック障害」の適応症を取得しました。</p> <p>本冊子では、ジェイゾロフトのご使用に際しての注意事項を各項目ごとに解説しました。本剤の適正使用にお役立てくださいますようお願い申し上げます。</p> <p>【本剤をご処方いただく専門の先生方へ】</p> <p>日本での臨床試験の結果はうつ病、パニック障害いずれにおいても効果を保證するには不十分であり、また同系統の薬剤で自殺念慮への注意が促されていることを勘案し、発売当初は精神科専門医を中心にご処方をお願い致します。</p>	<p>はじめに</p> <p>ジェイゾロフトの有効成分である塩酸セルトラリンは、米國フナイザー社により合成された選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : SSRI) です。</p> <p>本剤は、中枢神経系において強力かつ選択的なセロトニン再取り込み阻害作用を示し、抗うつ作用及び抗不安・パニック障害作用を發揮します。また <i>in vitro</i> 試験において、アトレナリン、ヒスタミン、アセチルコリン等の受容体に対する親和性は低いことが示されています。海外では多くの臨床試験においてその有効性及び安全性が検証されており、2006年5月現在、世界110カ国でうつ病、パニック障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害、社会不安障害又は月経前不快気分障害の適応症で承認されています。</p> <p>国内でうつ病・うつ状態に対して実施した塩酸トラゾドン及び塩酸アミトリプチリンを対照とした二重盲検比較試験 (第Ⅲ相試験) において、有効性については両薬剤と同等、あるいは、それ以上の効果を有することは検証されていません。しかし、最高用量を増量して実施したランダム化治療中止試験においては、主要評価項目である本剤の再燃率は8.5% (10/117例) であり、プラセボの19.5% (23/118例) に比べ、統計的に有意に低いことが検証され、再燃抑制効果を含め本剤の抗うつ効果が認められました。</p> <p>国内でパニック障害に対して実施したプラセボを対照とした二重盲検比較試験 (後期第Ⅱ相試験) において、全般改善度では本剤25～75mg群 (低用量群)、50～150mg群 (高用量群) と、プラセボ群との間に有意差は認められませんが、パニック発作の回数では、プラセボに比べて高用量群では有意な減少は認められなかったものの、低用量群において有意な減少が認められました。追加試験として実施したランダム化治療中止試験における主要評価項目である本剤の再燃率は10.1% (12/119例) であり、プラセボの13.2% (16/121例) に比べて低い値でしたが、有意差は認められませんでした。しかしながら、副次的評価項目である全般改善度における改善率、パニック発作の回数、パニック障害重症度評価尺度 (PDSS) 合計点においては二重盲検期において、プラセボに比べて統計的に有意な差が認められました。</p> <p>これらの試験成績により、本邦では適応症として「うつ病・うつ状態、パニック障害」の承認を取得しました。本冊子では、ジェイゾロフトのご使用に際しての注意事項を各項目ごとに解説しました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。</p> <p>本剤のご使用に際しては、添付文書をご確認ください。また、本剤の適正使用をお願いします。</p> <p>(注) 本剤の本邦承認用量は1日100mgまでである。</p>

現 行 (波線部は削除)	改訂後
<p style="text-align: center;">ジェイゾロフト「市販直後調査」ご協力のお願い (調査期間：2006年7月～2007年1月)</p> <p>この度、弊社は選択的セロトニン再取り込み阻害剤「ジェイゾロフト」錠25mgおよび「ジェイゾロフト」錠50mg]をご採用いただき、誠にありがとうございます。</p> <p>本剤ご使用時には、使用上の注意および新医薬品の「使用上の注意」の解説をお読みくださり、慎重に使用をして頂いております。</p> <p>しかし、本剤において副作用等が発生した場合には、速やかに弊社の医薬情報担当者 (MR) にご連絡をお願い致します。弊社の医薬情報担当者が説明し、詳細な情報を収集させていただきますので、ご理解とご協力をお願い申し上げます。</p> <p>【目的】 ジェイゾロフトの販売開始直後において、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起を行い、医薬品の適正な使用に関する理解を促すとともに重篤な副作用症例等の発生を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用の被害を最小限にする。</p> <p>【調査概要】 対象医薬品：ジェイゾロフト[®]錠25mg、ジェイゾロフト[®]錠50mg 調査期間：2006年7月7日～2007年1月6日 調査方法：2ヵ月間は2週間に1回、その後は1ヵ月に1回の訪問又はダイレクトメールの送付を行います。</p> <p>【依頼事項】 1. 本剤の適正な使用を確保するため、弊社が提供する安全管理情報を活用して頂きたい。 2. 重篤な副作用等が発生した場合には、速やかにフナイザー株式会社 (下記) にご連絡をお願い致します。弊社、医薬情報担当者 (MR) が訪問し、詳細な情報を収集させていただきますので、ご協力をお願い致します。</p> <p>【本剤をご処方いただく専門の先生方へ】 日本での臨床試験の結果はうつ病、パニック障害いずれにおいても効果を保証するには不十分であり、また同系統の薬剤で自殺念慮への注意が促されていることを勘案し、発症当初は精神科専門医を中心にご処方をお願い致します。</p> <p>【連絡先】 3. フナイザー株式会社 医薬情報担当者 4. フナイザー株式会社 お客様相談室 (フリーダイヤル 0120-664-467)</p>	<p style="text-align: center;">ジェイゾロフト「市販直後調査」ご協力のお願い (調査期間：2006年7月～2007年1月)</p> <p>この度、弊社は選択的セロトニン再取り込み阻害剤「ジェイゾロフト」錠25mg]および「ジェイゾロフト」錠50mg]をご採用いただき、誠にありがとうございます。</p> <p>本剤ご使用時には、使用上の注意および新医薬品の「使用上の注意」の解説をお読みくださり、慎重に使用をして頂いております。</p> <p>しかし、本剤において副作用等が発生した場合には、速やかに弊社の医薬情報担当者 (MR) にご連絡をお願い致します。弊社の医薬情報担当者が説明し、詳細な情報を収集させていただきますので、ご理解とご協力をお願い申し上げます。</p> <p>【目的】 ジェイゾロフトの販売開始直後において、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起を行い、医薬品の適正な使用に関する理解を促すとともに重篤な副作用症例等の発生を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用の被害を最小限にする。</p> <p>【調査概要】 対象医薬品：ジェイゾロフト[®]錠25mg、ジェイゾロフト[®]錠50mg 調査期間：2006年7月7日～2007年1月6日 調査方法：2ヵ月間は2週間に1回、その後は1ヵ月に1回の訪問又はダイレクトメールの送付を行います。</p> <p>【依頼事項】 1. 本剤の適正な使用を確保するため、弊社が提供する安全管理情報を活用して頂きたい。 2. 重篤な副作用等が発生した場合には、速やかにフナイザー株式会社 (下記) にご連絡をお願い致します。弊社、医薬情報担当者 (MR) が訪問し、詳細な情報を収集させていただきますので、ご協力をお願い致します。</p> <p>【連絡先】 1. フナイザー株式会社 医薬情報担当者 2. フナイザー株式会社 お客様相談室 (フリーダイヤル 0120-664-467)</p>

現 行	改訂後
<p>* ランダム化治療中止試験 一定期間、被験薬による治療を受け、一定の効果が認められた患者を、被験薬の継続またはプラセボ(被験薬の中止)のいずれかにランダムに割り付けし、その後の変化を基に被験薬の効果を検討する方法。この試験を抗うつ剤の効果判定に適用した場合、再燃や再発の抑制効果を検証できる。この試験は、プラセボ対照試験をしながら、プラセボの投与期間を最小限にすることができるところに利点がある。</p>	<p>* ランダム化治療中止試験 一定期間、被験薬による治療を受け、一定の効果が認められた患者を、被験薬の継続またはプラセボ(被験薬の中止)のいずれかにランダムに割り付けし、その後の変化を基に被験薬の効果を検討する方法。この試験を抗うつ剤の効果判定に適用した場合、再燃や再発の抑制効果を検証できる。この試験は、プラセボ対照試験をしながら、プラセボの投与期間を最小限にすることができるところに利点がある。 国内で実施されたランダム化治療中止試験は、海外で実施された再燃/再発抑制試験よりも二重盲検期の投与期間が16週間と短かった事から、Kupfer (Kupfer DJ J Clin Psychiatry, 52 Suppl 5: 28-34, 1991) の概念に基づき、試験結果の解釈は、再燃/再発抑制効果とはせず、再燃抑制効果とした。</p>