

Paroxetine 塩酸塩水和物の社会不安障害に対する臨床評価
—プラセボを対照とした二重盲検比較試験—

朝 倉 聡 筒 井 末 春 小 山 司

臨床精神医学 第37巻 第6号 別刷

アークメディア

❖研究報告❖

Paroxetine 塩酸塩水和物の社会不安障害に対する臨床評価 —プラセボを対照とした二重盲検比較試験—

朝倉 聡¹⁾ 筒井 末春²⁾ 小山 司³⁾

抄録：近年、社会不安障害(social anxiety disorder; SAD)は欧米では有病率の高い精神疾患の一つとして認識されてきている。本研究ではわが国のSAD患者399例を対象に、paroxetineの有効性及び安全性をプラセボ対照二重盲検比較試験により12週間で検討した。有効性の評価にはLiebowitz Social Anxiety Scale日本語版(LSAS-J)およびClinical Global Impression (CGI)を用いた。Paroxetine 20 mg/日群、40 mg/日群ともにプラセボ群と比較し有意なLSAS-Jの減少が認められた。CGI-Global Improvementによるレスポンス率(著明改善および中等度改善の割合)はparoxetine 20 mg/日群53.5%、40 mg/日群51.2%であり、プラセボ群の37.0%に対し有意に高かった。有害事象としては主に傾眠、浮動性めまいおよび悪心などがみられたが、ほとんどが軽度から中等度であり、有害事象による中止例もプラセボ群と比較して有意差はなく安全性は高かった。本研究により、わが国のSAD患者に対しparoxetineの有効性と安全性が確認された。今後、paroxetineは欧米と同様にわが国でもSAD治療における第一選択薬の一つとなり得ると考えられた。

臨床精神医学37 : 833 ~ 848

Key words : パロキセチン(paroxetine), 社会不安障害(social anxiety disorder, SAD), プラセボ(placebo), Liebowitz Social Anxiety Scale日本語版(LSAS-J)

(2008年5月9日受理)

1 はじめに

社会不安障害(Social Anxiety Disorder; SAD)は社会恐怖とも呼ばれ、1980年にDSM-III¹⁾にその診断基準が示されて以降、欧米では多くの研究が行われるようになってきている。以前はまれな病態であるとの認識であったが、大規模な疫学調査で高い生涯有病率であることが示され、さらに社会生活上の障害も大きいことが明らかとなり、SADは「認識されず治療されなかった重大な障害」であるという考えが一挙に広まった²⁾。

SADとは、他人の注視を浴びるかもしれない

社会的状況または行為をする状況に対して、顕著で持続的な恐怖を抱き、自分が恥をかいたり、恥ずかしい思いをするように行動すること(または不安症状を露呈したりすること)を恐れる状態であるとされる。SAD患者では、他の人と話しをしたり他の人がいる前で行動をしたりするときに、それが不適切で恥ずかしい思いをするのではないかと非常に心配になるため、毎日の生活や仕事に支障が生じている。また、自分が恐れている対人関係状況に入る可能性がある強い不安感を感じて、そうした状況を避けようとする。やむを得ずそうした状況に入らなくてはならないときは、非常に強い苦痛を感じることもなる³⁾。

Clinical evaluation of paroxetine hydrochloride hydrate in social anxiety disorder, a double-blind, placebo-controlled study

¹⁾ ASAKURA Satoshi 北海道大学保健管理センター [〒060-0808 北海道札幌市北区北8条西5丁目]

²⁾ TSUTSUI Sueharu 東邦大学 ³⁾ KOYAMA Tsukasa 北海道大学大学院医学研究科 神経病態学講座精神医学分野

表1 試験実施体制(試験時)

	氏名	所属
医学専門家	小山 司	北海道大学大学院医学研究科 神経機能学講座精神医学分野
	筒井 末春	東邦大学
治験調整医師	久保木 富房	東京大学医学部
	樋口 輝彦	国立精神・神経センター武蔵病院
	熊野 宏昭	東京大学医学部附属病院 心療内科
	坪井 康次	東邦大学医療センター大森病院 心療内科
	村上 正人	日本大学医学部附属板橋病院 心療内科
	貝谷 久宜	医療法人和楽会
	朝倉 聡	北海道大学保健管理センター
治験薬割付け責任者	中島 光好	浜松シーピーティ研究所
治験依頼者	岩崎 甫	グラクソ・スミスクライン株式会社 開発本部

SADの治療について、欧米では認知行動療法などの精神療法のほか、薬物療法についても多くの検討がなされている。近年、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SSRI)についての臨床試験が行われ、有効性および安全性が高いことが示され、現在、SSRIはSAD治療の第一選択薬に推奨されている^{7,8,15)}。一方、わが国においてはSAD患者における有用性が確認され⁴⁾、承認を取得している薬剤は2008年3月現在、fluvoxamineのみであり、SAD患者の薬物療法においてSSRIの選択肢を増やすべく、新たなSSRIが承認されることが望まれている。

Paroxetine塩酸塩水和物(paroxetine)は、英国SmithKline Beecham Pharmaceuticals社(現GlaxoSmithKline社)で開発されたSSRIであり、わが国では2000年9月にうつ病・うつ状態、パニック障害の治療薬として、2006年1月に強迫性障害の治療薬として承認されている。

欧米においては、SADに対するparoxetineの臨床試験が行われ、その有効性および安全性が確認され^{6,11,13,14)}、1998年に英国で承認されて以来、SADの治療薬として海外の80カ国以上で承認されている。

今回、わが国のSAD患者を対象に、paroxetineの12週間投与における有効性および安全性をプラセボ対照二重盲検比較試験により検討したので報告する。

2 対象および方法

本試験は表1に示す体制にて、2005年12月より2006年11月にかけて、51の医療機関(表2)において行われた。試験開始前には治験審査委員会にて承認を得て、「医薬品の臨床試験の実施の基準(Good Clinical Practice; GCP)」が遵守された。なお、本試験を実施するにあたり、すべての被験者から、本試験の開始前に文書にて同意を取得した。また、年齢が20歳未満の被験者については、本人の他に代諾者からも文書により同意を取得した。

1. 対象

DSM-IV-TRに基づくSAD患者を対象とした。診断には精神疾患簡易構造化面接法(Mini International Neuropsychiatric Interview; M.I.N.I.)¹²⁾を使用した。年齢は18歳以上65歳未満とした。治療期開始時にLiebowitz Social Anxiety Scale日本語版(LSAS-J)⁵⁾の合計点が60以上の患者を組み入れた。また、自殺の危険が高いと判断された患者は除外した。主な組み入れ基準を表3に示した。

2. 投与方法

投与方法を図1に示した。試験薬はいずれも1日1回夕食後に経口投与した。

観察期は単盲検とし、観察期用プラセボを2週間投与した。観察期終了後、治療期開始時の基準に合致した患者を、プラセボ群、paroxetine 20

表2 試験実施医療機関および試験担当医師（試験時）－1

医療機関	診療科	医 師
医療法人高仁会川口クリニック	精神科	○田玉逸男, 柴田 勲
医療法人社団水府会かわかみ心療クリニック	心療内科・神経科・精神科	○川上保之
草加心療内科	心療内科・精神科	○福田克彦
医療法人社団順風会上尾の森診療所	精神科	○佐藤順恒, 門倉久実子
医療法人社団洗松会三軒茶屋神経科・心療内科クリニック	精神科	○重盛憲司, 松島 淳
医療法人社団洗松会洗足クリニック	精神科	○松島 淳, 重盛憲司
青山メンタルクリニック	神経科・精神科・心療内科	○中村 稔
医療法人社団常泉クリニック	神経精神科・心療内科・一般内科・神経内科	○常泉智弘, 宇田川至, 田中大輔, 秋本多香子
自由が丘高木クリニック	心療内科・精神科・神経内科	○高木洲一郎
飯森クリニック	心療内科	○飯森洋史
医療法人和楽会心療内科・神経科赤坂クリニック	心療内科・神経科	○吉田栄治, 貝谷久宣, 山中 学, 坂本英史, 枋木 衛
医療法人社団心康会第一荻窪大森クリニック	心療内科・一般内科	○大森啓吉, 宇佐見敏夫
町田メンタル内科クリニック	精神科	○武田章裕
医療法人社団久響会あいクリニック神田	精神科	○西松能子, 鬼頭 諭
三木内科クリニック	心療内科	○三木 治
はりかえメンタルクリニック	精神科・神経科・内科	○張替直基
医療法人社団こころの会タカハシクリニック	精神科	○高橋龍太郎, 莊司美香, 高見澤彩里, 村山ななみ
桜新町メンタルクリニック	心療内科・精神科・神経科	○杉本和美
たまきクリニック	精神科	○玉置 元
医療法人社団すずき病院	神経科	○坂本博子, 木村真人, 葉田道雄, 藤渡辰馬
あおきクリニック	神経科・精神科・心療内科	○青木 正
医療法人社団慈泉会ひもろぎ心のクリニック	精神科・神経科・心療内科	○渡部芳徳, 織田敏彦
医療法人社団地精会金杉クリニック	神経科・精神科・心療内科	○金杉和夫
医療法人社団横山クリニック	精神科	○横山尚洋
神谷町ヒルサイドクリニック	心療内科	○文元秀雄
医療法人社団學風会さいとうクリニック	精神科	○沼田真一, 太田真弓, 永野 潔, 奈良岡泰
医療法人社団浅川クリニック	精神科	○浅川雅晴
医療法人社団草思会錦糸町クボタクリニック	精神科	○窪田 彰, 丸谷俊之, 矢崎太三, 竹林裕直, 田村文根

表2 試験実施医療機関および試験担当医師（試験時）- 2

医療機関	診療科	医師
さちクリニック	精神科	○杵渕幸子
曙クリニック	精神科	○中村 誠
やしまメンタルクリニック	精神科	○八島章太郎
北千住旭クリニック	精神科	○平山正実
こころのクリニック自由が丘診療所	精神科	○崔 震圭, 大野孝浩
とりつかせい内科	心療内科・精神科	○宮山恭子
大井町メンタルクリニック	神経内科・神経科・精神科	○阿部浩之
ハートケア銀河クリニック	精神科	○佐治雅彦
日本大学医学部附属板橋病院	心療内科	○村上正人, 佐藤弥都子, 花岡啓子
東邦大学医療センター大森病院	心療内科	○坪井康次, 端詰勝敬, 久松由華, 林 果林, 酒巻真澄佳
医療法人和楽会横浜クリニック	神経科	○山田和夫, 笠井清登, 平安良雄
医療法人社団こころの会川崎メンタルクリニック	精神科	○高橋憲太郎
たわらクリニック	精神科	○田原康孝
医療法人社団明芳会江田記念病院	精神科	○谷川真道, 嶋津良比呂*, 大迫正行, 安嶋京南, 塚本利雄
あおぞらクリニック	精神科・心療内科・神経科	○鏡木 宏
西村クリニック	心療内科・神経科・精神科	○西村雅一
藤田クリニック	心療内科	○藤田和義
医療法人なんば太田クリニック	精神科・心療内科	○太田幹夫
福島クリニック	心療内科・神経科・精神科	○福島 淳
いまとうクリニック	神経科・精神科	○今任信彦
はたけやまクリニック	心療内科・精神科・神経科	○畠山淳子
脇元クリニック	心療内科・神経科	○脇元 安
医療法人ウエルライフアイさくらクリニック	心療内科	○木村昌幹

○：試験責任医師，*：試験分担医師から途中交代した責任医師，無印：試験分担医師

mg/日群または40 mg/日群のいずれかに二重盲検下で無作為に割り付け，治療期に移行した。治療期は12週間とし，最初の1週間は，paroxetine 20 mg/日群および40 mg/日群ともに10 mg/日を投与した。2週目以降は強制増量とし，paroxetine 20 mg/日群では20 mg/日を11週間，40

mg/日群では20 mg/日および30 mg/日の順にそれぞれ1週間投与した後，40 mg/日を9週間投与した。

急激な減量あるいは中止による中止後発現症状を防止するため，本試験では漸減期を3週間設定し漸減期用薬を投与した。なお，治療期用薬を服

表3 主な組み入れ基準

組み入れ基準

観察期開始時 (-2 週時) の基準:

- ・対象疾患: DSM-IV-TRに基づく SAD (300.23). 診断には M.I.N.I. を使用する
- ・年齢: 18 歳以上 65 歳未満 (同意取得時)
- ・性別: 不問
- ・入院・外来: 外来

以下の患者を除く

- ・24 週以内に, おもな診断名が DSM-IV-TR で SAD を除く Axis I に分類される障害 [大うつ病性障害, 気分変調性障害, 特定の恐怖症 (単一恐怖), 強迫性障害, パニック障害など] とされた患者
- ・統合失調症および双極性障害の既往歴または合併症のある患者
- ・身体醜形障害の合併症のある患者
- ・24 週以内に DSM-IV-TR により物質乱用 (アルコール, 薬物) と診断された患者または物質依存と診断された患者
- ・24 週以内に支持的精神療法を除く精神療法および認知行動療法を開始した患者
- ・12 週以内に電気痙攣療法を受けた患者
- ・12 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者
- ・妊婦, 授乳婦, 妊娠している可能性のある患者および試験期間中に妊娠を希望している患者
- ・24 週以内に自殺企図が見られた患者または M.I.N.I. を使用して自殺の危険の程度が高度と判定された患者

治療期開始時 (0 週時) の基準:

- ・LSAS-J 合計点が 60 以上である患者

以下の患者を除く

- ・-1 週時と比較して 0 週時に以下のいずれかに該当する患者
- ・LSAS-J 合計点減少率において 25% 以上変動した患者
- ・CGI-SI において 2 段階以上変動した患者
- ・観察期用プラセボの服薬率が 80% 未満である場合
- ・Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) (項目 No.1 ~ 17) の合計点が 15 以上の場合
- ・HAM-D の自殺 (項目 No.3) の得点が 3 以上の場合または自殺傾向が強い場合

		10mg/日	20mg/日	30mg/日	40mg/日	30mg/日	20mg/日	10mg/日	Paroxetine 40mg/日群
観察期用 プラセボ		10mg/日	20mg/日	20mg/日	20mg/日	10mg/日	10mg/日	10mg/日	Paroxetine 20mg/日群
		プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ群
-2	0	1	2	3	12	13	14	15	16~20(週)
観察期	治療期				漸減期			事後検診	

図1 投与方法

用した患者については, 試験薬最終投与から 1 ~ 5 週後に事後検診を実施した。

3. 観察・評価スケジュール

観察・評価スケジュールを表4に示した。

投与開始前に, 被験者の原疾患の発病年齢や罹患者期間, 既往歴・合併症などの背景因子, 併用薬,

併用療法などを調査した。また, 観察期開始時(-2 週時)の基準に適合していることを確認し, 試験薬の投与を開始した。試験開始後も併用薬, 併用療法, 試験薬の投与・服薬状況を調査した。

1) 有効性の評価

主たる有効性の評価には, SAD の臨床症状評

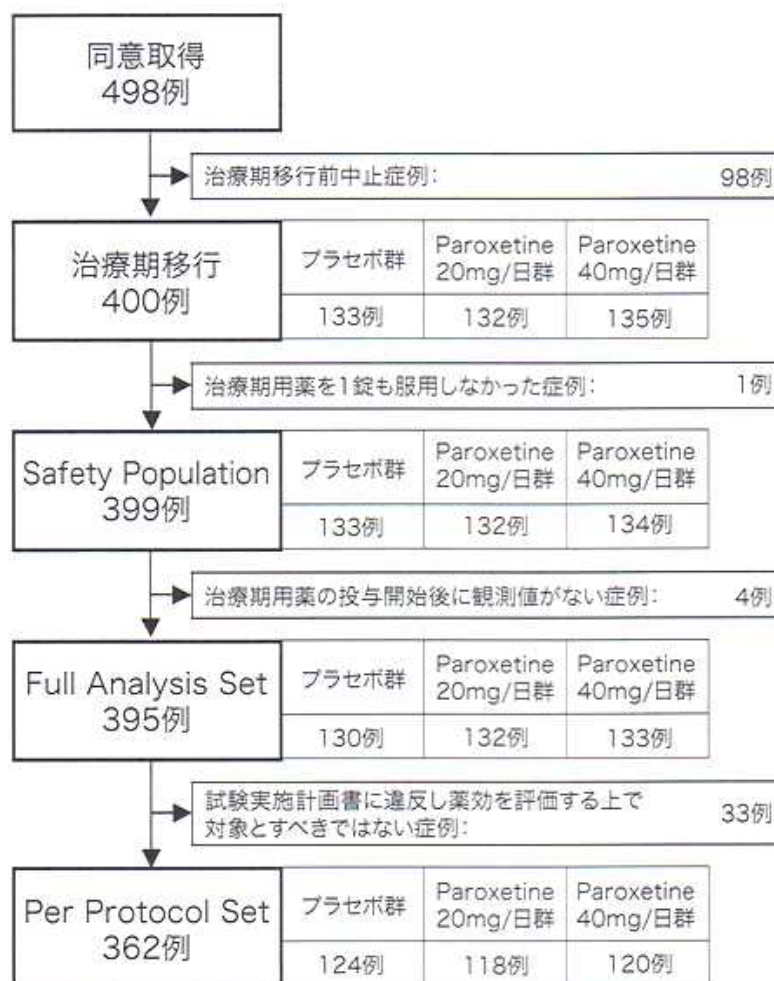


図2 症例の内訳

その他、臨床検査、血圧・脈拍数、体重を測定した。

4. 症例数の設定

本試験ではDunnettの多重比較によりプラセボ群を対照としたparoxetine 20 mg/日群および40 mg/日群の比較を行う計画で、モンテカルロ・シミュレーションで試算し、paroxetine 20 mg/日群あるいは40 mg/日群のいずれかがプラセボ群に対して優越性を示す検出力を90%以上確保するために、1群130例、合計390例の例数設定を行った。

5. 症例の取扱い

1) 解析対象集団

安全性解析対象集団(Safety Population; SP)は治療期に移行した症例のうち、治療期用薬を1錠

も服薬しなかった症例を除いた集団とした。

有効性解析の主要な解析対象集団(Full Analysis Set; FAS)は、客観的に測定された主要な組み入れ基準を満たしていない症例、治療期用薬を1錠も服用しなかった症例および治療期用薬の投与開始後に観測値がない症例を除いた集団とした。

有効性解析の副次的な解析対象集団(Per Protocol Set; PPS)はFASより薬効を評価するうえで対象とすべきではないと判断した症例を除いた集団とし、FASでの主要な結果の安定性を確認した。

2) 解析方法

時系列データの解析において欠測値はLast Observation Carried Forward (LOCF) データセッ

表5 人口統計学的特性および他の基準値の特性 (FAS)

項目		プラセボ群	Paroxetine 20 mg/ 日群	Paroxetine 40 mg/ 日群
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
		N=130	N=132	N=133
性別	女性	59 (45.4)	75 (56.8)	75 (56.4)
	男性	71 (54.6)	57 (43.2)	58 (43.6)
年齢 (歳)	平均値±SD	36.4 ± 10.32	37.3 ± 9.63	37.2 ± 9.99
体重 (kg)	平均値±SD	59.35 ± 8.687	59.27 ± 11.191	59.93 ± 12.158
SAD 罹患期間	6 ヶ月未満	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
	6 ヶ月以上 1 年未満	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)
	1 年以上 2 年未満	6 (4.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
	2 年以上 3 年未満	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (2.3)
	3 年以上	118 (90.8)	129 (97.7)	129 (97.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神疾患合併	有	12 (9.2)	9 (6.8)	3 (2.3)
	無	118 (90.8)	123 (93.2)	130 (97.7)
治療期開始時 LSAS-J 合計点	平均値±SD	80.2 ± 15.25	80.8 ± 14.24	81.6 ± 14.53
	中央値	78.0	80.0	79.0
	最小値～最大値	60～133	60～125	60～127
治療期開始時 CGI-SI	平均値±SD	4.3 ± 0.56	4.3 ± 0.54	4.4 ± 0.55
	中央値	4.0	4.0	4.0
	最小値～最大値	3～7	3～6	3～6

トを用いた。

主要評価項目は12週時のLSAS-J合計点減少度(12週時の観測値－0週時の観測値)とし、副次評価項目は12週時以外のLSAS-J合計点減少度、LSAS-Jのサブスケールである恐怖感/不安感項目点数および回避項目点数の減少度、CGI-GIのレスポンス率(12週時の「著明改善」および「中等度改善」の割合)、CGI-SIの減少度とした。

LSAS-J合計点減少度、LSAS-Jのサブスケールである恐怖感/不安感項目点数および回避項目点数の減少度に対し、paroxetine 20 mg/日群または40 mg/日群の有効性をプラセボ群を対照としたDunnettの多重比較により検討した。また、プラセボ群とparoxetine各群の群間差の平均値と両側95%信頼区間(Confidence Interval; CI)を推定した(有意水準 $\alpha = 0.05$)。

CGI-GIのレスポンス率に対し、多重性を考慮し、ロジスティック回帰分析によりオッズ比と

その両側97.3% CIを推定し、有意水準2.7%で検定した。オッズ比はプラセボ群のオッズに対するparoxetine各群のオッズ比として算出した。

CGI-SIの減少度に対して、投与群ごとに要約統計量を算出し、多重性を考慮し、群間比較としてプラセボ群を対照としたWilcoxon 2標本検定による対比較(プラセボ群とparoxetine 20 mg/日群、プラセボ群とparoxetine 40 mg/日群)を有意水準2.7%で行った。

各症例の取扱い、解析対象集団並びに解析方法の確定後、治験薬割付け責任者により開鍵が行われた。

3 結果

本試験の症例の内訳を図2に示した。

同意取得した498例のうち、400例がプラセボ群、paroxetine 20 mg/日群または40 mg/日群の

表6 LSAS-J 合計点減少度の推移 (FAS)

評価 時期	プラセボ群 N=130		Paroxetine 20 mg/ 日群 N=132		Paroxetine 40 mg/ 日群 N=133		
	平均値 (SE)	平均値 (SE)	群間差 vs プラセボ群		平均値 (SE)	群間差 vs プラセボ群	
			平均値 (95% CI)	p 値 ¹⁾		平均値 (95% CI)	p 値 ¹⁾
2週	-5.5 (0.88)	-5.8 (0.87)	-0.3 (-3.1, 2.4)	0.945	-5.2 (0.86)	0.3 (-2.4, 3.0)	0.960
3週	-9.1 (1.08)	-10.8 (1.07)	-1.7 (-5.0, 1.7)	0.445	-8.8 (1.07)	0.3 (-3.1, 3.7)	0.969
4週	-12.0 (1.19)	-14.1 (1.18)	-2.1 (-5.8, 1.7)	0.367	-12.1 (1.18)	-0.1 (-3.9, 3.6)	0.995
6週	-13.4 (1.37)	-19.4 (1.36)	-6.0 (-10.2, -1.7)	0.004	-16.3 (1.36)	-2.8 (-7.1, 1.5)	0.248
8週	-16.2 (1.54)	-22.8 (1.52)	-6.6 (-11.4, -1.8)	0.005	-20.2 (1.52)	-4.0 (-8.8, 0.8)	0.120
10週	-17.9 (1.64)	-25.1 (1.63)	-7.1 (-12.3, -2.0)	0.004	-23.0 (1.62)	-5.1 (-10.2, 0.0)	0.051
12週	-20.4 (1.75)	-27.6 (1.74)	-7.2 (-12.7, -1.7)	0.007	-26.5 (1.73)	-6.2 (-11.6, -0.7)	0.025

1) プラセボ群を対照とした Dunnett の多重比較検定にて多重性を調整済み、有意水準 $\alpha = 0.05$

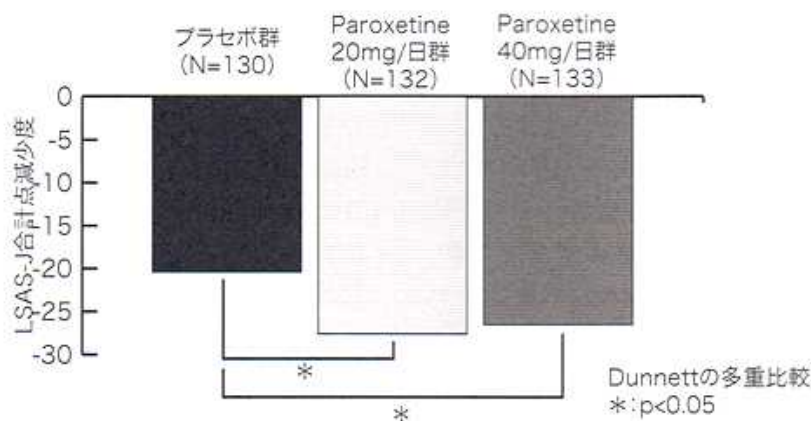


図3 12週時のLSAS-J合計点減少度

いずれかに二重盲検下で無作為化され治療期に移行した。SPは、治療期に移行した400例のうち、治療期用薬を1錠も服薬しなかった1例を除いた399例(プラセボ群133例, paroxetine 20 mg/日群132例および40 mg/日群134例)とした。FASは、治療期に移行した400例のうち、治療期用薬を1錠も服薬しなかった1例および治療期用薬の投与

開始後に観測値がない4例の計5例を除いた395例(プラセボ群130例, paroxetine 20 mg/日群132例および40 mg/日群133例)とした。PPSはFASより試験実施計画書に違反し薬効を評価するうえで対象とすべきではないと判断された33例を除いた362例(プラセボ群124例, paroxetine 20 mg/日群118例および40 mg/日群120例)とした。

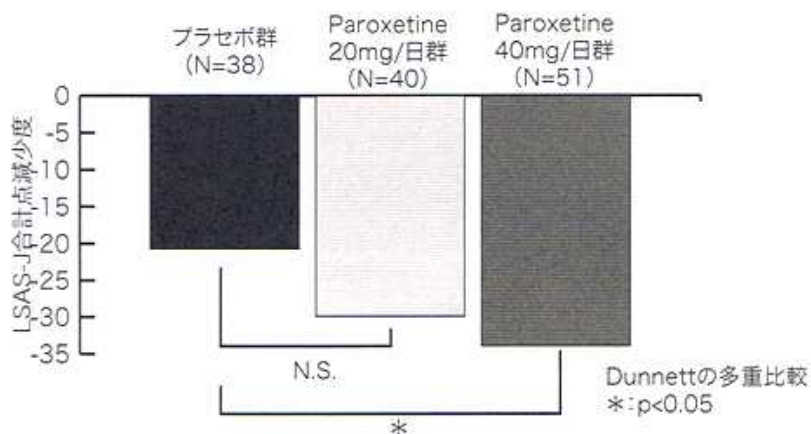


図4 12週時のLSAS-J合計点減少度
(治療期開始時CGI-SIで「重症」以上の症例)

FASの人口統計学的特性および他の基準値の特性を表5に示した。

各投与群の年齢の平均値は36.4～37.3歳であった。SAD罹患期間「3年以上」(90.8～97.7%)、精神疾患合併「無」(90.8～97.7%)の患者が多かった。また、治療期開始時のLSAS-J合計点の平均値は80.2～81.6点であった。

1. 有効性の結果

1) LSAS-J合計点減少度

FASにおけるLSAS-J合計点減少度の推移を表6に、12週時のLSAS-J合計点減少度を図3に示した。

LSAS-J合計点は各評価時期を通していずれの投与群も経時的に減少した。主要評価項目である12週時のLSAS-J合計点減少度はプラセボ群、paroxetine 20 mg/日群および40 mg/日群でそれぞれ-20.4、-27.6および-26.5であり、paroxetine 20 mg/日群および40 mg/日群ともにプラセボ群に比べ、有意に減少した(それぞれ $p=0.007$ および $p=0.025$)。なお、PPSにおいても12週時のLSAS-J合計点減少度はプラセボ群、paroxetine 20 mg/日群および40 mg/日群でそれぞれ-20.9、-29.9および-28.9であり、paroxetine 20 mg/日群および40 mg/日群ともにプラセボ群に比べ、有意に減少した(それぞれ $p<0.001$ および $p=0.003$)。

また、治療期開始時のCGI-SI「重症」以上の患者層における12週時のLSAS-J合計点減少度はプラセボ群、paroxetine 20 mg/日群および40 mg/

日群でそれぞれ-20.7、-29.9および-33.9であり、paroxetine 20 mg/日群および40 mg/日群ともにプラセボ群に比べLSAS-J合計点減少度は大きかった(図4、それぞれ $p=0.131$ および $p=0.015$)。

2) LSAS-Jの恐怖感/不安感項目点数および回避項目点数の減少度

LSAS-J恐怖感/不安感項目点数および回避項目点数の減少度の推移を表7および表8に示した。

LSAS-J恐怖感/不安感項目点数は各評価時期を通していずれの投与群も経時的に減少し、12週時のLSAS-J恐怖感/不安感項目点数減少度は、プラセボ群、paroxetine 20 mg/日群および40 mg/日群でそれぞれ-9.9、-14.0および-13.7であり、paroxetine 20 mg/日群および40 mg/日群ともにプラセボ群に比べ減少度は大きかった(それぞれ $p=0.003$ および $p=0.007$)。

同様に、LSAS-J回避項目点数についても各評価時期を通していずれの投与群も経時的に減少し、12週時のLSAS-J回避項目点数減少度は、プラセボ群、paroxetine 20 mg/日群および40 mg/日群でそれぞれ-10.5、-13.6および-12.9であり、paroxetine 20 mg/日群および40 mg/日群ともにプラセボ群に比べ減少度は大きかった(それぞれ $p=0.031$ および $p=0.118$)。

3) CGI-GIレスポンス率

CGI-GIレスポンス率を表9に示した。

12週時のCGI-GIレスポンス率は、プラセボ群、paroxetine 20 mg/日群および40 mg/日群

表7 LSAS-J 恐怖感/不安感項目点数減少度の推移 (FAS)

評価 時期	プラセボ群	Paroxetine 20 mg/ 日群			Paroxetine 40 mg/ 日群		
	N=130	N=132			N=133		
	平均値 (SE)	平均値 (SE)	群間差 vs プラセボ群		平均値 (SE)	群間差 vs プラセボ群	
		平均値 (95% CI)	p 値 ¹⁾		平均値 (95% CI)	p 値 ¹⁾	
2週	-2.4 (0.44)	-3.0 (0.44)	-0.5 (-1.9, 0.8)	0.599	-3.0 (0.43)	-0.5 (-1.9, 0.9)	0.621
3週	-4.1 (0.56)	-5.5 (0.55)	-1.3 (-3.1, 0.4)	0.154	-5.0 (0.55)	-0.9 (-2.6, 0.9)	0.432
4週	-5.8 (0.62)	-7.2 (0.62)	-1.5 (-3.4, 0.5)	0.163	-6.6 (0.61)	-0.8 (-2.7, 1.1)	0.553
6週	-6.5 (0.70)	-10.0 (0.69)	-3.4 (-5.6, -1.2)	0.001	-8.7 (0.69)	-2.1 (-4.3, 0.1)	0.060
8週	-7.8 (0.79)	-11.5 (0.79)	-3.7 (-6.2, -1.2)	0.002	-10.6 (0.78)	-2.8 (-5.3, 0.3)	0.024
10週	-8.7 (0.85)	-12.6 (0.84)	-3.8 (-6.5, -1.2)	0.003	-12.0 (0.84)	-3.2 (-5.9, -0.6)	0.013
12週	-9.9 (0.91)	-14.0 (0.90)	-4.1 (-6.9, -1.3)	0.003	-13.7 (0.90)	-3.8 (-6.6, -0.9)	0.007

1) プラセボ群を対照とした Dunnett の多重比較検定にて多重性を調整済み, 有意水準 $\alpha = 0.05$

表8 LSAS-J 回避項目点数減少度の推移 (FAS)

評価 時期	プラセボ群	Paroxetine 20 mg/ 日群			Paroxetine 40 mg/ 日群		
	N=130	N=132			N=133		
	平均値 (SE)	平均値 (SE)	群間差 vs プラセボ群		平均値 (SE)	群間差 vs プラセボ群	
		平均値 (95% CI)	p 値 ¹⁾		平均値 (95% CI)	p 値 ¹⁾	
2週	-3.1 (0.52)	-2.9 (0.51)	0.2 (-1.4, 1.8)	0.947	-2.2 (0.51)	0.8 (-0.8, 2.5)	0.405
3週	-5.0 (0.61)	-5.3 (0.60)	-0.3 (-2.2, 1.6)	0.916	-3.8 (0.60)	1.2 (-0.7, 3.1)	0.254
4週	-6.3 (0.66)	-6.8 (0.65)	-0.6 (-2.6, 1.5)	0.771	-5.6 (0.65)	0.7 (-1.3, 2.8)	0.654
6週	-6.9 (0.75)	-9.5 (0.74)	-2.5 (-4.9, -0.2)	0.032	-7.6 (0.74)	-0.7 (-3.0, 1.7)	0.754
8週	-8.4 (0.82)	-11.3 (0.81)	-2.9 (-5.5, -0.3)	0.024	-9.5 (0.81)	-1.1 (-3.7, 1.4)	0.522
10週	-9.2 (0.88)	-12.5 (0.87)	-3.3 (-6.0, -0.5)	0.016	-11.1 (0.87)	-1.8 (-4.6, 0.9)	0.235
12週	-10.5 (0.92)	-13.6 (0.91)	-3.1 (-6.0, -0.2)	0.031	-12.9 (0.91)	-2.4 (-5.2, 0.5)	0.118

1) プラセボ群を対照とした Dunnett の多重比較検定にて多重性を調整済み, 有意水準 $\alpha = 0.05$

表9 CGI-GI レスポンダー率 (FAS)

	プラセボ群 N=130	Paroxetine 20 mg/日群 N=132	Paroxetine 40 mg/日群 N=133
評価例数	127	129	129
レスポンダー例数 ¹⁾	47	69	66
レスポンダー率 ²⁾ (%) (95% CI)	37.0 (28.6, 46.0)	53.5 (44.5, 62.3)	51.2 (42.2, 60.1)
群間差(vs プラセボ群)			
オッズ比 ³⁾	—	1.96	1.78
97.3% CI	—	1.1, 3.4	1.0, 3.1
p 値 ⁴⁾	—	0.008	0.023

- 1) CGI-GIが「著明改善」および「中等度改善」であった例数
- 2) レスポンダー例数/評価例数×100
- 3) プラセボ群のオッズに対する各 Paroxetine 群のオッズ比として算出
- 4) ロジスティック回帰分析, 有意水準 $\alpha = 0.027$

でそれぞれ37.0%, 53.5%および51.2%であり, paroxetine 20 mg/日群, 40 mg/日群のいずれの投与群もプラセボ群に比べ, 有意に改善した(それぞれ $p=0.008$ および $p=0.023$)。

4) CGI-SI減少度

CGI-SIは各評価時期を通していずれの投与群も経時的に減少し, 12週時のCGI-SI減少度は, プラセボ群, paroxetine 20 mg/日群および40 mg/日群でそれぞれ-0.8, -1.0および-1.0であり, paroxetine 20 mg/日群および40 mg/日群ともにプラセボ群に比べ減少度は大きかった(それぞれ $p=0.052$ および $p=0.015$)。

2. 安全性の結果

有害事象の集計期間は治療期開始日から事後検診時までとした。各投与群における有害事象の発現頻度は, プラセボ群で63.2% (84/133例), paroxetine 20 mg/日群で84.8% (112/132例)および40 mg/日群で94.0% (126/134例)であり, 有害事象発現率はparoxetine 20 mg/日群および40 mg/日群ともにプラセボ群に比較して有意に高かった(それぞれ $p<0.001$, $p<0.001$)。いずれかの投与群で5%以上の発現率がみられた有害事象を表10に示した。Paroxetine群でプラセボ群より高い発現率を示した有害事象(paroxetine群での発現率が5%以上, かつプラセボ群の2倍以上であった事象)として, paroxetine 20 mg/日群では

傾眠, 浮動性めまい, 悪心, 頭痛および食欲不振, 40 mg/日群では傾眠, 浮動性めまい, 悪心, 頭痛, 便秘, 射精障害, 感覚減退, 多汗症, 耳鳴, リビドー減退および射精遅延がみられた。

重症度別の有害事象発現率は, プラセボ群では軽度51.1% (68/133例), 中等度12.0% (16/133例), 重度0%, paroxetine 20 mg/日群では軽度68.2% (90/132例), 中等度16.7% (22/132例), 重度0%, paroxetine 40 mg/日群では軽度63.4% (85/134例), 中等度29.9% (40/134例), 重度0.7% (1/134例)であり, paroxetine 40 mg/日群の治療期に発現した1例(傾眠)が重度であったほかはすべて軽度または中等度であった。

有害事象により試験を中止した症例は, プラセボ群では7例(5.3%), paroxetine 20 mg/日群では12例(9.1%), 40 mg/日群では13例(9.7%)であり, paroxetine 20 mg/日群および40 mg/日群ともにプラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった(それぞれ $p=0.245$, $p=0.245$)。

また, 有害事象の発現状況を治療期(12週間), 漸減期(3週間)および試験薬投与終了後(1~5週間)の発現時期別に検討した。漸減期および試験薬投与終了後においては, 各群内において投与中断例などの最終用量が異なる症例が含まれている点, 試験薬投与終了後の期間が事後検診の実施時期により異なる点, 発現した有害事象を

表10 有害事象 (SP)
 <いずれかの投与群で5%以上の発現率がみられた有害事象>

投与群	プラセボ群 N=133		Paroxetine 20 mg/日群 N=132		Paroxetine 40 mg/日群 N=134	
	すべて	否定できない	すべて	否定できない	すべて	否定できない
因果関係						
傾眠	12 (9.0)	11 (8.3)	55 (41.7)	55 (41.7)	52 (38.8)	52 (38.8)
浮動性めまい	5 (3.8)	5 (3.8)	25 (18.9)	24 (18.2)	41 (30.6)	41 (30.6)
鼻咽頭炎	31 (23.3)	4 (3.0)	24 (18.2)	2 (1.5)	33 (24.6)	3 (2.2)
悪心	7 (5.3)	7 (5.3)	28 (21.2)	25 (18.9)	29 (21.6)	29 (21.6)
頭痛	7 (5.3)	5 (3.8)	15 (11.4)	15 (11.4)	22 (16.4)	21 (15.7)
便秘	2 (1.5)	2 (1.5)	6 (4.5)	4 (3.0)	21 (15.7)	21 (15.7)
射精障害	0	0	2 (3.5)	2 (3.5)	9 (15.3)	9 (15.3)
倦怠感	9 (6.8)	9 (6.8)	13 (9.8)	13 (9.8)	16 (11.9)	14 (10.4)
感覚減退	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (3.8)	5 (3.8)	10 (7.5)	10 (7.5)
下痢	6 (4.5)	4 (3.0)	7 (5.3)	4 (3.0)	9 (6.7)	5 (3.7)
多汗症	0	0	4 (3.0)	4 (3.0)	8 (6.0)	8 (6.0)
耳鳴	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	8 (6.0)	8 (6.0)
リビドー減退	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (3.8)	5 (3.8)	7 (5.2)	7 (5.2)
射精遅延	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (5.1)	3 (5.1)
食欲不振	1 (0.8)	1 (0.8)	8 (6.1)	7 (5.3)	3 (2.2)	3 (2.2)

例数 (%)

集計したのみで、なんらかの中止後発現症状の判定基準を用いてはいない点を考慮したうえでの解釈が必要である。治療期に発現した試験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群で37.6% (50/133例)、paroxetine 20 mg/日群で67.4% (89/132例)および40 mg/日群で75.4% (101/134例)であり、発現率が高かったもの(発現率が5%以上)は、プラセボ群の傾眠(7.5%)および悪心(5.3%)、paroxetine 20 mg/日群の傾眠(40.9%)、悪心(15.2%)、倦怠感(9.8%)、頭痛(6.8%)および食欲不振(5.3%)、paroxetine 40 mg/日群の傾眠(38.1%)、便秘(15.7%)、射精障害(15.3%)、悪心(14.9%)、頭痛(11.9%)、倦怠感(9.7%)、リビドー減退(5.2%)および射精遅延(5.1%)であった。漸減期に発現した因果関係を否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群で8.1% (10/124例)、paroxetine 20 mg/日群で13.9% (17/122例)および40 mg/日群で23.6%

(29/123例)であり、発現率が高かったもの(発現率が5%以上)は、paroxetine 40 mg/日群の浮動性めまい(14.6%)および感覚減退(5.7%)のみであった。試験薬投与終了後に発現した因果関係を否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群で6.0% (8/133例)、paroxetine 20 mg/日群で24.2% (32/132例)および40 mg/日群で30.6% (41/134例)であり、発現率が高かったもの(発現率が5%以上)は、paroxetine 20 mg/日群の浮動性めまい(10.6%)、40 mg/日群の浮動性めまい(17.2%)および悪心(6.0%)であった。

臨床検査値、血圧(収縮期・拡張期)および脈拍数については、いずれの投与群においても治療期移行後に大きな変動を示した項目は認められなかった。また、SPにおける治療期開始前の各群の平均体重はプラセボ群59.38 kg、paroxetine 20 mg/日群59.27 kgおよび40 mg/日群59.93 kg、治療期終了時の平均体重はそれぞれ58.97 kg、59.45

kgおよび59.95 kgであり、体重についても各群とも大きな変動は認められなかった。なお、死亡例はなかった。

4 考察

SAD患者は生活・社会機能または対人関係が阻害されることにより、著しく日常生活の質が低下している。SADと類似の病態については、わが国では対人恐怖として対応されていたものの、一般社会ではSADとしてはいまだ広くは認知されておらず、適切に治療されていないのが現状と考えられる。

ParoxetineのSADに対する海外で行われた臨床試験は、プラセボを対照とする二重盲検比較試験として、paroxetineの固定用量による強制増量試験¹¹⁾およびparoxetineの任意漸増試験^{6,14)}があり、SADに対する有効性・安全性および有効用量が確認されている。Liebowitzらによる固定用量(paroxetine 20 mg/日, 40 mg/日 および60 mg/日)における12週間のプラセボを対照とする二重盲検比較試験では、主要評価項目である12週時のLSAS³⁰⁾合計点の減少度においてはparoxetine 20 mg/日群が、もう一つの主要評価項目の12週時のCGI-GIレスポンス率においてはparoxetine 40 mg/日群がプラセボ群に比べて有意に改善を示した¹¹⁾。また、2つの任意漸増(paroxetine 20～50 mg/日)による12週間のプラセボを対照とする二重盲検比較試験においては、主要評価項目の12週時のLSAS合計点減少度およびCGI-GIレスポンス率のいずれにおいても、paroxetine群はプラセボ群に比べ有意に改善が認められ、有効性が確認されている^{6,14)}。

今回、わが国のSAD患者を対象にparoxetine 20 mg/日, 40 mg/日の2つの用量における有効性および安全性をプラセボを対照とする二重盲検比較試験により検討したが、その有効性の結果はLiebowitzらによる強制増量試験の結果と類似していた。12週時のLSAS-J合計点減少度およびCGI-GIレスポンス率において、paroxetine 20 mg/日群および40 mg/日群のいずれもプラセボ群に対し有意な改善を示し、2つの用量における

有効性が確認され、わが国におけるSAD患者に対する有効用量は20～40 mg/日であると推定された。

なお、治療期開始時のCGI-SIが「重症」以上の患者層では、12週時のLSAS-J合計点減少度はparoxetine 40 mg/日群の方が20 mg/日群に比べて大きな減少がみられたことから、重症度の高い患者層ではparoxetine 40 mg/日の投与が20 mg/日より高い有効性が得られる可能性が示唆された。

本試験においては、24週以内に、おもな診断名が大うつ病性障害などDSM-IV-TRでSADを除くAxis Iに分類される障害とされた患者を除いて実施した。一方、SADは大うつ病や他の不安障害との併存が多く、今回の結果は、こうした実地臨床場面像との違いを考慮したうえでの解釈が必要であると考えられるが、わが国において、SADに対する有用性が確認されたことは日本人におけるエビデンスとして意義深いと考えられる。

本試験で得られた安全性に関する結果は、これまでに国内外で得られたparoxetineの安全性プロファイルとはほぼ同様であり、発現した有害事象は、ほとんどが軽度～中等度の事象であり、有害事象により試験を中止した症例はプラセボ群で7例、paroxetine 20 mg/日群で12例、40 mg/日群で13例と比較的少なかったことから、忍容性はおおむね良好であった。

Paroxetineは、1990年にうつ病の治療薬として初めて英国で承認された後、多くの国でパニック障害、強迫性障害、SAD、全般性不安障害および外傷性ストレス障害の治療薬として使用されている。今回、わが国において、SADに対する有効性が確認されたことより、SAD治療においても海外と同様に第一選択薬の一つとなり得ることが示された。さらにparoxetineはすでにうつ病・うつ状態、パニック障害および強迫性障害の適応を有していることより、大うつ病や他の不安障害を併存するSAD患者の治療に関しても効果が期待され、利便性が高い薬剤であると考えられた。

5 まとめ

わが国のSAD患者を対象にparoxetineの12週薬投与における有効性および安全性をプラセボ対照とする二重盲検比較試験により検討した結果、

①有効性の主要評価項目である12週時のLSAS-J合計点減少度は、paroxetineがプラセボと比較して有意に大きく、SAD患者に対する有効性が確認された。

②有効性の副次評価項目である12週時のCGI-GIレスポンス率では、paroxetineがプラセボと比較して有意に高い改善率を示し、有効性が確認された。

③安全性は有害事象として主に傾眠、浮動性めまいおよび悪心などが報告され、ほとんどが軽度～中等度の事象であった。また、有害事象により試験を中止した症例は比較的少なく、プラセボと比較して統計学的に有意差が認められなかったことより、SAD患者に対するparoxetineの忍容性が確認された。

④Paroxetineは、うつ病・うつ状態、パニック障害および強迫性障害に加え、わが国でもSADに対し有用性が確認されたことより、海外と同様にSAD治療における第一選択薬の一つとなり得ることが示された。

謝辞：本試験の実施にあたり、ご参画いただいた医学専門家、治験調整医師、治験責任医師、治験分担医師、治験コーディネーター他医療関係者の皆様、ならびに治験依頼者であるグラクソ・スミスクライン株式会社の関係者の方々に厚く御礼申し述べたい。また、本稿作成にあたって、グラクソ・スミスクライン株式会社の木村毅氏、呉青氏に協力いただいたことに感謝致します。

文献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition. APA, Washington DC, 1980
- 2) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. APA, Washington DC, 1994
- 3) American Psychiatric Association : Diagnostic and

Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revision. APA, Washington DC, 2000

- 4) Asakura S, Tajima O, Koyama T : Fluvoxamine treatment of generalized social anxiety disorder in Japan : a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 10 : 263-274, 2007
- 5) 朝倉 聡, 井上誠士郎, 佐々木史ほか : Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) 日本語版の信頼性および妥当性の検討. *精神医学* 44 : 1077-1084, 2002
- 6) Baldwin D, Bobes J, Stein DJ et al : Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 175 : 120-126, 1999
- 7) Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y et al : Consensus statement on social anxiety disorder from the international consensus group on depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 59 : 54-60, 1998
- 8) Blanco C, Raza MS, Schneier FR et al : The evidence-based pharmacological treatment of social anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 6 : 427-442, 2003
- 9) Guy W : ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. National Institute of Mental Health, Rockville, MD, 1976
- 10) Liebowitz MR : Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiat* 22 : 141-173, 1987
- 11) Liebowitz MR, Stein MB, Tancer, M et al : A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 63 : 66-74, 2002
- 12) Otsubo T, Tanaka K, Koda R et al : Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Psychiatry Clin Neurosci* 59 : 517-526, 2005
- 13) Stein DJ, Versiani M, Hair T et al : Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 59 : 1111-1118, 2002
- 14) Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB et al : Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder). *JAMA* 280 : 708-713, 1998
- 15) Sutherland SM, Davidson JRT : Social phobia : Textbook of Treatment Algorithms in Psychopharmacology. John Wiley & Sons, Chichester, pp107-118, 1999

Summary

Clinical evaluation of paroxetine hydrochloride hydrate in social anxiety disorder, a double-blind, placebo-controlled study

ASAKURA Satoshi, TSUTSUI Sueharu and KOYAMA Tsukasa

Social anxiety disorder (SAD) is recently being recognized as a psychiatric disorder with a high prevalence in the West.

This study evaluated the efficacy and safety of 12 weeks of treatment with paroxetine compared to placebo in 399 Japanese patients meeting DSM-IV-TR criteria for SAD in a double-blind manner. The rating scales used for efficacy assessments were the Liebowitz Social Anxiety Scale - Japanese Version (LSAS-J) and the Clinical Global Impression (CGI).

The results demonstrated that paroxetine at both 20mg/day and 40mg/day groups provided a significantly greater reduction in the LSAS-J total score compared to placebo group ($p=0.007$ and $p=0.025$, respectively). The proportion of CGI - Global Improvement responders (i.e., patients rated as either "very much improved" or "much improved") was significantly higher in the paroxetine 20mg/day and paroxetine 40mg/day groups (53.5% and 51.2%, respectively) than in the placebo group (37.0%).

As for safety, the most common adverse events reported with paroxetine were somnolence, dizziness and nausea, and the majority of adverse events in the paroxetine group were mild or moderate in severity. There was no statistically significant difference in the proportion of patients withdrawn due to adverse events from the study between paroxetine 20mg/day or 40mg/day groups and placebo group. Thus, paroxetine was shown to be well tolerated.

Overall, this study clearly demonstrated the efficacy and safety of paroxetine in Japanese patients with SAD. In the future, paroxetine could be used as a first-line medication for the treatment of SAD in Japan as recommended in the West.

* * *