

表ホー4 ラット脳シナプトゾームにおける 5-HT, NE, DA 取り込みに対する阻害作用

薬物	IC <sub>50</sub> (μmol/L)			選択性比率	
	5-HT	NE	DA	NE/5-HT	DA/5-HT
塩酸セルトラリン	0.058	1.2	1.1	21	19
<b>選択的 5-HT 再取り込み阻害薬</b>					
マレイン酸フルボキサミン	0.54	1.9	45	4	83
塩酸フルオキセチン	0.27	0.74	12	3	44
塩酸ジメリジン	4.5	12	43	3	10
<b>三環系抗うつ薬</b>					
塩酸イミプラミン	0.81	0.066	20	1/12	25
塩酸アミトリプチリン	1.2	0.13	13	1/9	11
塩酸クロミプラミン	0.099	0.11	8.1	1	82
塩酸ノルトリプチリン	1.7	0.025	11	1/68	6
塩酸デシプラミン	3.4	0.0056	21	1/607	6

平均値 (n=2~12)

選択性比率: NE 取り込みの IC<sub>50</sub> 値または DA 取り込みの IC<sub>50</sub> 値と 5-HT 取り込みの IC<sub>50</sub> 値の比

5-HT, DA: 線条体シナプトゾーム NE: 視床下部シナプトゾーム

[<sup>3</sup>H]5-HT, [<sup>3</sup>H]NE 及び [<sup>3</sup>H]DA (0.1 μmol/L) はシナプトゾームとインキュベートした。

一方, 塩酸クロミプラミン以外の三環系抗うつ薬では 5-HT 取り込みに対する IC<sub>50</sub> 値は NE 取り込みに対する IC<sub>50</sub> 値より 9~607 倍高く, 5-HT よりも NE 取り込みを選択的に阻害した (表ホー4)。

また, DA 取り込み阻害に対する塩酸セルトラリンの IC<sub>50</sub> 値は 1.1 μmol/L であり, この IC<sub>50</sub> 値は選択的 5-HT 再取り込み阻害薬や三環系抗うつ薬の IC<sub>50</sub> 値の 1/41~1/7 であった。塩酸セルトラリンの 5-HT 取り込みに対する IC<sub>50</sub> 値は DA 取り込みに対する IC<sub>50</sub> 値の 1/19 であり, DA よりも 5-HT 取り込みを 19 倍選択的に阻害した。また, 選択的 5-HT 再取り込み阻害薬や三環系抗うつ薬でも, 5-HT 取り込みに対する IC<sub>50</sub> 値は DA 取り込みに対する IC<sub>50</sub> 値の 1/83~1/6 なので同様に DA よりも 5-HT 取り込みを選択的に阻害した (表ホー4)。

以上より, 三環系抗うつ薬が主に NE の取り込みを選択的に阻害したのに対して, 塩酸セルトラリンは NE, DA 取り込みに比べ約 20 倍選択的に 5-HT 取り込みを阻害することが示された。

また Owens ら<sup>注1)</sup> は HEK-293 細胞 (ヒト胚性腎細胞) に発現させたヒトセロトニントランスポーター (SERT), ノルエピネフリントランスポーター (NET), ドパミントランスポーター (DAT) への選択的 5-HT 再取り込み阻害薬の結合親和性ならびに 5-HT, NE, DA の取り込み阻害作用を調べており, 塩酸セルトラリンの SERT への結合親和性は NET, DAT に比べ約 2746 倍及び 85 倍高く, また 5-HT, NE, DA の取り込みに対しても同様に, NE, DA 取り込みに比べそれぞれ約 330 倍及び 113 倍選択的に 5-HT 取り込みを阻害することが示された (表ホー5)。

注1) Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. Biol Psychiatry. 2001; 50: 345-50.

表ホ-5 HEK-293 細胞に発現させたヒト SERT, NET 及び DAT に対する結合親和性ならびに 5-HT, NE, DA 取り込みに対する阻害作用

(文献: Biol Psychiatry. 2001; 50: 345-50. より引用し改変)

薬物	トランスポーターへの結合 (nmol/L)			取り込み阻害 (nmol/L)		
	SERT	NET	DAT	SERT	NET	DAT
	[ <sup>3</sup> H]citalopram	[ <sup>3</sup> H]nisoxetine	[ <sup>125</sup> I]RTI-55	[ <sup>3</sup> H]5-HT	[ <sup>3</sup> H]NE	[ <sup>3</sup> H]DA
塩酸セルトラリン	0.26 ± 0.02	714 ± 37	22 ± 1	2.8 ± 0.8	925 ± 98	315 ± 40
塩酸パロキセチン	0.1 ± 0.01	45 ± 3	268 ± 8	0.34 ± 0.03	156 ± 29	963 ± 113
マレイン酸フルボキサミン	2.3 ± 0.2	1427 ± 141	16790 ± 2202	11 ± 1	1119 ± 136	32240 ± 7959
塩酸フルオキセチン	1.1 ± 0.01	599 ± 99	3764 ± 106	5.7 ± 0.6	574 ± 29	5960 ± 989

Ki 値の平均値 ± 標準誤差 (n = 3)

② *Ex vivo* 試験.....添付資料ホ-1 [外国データ]

ラットに塩酸セルトラリンまたは各種抗うつ薬を腹腔内投与し、1 時間後、線条体より調製したシナプトゾームを用いて Mireylees らの方法<sup>注1)</sup>により [<sup>3</sup>H]5-HT の取り込み阻害作用を検討した。

塩酸セルトラリンの ED<sub>50</sub> 値 (5-HT 取り込みを 50% 阻害する用量) は 3.1mg/kg であった。マレイン酸フルボキサミン、塩酸フルオキセチン、塩酸ジメリジン及び塩酸クロミプラミンも 5-HT 取り込みを阻害したが、その効力は塩酸セルトラリンの 1/6~1/3 であった (表ホ-6)。

注1) Mireylees SE, Goodlet I, Sugrue MF. Effects of ORG 6582 on monoamine uptake in vitro. Biochem Pharmacol 1978; 27: 1023-7.

表ホ-6 ラット線条体シナプトゾームにおける 5-HT 取り込みに対する阻害作用

薬物	用量 (mg/kg, 腹腔内)	5-HT 取り込み (%)	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
塩酸セルトラリン	1.1	65.8±4.2	3.1
	3.4	47.9±2.2	
	11	29.9±4.7	
	34	17.8±1.5	
<b>選択的 5-HT 再取り込み阻害薬</b>			
マレイン酸フルボキサミン	1.4	78.3±4.7	10.0
	4.3	66.9±9.6	
	14	43.9±2.0	
	43	33.6±1.4	
塩酸フルオキセチン	1.1	111.3±4.3	11.0
	3.5	90.7±4.5	
	11	49.5±1.6	
	35	40.3±1.0	
塩酸ジメリジン	1.3	77.0±3.7	9.4
	4.1	64.5±3.0	
	13	44.3±2.1	
	41	34.7±1.4	
<b>三環系抗うつ薬</b>			
塩酸クロミプラミン	1.1	94.3±3.5	19.0
	3.5	86.1±5.0	
	11	56.1±3.6	
	35	42.1±2.1	

未処置群 (3.67±0.15 pmol/mg 蛋白) に対する百分率の平均値±標準誤差 (n=5)  
 ED<sub>50</sub>: モノアミン取り込みを 50% 阻害する塩酸セルトラリンの用量  
 [<sup>3</sup>H]5-HT (0.032μmol/L) はシナプトゾームとインキュベートした。

また、ラットに塩酸セルトラリンを腹腔内投与し、1 時間後、線条体 (5-HT, DA) 及び視床下部 (NE) より調製したシナプトゾームを用いて [<sup>3</sup>H]5-HT, [<sup>3</sup>H]NE または [<sup>3</sup>H]DA 取り込み阻害作用を上述と同様に検討したところ、塩酸セルトラリンは用量依存的に 5-HT 取り込みを阻害しその ED<sub>50</sub> 値は 3.1mg/kg, また塩酸セルトラリンは NE 及び DA 取り込みも阻害したがその ED<sub>50</sub> 値は各々 34mg/kg 以上及び 32mg/kg であり、5-HT 取り込みに対する ED<sub>50</sub> 値の 10 倍以上であった (表ホ-7)。

表ホ-7 ラット脳シナプトゾームにおける 5-HT, NE, DA 取り込みに対する阻害作用

	取り込み (%)				ED <sub>50</sub> (mg/kg)
	塩酸セルトラリン (mg/kg, 腹腔内)				
	1.1	3.4	11	34	
5-HT	84.1±11.1	46.9±5.0	22.5±2.2	20.2±1.9	3.1
NE	112.4±14.7	104.6±16.3	95.3±9.9	73.3±14.7	>34
DA	91.3±5.6	87.9±3.7	86.3±8.6	47.7±7.7	32

未処置群 (5-HT, NE 及び DA 取り込み値は、それぞれ 2.42±0.18, 1.05±0.07 及び 11.7±1.0 pmol/mg 蛋白) に対する百分率の平均値±標準誤差 (n=5)  
 ED<sub>50</sub>: モノアミン取り込みを 50% 阻害する塩酸セルトラリンの用量  
 5-HT, DA: 線条体シナプトゾーム NE: 視床下部シナプトゾーム  
 [<sup>3</sup>H]5-HT, [<sup>3</sup>H]NE 及び [<sup>3</sup>H]DA (0.032μmol/L) はシナプトゾームとインキュベートした。

以上の結果から、塩酸セルトラリンは NE, DA 取り込みよりも 5-HT 取り込みを強力かつ選択的に阻害することが明らかとなった。

2) 5-HT 再取り込み部位への結合能 ..... 添付資料ホー1  
 ..... 参考資料ホ参-6, 7

塩酸セルトラリンの 5-HT 再取り込み部位への結合を検討するため、5-HT 再取り込み部位へ選択的に結合することが知られている<sup>[3H]</sup>パロキセチンならびに<sup>[3H]</sup>セルトラリンをリガンドとした結合実験を行った。

① ラット脳膜標品への<sup>[3H]</sup>パロキセチン結合に対する作用 (*in vitro* 試験)

..... 添付資料ホー1 [外国データ]

..... 参考資料ホ参-6 [外国データ]

ラット脳膜標品 (小脳を除く) を用い、<sup>[3H]</sup>パロキセチンをリガンドとして各薬物がリガンドの結合を 50% 阻害する濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を求めた。

塩酸セルトラリンは<sup>[3H]</sup>パロキセチン結合を低濃度から阻害し、その IC<sub>50</sub> 値は 3nmol/L であった。また選択的 5-HT 再取り込み阻害薬の塩酸パロキセチン、臭化水素酸シタロプラム、三環系抗うつ薬の塩酸クロミプラミンも塩酸セルトラリンと同様に<sup>[3H]</sup>パロキセチン結合を低濃度から阻害し、その IC<sub>50</sub> 値は各々 1nmol/L, 8nmol/L 及び 5nmol/L であったが、選択的 5-HT 再取り込み阻害薬のマレイン酸フルボキサミン、塩酸フルオキセチン、塩酸ジメリジン、三環系抗うつ薬の塩酸イミプラミン、塩酸デシプラミン、デスメチルクロミプラミンの阻害作用は弱く、塩酸セルトラリンの 1/13~1/400 の効力であった (表ホー8)。

表ホー8 ラット脳膜標品の<sup>[3H]</sup>パロキセチン結合に対する作用

薬物	IC <sub>50</sub> (nmol/L)
塩酸セルトラリン	3
<b>選択的 5-HT 再取り込み阻害薬</b>	
塩酸パロキセチン	1
マレイン酸フルボキサミン	40
塩酸フルオキセチン	60
塩酸ジメリジン	300
臭化水素酸シタロプラム	8
<b>三環系抗うつ薬</b>	
塩酸イミプラミン	130
塩酸クロミプラミン	5
塩酸デシプラミン	1200
デスメチルクロミプラミン	200

IC<sub>50</sub>: <sup>[3H]</sup>パロキセチン結合を 50% 阻害する濃度

<sup>[3H]</sup>パロキセチン (0.4nmol/L) はラット脳膜標品 (小脳を除く) と 20℃で 3 時間インキュベートした。

② ラット脳膜標品への<sup>[3H]</sup>セルトラリン結合に対する作用 (*in vitro, ex vivo* 試験)

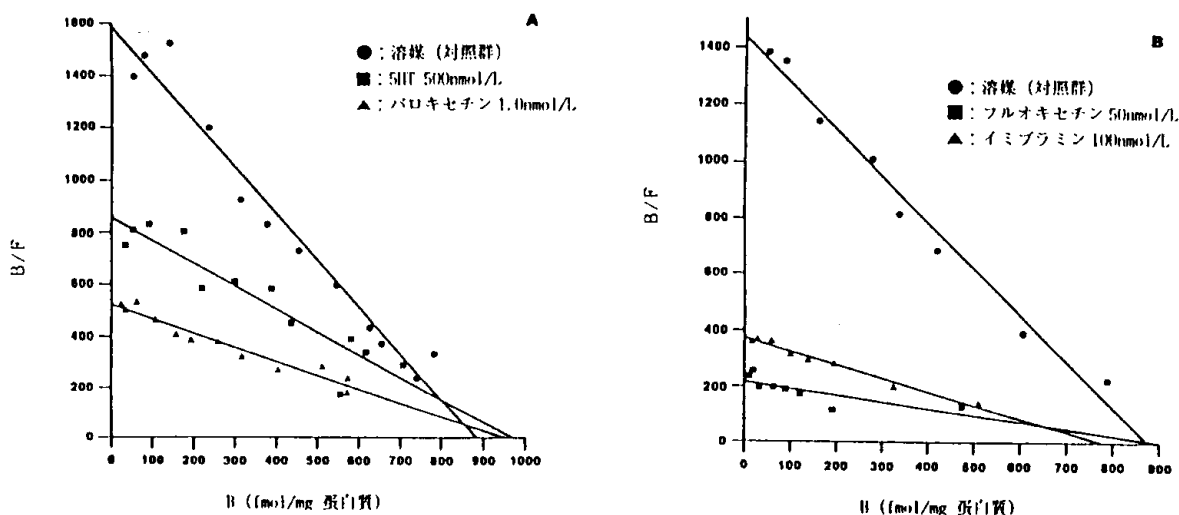
..... 参考資料ホ参-7 [外国データ]

*In vitro*: ラット脳膜標品を調製し、<sup>[3H]</sup>セルトラリンをリガンドとして飽和性結合実験を行った。

<sup>[3H]</sup>セルトラリンは脳膜標品において、高い結合親和性を示す単一の部位に可逆的に結合し、その解離定数 (K<sub>d</sub> 値) は 5-HT, 塩酸パロキセチン, 塩酸フルオキセチン, 塩酸イミプラミンの存在下で高い値を示したので結合親和性の低下が認められたが、最大結合数

(Bmax 値) はほとんど変化しなかった。(図ホ-9, 表ホ-9)。

Kd 値は変化したが大 Bmax 値はほとんど変化しなかったことから、塩酸セルトラリンの結合がこれらの薬物により競合的に阻害されたことが示唆される。



図ホ-9 ラット脳膜標品における[<sup>3</sup>H]セルトラリン結合

[<sup>3</sup>H]セルトラリン (0.5nmol/L) は各薬物存在下または非存在下でラット脳膜標品と 20℃で1時間インキュベートした。

表ホ-9 ラット脳膜標品への[<sup>3</sup>H]セルトラリン結合に対する作用

薬物	濃度 (nmol/L)	Kd (nmol/L)	Bmax (fmol/mg 蛋白質)
溶媒		0.56	885
5-HT	500	1.13	970
塩酸パロキセチン	1	1.81	944
溶媒		0.61	873
塩酸フルオキセチン	50	4.1	887
塩酸イミプラミン	100	2.1	772

[<sup>3</sup>H]セルトラリンは各薬物存在下または非存在下でラット脳膜標品と 20℃で1時間インキュベートした。

また、[<sup>3</sup>H]セルトラリン結合に対する塩酸セルトラリンの IC<sub>50</sub> 値は 1.5nmol/L であり (表ホ-10), また選択的 5-HT 再取り込み阻害薬である塩酸パロキセチン, マレイン酸フルボキサミン, 塩酸フルオキセチン, 塩酸ジメリジン, 臭化水素酸シタロプラムならびに三環系抗うつ薬である塩酸クロミプラミンの結合阻害効力 (IC<sub>50</sub> 値) の順序は[<sup>3</sup>H]パロキセチン結合に対する IC<sub>50</sub> 値の順序とほぼ同じであった (表ホ-8, 表ホ-10)。

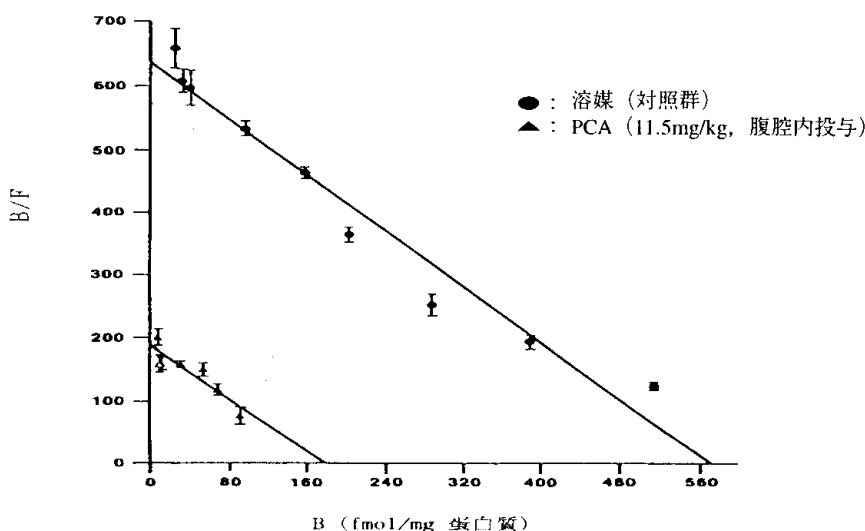
表ホ-10 ラット脳膜標品の<sup>3</sup>H]セルトラリン結合に対する作用

薬物	IC <sub>50</sub> (nmol/L)
塩酸セルトラリン	1.5 ± 0.3
<b>選択的 5-HT 再取り込み阻害薬</b>	
塩酸パロキセチン	0.70 ± 0.07
マレイン酸フルボキサミン	4.5 ± 0.4
塩酸フルオキセチン	18 ± 2
塩酸ジメリジン	380 ± 110
臭化水素酸シタロプラム	5.7 ± 1.1
<b>三環系抗うつ薬</b>	
塩酸クロミプラミン	4.8 ± 1.7

<sup>3</sup>H]セルトラリン結合を50%阻害する濃度 (IC<sub>50</sub> 値) の平均値±標準誤差 (n=3~5)  
<sup>3</sup>H]セルトラリン (0.5nmol/L) はラット脳膜標品と 20℃で1時間インキュベートした。

*Ex vivo* : 選択的に脳内セロトニン神経機能を低下させることが報告されているパラクロロアンフェタミン (PCA) <sup>注1)</sup> 11.5mg/kg を24時間毎にラットに2回腹腔内投与し、7日後、脳膜標品を調製し、<sup>3</sup>H]セルトラリン結合の飽和性結合実験を行った。

PCA を処置したラットでは<sup>3</sup>H]セルトラリンの B<sub>max</sub> 値は69%減少した (対照群: 572fmol/mg 蛋白質, PCA 処置群: 178fmol/mg 蛋白質) が、K<sub>d</sub> 値に変化はみられなかった (対照群: 0.90nmol/L, PCA 処置群: 0.94nmol/L) <sup>注2)</sup> (図ホ-10)。



図ホ-10 PCA 処置ラットの脳膜標品における<sup>3</sup>H]セルトラリン結合

平均値±標準誤差 (n=5)

PCA 11.5mg/kg を24時間毎に2回腹腔内投与し、最終投与7日目に脳膜標品を調製した。

<sup>3</sup>H]セルトラリン (0.05~5nmol/L) はラット脳膜標品と 20℃で1時間インキュベートした。

注1) パラクロロアンフェタミン (PCA) はセロトニン神経内に取り込まれ神経内の5-HT含量を枯渇させ、5-HT再取り込み部位数を減少させること、このPCAの作用は5-HT再取り込み阻害薬により拮抗されることが知られている。

Fuller RW, Wong DT. Serotonin uptake and serotonin uptake inhibition. Ann N Y Acad Sci 1990; 600: 68-80.

注2) PCA 処置後、<sup>3</sup>H]パロキセチン結合部位数が減少するという同様の成績が報告されている。

Marcusson JO, Bergstrom M, Eriksson K, et al. Characterization of [<sup>3</sup>H]paroxetine binding in rat brain. J Neurochem 1988; 50: 1783-90.

このことより<sup>[3H]</sup>セルトラリンが高い結合親和性をもって結合する部位が脳のセロトニン神経に存在することが示唆される。

以上の結果から、塩酸セルトラリンはセロトニン神経に存在する 5-HT 再取り込み部位に対し、マレイン酸フルボキサミン、塩酸フルオキセチンや三環系抗うつ薬よりも高い結合親和性を示し、その結合は可逆的であることが示唆された。

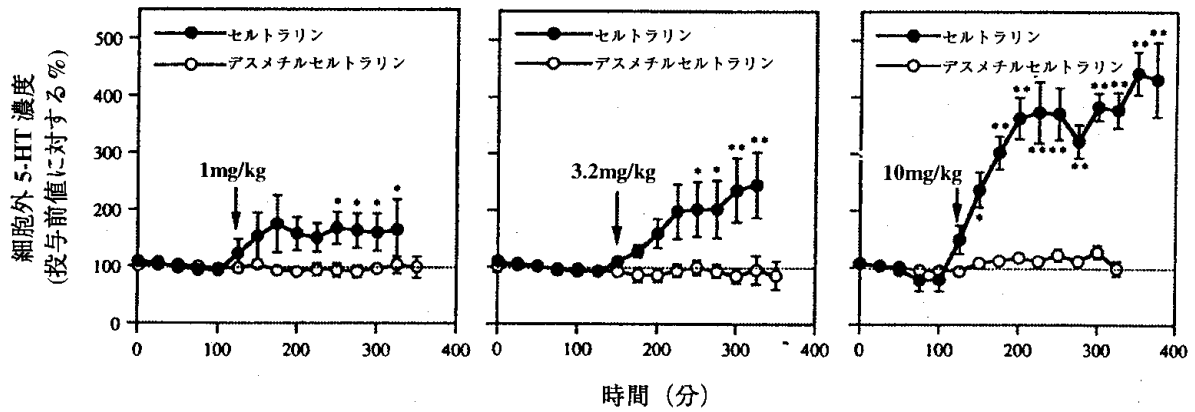
### 3) 脳内モノアミンに対する作用 ..... 添付資料ホ-1, 3

#### ① ラット線条体の細胞外 5-HT, 5-HIAA 濃度に対する作用

..... 添付資料ホ-3 [外国データ]

ラットを麻酔下、セロトニン神経投射部位の一つである線条体にマイクロダイアリスプロブを埋め込み、塩酸セルトラリンまたは主要代謝物であるデスメチルセルトラリン (1, 3.2, 10mg/kg) を単回皮下投与後、灌流液中の細胞外 5-HT の濃度変化を経時的に測定するとともに、5-HT の主要代謝物であり遊離した 5-HT が神経終末内に再び取り込まれた後にモノアミンオキシダーゼ (MAO) によって生成される 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) の濃度変化も経時的に測定した。

塩酸セルトラリン 1, 3.2, 10mg/kg は細胞外 5-HT 濃度を上昇させ、投与 3~4 時間後には各々投与前値の 160%, 250%, 450%の上昇を示した (図ホ-11)。一方、5-HIAA 濃度は塩酸セルトラリン投与後低下し、投与前値の 70%程度まで低下した (図ホ-12)。なお、デスメチルセルトラリンは 10mg/kg まで細胞外 5-HT 及び 5-HIAA 濃度にほとんど影響を及ぼさなかった (図ホ-11, 12)。

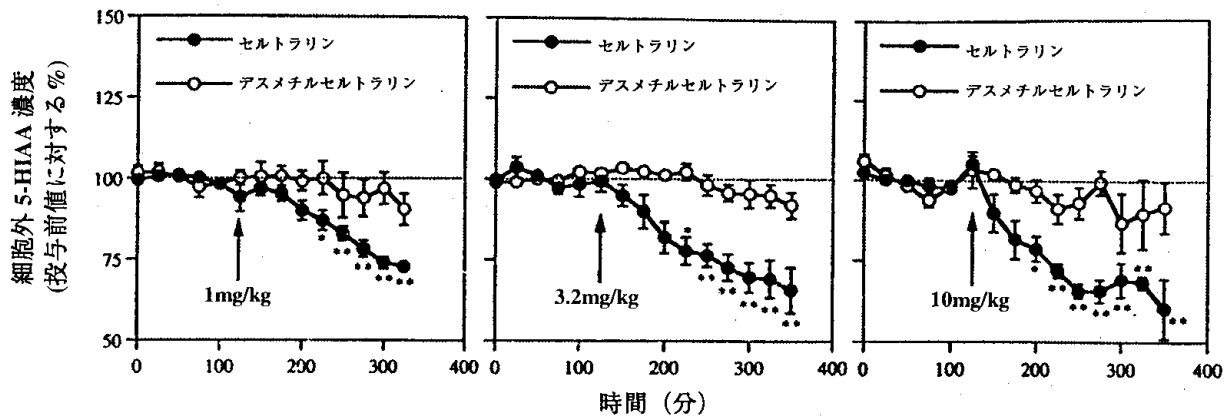


図ホー11 ラット線条体細胞外 5-HT 濃度に対する作用

グラフ：平均値±標準誤差 (n=4~5)

縦軸：投与前値に対する百分率

\* p<0.05, \*\* p<0.01 (投与前値との比較, Newman-Keuls 検定)



図ホー12 ラット線条体細胞外 5-HIAA 濃度に対する作用

グラフ：平均値±標準誤差 (n=4~5)

縦軸：投与前値に対する百分率

\* p<0.05, \*\* p<0.01 (投与前値との比較, Newman-Keuls 検定)

他の報告でも同様に、マイクロダイアリス法によりセロトニン神経起始核（細胞体が存在する部位）である背側縫線核及びセロトニン神経終末投射部位である前頭葉皮質<sup>注1)</sup>、ならびに視床下部<sup>注2)</sup>において、塩酸セルトラリンが細胞外5-HT濃度を上昇させるという成績が報告されている。

注1) Invernizzi R, Belli S, Samanin R. An increase of extracellular serotonin in the dorsal raphe masks the effect of sertraline in the frontal cortex. In: Rollema H, Westerlink BHC, Drijfhout WJ, editors. Monitoring Molecules in Neuroscience. Groningen, The Netherlands, University Center for Pharmacy; 1991. p. 253-5.

注2) Rutter JJ, Auerbach SB. Acute uptake inhibition increases extracellular serotonin in the rat forebrain. J Pharmacol Exp Ther 1993; 265: 1319-24.

② PCA 投与ラットの脳内 5-HT 含量減少に対する作用.....添付資料ホー1 [外国データ]

5-HT 含量を減少させることが知られている PCA (6.6mg/kg) を、塩酸セルトラリンまたは三環系抗うつ薬の塩酸アミトリプチリン、または塩酸クロミプラミンと併用してラットに単回、皮下投与し、4 時間後、全脳を摘出し、脳内 5-HT 含量を Bogdanski<sup>注1)</sup> の方法に従い測定した。

脳内 5-HT 含量は PCA を投与した場合、正常ラットの約 50%に減少した。この PCA による脳内 5-HT 含量の減少に対し、塩酸セルトラリンは用量依存的な抑制を示し、減少を 50%抑制する用量 (ED<sub>50</sub> 値) は 0.23mg/kg であった<sup>注2)</sup> (表ホー11)。塩酸アミトリプチリン及び塩酸クロミプラミンも PCA による 5-HT 含量減少を抑制したが、塩酸アミトリプチリン及び塩酸クロミプラミンの ED<sub>50</sub> 値は、塩酸セルトラリンの ED<sub>50</sub> 値よりもそれぞれ 59 倍及び 7 倍高かった。

PCA は 5-HT 再取り込み部位より神経内へ取り込まれて 5-HT 含量を減少させるため、この成績は塩酸セルトラリンが *in vivo* で 5-HT 再取り込み阻害作用を有することを示唆する。

表ホー11 PCA 投与ラットの脳内 5-HT 含量に対する作用

薬物	用量 (mg/kg, 皮下投与)	5-HT 含量 (%)	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
溶媒		50.4±1.8 (12)	
塩酸セルトラリン	0.11	59.7±2.9 (12)	<u>0.23</u>
	0.34	83.2±1.8 (12)	
	1.1	113.4±4.3 (12)	
<b>三環系抗うつ薬</b>			
溶媒		53.0±2.6 (5)	
塩酸アミトリプチリン	3.1	63.9±4.2 (5)	<u>13.5</u>
	10	74.0±5.1 (5)	
	31	89.0±4.5 (5)	
溶媒		47.1±2.4 (10)	
塩酸クロミプラミン	0.35	60.3±5.5 (5)	<u>1.5</u>
	1.1	65.2±3.7 (10)	
	3.5	92.2±1.8 (10)	

PCA 未処置群における 5-HT 含量に対する百分率の平均値±標準誤差 (例数)

ED<sub>50</sub> : 5-HT 含量の減少を 50%抑制する抗うつ薬の用量

PCA : 6.6mg/kg, 皮下投与

その他、Caccia ら<sup>注3)</sup> はラットの大脳皮質、海馬及び線条体の各領域における 5-HIAA 含量について、塩酸セルトラリン 16.8mg/kg (単回、腹腔内投与) が何れの部位でも 5-HIAA 含量を減少させ、また選択的 5-HT 再取り込み阻害薬のマレイン酸フルボキサミン 26.1mg/kg (単回、腹腔内投与) も同様の作用を示したが、塩酸パロキセチン 7.5mg/kg (単

注1) Bogdanski DF, Weissbach H, Udenfriend S. Pharmacological studies with the serotonin precursor, 5-hydroxytryptophan. J Pharmacol Exp Ther 1958; 122: 182-94.

注2) 塩酸セルトラリン腹腔内投与時の ED<sub>50</sub> 値 : 0.24mg/kg

注3) Caccia S, Anelli M, Codegoni AM, et al. The effects of single and repeated anorectic doses of 5-hydroxytryptamine uptake inhibitors on indole levels in rat brain. Br J Pharmacol 1993; 110: 355-9.

回、腹腔内投与)は大脳皮質のみ、また塩酸フルオキセチン 12.1mg/kg (単回、腹腔内投与)は大脳皮質及び海馬における 5-HIAA 含量を減少させたことを報告している。

また、塩酸セルトラリン 10.8mg/kg (単回、皮下投与)は全脳の 5-HT 含量は軽度増加する傾向を、5-HIAA 含量は軽度減少を示したが、NE, DA 含量は変化しなかったことが報告されている<sup>ホ-1)</sup>。

以上、塩酸セルトラリンは脳内セロトニン神経細胞体(背側縫線核)及び神経終末部位(線条体、大脳皮質、視床下部など)において細胞外 5-HT 濃度を上昇、細胞外 5-HIAA 濃度を低下させ、脳内 5-HT 含量も軽度増加、5-HIAA 含量は軽度減少させるが、NE, DA 含量に影響を及ぼさないことが示唆された。塩酸セルトラリンは 100 $\mu$ mol/L でもラット脳ホモジネートの MAO 活性に影響を及ぼさなかったことから<sup>ホ-1)</sup>、これら 5-HT 及び 5-HIAA の変化は、塩酸セルトラリンの 5-HT 再取り込み阻害作用によりシナプス間隙の 5-HT 濃度が上昇した結果と考えられる。

#### 4) 中枢セロトニン神経に対する作用.....添付資料ホ-1

##### ① ラット背側縫線核セロトニン神経の自発放電に対する作用

.....添付資料ホ-1 [外国データ]

背側縫線核のセロトニン神経自発放電は各種抗うつ薬により抑制されることが報告されている<sup>注1)</sup>ため、塩酸セルトラリンを用いて検討した。

麻酔下でガラス微小電極をラットの背側縫線核に刺入しセロトニン神経の自発放電<sup>注2)</sup>を得た後、塩酸セルトラリンまたは各種抗うつ薬をそれぞれ累積的に静脈内投与し、自発放電を 50%抑制する用量 (ID<sub>50</sub> 値) を求めた。

塩酸セルトラリンは自発放電を抑制し、その ID<sub>50</sub> 値は 86 $\mu$ g/kg であった。また選択的 5-HT 再取り込み阻害薬のマレイン酸フルボキサミン、塩酸フルオキセチン、塩酸ジメリジンも同様に自発放電を抑制したが、その効力は塩酸セルトラリン>マレイン酸フルボキサミン>塩酸ジメリジン>塩酸フルオキセチンの順であった (表ホ-12)。

以上、塩酸セルトラリンが神経細胞体の存在する起始核である背側縫線核でセロトニン神経活性を抑制したことから、細胞外 5-HT 濃度の上昇により細胞体樹状突起に存在する 5-HT 自己受容体の活性化が生じているものと考えられる。

なお、Valentino と Curtis<sup>注3)</sup>は塩酸セルトラリン 1 及び 3mg/kg (静脈内投与) がノルアドレナリン神経起始核であるラット青斑核の自発放電には影響を及ぼさなかったことを報告している。

注1) Sheard MH, Zolovick A, Aghajanian GK. Rophe neurons: effect of tricyclic antidepressant drugs. Brain Res 1972; 43: 690-4.

注2) 緩徐で規則的な放電パターン、長い持続時間、ノッチのある活動電位を特徴とする。

注3) Valentino RJ, Curtis AL. Antidepressant interactions with corticotropin-releasing factor in the noradrenergic nucleus locus coeruleus. Psychopharmacol Bull 1991; 27: 263-9.

表ホ-12 ラット背側縫線核セロトニン神経の自発放電に対する抑制作用

薬物	例数	ID <sub>50</sub> (μg/kg)	効力比 <sup>a)</sup>
塩酸セルトラリン	5	86 (40-132)	—
マレイン酸フルボキサミン	5	178 (38-318)	1/2
塩酸フルオキセチン	6	1175 (741-1609)	1/14
塩酸ジメリジン	4	534 (270-798)	1/6

a) 塩酸セルトラリンの ID<sub>50</sub> 値 / 各種抗うつ薬の ID<sub>50</sub> 値

ID<sub>50</sub>: 自発放電を 50% 抑制する用量 (95% 信頼区間)

② マウスの 5-HTP 誘発異常行動に対する作用 ..... 添付資料ホ-1 [外国データ]

マウスに 5-HT 前駆物質の 5-ヒドロキシトリプトファン (5-HTP) を投与すると異常行動が発現するが、この異常行動を発現しない低用量の 5-HTP (100mg/kg) を腹腔内投与したときの塩酸セルトラリン及び他の抗うつ薬の異常行動誘発作用を検討した。

塩酸セルトラリン (単回, 経口投与) は単独ではマウスの行動に影響を及ぼさなかったが、5-HTP 投与後に振戦, 首振り行動, 後肢外転, 後ずさりといった異常行動を誘発させ、各異常行動を 50% の動物で誘発させる塩酸セルトラリンの用量 (ED<sub>50</sub> 値) は各々 1.0, 2.6, 3.2, 3.8mg/kg であった (表ホ-13)。この塩酸セルトラリンによる異常行動誘発作用の ED<sub>50</sub> 値は、選択的 5-HT 再取り込み阻害薬のマレイン酸フルボキサミン, 塩酸フルオキセチン, 塩酸ジメリジン及び三環系抗うつ薬である塩酸クロミプラミンの ED<sub>50</sub> 値の 1/47~1/3 であった。一方, 塩酸デシプラミンを投与したマウスでは, 最高用量の 178mg/kg を投与しても 5-HTP 投与後の異常行動が発現しなかった。

この試験成績から, 塩酸セルトラリンが脳内セロトニン神経系を亢進していることが考えられる。

表ホ-13 5-HTP 投与マウスにおける異常行動誘発作用

薬物	ED <sub>50</sub> (mg/kg)			
	振戦	首振り行動	後肢外転	後ずさり
塩酸セルトラリン	1.0 (0.7-1.5)	2.6 (1.9-5.5)	3.2 (2.3-4.3)	3.8 (2.9-4.9)
<b>選択的 5-HT 再取り込み阻害薬</b>				
マレイン酸フルボキサミン	12.9 (10.6-15.7)	25.2 (19.9-31.8)	14.7 (12.3-17.6)	14.2 (11.7-17.2)
塩酸フルオキセチン	9.9 (6.5-15.5)	31.2 (4.5-219)	9.9 (6.5-15.5)	22.2 (16.4-30.1)
塩酸ジメリジン	11.2 (7.2-17.5)	31.2 (4.5-219)	9.9 (6.8-14.6)	12.6 (8.1-19.4)
<b>三環系抗うつ薬</b>				
塩酸クロミプラミン	47.3 (35.8-62.5)	87.6 (70.5-108.9)	32.0 (25.6-40.1)	54.3 (44.8-65.7)
塩酸デシプラミン	>178	>178	>178	>178

ED<sub>50</sub>: 50%の動物で各種異常行動を発現させる抗うつ薬の用量 (95%信頼区間), (n = 10)  
 5-HTP: 100mg/kg, 腹腔内投与

5) 各種受容体に対する作用 ..... 添付資料ホ-1, 4

① 各種受容体への放射性標識リガンド結合に対する阻害作用

..... 添付資料ホ-1, 4 [外国データ]

ラット全脳, または大脳皮質, 線条体, 前頭葉皮質に分割し, あるいはウシ尾状核を摘出して各膜標品を調製し, 表ホ-14 に示す各放射性標識リガンドを用い, 各種受容体について塩酸セルトラリンによる結合阻害実験を行った。

塩酸セルトラリンは, シグマ受容体に低い親和性 (5-HT 再取り込み部位への結合親和性の約 1/20) を示した以外は, IC<sub>50</sub> 値は 4μmol/L 以上であり, 5-HT 再取り込み部位への結合親和性に比べ, 各種受容体への結合親和性は 1/1000 以下であった (表ホ-14)。

表ホ-14 ラットまたはウシ脳膜標品の各種受容体への放射性標識リガンド結合に対する阻害作用

受容体	IC <sub>50</sub> (μmol/L)	リガンド
5-HT 再取り込み部位 <sup>1), a)</sup>	0.0015	[ <sup>3</sup> H]セルトラリン
α <sub>1</sub> アドレナリン <sup>2), b)</sup>	4	[ <sup>3</sup> H]プラゾシン
α <sub>2</sub> アドレナリン <sup>2), b)</sup>	12	[ <sup>3</sup> H]p-アミノクロニジン
βアドレナリン <sup>2), b)</sup>	38	[ <sup>3</sup> H]ジヒドロアルプレノロール
ドパミン <sup>3), b)</sup>	55	[ <sup>3</sup> H]スピペロン
セロトニン 5-HT <sub>1A</sub> <sup>2), b)</sup>	38	[ <sup>3</sup> H]8-OH-DPAT
セロトニン 5-HT <sub>1B</sub> <sup>2), b)</sup>	46	[ <sup>125</sup> I]シアノピンドロール
セロトニン 5-HT <sub>1D</sub> <sup>4), c)</sup>	90	[ <sup>3</sup> H]5-HT
セロトニン 5-HT <sub>2</sub> <sup>5), b)</sup>	10	[ <sup>3</sup> H]スピペロン
ムスカリン <sup>2), b)</sup>	19	[ <sup>3</sup> H]QNB
ヒスタミン H <sub>1</sub> <sup>2), b)</sup>	>10 <sup>i)</sup>	[ <sup>3</sup> H]ピリラミン
ベンゾジアゼピン <sup>2), b)</sup>	>100 <sup>ii)</sup>	[ <sup>3</sup> H]ジアゼピン
シグマ <sup>1), b)</sup>	0.028	[ <sup>3</sup> H]3-PPP

脳部位：1)ラット全脳，2)ラット大脳皮質，3)ラット線条体，4)ウシ尾状核，5)ラット前頭葉皮質  
IC<sub>50</sub>：リガンド結合を50%阻害する濃度 (n=2~6)

a) 表ホ-10, b) 添付資料ホ-1, c) 添付資料ホ-4

i) 10μmol/L で38%阻害, ii) 100μmol/L で23%阻害

塩酸セルトラリンのセロトニン 5-HT<sub>2C</sub> 受容体への結合親和性は、ブタ脳膜標品における [<sup>3</sup>H]mesulergine 結合に対する解離定数 K<sub>i</sub> の-log 値 pK<sub>i</sub> により評価され、pK<sub>i</sub> 値は 5.06 (= 8.71μmol/L) であった<sup>注1)</sup>。また、塩酸セルトラリンのセロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体への結合親和性は、N1E-115 細胞における [<sup>3</sup>H]ICS205-930 結合ならびにラット嗅内皮質膜標品における [<sup>3</sup>H]zacopride 結合に対する解離定数 K<sub>d</sub> の-log 値 pK<sub>d</sub> により評価され、pK<sub>d</sub> 値はそれぞれ 4.88 (= 13.2μmol/L) ならびに 5.48 (= 3.31μmol/L) であった<sup>注2)</sup>。したがって、5-HT 再取り込み部位への結合親和性 (IC<sub>50</sub> 値 = 1.5nmol/L (表ホ-10)) に比べ、セロトニン 5-HT<sub>2C</sub> 受容体やセロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体への結合親和性は 1/1000 以下であった。

さらに Cusack ら<sup>注3)</sup> はヒト脳を用いた結合実験においても塩酸セルトラリンがα<sub>1</sub> 及びα<sub>2</sub> アドレナリン受容体、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体、セロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 及び 5-HT<sub>2</sub> 受容体、ムスカリン受容体ならびにヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体に対して結合親和性が低く (表ホ-15)、一方、三環系抗うつ薬の塩酸イミプラミンは、α<sub>1</sub> アドレナリン受容体、ムスカリン受容体ならびにヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体に、塩酸アミトリプチリンはα<sub>1</sub> アドレナリン受容体、セロトニン 5-HT<sub>2</sub> 受容体、ムスカリン受容体ならびにヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体に、また、塩酸トラゾドンはα<sub>1</sub> アドレナリン受容体ならびにセロトニン 5-HT<sub>2</sub> 受容体に対し高い結合親和性を示すことを報告している。

注1) Jenck F, Moreau JL, Mutel V, et al. Evidence for a role of 5-HT<sub>1C</sub> receptors in the antiserotonergic properties of some antidepressant drugs. Eur J Pharmacol. 1993; 231: 223-9.

注2) Hoyer D, Gozlan H, Bolanos F, et al. Interaction of psychotropic drugs with central 5-HT<sub>3</sub> recognition sites: fact or artifact? Eur J Pharmacol. 1989; 171: 137-9.

注3) Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. Psychopharmacology(Berl) 1994; 114: 559-65.

表ホー15 ヒト脳膜標品の受容体への放射性標識リガンドの結合に対する阻害作用

(文献: Psychopharmacology(Berl) 1994; 114: 559-65.より引用)

薬物	Kd (nmol/L)						
	$\alpha_1$	$\alpha_2$	D <sub>2</sub>	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2</sub>	ムスカリン	H <sub>1</sub>
塩酸セルトラリン	380	4100	10700	>35000	9900	630	24000
<b>選択的 5-HT 再取り込み阻害薬</b>							
塩酸パロキセチン	4600	17000	32000	>35000	19000	108	22000
塩酸フルオキセチン	3800	13900	12000	32400	280	590	5400
ノルフルオキセチン	3900	19000	16000	13700	600	810	11000
<b>三環系抗うつ薬</b>							
塩酸イミプラミン	32	3100	620	5800	150	46	37
塩酸アミトリプチリン	24	690	1460	450	18	9.6	0.95
塩酸ノルトリプチリン	55	2030	2570	294	41	37	6.3
塩酸デシプラミン	100	5500	3500	6400	350	66	60
<b>その他の抗うつ薬</b>							
塩酸トラゾドン	42	320	3500	96	25	>35000	1100

平均値 (n≥3)

Kd: 解離定数

以上の成績より、塩酸セルトラリンはシグマ受容体に低い親和性を示した以外は、各種受容体に対してほとんど結合親和性を示さないことが明らかとなった。このことより、塩酸セルトラリンは塩酸アミトリプチリン、塩酸イミプラミンなどの三環系抗うつ薬や塩酸トラゾドンで知られている抗アドレナリン、抗コリン及び抗ヒスタミン作用を示さない可能性が示唆された。この可能性は脳内ノルアドレナリン神経系、ドパミン神経系及びムスカリン性アセチルコリン神経系に各々選択的に作用する薬物によって誘発される各種症状に対し、塩酸セルトラリンが影響を及ぼさない下記の試験結果からも示唆された。

② マウスのレセルピン誘発直腸温下降に対する作用.....添付資料ホー1 [外国データ]

脳内ノルアドレナリン神経終末に作用して NE を枯渇させるレセルピンを投与して生ずるマウス直腸温の下降に対し、塩酸セルトラリン 10mg/kg (単回, 経口投与) は影響を及ぼさなかったが、塩酸デシプラミン 10mg/kg (単回, 経口投与) は軽減した。

③ マウスのアンフェタミンまたはアポモルヒネ誘発常同行動に対する作用

.....添付資料ホー1 [外国データ]

脳内ドパミン神経系を賦活化するアンフェタミンやアポモルヒネの投与により発現するマウスの常同行動に対し、塩酸セルトラリン 32mg/kg (単回, 皮下投与) は影響を及ぼさなかった。

④ マウスのオキソトレモリン誘発症状に対する作用.....添付資料ホー1 [外国データ]

脳内ムスカリン性アセチルコリン受容体を活性化するオキソトレモリンの投与により発現するマウスの振戦, 流涎, 下痢などの症状に対し、塩酸セルトラリン 32mg/kg (単回, 経口投与) は影響を及ぼさなかったが、塩酸アミトリプチリンは抑制 (ED<sub>50</sub> 値は 3.2~11.2mg/kg) した。

6) セロトニン受容体機能に対する作用 ..... 添付資料ホ-1 [外国データ]  
 ..... 参考資料ホ参-8 [国内データ]

ラットに塩酸セルトラリン 17mg/kg または三環系抗うつ薬の塩酸アミトリプチリン 2.5mg/kg を 28 日間腹腔内投与した後、大脳皮質切片を調製し、セロトニン 5-HT<sub>2</sub> 受容体刺激によるイノシトールリン酸 (PI) の加水分解反応の変化を調べた。

塩酸セルトラリン及び塩酸アミトリプチリンは 28 日間の反復投与後、大脳皮質切片の PI 加水分解を 50% 惹起する 5-HT 濃度 (EC<sub>50</sub>) に変化を生じなかったが、最大の PI 加水分解反応を各々 30%、28% 低下させた (表ホ-16) <sup>ホ-1)</sup>。

表ホ-16 ラット大脳皮質における PI 加水分解に対する反復投与の作用<sup>ホ-1)</sup>

薬物	用量 (腹腔内投与)	PI 加水分解	
		EC <sub>50</sub> (μmol/L)	E <sub>max</sub> (%) <sup>a)</sup>
溶媒		1.4±0.4	143±8
塩酸セルトラリン	17mg/kg/日	1.3±0.4	100±14*
溶媒		0.9±0.4	112±12
塩酸アミトリプチリン	2.5mg/kg/日	1.1±0.2	81±14*

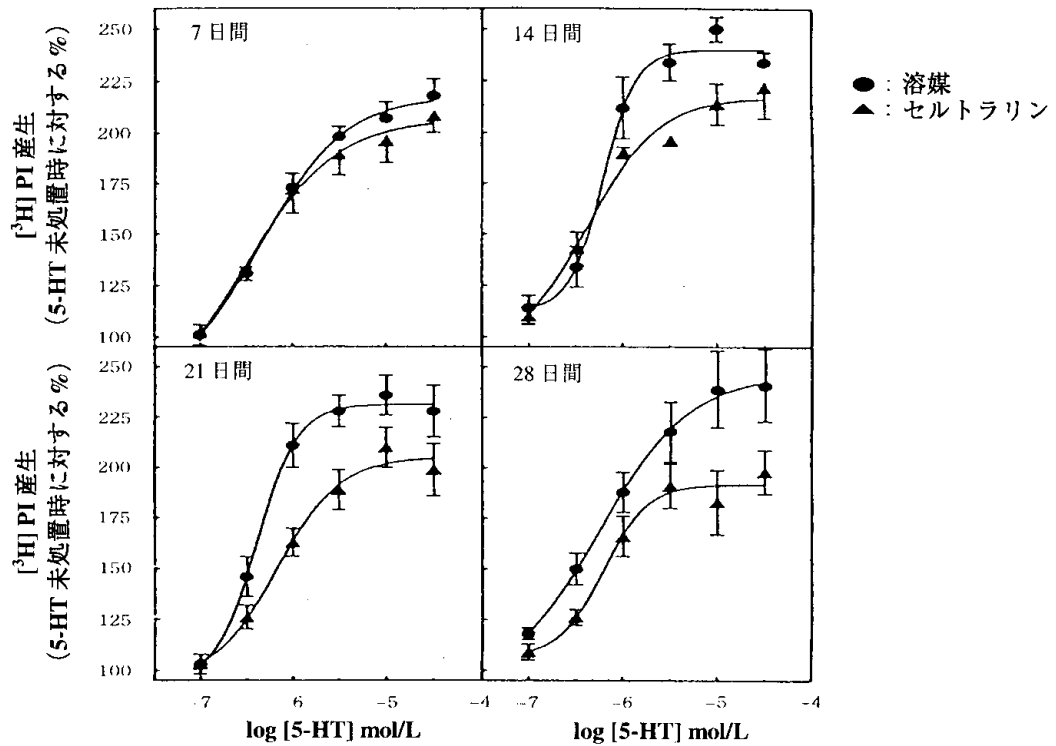
平均値±標準誤差 (n=5)

EC<sub>50</sub>: PI 加水分解を 50% 惹起する 5-HT の濃度

a) 最大 PI 加水分解

\* p<0.05 (溶媒投与群との比較, 対応のない t-検定)

また、ラットに塩酸セルトラリン 1.2mg/kg を 28 日間皮下投与し、大脳皮質切片の 5-HT<sub>2</sub> 受容体刺激による PI 加水分解反応を 7 日毎に測定した結果、反復投与 14 日目の最大 PI 加水分解反応に低下傾向、投与 21、28 日目には明らかな低下がみられた (図ホ-13) <sup>ホ参-8)</sup>。



図ホー13 塩酸セルトラリンの反復投与後のラット大脳皮質におけるPI加水分解反応<sup>ホ参-8)</sup>

グラフ : 平均値±標準誤差 (n=3~5)  
 縦軸 : 5-HT 未処置時に対する百分率  
 p<0.001 (21 及び 28 日目, 溶媒投与群との比較, 分散分析)

このような塩酸セルトラリン反復投与後の 5-HT 刺激に対する PI 加水分解反応の低下は、塩酸セルトラリンの 5-HT 再取り込み阻害作用によりシナプス間隙の 5-HT 濃度が持続的に高まる結果、セロトニン受容体への持続的な刺激が生じていることにより発現しているものと考えられる。なお、塩酸セルトラリン 17mg/kg を 28 日間腹腔内投与したところ、セロトニン 5-HT<sub>2</sub> 受容体数は変化しないことが認められている (表ホー17) <sup>ホ-1)</sup>。

表ホー17 ラット大脳皮質における<sup>[3H]</sup>ケタンセリン結合に対する反復投与の作用<sup>ホ-1)</sup>

薬物	用量 (腹腔内投与)	<sup>[3H]</sup> ケタンセリン結合	
		Kd (nmol/L)	Bmax (fmol/mg 蛋白質)
溶媒		0.9±0.1	299±15
塩酸セルトラリン	17mg/kg/日	1.1±0.1	279±13

平均値±標準誤差 (n=5)

(3) 代謝物、光学及び構造異性体に関する試験 ..... 添付資料ホー1, 3  
 ..... 参考資料ホ参ー9

1) 代謝物の薬理作用 ..... 添付資料ホー1, 3 [外国データ]

塩酸セルトラリンの主要代謝物であるデスメチルセルトラリンの薬理作用を検討した。

抗うつ作用については、デスメチルセルトラリンの皮下投与では強制水泳試験にて塩酸セルトラリンと同様に不動時間を短縮させたが、その有効用量は塩酸セルトラリンに比べて 18 倍高い用量を必要とした。一方、脳シナプトゾームのモノアミン取り込みに対する作用については、*in vitro* におけるデスメチルセルトラリンの 5-HT 取り込み阻害能は塩酸セルトラリンの 1/8 の効力であったが、脳内モノアミンに対する作用については、皮下投与では線条体での細胞外 5-HT 及び 5-HIAA 濃度に対し、塩酸セルトラリンの 10 倍の用量でも作用を示さなかった (図ホー11, 12 参照)。中枢セロトニン神経に対する作用については、静脈内投与では背側縫線核におけるセロトニン神経の自発放電に対し、塩酸セルトラリンの 12 倍の用量でも作用を示さず、また、経口投与では 5-HTP による異常行動試験にて塩酸セルトラリンと同様に振戦及び首振り行動発現を引き起こしたが、その有効用量は塩酸セルトラリンに比べて 10 倍高い用量を必要とした (表ホー18)。したがって、塩酸セルトラリンの薬効にデスメチルセルトラリンが関与する可能性は低いことが示唆された。

表ホー18 塩酸セルトラリン及びデスメチルセルトラリンの薬理作用

試験項目	有効用量		効力比 <sup>a)</sup>
	塩酸セルトラリン	デスメチルセルトラリン	
強制水泳試験での不動時間短縮 (皮下投与)	3.2mg/kg	56mg/kg	1/18
<i>In vitro</i> 5-HT 取り込み阻害作用	IC <sub>50</sub> = 0.058µmol/L	IC <sub>50</sub> = 0.45µmol/L	1/8
線条体での細胞外 5-HT 濃度上昇 (皮下投与)	1mg/kg	10mg/kg : 作用なし	<1/10
背側縫線核セロトニン神経の自発放電抑制 (静脈内投与)	ID <sub>50</sub> = 86µg/kg	1000µg/kg : 作用なし	<1/12
5-HTP 誘発振戦・首振り行動発現 (経口投与)	3.2mg/kg	32mg/kg	1/10

a) 塩酸セルトラリン有効用量 / デスメチルセルトラリン有効用量  
 IC<sub>50</sub> : 50%抑制濃度, ID<sub>50</sub> : 50%抑制用量

2) 光学及び構造異性体の薬理作用 ..... 参考資料ホ参ー9 [外国データ]

塩酸セルトラリンには 3 種類の光学及び構造異性体が存在し、その薬理作用はラット脳シナプトゾームによるモノアミンの取り込み阻害作用として以下のような成績が得られている。

構造異性体の CP-52,003 は塩酸セルトラリンよりも 5-HT 取り込み阻害作用がわずかに強かったが、5-HT 取り込みに対する選択性は塩酸セルトラリンに比べ低く、また光学異性体の CP-51,973 及び光学構造異性体の CP-52,002 も 5-HT よりも NE や DA 取り込みに対し強い阻害作用を示した (表ホー19)。

いずれの異性体も 5-HT 取り込みに対する選択性は低く、選択的 5-HT 再取り込み阻害薬として不適切であると考えられたため、立体配座が(+)-*cis*-1S,4S である塩酸セルトラリンが選択された。なお、これら光学及び構造異性体は原薬中にはほとんど存在しておらず (口。

I. 3. (10) 異性体の項参照), 塩酸セルトラリンの薬効にこれら異性体が寄与する可能性はほとんどないと考えられる。

表ホー19 ラット脳シナプトゾームにおける 5-HT, NE, DA 取り込みに対する阻害作用

薬物	立体配座	IC <sub>50</sub> (μmol/L)			IC <sub>50</sub> 比率	
		5-HT	NE	DA	NE/5-HT	DA/5-HT
塩酸セルトラリン	(+)- <i>cis</i> -1S,4S	0.058	1.2	1.1	21	19
CP-52,003	(+)- <i>trans</i> -1R,4S	0.033	0.011	0.033	0.30	1.0
CP-51,973	(-)- <i>cis</i> -1R,4R	0.46	0.38	0.29	0.83	0.63
CP-52,002	(-)- <i>trans</i> -1S,4R	0.45	0.05	0.23	0.11	0.51

平均値 (n = 2~8), 実験条件は表ホー4 と同一, 化学構造式は, 図ロー10 参照。  
5-HT, DA: 線条体シナプトゾーム NE: 視床下部シナプトゾーム

#### <まとめ>

うつ病の各種動物モデルにおける塩酸セルトラリンの効果から, うつ病に対し選択的 5-HT 再取り込み阻害薬の塩酸フルオキセチンや三環系抗うつ薬の塩酸イミプラミン, 塩酸デシプラミンと同程度以上の効果が塩酸セルトラリンに期待できること, また不安障害に対して塩酸セルトラリンはマレイン酸フルボキサミンやジアゼパムと同様に抗不安作用を示し, さらにパニック障害の動物モデルでも効果が認められたことから特にパニック障害に対して効果を有すること, が示唆された。塩酸セルトラリンは脳内セロトニン神経に存在する 5-HT 再取り込み部位に高結合親和性かつ選択的に結合し, 5-HT の再取り込みを阻害することによりシナプス間隙の 5-HT 濃度を高め, セロトニン神経伝達を持続的に亢進し, うつ病や不安・パニック障害の各種動物モデルに効果を発揮するものと考えられる。

塩酸セルトラリンの 5-HT 再取り込み阻害作用は, 選択的 5-HT 再取り込み阻害薬のマレイン酸フルボキサミン, 塩酸フルオキセチンや三環系抗うつ薬の塩酸イミプラミン, 塩酸アミトリプチリンより低濃度で認められ, その選択性は他の選択的 5-HT 再取り込み阻害薬よりも高いこと, また 5-HT 再取り込み部位への結合親和性は, マレイン酸フルボキサミン, 塩酸フルオキセチンや塩酸イミプラミンより高く, その結合は可逆的であることが示された。なお, シグマ受容体に対し低い結合親和性を示したが, 5-HT 再取り込み部位への結合親和性の約 1/20 であり, 抗うつ, 抗不安・パニック障害作用にはほとんど寄与していないものと考えられる。

アドレナリン受容体, ムスカリン受容体, ヒスタミン受容体への塩酸セルトラリンの結合親和性は三環系抗うつ薬と異なり極めて低く, また, ドパミン受容体, セロトニン受容体の各サブタイプ, ベンゾジアゼピン受容体への結合親和性も, 5-HT 再取り込み部位への結合親和性に比べて極めて低かったことから, これらの受容体遮断に起因する臨床上的副作用発現も少ない可能性が示唆される。

2. 一般薬理試験.....添付資料ホ-1, 5  
塩酸セルトラリンとその代謝物の一般薬理作用について検討した成績は以下のとおりである  
(表ホ-20)。

(1) 塩酸セルトラリンの一般薬理作用.....添付資料ホ-1 [外国データ], ホ-5 [国内データ]

1) 中枢神経系に対する作用

塩酸セルトラリンをマウスに経口投与した場合, 32 及び 100mg/kg で縮瞳, 100mg/kg で尿量及び排糞数の増加, 300mg/kg でヘキソバルビタール睡眠時間の延長及び懸垂能の軽度低下, 320 及び 1000mg/kg では呼吸数減少及び流涎, 1000mg/kg では運動機能障害が認められた。また 1000mg/kg では投与 3 時間後までに 5 例中 3 例が死亡したが, その際に明らかな呼吸不全と痙攣が認められた。またラットに経口投与した場合, 100mg/kg で体温の上昇がみられたが, 用量依存性はみられなかった。

なお, 自発運動量, 各種痙攣, 酢酸ライジング回数, 協調運動, 条件回避反応に対する作用は 300mg/kg までみられなかった。

2) 呼吸・循環器系に対する作用

塩酸セルトラリンを麻酔イヌに静脈内投与した場合, 1~10mg/kg で呼吸数の増加, 軽度の血圧上昇が認められたが, 心拍数, 心電図パラメータ及び波形, ならびに自律神経作動薬及び両側頸動脈閉塞による血圧変化に対する影響はみられなかった。また塩酸セルトラリンは  $10^{-5}$ mol/L で摘出心房の拍動数を軽度減少させたに過ぎなかった。

3) 自律神経系に対する作用

塩酸セルトラリンをマウスに経口投与した場合, 300mg/kg で瞳孔径の散大, 小腸輸送能の軽度亢進がみられた。ラットでは胆汁分泌への影響はなく, 100~300mg/kg で胃液分泌, 胃酸分泌の抑制, 用量依存性はないが 100mg/kg で唾液量の増加が認められた。またネコに静脈内投与した場合, 1mg/kg 以上で交感神経刺激による瞬膜収縮の軽度亢進がみられた。

4) 摘出平滑筋に対する作用

各種摘出平滑筋の自動運動及び各種刺激薬による収縮反応に対し, 塩酸セルトラリンは  $10^{-6}$ mol/L で非妊娠子宮の収縮頻度を軽度増加させたが, 回腸, 輸精管, 妊娠子宮, 大動脈, 脳底動脈の収縮には  $10^{-5}$ mol/L 以上の濃度で抑制を示し, 気管には影響を及ぼさなかった。

5) 体性神経系に対する作用

塩酸セルトラリンをラットに腹腔内投与した場合, 坐骨神経刺激時の腓腹筋攣縮を 100mg/kg 以上で軽度増加した。

6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

塩酸セルトラリンをラットに経口投与した場合, 100mg/kg で  $\text{Na}^+$ 排泄量 (24 時間値) を

軽度増加させたが、用量依存性はみられなかった。

## 7) 血液凝固系及び血小板凝集に対する作用

塩酸セルトラリンは  $10^{-5}$ mol/L でラットにおける血小板凝集を軽度抑制したが、プロトロンビン時間には 300mg/kg まで影響を及ぼさなかった。

### (2) 代謝物の一般薬理作用 ..... 添付資料ホ-1 [外国データ]

代謝物デスメチルセルトラリンをマウスに経口投与した場合、100mg/kg では一般症状及びヘキソバルビタール睡眠時間に変化はみられなかったが、320mg/kg 以上で散瞳、眼瞼下垂がみられた。

### (3) 類薬との比較

既存の三環系抗うつ薬の中には頻脈、血圧の変動、QT 延長、Torsades de pointes を含む心室頻拍を生ずるものがあることが知られているが<sup>注1,2)</sup>、塩酸セルトラリンでは呼吸数の増加、軽度の血圧上昇がみられたにすぎず、また心電図パラメータ及び波形にも作用がなかったことから、塩酸セルトラリンの呼吸・循環器系に対する影響は弱いものと考えられる。また、三環系抗うつ薬と異なり、塩酸セルトラリンのアドレナリン受容体、ムスカリン受容体、ヒスタミン受容体に対する結合親和性は極めて低いことから<sup>ホ-1)</sup> (表ホ-14, 15 参照)、抗アドレナリン、抗コリン、抗ヒスタミン作用に起因する副作用が臨床で発現する可能性は少ないと考えられる。

一方、中枢神経系及び自律神経系に対しては、選択的 5-HT 再取り込み阻害薬のマレイン酸フルボキサミン<sup>注3)</sup> はラット胃酸分泌の抑制 (200mg/kg, 十二指腸内投与) 及び唾液分泌の亢進 (50~200mg/kg, 経口投与) を、また塩酸トラゾドン<sup>注4)</sup> は筋弛緩、チオペンタール睡眠時間の延長、協調運動抑制 (10~100mg/kg, 経口投与) を示すことが報告されており、塩酸セルトラリンの高用量 (100~300mg/kg, 経口投与) でみられた作用は類薬と同種のものであり、その程度は軽度なものであった。なお選択的 5-HT 再取り込み阻害薬の塩酸パロキセチン<sup>注5)</sup> は、マウスの一般症状及び行動観察において中枢神経系抑制作用を示さず、マウスの自発運動量に対しても影響を及ぼさなかったが、これは用量が比較的低い 23mg/kg であったことに起因しているものと考えられる。

---

注1) 塩酸イミプラミン錠の添付文書 (トフラニール錠 10mg/トフラニール錠 25mg の添付文書 2002 年 11 月改訂 (第 3 版))

注2) 塩酸クロミプラミン錠の添付文書 (アナフラニール錠 10mg/アナフラニール錠 25mg の添付文書 2002 年 6 月改訂 (第 3 版))

注3) 川音晴夫, 渡辺俊彦, 柴崎義明ら. 選択的 Serotonin 再取り込み阻害薬 Fluvoxamine maleate の一般薬理作用. 応用薬理 1995; 49: 355-68.

注4) 洲加本孝幸, 森田富範, 斎藤忠之ら. Trazodone Hydrochloride (KB-831) およびその主要代謝物の中枢作用ならびに一般薬理作用. 薬理と治療 1989; 17 (Supple.5) : 1317-42.

注5) 塩酸パロキセチン水和物公開概要

表ホ-20-(1) 塩酸セルトラリンの一般薬理試験成績一覧表

試験項目	方法	動物	投与経路	試験成績 <sup>a)</sup>
1. 中枢神経系に対する作用				
(1) 一般症状 <sup>b)</sup>	多次元観察法	マウス	経口	32, 100mg/kg: 縮瞳 100mg/kg: 尿量及び排糞数の増加 320, 1000mg/kg: 呼吸数減少, 流涎 1000mg/kg: 運動機能障害, 投与 3 時間後までに 5 例中 3 例が呼吸不全と痙攣を伴い死亡
(2) 自発運動量	回転かご法	マウス	経口	30, 100, 300mg/kg: 作用なし
(3) 睡眠延長作用	ヘキハルピタル睡眠	マウス	経口	30, 100mg/kg: 作用なし 300mg/kg: 延長 (1.9 倍)
(4) 抗痙攣作用	電撃痙攣 ペンテタゾール痙攣 ストリキニーネ痙攣	マウス	経口	30, 100, 300mg/kg: 作用なし
		マウス	経口	30, 100, 300mg/kg: 作用なし
		マウス	経口	30, 100, 300mg/kg: 作用なし
(5) 鎮痛作用	酢酸ライジング法	マウス	経口	30, 100, 300mg/kg: 作用なし
(6) 協調運動	回転棒法	マウス	経口	30, 100, 300mg/kg: 作用なし
(7) 懸垂能	懸垂法	マウス	経口	30, 100mg/kg: 作用なし 300mg/kg: 筋弛緩 (10 例中 4~6 例)
(8) 体温	正常体温 (直腸温)	ラット	経口	30, 300mg/kg: 作用なし 100mg/kg: 軽度上昇
(9) 条件回避反応	音-電気刺激	ラット	経口	30, 100, 300mg/kg: 作用なし
2. 呼吸・循環器系に対する作用				
(1) 呼吸, 血圧, 心電図, 心拍数	麻酔下	イヌ	静脈内	1, 3mg/kg: 呼吸数増加(3 例中 1~2 例), 血圧軽度上昇, 心拍数, 心電図パラメータ及び波形には作用なし 10mg/kg: 呼吸数増加(68%), 血圧, 心拍数, 心電図パラメータ及び波形には作用なし
(2) 血圧上昇に及ぼす影響	ノルビネフリン, 両側頸動脈閉塞	イヌ	静脈内	1mg/kg: 作用なし
(3) 血圧下降に及ぼす影響	アセチルコリン, イソプロレノール, ヒスタミン	イヌ	静脈内	1mg/kg: 作用なし
(4) 摘出右心房	収縮力 拍動数	モルモット	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-5}$ mol/L: 作用なし
		モルモット	<i>in vitro</i>	$10^{-7}$ , $10^{-6}$ mol/L: 作用なし $10^{-5}$ mol/L: 拍動数軽度減少

a) 塩酸セルトラリン  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  mol/L は各々  $3.1 \times 10^{-8}$ ,  $3.1 \times 10^{-7}$ ,  $3.1 \times 10^{-6}$  g/mL に相当。

b) 添付資料ホ-1

表ホ-20-(2) 塩酸セルトラリンの一般薬理試験成績一覧表

試験項目	方法	動物	投与経路	試験成績 <sup>a)</sup>
3. 自律神経系に対する作用				
(1) 瞳孔径	瞳孔径	マウス	経口	30, 100mg/kg:作用なし 300mg/kg:散大(約2倍)
(2) 唾液分泌	唾液量	ラット	十二指腸内	30, 300mg/kg:作用なし 100mg/kg:増加(10~17倍)
(3) 胃液分泌	胃液量, pH, 酸度	ラット	十二指腸内	30mg/kg:作用なし 100, 300mg/kg:胃液分泌抑制(40~50%), pH上昇, 総酸度及び胃酸分泌量, 抑制(42~79%)
(4) 胆汁分泌	胆汁量	ラット	十二指腸内	30, 100, 300mg/kg:作用なし
(5) 小腸輸送能	炭末輸送	マウス	経口	30, 100mg/kg:作用なし 300mg/kg:軽度亢進
(6) 瞬膜収縮	交感神経刺激	ネコ	静脈内	1, 3, 10mg/kg:軽度増強
4. 摘出平滑筋に対する作用				
(1) 摘出回腸	自動運動	ウサギ <sup>c)</sup>	<i>in vitro</i>	$10^{-7}$ , $10^{-6}$ mol/L:作用なし $10^{-5}$ mol/L:軽度抑制 $3 \times 10^{-5}$ mol/L:抑制(83%)
(2) 摘出回腸	アセチルコリン収縮 <sup>b)</sup> ヒスタミン収縮 <sup>b)</sup> セロトニン収縮 塩化バリウム収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	$10^{-7}$ , $10^{-6}$ mol/L:作用なし $10^{-5}$ mol/L:抑制(60~90%)
(3) 摘出気管	アセチルコリン収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	$10^{-7}$ ~ $10^{-5}$ mol/L:作用なし
(4) 摘出輸精管	エピネフリン収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	$10^{-7}$ , $10^{-6}$ mol/L:作用なし $10^{-5}$ mol/L:軽度抑制
(5) 摘出子宮自動運動(非妊娠及び妊娠子宮)	収縮力 収縮頻度	非妊娠ラット	<i>in vitro</i>	$10^{-7}$ mol/L:作用なし $10^{-6}$ mol/L:収縮頻度軽度増加 $10^{-5}$ mol/L:収縮力軽度抑制
		妊娠ラット	<i>in vitro</i>	$10^{-7}$ , $10^{-6}$ mol/L:作用なし $10^{-5}$ mol/L:収縮力軽度抑制
(6) 摘出大動脈 <sup>b)</sup>	ノルエピネフリン収縮 高K <sup>+</sup> 収縮 Ca <sup>2+</sup> 収縮 セロトニン収縮	ウサギ <sup>c)</sup>	<i>in vitro</i>	$10^{-5}$ mol/L:ノルエピネフリン, 高K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> 収縮を抑制
(7) 摘出脳底動脈	静止時張力 高K <sup>+</sup> 収縮	イヌ	<i>in vitro</i>	$10^{-7}$ , $10^{-6}$ mol/L:作用なし $10^{-5}$ mol/L:静止時張力軽度増強, 高K <sup>+</sup> 収縮抑制(66%)

a) 塩酸セルトラリン  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ mol/L は各々  $3.1 \times 10^{-8}$ ,  $3.1 \times 10^{-7}$ ,  $3.1 \times 10^{-6}$ g/mL に相当。

b) 添付資料ホ-1

表ホ-20-(3) 塩酸セルトラリンの一般薬理試験成績一覧表

試験項目	方法	動物	投与経路	試験成績 <sup>a)</sup>
5. 体性神経系に対する作用 神経-筋伝達	坐骨神経-腓腹筋	ラット	腹腔内	30mg/kg：作用なし 100, 300mg/kg：筋攣縮軽度増加
6. 水及び電解質代謝に及ぼす影響 尿量 (24時間値) 尿中電解質 (24時間値)		ラット	経口	30, 300mg/kg：作用なし 100mg/kg：Na <sup>+</sup> 排泄軽度増加
7. 血液凝固系に及ぼす影響 プロトロンビン時間		ラット	経口	30, 100, 300mg/kg：作用なし
8. 血小板凝集に及ぼす影響 トロンビン凝集		ラット	<i>in vitro</i>	10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> mol/L：作用なし 10 <sup>-5</sup> mol/L：軽度抑制
9. 代謝物（デスメチルセルトラリン）一般薬理作用				
(1) 一般症状 <sup>b)</sup>	多次元観察法	マウス	経口	32, 100mg/kg：作用なし 320, 1000mg/kg：散瞳，眼瞼下垂
(2) 睡眠延長作用 <sup>b)</sup>	ヘキソバルビタール	マウス	経口	100mg/kg：作用なし

a) 塩酸セルトラリン 10<sup>-7</sup>, 10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup>mol/L は各々3.1×10<sup>-8</sup>, 3.1×10<sup>-7</sup>, 3.1×10<sup>-6</sup>g/mL に相当。

b) 添付資料ホ-1