エスシタロプラムシュウ酸塩

レクサプロ®錠 10mg

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）注）

持田製薬株式会社

注）最新の添付文書を参照すること。

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示した。なお、臨床試験では対象疾患名を社交不安障害として実施したが、効能・効果の記載については類薬を参考に「社会不安障害」とした。

※※ 2015年*月改訂（第5版）
※ 2015年4月改訂

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（SSRI）
劇薬、処方箋医薬品注）

レクサプロ®錠10mg

LEXAPRO® Tab.10mg

（エスシタロプラムシュウ酸塩・フィルムコーティング錠）

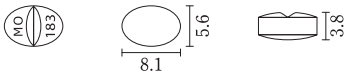
承認番号	22300AMX00517000
薬価収載	2011年7月
販売開始	2011年8月
※※ 効能追加	2015年**月
国際誕生	2001年12月

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示
注）**注意**－医師等の処方箋により使用すること

【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. モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中あるいは投与中止後14日間以内の患者（「相互作用」の項参照）
3. ピモジドを投与中の患者（「相互作用」の項参照）
4. QT延長のある患者（先天性QT延長症候群等）［心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心電図QT間隔の過度な延長を起こすことがある。］

【組成・性状】

販売名	レクサプロ錠10mg
成分・含量	1錠中　エスシタロプラムシュウ酸塩 12.77mg （エスシタロプラムとして 10mg ）
添加物	タルク、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース・軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン
色調・剤形	白色でだ円形の割線のある フィルムコーティング錠
外形（mm）	
重量（mg）	約128
識別コード	MO183

※※【効能・効果】

うつ病・うつ状態、社会不安障害

※※（効能・効果に関連する使用上の注意）

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）
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、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）
3. 社会不安障害の診断は、DSM*等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。
＊DSM：American Psychiatric Association（米国精神医学会）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（精神疾患の診断・統計マニュアル）

【用法・用量】

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。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

1. 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投与すること。
2. 肝機能障害患者、高齢者、遺伝的にCYP2C19の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）では、本剤の血中濃度が上昇し、QT延長等の副作用が発現しやすいおそれがあるため、10mgを上限とすることが望ましい。また、投与に際しては患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。（「慎重投与」「高齢者への投与」及び「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) 著明な徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者、QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者、うっ血性心不全、低カリウム血症の患者［本剤の投与によりQTが延長する可能性がある。］（「重要な基本的注意」の項参照）
(2) 肝機能障害のある患者［本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。］（「薬物動態」の項参照）
(3) 高度の腎機能障害のある患者［本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。］（「薬物動態」の項参照）
(4) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者［自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。］
(5) 躁うつ病患者［躁転、自殺企図があらわれることがある。］
(6) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者［精神症状が増悪することがある。］
(7) 衝動性が高い併存障害を有する患者［精神症状が増悪することがある。］
(8) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣発作を起こすことがある。］
(9) 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［出血傾向が増強するおそれがある。］
(10) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
(11) 小児（「小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

(2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。

(4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

(5) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、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。

(6) 投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

(7) 本剤投与によりQT延長がみられていることから、心血管系障害を有する患者に対しては、本剤の投与を開始する前に心血管系の状態に注意を払うこと。

※※ 3. 相互作用

本剤は主に肝代謝酵素CYP2C19で代謝され、CYP2D6及びCYP3A4も代謝に関与している。(「薬物動態」の項参照)

(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
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー	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14日間以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与後にMAO阻害剤を投与する場合には、14日間以上の間隔をあけること。	セロトニンの分解が阻害され、脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。
ピモジド オーラップ	本剤のラセミ体であるシタロプラムとピモジドとの併用により、QT延長が発現したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	機序不明

(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
セロトニン作用薬 トリプタン系薬剤 スマトリプタン 等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン前駆物質（L-トリプトファン）含有製剤又は食品等 トラマドール塩酸塩 リネゾリド 炭酸リチウム 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)	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、セロトニン作用が増強することがある。
メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー）		メチルチオニニウム塩化物水和物はMAO阻害作用を有するため、セロトニン作用が増強される。
三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 等 フェノチアジン系抗精神病剤 リスペリドン ブチロフェノン系抗精神病剤 ハロペリドール 抗不整脈剤 フレカイニド酢酸塩 プロパフェノン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、これらの薬剤を減量するなど注意すること。(「薬物動態」の項参照)	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP2D6を阻害することによると考えられる。
β遮断剤 メトプロロール酒石酸塩	メトプロロールの血中濃度が上昇するおそれがあるので、メトプロロールを減量するなど注意すること。(「薬物動態」の項参照)	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP2D6を阻害することによると考えられる。
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。(「薬物動態」の項参照)	シメチジンが本剤の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
オメプラゾール ランソプラゾール チクロピジン塩酸塩	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤が本剤の代謝酵素であるCYP2C19を阻害することによると考えられる。
ワルファリン	本剤のラセミ体であるシタロプラムとワルファリンとの併用により、ワルファリンのプロトロンビン時間が軽度延長（約5%）したとの報告がある。 本剤の投与を開始もしくは中止する場合は、プロトロンビン時間を慎重にモニターすること。(「薬物動態」の項参照)	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤 フェノチアジン系抗精神病剤 三環系抗うつ剤 アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤 ワルファリン 等	出血傾向が増強することがある。	SSRIの投与により血小板凝集能が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増強することがある。
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。	他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。

※※ 4. 副 作 用

大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験（4試験）及び社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験（2試験）において、総症例1099例中、717例（65.2％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。その主なものは傾眠248例（22.6％）、悪心228例（20.7％）、浮動性めまい93例（8.5％）、頭痛90例（8.2％）、口渇69例（6.3％）、倦怠感63例（5.7％）等であった。（承認時）

うつ病・うつ状態患者における製造販売後調査において、3703例中584例（15.8％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。その主なものは悪心178例（4.8％）、傾眠101例（2.7％）、倦怠感36例（1.0％）等であった。（第6回安全性定期報告時）

(1) **重大な副作用**

1) **痙攣**（1％未満）

痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**（頻度不明）

低ナトリウム血症、頭痛、集中力の欠如、記憶障害、錯乱、幻覚、痙攣、失神等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、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。

3) **セロトニン症候群**（頻度不明）

不安、焦燥、興奮、振戦、ミオクローヌス、高熱等のセロトニン症候群があらわれることがある。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。

4) **QT延長**（頻度不明）、**心室頻拍（torsades de pointesを含む）**（頻度不明）

QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注2)]
全身症状	倦怠感	異常感	無力症、浮腫、熱感、発熱、悪寒、疲労、体重増加、体重減少	
過敏症[注1)]			発疹、湿疹、蕁麻疹、瘙痒	アナフィラキシー反応、血管浮腫
精神神経系	頭痛、傾眠、浮動性めまい	あくび、不眠症、体位性めまい、感覚鈍麻、易刺激性（いらいら感、焦燥）	アカシジア、睡眠障害、異常夢（悪夢を含む）、激越、不安、錯乱状態、躁病、落ち着きのなさ、錯感覚（ピリピリ感等）、振戦、リビドー減退、歯ぎしり	パニック発作、精神運動不穏、失神、幻覚、神経過敏、離人症、ジスキネジー、運動障害、無オルガズム症
消化器	悪心、口渇	腹部不快感、下痢、食欲減退、腹痛、嘔吐、便秘	腹部膨満、胃炎、食欲亢進、消化不良	
循環器		動悸	起立性低血圧、QT延長	頻脈、徐脈
血液			赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、白血球増加、血小板増加、血小板減少、鼻出血	出血傾向（斑状出血、消化管出血等）
肝臓		AST(GOT)・ALT(GPT)・Al–P・γ–GTP・ビリルビンの上昇等の肝機能検査値異常		肝炎
筋骨格系			関節痛、筋肉痛、肩こり、こわばり	
泌尿器・生殖器		排尿困難、尿蛋白陽性、射精障害	頻尿、尿閉、不正出血、勃起不全、射精遅延	持続勃起症、月経過多
その他		回転性めまい、耳鳴、多汗症	副鼻腔炎、味覚異常、脱毛、コレステロール上昇、血中ナトリウム低下、乳汁漏出、胸部不快感、寝汗、羞明、霧視、過換気、尿糖陽性	視覚異常、散瞳

発現頻度は、承認時（うつ病・うつ状態及び社会不安障害）までの臨床試験の結果を合わせて算出した。

注1）このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2）製造販売後の自発報告等又は海外での報告のため頻度不明

5. **高齢者への投与**

高齢者での薬物動態試験で、血中濃度が高い傾向が認められているので、用量に留意して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」「薬物動態」の項参照）

6. **妊婦・産婦・授乳婦等への投与**

(1) 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。

［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

1） 生殖発生毒性試験（ラット）において、臨床曝露量を超える高い曝露により胎児毒性（体重減少、骨化遅延）及び出生児の死亡率の増加が認められた。なお、動物実験（ラット）において、催奇形作用は認められていない。

2） 本剤のラセミ体であるシタロプラムの生殖発生毒性試験（ラット）において、心血管系の異常を有する胎児数の増加が認められたが、再試験においては認められなかった。

3） 妊娠末期に本剤あるいは他のSSRI、SNRIを投与された妊婦から出生した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。臨床所見としては、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温調節障害、哺乳障害、嘔吐、低血糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、ぴくつき、易刺激性、持続性の泣きが報告されている。

4） 海外の疫学調査において、妊娠中に本剤のラセミ体であるシタロプラムを含む他のSSRIを投与された妊婦から出生した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある[1,2]。このうち1つの調査では、妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では2.4（95％信頼区間1.2–4.3）、妊娠早期及び後期の投与では3.6（95％信頼区間1.2–8.3）であった[2]。］

（2） 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には授乳を避けさせること。

［ヒト母乳中へ移行することが報告されている。］

7. 小児等への投与

（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）。

（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）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において、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[3]。

8. 過量投与

（1） **徴候・症状**

海外において、本剤1000mgを超える過量投与が報告されている。また、本剤を過量投与した患者において、死亡例が海外で報告されている。主な症状として、中枢神経障害（めまい、振戦、不安、焦燥、興奮、セロトニン症候群、痙攣、昏睡）、胃腸障害（悪心・嘔吐等）、心血管障害（低血圧、頻脈、QT延長、不整脈）、電解質及び水分バランス異常（低カリウム血症、低ナトリウム血症）等が報告されている。

（2） **処置**

特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて気道確保、酸素吸入等を行い、胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。一般的な対症療法とともに心・呼吸機能のモニターを行うことが望ましい。

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、更には穿孔をお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

（1） 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。

（2） 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

（3） 海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。

（4） ラット反復投与毒性試験において、本剤投与後に、心毒性（心筋炎に基づくうっ血性心不全）による死亡が認められている。心毒性は本剤のCmaxに依存して発現するものと考えられ、発現の閾値におけるラット及びヒト曝露量の乖離は約8倍と推察されている。

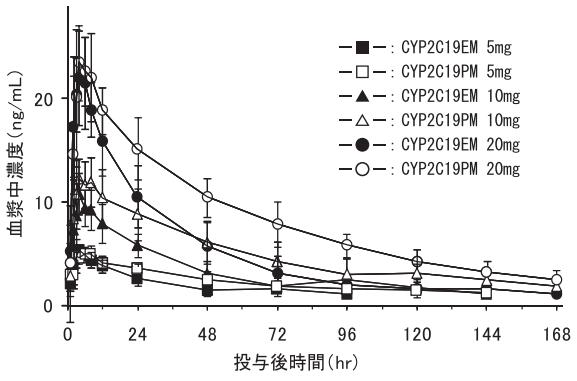
（5） ラット反復投与毒性試験において、本剤投与後に、肺、精巣上体及び副腎にリン脂質症に関連する所見（光顕的に認められる泡沫状肺胞マクロファージの集簇及び細胞の空胞化）が認められ、これらの所見はヒトにおける曝露量よりも低い曝露量より認められた。休薬により、リン脂質症に関連する所見は回復した。

【薬物動態】

1. 血中濃度

（1） **単回投与**

健康成人（CYP2C19のPM（Poor Metabolizer）及びEM（Extensive Metabolizer）各6例）に、絶食下で本剤5mg、10mg、20mgを単回経口投与した。CYP2C19EM群では投与後3.8～4.3時間で最高血漿中濃度（Cmax）に達し、消失半減期（$t_{1/2}$）は24.6～27.7時間であり、Cmax及び血中濃度-時間曲線下面積（AUC）は投与量にほぼ比例して増加した。CYP2C19PM群における最高血漿中濃度到達時間及びCmaxはCYP2C19EM群と同程度であったが、AUC及び$t_{1/2}$はCYP2C19EM群の約2倍であった[4]。



単回投与時の薬物動態パラメータ

CYP2C19遺伝子型[注1)]	投与量（mg）	Cmax（ng/mL）	tmax（hr）	$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
EM	5	5.7±0.8	3.8±1.3	183±70	24.6±9.9
	10	10.8±2.1	3.8±0.4	418±153	27.7±7.5
	20	23.0±4.3	4.3±1.4	807±282	27.4±7.2
PM	5	5.5±0.6	4.2±1.5	384±109	55.8±16.4
	10	12.9±2.3	4.8±1.8	885±384	51.2±16.9
	20	24.7±4.7	5.2±1.8	1595±356	55.3±8.7

（Mean±S.D., n=6）

注1）EM：*CYP2C19*1/*1*、*CYP2C19*1/*2*、*CYP2C19*1/*3*
PM：*CYP2C19*2/*2*、*CYP2C19*2/*3*、*CYP2C19*3/*3*

(2) 反復投与

健康成人（CYP2C19のPM及びEM各5例）に本剤10mgを1日1回21日間反復経口投与した。CYP2C19EM群、CYP2C19PM群のいずれにおいても血漿中濃度は投与回数に従い徐々に上昇し、CYP2C19EM群では投与15日目までに、CYP2C19PM群では投与19日目までにほぼ定常状態に達した。CYP2C19PM群の21日間反復投与後におけるCmax、AUC及び$t_{1/2}$のいずれも、CYP2C19EM群と比較して約2倍高値であった[4]。

反復投与時の薬物動態パラメータ（投与21日目）

CYP2C19遺伝子型[注1)]	Cmax（ng/mL）	tmax（hr）	AUC_{0-24}（ng・hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
EM	26.8±6.1	3.0±1.0	506±132	37.7±7.5
PM	53.9±12.9	6.4±3.3	1094±266	57.8±14.7

（Mean±S.D., n=5）

注1）EM：*CYP2C19*1/*1*、*CYP2C19*1/*2*、*CYP2C19*1/*3*
PM：*CYP2C19*2/*2*、*CYP2C19*2/*3*、*CYP2C19*3/*3*

(3) 食事の影響（外国人データ）

健康成人（17例）に絶食下又は高脂肪食摂取後に本剤20mgを単回経口投与したとき、Cmax及びAUCは両群で統計学的有意差は認められず、食事の影響は認められなかった[5]。

(4) 生物学的利用率（外国人データ）

本剤のラセミ体であるシタロプラム40mgを健康成人12例に単回経口投与したときの生物学的利用率は79.5％であった[6]。

2. 分布

(1) 健康成人（CYP2C19のPM及びEM各6例）に本剤5mg、10mg、20mgを単回経口投与したときの分布容積（Vz/F）は872～1053Lであった[4]。

(2) 血漿蛋白結合率（*in vitro*、外国人データ）

ヒト血漿にエスシタロプラム（20～100ng/mL）を添加したとき、検討した濃度範囲における血漿蛋白結合率はほぼ一定であり、その平均値は55.4％であった[7]。

3. 代謝・排泄

(1) エスシタロプラムは主にCYP2C19によりデメチル化体へ代謝され、また、デメチル化体への代謝には、CYP2D6及びCYP3A4が関与する。デメチル化体はCYP2D6によりジデメチル化体へ代謝される[8]。また、エスシタロプラムの一部はCYP2D6あるいはモノアミンオキシダーゼ並びにアルデヒド酸化酵素により酸化されN–オキサイド体あるいはプロピオン酸体に代謝されることが報告されている[9, 10]。エスシタロプラムは、肝臓でこれら代謝物に変換された後、そのまま、あるいはグルクロン酸抱合体として尿中に排泄されると考えられる[11]。

(2) 健康成人に本剤を単回あるいは反復経口投与したときのCmax及びAUCは、エスシタロプラム、デメチル化体、ジデメチル化体の順に高かった。また、ジデメチル化体の尿中排泄率は、エスシタロプラムあるいはデメチル化体に比較して低かった[4]。

(3) 健康成人（CYP2C19のPM及びEM各6例）に本剤5mg、10mg、20mgを単回経口投与したとき、投与後168時間後までのエスシタロプラムの尿中排泄率は、CYP2C19EM群では投与量の12.9～13.2％、CYP2C19PM群では21.2～21.9％であった。また、健康成人（CYP2C19のPM及びEM各5例）に本剤10mgを1日1回21日間反復経口投与したとき、最終回投与後24時間までのエスシタロプラムの尿中排泄率は、CYP2C19EM群では投与量の17.4％、CYP2C19PM群では30.7％であった[4]。

4. 相互作用（外国人データ）[12)]

(1) 本剤を用いた試験の成績

1) オメプラゾール

健康成人（16例）にオメプラゾール30mgを1日1回6日間反復経口投与し、5日目に本剤20mgを併用経口投与したとき、本剤のCmaxには影響は認められなかったが、AUCが1.51倍に上昇した。

2) シメチジン

健康成人（16例）にシメチジン400mgを1日2回5日間反復経口投与し、4日目に本剤20mgを併用経口投与したとき、本剤のCmaxには影響は認められなかったが、AUCが1.72倍に上昇した。

3) メトプロロール

健康成人（15例）に本剤を反復経口投与（10mg/日を1週間、引き続き20mg/日を3週間）し、最終投与日（28日）にメトプロロール100mgを併用経口投与したとき、メトプロロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.75倍、2.27倍に上昇した。

4) デシプラミン（国内販売中止）

健康成人（20例）に本剤を反復経口投与（10mg/日を1週間、引き続き20mg/日を3週間）し、最終投与日（28日）にデシプラミン50mgを併用経口投与したとき、デシプラミンのCmax及びAUCがそれぞれ1.41倍、2.07倍に上昇した。

5) リトナビル

健康成人（18例）に本剤20mgとリトナビル600mgを併用経口投与したとき、本剤及びリトナビルの薬物動態に影響は認められなかった。

(2) 本剤のラセミ体であるシタロプラム（国内未発売）を用いた試験の成績

1) レボメプロマジン

健康成人（8例）にシタロプラム40mgを1日1回10日間反復経口投与し、7日目にレボメプロマジン50mgを併用経口投与したとき、シタロプラム及びレボメプロマジンの薬物動態に影響は認められなかった。

2) トリアゾラム

健康成人（17例）にシタロプラムを反復経口投与（20mg/日を7日間、引き続き40mg/日を23日間）し、最終投与日（30日）にトリアゾラム0.25mgを併用経口投与したとき、シタロプラム及びトリアゾラムの薬物動態に影響は認められなかった。

3) カルバマゼピン

健康成人（12例）にカルバマゼピンを反復経口投与（100mgを2回/日を3日間、引き続き200mgを2回/日を3日間、400mg/日を29日間）し、22日目よりシタロプラム40mgを1日1回14日間反復併用経口投与したとき、カルバマゼピンの薬物動態に影響は認められなかった。

4) ピモジド

健康成人（26例）にシタロプラム40mgを1日1回11日間反復経口投与し、最終投与日（11日）にピモジド2mgを併用経口投与したとき、ピモジドの薬物動態に影響は認められなかった。一方、併用時のQTcはピモジド単独投与時と比べ有意に延長した（QTcのベースラインからの変化量：併用時9.6～14.1msec、単独投与時2.1～2.3msec）。

5) ケトコナゾール（経口剤は国内未発売）

健康成人（17例）にシタロプラム40mg及びケトコナゾール200mgを併用経口投与したとき、シタロプラムの薬物動態に影響は認められなかった。また、ケトコナゾール単独投与時と比べ、ケトコナゾールのtmaxは遅延（併用時2.4時間、単独投与時1.9時間）し、Cmaxが0.79倍に低下したが、AUC及び$t_{1/2}$は同程度であった。

6) ワルファリン

健康成人（12例）にシタロプラム40mgを1日1回21日間反復経口投与し、15日目にワルファリン25mgを併用経口投与したとき、*S*–ワルファリン及び*R*–ワルファリンの薬物動態に影響は認められなかった。また、併用時のプロトロンビン時間の最大値（Rmax）及びプロトロンビン時間-時間曲線下面積（AUC_{PT}）はワルファリン単独投与時に比べ有意に増加したがその増加の程度は軽度であった（Rmax及びAUC_{PT}：併用時26.7sec及び3260sec・hr、単独投与時25.1sec及び3098sec・hr）。

7) ジゴキシン

健康成人（11例）にシタロプラム40mgを1日1回29日間反復経口投与し、22日目にジゴキシン1mgを併用経口投与したとき、シタロプラム及びジゴキシンの薬物動態に影響は認められなかった。

8) リチウム

健康成人（8例）にシタロプラム40mgを1日1回10日間反復経口投与し、3日目から7日目までリチウム30mmolを1日1回5日間反復併用経口投与したとき、シタロプラム及びリチウ

ムの薬物動態に影響は認められなかった。

5. 高齢者（外国人データ）

本剤10mg、20mg及び30mg[注2)]を絶食下単回経口投与したときの高齢者（14例、65～73歳）におけるCmaxは非高齢者（15例、19～35歳）と同程度であったが、AUC及び$t_{1/2}$は非高齢者と比較してそれぞれ1.29～1.35倍、1.48～1.53倍上昇あるいは延長した[13)]。また、本剤10mgを1日1回21日間反復経口投与したときの高齢者（18例、64～80歳）におけるエスシタロプラムのCmax及びAUCは、非高齢者（18例、23～35歳）のそれぞれ1.34倍、1.50倍に上昇した[14)]。

6. 肝機能障害患者（外国人データ）

本剤20mgを軽度～中等度（Child–Pugh分類のAあるいはB）の肝機能低下患者8例に単回経口投与したとき、肝機能障害の程度に応じてAUCが上昇し、軽度、中等度の肝機能低下患者におけるAUCは、健康成人のそれぞれ1.37倍、1.61倍であった[15)]。

7. 腎機能障害患者（外国人データ）

本剤のラセミ体であるシタロプラム20mgを腎機能が低下（糸球体濾過量：10～53mL/min）した患者7例に単回経口投与したとき、健康成人と比較して$t_{1/2}$は1.35倍延長し、AUC（投与量で補正）は1.24倍に上昇したが、Cmax（投与量で補正）、tmax及びVz/Fはほぼ同程度であった[16)]。

8. 遺伝子多型

（1） CYP2C19

本剤を健康成人に投与したとき、CYP2C19PMにおけるAUC及び$t_{1/2}$は、CYP2C19EMと比較して約2倍高かった[4)]。

（2） CYP2D6（外国人データ）

本剤を健康成人に経口投与あるいは静脈内投与[注2)]したとき、CYP2D6PMにおけるCmax及びAUCは、8例中1例でCYP2D6EMにおける値のそれぞれ1.2倍及び1.3倍であったが、他の7例ではCYP2D6EMと同程度であった[17)]。

9. QT間隔に対する影響（外国人データ）

健康成人117例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（Thorough QT試験）において、QTcFのベースラインからの変化量（プラセボ補正）は、本剤1日10mg投与において4.3msec、1日30mg投与[注2)]において10.7msecであった[18)]。

QTcFのベースラインからの変化量（プラセボ補正）

薬剤	QTcF（90%信頼区間）（msec）
エスシタロプラム 10mg/日	4.3（2.2,6.4）
エスシタロプラム 30mg/日[注2)]	10.7（8.6,12.8）
モキシフロキサシン 400mg/日	9.2（7.7,10.7）

注2）本剤の承認用法・用量は、1日1回20mgまでの経口投与である。（「用法・用量」の項参照）

【臨 床 成 績】

承認時における臨床試験成績の概要は以下のとおりであった。

1. うつ病・うつ状態

（1） 二重盲検並行群間比較試験

大うつ病性障害患者を対象として、本剤（エスシタロプラムとして1日10mg又は20mg）、プラセボ又はパロキセチン塩酸塩水和物（パロキセチンとして1日20～40mg）を8週間投与した結果、主要評価項目であるMontgomery Åsberg Depression Rating Scale（MADRS）合計点の変化量は下表のとおりであり、本剤（10mg及び20mg併合群）のプラセボに対する優越性が示された[19)]。

MADRS合計点及びベースラインからの変化量

投与群		例数	MADRS合計点[a)]		変化量		
			ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量[a)]	プラセボ群との対比較[c)]	
						群間差[b)]［95%信頼区間］	p値
プラセボ群		124	29.0±5.6	18.3±10.1	−10.7±9.5	−	−
本剤	10mg群	120	29.4±5.8	15.6±11.0	−13.7±10.0	−3.0［−5.4,−0.5］	0.018*
	20mg群	119	29.8±6.0	16.2±10.1	−13.6±8.8	−2.7［−5.0,−0.4］	0.021*
	併合群	239	29.6±5.9	15.9±10.5	−13.7±9.4	−2.8［−4.9,−0.8］	0.006*
パロキセチン群		121	29.8±5.9	15.6±10.0	−14.2±9.9	−3.2［−5.6,−0.8］	0.009*

a）：Mean±S.D.

b）：最小二乗平均値

c）：投与群を因子、ベースラインのMADRS合計点を共変量とした共分散分析

＊：有意差あり（p＜0.05）

（2） 長期投与試験

大うつ病性障害患者を対象として、本剤（エスシタロプラムとして1日10mg又は20mg）を最大52週間投与した結果、52週まで有効性は維持された[20)]。

MADRS合計点及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	MADRS合計点[a)]	変化量[a)]
ベースライン	92	31.3±5.5	−
8週時	87	15.0±9.3	−16.5±8.5
24週時	79	10.8±9.1	−20.3±8.6
52週時	66	8.0±7.4	−23.0±7.6

a）：Mean±S.D.

（3） 高齢者長期投与試験

高齢の大うつ病性障害患者を対象として、本剤（エスシタロプラムとして1日10mg又は20mg）を最大52週間投与した結果、52週まで有効性は維持された[21)]。

MADRS合計点及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	MADRS合計点[a)]	変化量[a)]
ベースライン	22	31.4±8.6	−
8週時	19	17.1±9.9	−13.7±9.0
24週時	14	11.5±8.5	−18.6±7.6
52週時	13	7.4±6.4	−23.3±6.6

a）：Mean±S.D.

※※ 2. 社会不安障害

（1） 二重盲検並行群間比較試験

社会不安障害患者を対象として、本剤（エスシタロプラムとして1日10mg又は20mg）又はプラセボを12週間投与した結果、主要評価項目であるLiebowitz Social Anxiety Scale–J（LSAS–J）合計点の変化量は下表のとおりであった[22)]。

LSAS–J合計点及びベースラインからの変化量（LOCF）

投与群		例数	LSAS–J合計点[a)]		変化量		
			ベースライン	投与12週時	ベースラインからの変化量[a)]	プラセボ群との対比較[c)]	
						群間差[b)]［95%信頼区間］	p値
プラセボ群		196	95.3±18.5	72.2±27.4	−23.1±21.4	−	−
本剤	10mg群	198	94.5±18.2	67.6±29.0	−26.9±23.3	−3.9［−8.3, 0.6］	0.089
	20mg群	193	93.4±17.8	60.7±28.0	−32.6±25.6	−9.8［−14.5, −5.2］	− [d)]

a）：Mean±S.D.

b）：最小二乗平均値

c)：投与群を因子、ベースラインのLSAS–J合計点を共変量とした共分散分析
d)：プラセボ群に対する本剤10mg群の優越性が示された場合に限り、プラセボ群に対する本剤20mg群の優越性を検討する計画であったため、検定が行われなかった。

(2) 長期投与試験

社会不安障害患者を対象として、本剤（エスシタロプラムとして1日10mg又は20mg）を最大52週間投与した結果、52週まで有効性は維持された[23]。

LSAS–J合計点及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	LSAS–J合計点[a)]	変化量[a)]
ベースライン	158	95.3±19.5	–
12週時	141	69.0±25.1	−26.6±21.5
24週時	138	59.9±28.7	−35.6±27.2
52週時	126	49.9±28.0	−44.8±28.8

a)：Mean±S.D.

【薬 効 薬 理】

本剤は選択的なセロトニン（5–HT）再取り込み阻害作用を示し、脳内での細胞外5–HT濃度を持続的に上昇させることにより5–HT神経系を賦活化し抗うつ作用を示すと考えられる。

1. 抗うつ作用

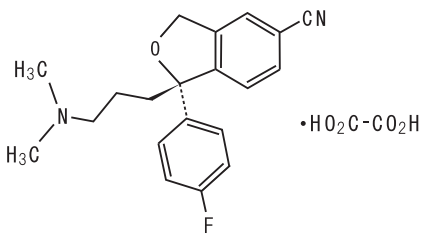
(1) マウス強制水泳試験において無動時間を短縮した[24,25]。
(2) ラット慢性緩和ストレスモデルにおいて、ストレス負荷により減少したショ糖溶液摂取量をストレス非負荷動物と同程度に回復させた[26,27]。
(3) ラット社会的ストレスモデルにおいて、居住ラットの侵入ラットに対する攻撃行動を単回投与では減少させ、逆に反復投与では増加させた[28]。

2. セロトニン再取り込み阻害作用

(1) ラット脳シナプトソームを用いた*in vitro*実験において5–HT取り込みを阻害し（50%抑制濃度は2.1nmol/L）、*in vivo*においてもラット前脳皮質中の細胞外5–HT濃度を上昇させた[29,30]。
(2) ヒトモノアミントランスポータ発現細胞において、本剤の5–HTトランスポータに対する選択性（結合親和性定数の比率）はノルアドレナリントランスポータ及びドパミントランスポータと比較して各々7100倍及び24000倍であった（*in vitro*）[31]。
(3) 脳内5–HT神経系の賦活化により惹起されるマウスの行動変化を増強したが、ノルアドレナリン神経系及びドパミン神経系の賦活化により惹起される行動変化には影響を及ぼさなかった[29,32,33]。
(4) ヒト及び各種動物由来の受容体、イオンチャネル及びトランスポータ（計144種類）を用いた実験において、本剤は高濃度でσ_1受容体に対する結合性が認められたが、その他の各種神経伝達物質の受容体に対してほとんど結合性を示さなかった（*in vitro*）[25,34]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一 般 名：エスシタロプラムシュウ酸塩（Escitalopram Oxalate）
化 学 名：(1*S*)–1–[3–(Dimethylamino)propyl]–1–(4–fluorophenyl)–1,3–dihydroisobenzofuran–5–carbonitrile monooxalate
構 造 式：



分 子 式：$C_{20}H_{21}FN_2O \cdot C_2H_2O_4$
分 子 量：414.43
性　　状：エスシタロプラムシュウ酸塩は白色～淡黄色の粉末である。本品は、メタノールに溶けやすく、水及びエタノール(95)にやや溶けにくい。

【包　　装】

PTP：28錠、100錠、140錠、500錠
バラ：500錠

※※【主 要 文 献】

1) Chambers, C. D. et al.：N. Engl. J. Med. 354（6），579～587（2006）
2) Källén, B. et al.：Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 17（8），801～806（2008）
3) Wagner, K. D. et al.：J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 45（3），280～288（2006）
4) 持田製薬社内資料（国内第Ⅰ相試験－エスシタロプラムの単回及び反復投与試験－）
5) 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－エスシタロプラムの薬物動態に及ぼす食事の影響－）
6) 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－シタロプラムの生物学的利用率－）
7) 持田製薬社内資料（薬物動態試験－エスシタロプラムの蛋白結合の検討－）
8) 持田製薬社内資料（薬物動態試験－エスシタロプラムの*in vitro*代謝の検討－）
9) Olesen, O. V. et al.：Pharmacology 59（6），298～309（1999）
10) Rochat, B. et al.：Biochem. Pharmacol. 56（1），15～23（1998）
11) 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－シタロプラムのマスバランス－）
12) 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－エスシタロプラム及びシタロプラムの薬物相互作用試験－）
13) 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－高齢者におけるエスシタロプラムの薬物動態（単回投与）－）
14) 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－高齢者におけるエスシタロプラムの薬物動態（反復投与）－）
15) 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－肝機能障害患者におけるエスシタロプラムの薬物動態－）
16) 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－腎機能障害患者におけるシタロプラムの薬物動態－）
17) 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－エスシタロプラムの薬物動態に及ぼすCYP2D6遺伝子多型の影響－）
18) 持田製薬社内資料（海外Thorough QT試験－エスシタロプラムの心臓再分極に及ぼす影響－）
19) 持田製薬社内資料（用量反応非劣性試験－大うつ病性障害患者におけるプラセボ及び塩酸パロキセチンを対照とした有効性及び安全性の検討－）
20) 持田製薬社内資料（長期投与試験－大うつ病性障害患者における長期投与の安全性及び有効性の検討－）
21) 持田製薬社内資料（高齢者長期投与試験－大うつ病性障害患者における長期投与の安全性、有効性及び薬物動態の検討－）
22) 持田製薬社内資料（社会不安障害に対するプラセボ対照試験）
23) 持田製薬社内資料（社会不安障害に対する長期投与試験）
24) 持田製薬社内資料（薬理試験－うつ病モデル及び不安障害モデルにおける有効性－）
25) Sánchez, C. et al.：Psychopharmacology 167（4），353～362（2003）
26) Montgomery, S. A. et al.：Pharmacol. Toxicol. 88（5），282～286（2001）
27) Sánchez, C. et al.：Behav. Pharmacol. 14（5–6），465～470（2003）
28) 持田製薬社内資料（薬理試験－ラット社会的ストレスモデルの行動様式に及ぼす影響－）
29) 持田製薬社内資料（薬理試験－ラット脳シナプトソームの5–HT取り込み（*in vitro*）及びテトラベナジン誘発によるマウスの行動（*in vivo*）に及ぼす影響－）
30) Mørk, A. et al.：Neuropharmacology 45（2），167～173（2003）
31) Owens, M. J. et al.：Biol. Psychiatry 50（5），345～350（2001）
32) Hyttel, J. et al.：J. Neural Transm. Gen. Sect. 88（2），157～160（1992）
33) 持田製薬社内資料（薬理試験－エスシタロプラム及び代謝物のモノアミン取り込みに及ぼす影響（*in vitro*及び*in vivo*）－）
34) 持田製薬社内資料（薬理試験－各種受容体及びトランスポータに対するリガンドの結合に及ぼす影響－）

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

持田製薬株式会社　くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地　〒160–8515
TEL 03–5229–3906　0120–189–522　FAX 03–5229–3955

N９A

製　造　販　売　元

持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

プロモーション提携

※ 吉富薬品株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

提　　携

Lundbeck

1.8.2 効能・効果（案）およびその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

【効能・効果】
うつ病・うつ状態、社会不安障害

下線部は今回追加部分

1.8.2.2 設定根拠

社交不安障害患者を対象として、プラセボ、MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日を 12 週間投与した MLD5511S31 試験において、主要エンドポイントである 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）について、以下の結果が得られた。

（1） プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の差（調整済）［両側 95%信頼区間］は-3.9［-8.3, 0.6］であり、プラセボ群に対する MLD-55 10 mg 群の優越性は検証されなかった（共分散分析、p=0.089）。（主要エンドポイントに関する主要な解析）

（2） プラセボ群と MLD-55 20 mg 群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の差（調整済）［両側 95%信頼区間］は-9.8［-14.5, -5.2］であり、統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p<0.001）。（多重性を考慮しない事後的な解析）

（3） MLD-55 10 mg 群と MLD-55 20 mg 群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の差（調整済）［両側 95%信頼区間］は-5.9［-10.7, -1.0］であり、統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p=0.017）。（主要エンドポイントに関する副次的解析）

（4） 投与量および観察期開始時の LSAS-J 合計点を説明変数とした重回帰分析により投与量に関する偏回帰係数の検定を行った結果、偏回帰係数の推定値［両側 95%信頼区間］は-0.49［-0.72, -0.25］であり、統計学的に有意であった（重回帰分析、p<0.001）。（主要エンドポイントに関する副次的解析）

感度分析を目的に実施した解析において、以下の結果が得られた。

（5） MLD-55 10 mg 群では、事前に計画した MMRM 解析、OC による解析および事後的に実施した Multiple Imputation による解析（MCMC による多重補完、共分散分析）においては、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量におけるプラセボ群との差の平均値は類似しており、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた（p=0.028、p=0.035 および p=0.033）。

（6） MLD-55 20 mg 群では、上記いずれの解析方法においても 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量においてプラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められ（いずれも p<0.001）、結果の頑健性が確認された。

LOCF による解析でプラセボ群と MLD-55 10 mg 群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量において統計学的に有意な差が認められなかった理由として、以下の要因が考えられた。

（7） MLD-55 10 mg 群では有効性評価において LOCF による欠測値の取扱いの影響を強く受けており、投与開始 1 週以内の早期中止例が偶発的に MLD-55 20 mg 群より多く発生し、薬効が発揮される前の状況で評価された値が LOCF によって補完されたことで有効性が過小評価された。

（8） 社交不安障害以外の精神障害の併存症ありの集団、LSAS-J 合計点および CGI-S における開始時の重症度が高い集団および SSRI または SNRI による治療歴ありの集団では、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の差が小さい傾向が見られ、これらの集団が有効性評価に影響した可能性が考えられた。

副次エンドポイントのうち、以下の項目において、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。

（9） MLD-55 10 mg 群では、LOCF による解析における 12 週時の CGI-I および CGI-I での反応率において、プラセボ群に比し統計学的に有意に改善した。OC による解析においては、12 週時の LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケールの合計点、CGI-I および CGI-I での反応率で、プラセボ群に比し統計学的に有意に改善した。

（10） MLD-55 20 mg 群では、LOCF および OC による解析におけるすべての副次エンドポイント（LSAS-J 合計点での反応率、LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量、LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量、CGI-S の変化量、CGI-I、CGI-I での反応率）において、プラセボ群に比し統計学的に有意に改善した。

MLD5511S31 試験の結果より、LOCF による解析でプラセボ群と MLD-55 10 mg 群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量において統計学的に有意な差が認められなかった要因として上記（7）および（8）が挙げられた。

MLD-55 10 mg 群では、LOCF による欠測値の取扱いの影響を排除できる MMRM 解析、OC による解析および Multiple Imputation による解析のいずれにおいても、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量におけるプラセボ群との差の平均値は類似しており、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。また、副次エンドポイントのうち、LOCF による解析における 12 週時の CGI-I および CGI-I での反応率において、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。さらに、非重症例の集団（開始時 LSAS-J 合計点が 100 点以上かつ CGI-S が 6 点以上の被験者を除いた集団）、SSRI または SNRI による治療歴なしの集団および社交不安障害以外の精神障害の併存症なしの集団では、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）は、いずれもプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意な改善が認められたことから、MLD-55 10 mg 群の有効性が示されたと判断した。

MLD-55 20 mg 群では、LOCF による解析、MMRM 解析、OC による解析および Multiple Imputation による解析のいずれにおいても、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量において、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。また、LOCF による解析におけるすべて

の副次エンドポイントにおいて、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な改善が認められたことから、MLD-55 20 mg 群の有効性が示されたと判断した。

社交不安障害患者を対象として、MLD-55 10～20 mg/日を 52 週間投与した MLD5511S41 試験において、以下の結果が得られた。

（1） LSAS-J 合計点の変化量、反応率、寛解率および CGI-S の変化量は、いずれも投与開始 52 週時まで有効性は維持され、社交不安障害に対する MLD-55 の長期投与時の有効性が示された。

（2） 各 SDISS の変化量についても改善が認められたことから、MLD-55 が社交不安障害患者の日常生活機能の改善にも寄与することが示された。

MLD5511S41 試験の結果より、MLD-55 10～20 mg/日の長期投与により有効性が維持されることが示された。

以上、本剤の社交不安障害患者に対する効果が認められたことから、本剤の効能・効果を社会不安障害と設定した。

1.8.3 用法・用量（案）およびその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

【用法・用量】

通常、成人にはエスシタロプラムとして 10 mg 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 20 mg を超えないこととする。

1.8.3.2 設定根拠

上述した本剤の社交不安障害患者に対する効果を踏まえて、用法・用量の設定根拠を以下に示した。

1.8.3.2.1 国内臨床試験と海外臨床試験における用量反応関係の比較

MLD5511S31 試験では、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の 3 群による検討を行った。海外における用量反応試験である 99270 試験では、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群およびパロキセチン塩酸塩水和物群の 5 群による検討が行われた。国内における用量反応関係を検討するにあたり、99270 試験との比較においては、両試験で共通して検討されたプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の結果について比較した。

12 週時 LSAS 合計点の変化量のプラセボ群との差について、MLD5511S31 試験と 99270 試験における MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群での値を LOCF による解析、MMRM 解

析、OC による解析を用いて比較したところ、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の変化量の差の平均値および両側 95%信頼区間は両試験間で大きく異ならないと考えられた。

したがって、国内外の用量反応関係は大きく異ならないと考えられた。

1.8.3.2.2 MLD-55 10 mg/日の臨床的意義

1.8.3.2.2.1 国内における MLD-55 10 mg/日の臨床的意義

（1） 国内臨床試験における結果からの考察

MLD5511S31 試験において、MMRM 解析、OC による解析および Multiple Imputation による解析における 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差の平均値はそれぞれ-5.0、-4.9 および-4.9 であった。また、非重症例の集団、SSRI または SNRI による治療歴なしの集団および社交不安障害以外の精神障害の併存症なしの集団における 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差の平均値（LOCF）は、それぞれ-5.4、-6.2 および-5.4 であった。これらの値は 99270 試験で得られたエフェクトサイズ（-5.1～-6.0）と同程度であった。

MLD5511S41 試験において、MLD-55 20 mg/日への増量を必要とせず、MLD-55 10 mg/日で維持した被験者は 31.6%（50/158 例）存在し、MLD-55 10 mg/日で有効性が認められる被験者が存在すると考えられた。さらに、MLD-55 20 mg/日への増量を必要とせず、MLD-55 10 mg/日で維持した被験者は、重症例の集団で 36.4%（12/33 例）、SSRI または SNRI による治療歴ありの集団で 26.2%（22/84 例）、社交不安障害以外の精神障害の併存症ありの集団で 26.5%（13/49 例）存在していたことから、これらの集団においても、MLD-55 10 mg/日の有効性が認められる被験者も存在すると考えられた。

以上、国内臨床試験における結果から、国内における MLD-55 10 mg/日の臨床的意義はあると考えられた。

1.8.3.2.2.2 海外における MLD-55 10 mg/日の臨床的意義

（1） 海外臨床試験における結果からの考察

99270 試験の MLD-55 10 mg 群における 12 週時 LSAS 合計点の変化量のプラセボ群との差の最小二乗平均値は、LOCF による解析で-5.1、MMRM 解析で-5.8 および OC による解析で-6.0 であり、国内既承認薬であるパロキセチン塩酸塩水和物およびフルボキサミンマレイン酸塩の国内プラセボ対照試験におけるエフェクトサイズと同様であった。

また、国内の治療フロー[1)]によると、社交不安障害の治療においては薬物療法開始後 4～8 週時に効果判定を行うだけでなく、6 ヵ月程度の長期の投与時の結果も重要である。24 週時まで投与を行った 99270 試験において、MLD-55 10 mg 群における 16 週時、20 週時および 24 週時 LSAS 合計点の変化量のプラセボ群との差の最小二乗平均値（LOCF）はそれぞれ-6.8、-6.2 および-7.5 であり、いずれもプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められ（共分散分析、p=0.017、p=0.031 および p=0.012）、海外での MLD-55 10 mg/日の有効性は示されていると考えられた。

MLD-55 10 mg/日または 20 mg/日の可変用量で実施された 99012 試験および 99269 試験の非盲検治療期において、それぞれ 32%および 30%の被験者で MLD-55 10 mg/日で効果が認められ、20 mg/日に増量する必要がないと判断されていたことから、MLD-55 10 mg/日投与で治療可能な患者も存在していることが示された。

（2） 海外のガイドライン等の記載、処方実態からの考察

1） 海外の治療ガイドライン等の記載

WFSBP のガイドライン[2)]では、強迫性障害を除く不安障害患者の約 75%が、SSRI や SNRI の初期の低用量に反応すると記載されている。また、MLD-55 の社交不安障害に対する臨床推奨用量は 10～20 mg/日と記載されている。

Stein DJ ら[3)]によると、社交不安障害の臨床試験では SSRI は比較的平坦な用量反応曲線を示すが、臨床経験でみられるのと同様に、高用量が反応性に優れていることを示す臨床試験も存在することから、一部の患者では反応を最適化するために通常の開始用量よりも高用量が必要で、時には最大用量も必要な場合があるとされている。また、MLD-55 の用量は 10～20 mg/日と記載されている。

英国精神薬理学会のガイドライン[4)]では、社交不安障害に対して日常的に SSRI を高用量で投与することは推奨できないが、高用量の投与の利益を受ける患者の存在も否定できないと記載されている。

2） 海外における処方割合

IMS データに基づく H.Lundbeck A/S の集計結果によると、2012 年第 2 四半期～2014 年第 2 四半期の欧州 5 つの主要国（ドイツ、フランス、イタリア、スペインおよび英国）における社交不安障害に対するエスシタロプラムシュウ酸塩 5 mg 錠、10 mg 錠、15 mg 錠および 20 mg 錠での平均処方用量は 16.08 mg/日であった。これらの国での 4 つの製剤の処方割合は、5 mg

錠が 7%、10 mg 錠が 34%、15 mg 錠が 16%および 20 mg 錠が 43%であり、エスシタロプラムシュウ酸塩の用法は 1 日 1 回であることから、社交不安障害に対する臨床的な処方実態として主に MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日が使用されていることが考えられた。

以上、海外臨床試験において MLD-55 10 mg/日の有効性が認められていること、海外ガイドライン等の記載において MLD-55 10 mg/日は臨床推奨用量に含まれていること、海外での処方実態において MLD-55 10 mg/日は主要な処方用量であることから MLD-55 10 mg/日の臨床的意義は認められており、海外において広く使用されている。

1.8.3.2.3 安全性に関する成績

国内で実施された MLD5511S31 試験において、観察期における有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 56.1%（110/196 例）、64.1%（127/198 例）および 65.3%（126/193 例）であった。副作用の発現率はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 27.6%（54/196 例）、47.5%（94/198 例）および 52.8%（102/193 例）であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値であり、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。発現した有害事象のほとんどは軽度または中等度であり、重度の有害事象は、糖尿病 1 例を除き、いずれも因果関係は否定され、回復した。糖尿病は追跡調査を実施し、投与中止 132 日後の時点で未回復であった。治験薬との因果関係については、被験者は糖尿病を合併し、血糖コントロールが不良な状態であったこと、生活習慣や食事内容は現在も改善しておらず、治験薬投与中止後、4 ヵ月以上経過しても未回復のままであることから、合併症の糖尿病の自然経過であると考えられたが、治験薬投与中の悪化であったことから、治験薬との因果関係は完全には否定できないと医学専門家は判断した。

観察期において、プラセボ群に比し発現率が統計学的に有意に高値であった事象は、MLD-55 10 mg 群で傾眠、悪心、射精障害、下痢および浮動性めまいであり、MLD-55 20 mg 群で傾眠、悪心、倦怠感、浮動性めまい、食欲減退および多汗症であった。また、傾眠、悪心、腹部不快感、倦怠感、浮動性めまい、食欲減退および多汗症の有害事象の発現率において、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 1.5%（3/198 例）および 1.6%（3/193 例）であり、プラセボ群では認められなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.6%（7/196 例）、6.6%（13/198 例）および 7.3%（14/193 例）であり、ほとんどの事象が軽度または中等度であった。因果関係が否定されなかった治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、MLD-55 20 mg 群の糖尿病の 1 例を除き、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の事象はいずれも回復した。

国内で実施された MLD5511S41 試験において、投与期の有害事象の発現率は 82.9%（131/158 例）、副作用の発現率は 57.6%（91/158 例）であった。発現した有害事象は深部静脈血栓症 1

例を除き、いずれも軽度または中等度であった。深部静脈血栓症の因果関係は否定され、回復した。短期投与時に比し長期投与時において 5%以上発現率が増加した事象は認められなかった。また、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象の発現率は 1.3%（2/158 例）であり、いずれの事象も因果関係は否定され、回復した。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 11.4%（18/158 例）であり、因果関係が否定されなかった事象はいずれも回復した。多くの事象が投与期 12 週までに発現し、長期投与による発現率の増加は認められなかった。

社交不安障害患者と大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験における有害事象を比較したところ、社交不安障害患者および大うつ病性障害患者における有害事象の種類に大きな違いは認められず、社交不安障害患者において特筆すべき事象は認められなかった。

国内臨床試験において、臨床検査、バイタルサインおよび体重に特筆すべき事項は認められなかった。心電図の QTcF 間隔について、MLD5511S31 試験の観察期開始時から各評価時期までの QTcF 間隔の変化量の平均値（最小値～最大値）はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-0.8～-0.2 msec、2.7～3.4 msec および 3.7～4.8 msec であり、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の間でいずれかの評価時期に統計学的に有意な差が認められたが、大うつ病性障害患者と社交不安障害患者で QTcF 間隔の変化量の平均値のプラセボ群との差に大きな違いは認められなかった。国内臨床試験において、測定値が 500 msec を超えた被験者は MLD5511S31 試験の MLD-55 10 mg 群に 1 例認められたが、開始時からの変化量は 30 msec 以下であり、観察期終了時において観察期開始時の値に回復した。変化量が 60 msec を超えた被験者は、MLD5511S41 試験において 52 週時に 1 例認められた。本被験者の 52 週時における測定値は 469 msec、変化量は 68 msec であったが、後観察期において、MLD-55 と成分が同一であるレクサプロ錠を服用中に、測定値は 418 msec に回復した。測定値 500 msec と変化量 30 msec の両方の閾値を超えた被験者は認められなかった。また、心電図関連の重篤な有害事象は認められなかった。QT 間隔の測定値または変化量について、有害事象と判断された事象は、MLD5511S31 試験の MLD-55 10 mg 群で 2 例および MLD-55 20 mg 群で 1 例認められたが、いずれの有害事象も軽度または中等度であり、回復した。これらのことから、MLD-55 の QTcF 間隔に対する影響は、臨床上、許容範囲であると考えられた。

以上より、国内の社交不安障害患者を対象に MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日を 12 週間ならびに MLD-55 10～20 mg/日を 52 週間投与した結果、大うつ病性障害患者に比し社交不安障害患者において特筆すべき事象は認められなかった。MLD-55 の安全性および忍容性プロファイルに影響を与える新たな事象はなく、MLD-55 の安全性および良好な忍容性が示された。

1.8.3.2.4 まとめ

国内で実施した MLD5511S31 試験および MLD5511S41 試験で用いた用法・用量は、1 日 1 回、夕食後に経口投与であった。また、MLD5511S31 試験の MLD-55 10 mg 群では MLD-55 10 mg を 12 週間投与し、MLD-55 20 mg 群では 1 週時まで MLD-55 10 mg を、1 週時以降 12 週時まで MLD-55 20 mg を投与した。MLD5511S41 試験では 1 週時まで MLD-55 10 mg を、1 週時以降は MLD-55 10 mg または MLD-55 20 mg を適宜増減可能として 52 週間投与した。

MLD5511S31 試験の結果より、MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日の有効性が示されたと判断した。また、MLD5511S41 試験の結果より、MLD-55 10～20 mg/日の長期投与により有効性が維持されることが示された。さらに、国内外の用量反応関係は大きく異ならないと考えられた。MLD5511S31 試験における MLD-55 10 mg 群のエフェクトサイズは、国内既承認薬と同程度のエフェクトサイズが見られた 99270 試験における MLD-55 10 mg 群のエフェクトサイズと同程度であること、海外ガイドライン等の記載において MLD-55 10 mg/日は臨床推奨用量に含まれていること、海外での処方実態において MLD-55 10 mg/日は主要な処方用量であることを踏まえると、MLD-55 10 mg/日の臨床的意義は高く、国内における社交不安障害に対する用法・用量は、臨床推奨用量 10 mg/日、最大用量 20 mg/日として設定することが妥当であると考えた。

MLD-55 の安全性について、国内の社交不安障害患者を対象に MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日を 12 週間ならびに MLD-55 10～20 mg/日を 52 週間投与した結果、大うつ病性障害患者に比し社交不安障害患者において特筆すべき事象は認められなかった。MLD-55 の安全性および忍容性プロファイルに影響を与える新たな事象はなく、MLD-55 の安全性および良好な忍容性が示された。

以上より、国内における社会不安障害に対する用法・用量は、「うつ病・うつ状態」で承認されていたものと同様の用法・用量に設定することとした。

1.8.4 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【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. モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤を投与中あるいは投与中止後 14 日間以内の患者（「相互作用」の項参照） 3. ピモジドを投与中の患者（「相互作用」の項参照） 4. QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）[心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心電図 QT 間隔の過度な延長を起こすことがある。]	添付文書（2015 年 4 月改訂、第 4 版）から変更なし
（効能・効果に関連する使用上の注意） 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	1 および 2. 添付文書（2015 年 4 月改訂、第 4 版）から変更なし

使用上の注意（案）	設定根拠
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） 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、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） 3. 社会不安障害の診断は、DSM*等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。 *DSM: American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（精神疾患の診断・統計マニュアル）	3. 社会不安障害の診断基準の情報を提供するために設定した。
（用法・用量に関連する使用上の注意） 1. 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投与すること。 2. 肝機能障害患者、高齢者、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）では、本剤の血中濃度が上昇し、QT 延長等の副作用が発現しやすいおそれがあるため、10 mg を上限とすることが望ましい。また、投与に際しては患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。（「慎重投与」「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）	添付文書（2015 年 4 月改訂、第 4 版）から変更なし
【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) 著明な徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者、うっ血性心不全、低カリウム血症の患者［本剤の投与により QT が延長する可能性がある。］（「重要な基本的注意」の項参照） (2) 肝機能障害のある患者［本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。］（「薬物動態」の項参照） (3) 高度の腎機能障害のある患者［本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。］（「薬物動態」の項参照） (4) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のあ	添付文書（2015 年 4 月改訂、第 4 版）から変更なし

使用上の注意（案）	設定根拠
る患者［自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。］ (5) 躁うつ病患者［躁転、自殺企図があらわれることがある。］ (6) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者［精神症状が増悪することがある。］ (7) 衝動性が高い併存障害を有する患者［精神症状が増悪することがある。］ (8) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣発作を起こすことがある。］ (9) 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［出血傾向が増強するおそれがある。］ (10) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (11) 小児（「小児等への投与」の項参照）	
2. 重要な基本的注意 (1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 (2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。 (3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。 (4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 (5) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与	添付文書（2015 年 4 月改訂、第 4 版）から変更なし

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>中の患者には、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。
(6) 投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。
(7) 本剤投与により QT 延長がみられていることから、心血管系障害を有する患者に対しては、本剤の投与を開始する前に心血管系の状態に注意を払うこと。</td><td></td></tr>
<tr><td>3. 相互作用
本剤は主に肝代謝酵素 CYP2C19 で代謝され、CYP2D6 及び CYP3A4 も代謝に関与している。（「薬物動態」の項参照）
(1) 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤
セレギリン塩酸塩
エフピー</td><td>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 14 日間以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与後に MAO 阻害剤を投与する場合には、14 日間以上の間隔をあけること。</td><td>セロトニンの分解が阻害され、脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。</td></tr>
<tr><td>ピモジド
オーラップ</td><td>本剤のラセミ体であるシタロプラムとピモジドとの併用により、QT 延長が発現したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照）</td><td>機序不明</td></tr>
</table>
(2) 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>セロトニン作用薬
トリプタン系薬剤
スマトリプタン
等
選択的セロトニン再取り込み阻害剤
セロトニン前駆物質
（L-トリプトファン）</td><td>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</td><td>本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、セロトニン作用が増強することがある。</td></tr>
</table></td><td>3.相互作用の冒頭及び(1)
添付文書（2015 年 4 月改訂、第 4 版）から変更なし

(2) 2014 年 12 月 26 日付で承認された「メチレンブルー静注 50mg「第一三共」」は、可逆的 MAO-A 阻害作用を有している為、添付文書の相互作用「併用注意」の項には「選択的セロトニン再取り込み</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
含有製剤又は食品等 トラマドール塩酸塩 リネゾリド 炭酸リチウム 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	用」の項参照）		阻害剤　フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩等」と記載されていることから、「メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー）」を追記した。
メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー）		メチルチオニニウム塩化物水和物はMAO阻害作用を有するため、セロトニン作用が増強される。	
三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 等 フェノチアジン系抗精神病剤 リスペリドン ブチロフェノン系抗精神病剤 ハロペリドール 抗不整脈剤 フレカイニド酢酸塩 プロパフェノン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、これらの薬剤を減量するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP2D6を阻害することによると考えられる。	
β-遮断剤 メトプロロール酒石酸塩	メトプロロールの血中濃度が上昇するおそれがあるので、メトプロロールを減量するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP2D6を阻害することによると考えられる。	
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	シメチジンが本剤の代謝酵素を阻害することによると考えられる。	
オメプラゾール ランソプラゾール チクロピジン塩酸塩	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤が本剤の代謝酵素であるCYP2C19を阻害することによると考えられる。	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>ワルファリン</td><td>本剤のラセミ体であるシタロプラムとワルファリンとの併用により、ワルファリンのプロトロンビン時間が軽度延長（約5%）したとの報告がある。本剤の投与を開始もしくは中止する場合は、プロトロンビン時間を慎重にモニターすること。（「薬物動態」の項参照）</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>出血傾向が増強する薬剤
非定型抗精神病剤
フェノチアジン系抗精神病剤
三環系抗うつ剤
アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤
ワルファリン
等</td><td>出血傾向が増強することがある。</td><td>SSRIの投与により血小板凝集能が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増強することがある。</td></tr>
<tr><td>アルコール（飲酒）</td><td>本剤服用中は飲酒を避けることが望ましい。</td><td>他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>

4. 副作用

大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験（4試験）及び社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験（2試験）において、総症例1099例中、717例（65.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。その主なものは傾眠248例（22.6%）、悪心228例（20.7%）、浮動性めまい93例（8.5%）、頭痛90例（8.2%）、口渇69例（6.3%）、倦怠感63例（5.7%）等であった。（承認時）

うつ病・うつ状態患者における製造販売後調査において、3703例中584例（15.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。その主なものは悪心178例（4.8%）、傾眠101例（2.7%）、倦怠感36例（1.0%）等であった。（第6回安全性定期報告時）

</td><td>副作用発生状況の概要
国内臨床試験成績の結果
大うつ病性障害を対象とした臨床試験および社交不安障害を対象とした国内臨床試験成績を併合したデータに基づき設定した。

製造販売後調査の結果
第6回安全性定期報告に基づき設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

(1) **重大な副作用**

1) **痙攣**（1%未満）

痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**（頻度不明）

低ナトリウム血症、頭痛、集中力の欠如、記憶障害、錯乱、幻覚、痙攣、失神等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、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。

3) **セロトニン症候群**（頻度不明）

不安、焦燥、興奮、振戦、ミオクローヌス、高熱等のセロトニン症候群があらわれることがある。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。

4) **QT 延長**（頻度不明）、**心室頻拍（torsades de pointes を含む）**（頻度不明）

QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明[注2)]
全身症状	倦怠感	異常感	無力症、浮腫、熱感、発熱、悪寒、疲労、体重増加、体重減少	
過敏症[注1)]			発疹、湿疹、蕁麻疹、瘙痒	アナフィラキシー反応、血管浮腫

</td><td>

(1) 重大な副作用

1)社交不安障害を対象とした国内臨床試験において重篤な症例が 1 例認められたため。

(2) その他の副作用

大うつ病性障害を対象とした国内臨床試験および社交不安障害を対象とした国内臨床試験成績の結果に基づき設定した。また、海外の添付文書における海外臨床試験または海外市販後の自発報告で報告された副作用のうち、国内臨床試験で認められなかった副作用を「頻度不明」の欄に記載した。

</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）					設定根拠
精神神経系	頭痛、傾眠、浮動性めまい	あくび、不眠症、体位性めまい、感覚鈍麻、易刺激性（いらいら感、焦燥）	アカシジア、睡眠障害、異常夢（悪夢を含む）、激越、不安、錯乱状態、躁病、落ち着きのなさ、錯感覚（ピリピリ感等）、振戦、リビドー減退、歯ぎしり	パニック発作、精神運動不穏、失神、幻覚、神経過敏、離人症、ジスキネジー、運動障害、無オルガズム症	
消化器	悪心、口渇	腹部不快感、下痢、食欲減退、腹痛、嘔吐、便秘	腹部膨満、胃炎、食欲亢進、消化不良		
循環器		動悸	起立性低血圧、QT 延長	頻脈、徐脈	
血液			赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、白血球増加、血小板増加、血小板減少、鼻出血	出血傾向（斑状出血、消化管出血等）	
肝臓		AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・γ-GTP・ビリルビンの上昇等の肝機能検査値異常		肝炎	
筋骨格系			関節痛、筋肉痛、肩こり、こわばり		
泌尿器・生殖器		排尿困難、尿蛋白陽性、射精障害	頻尿、尿閉、不正出血、勃起不全、射精遅延	持続勃起症、月経過多	
その他		回転性めまい、耳鳴、多汗症	副鼻腔炎、味覚異常、脱毛、コレステロール上昇、血中ナトリウム低下、乳汁漏出、胸部	視覚異常、散瞳	

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td></td><td></td><td></td><td>不快感、寝汗、羞明、霧視、過換気、尿糖陽性</td><td></td></tr></table> 発現頻度は、承認時（うつ病・うつ状態及び社会不安障害）までの臨床試験の結果を合わせて算出した。 注 1）このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 注 2）製造販売後の自発報告等又は海外での報告のため頻度不明	
5. 高齢者への投与 高齢者での薬物動態試験で、血中濃度が高い傾向が認められているので、用量に留意して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」「薬物動態」の項参照）	添付文書（2015 年 4 月改訂、第 4 版）から変更なし
6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与 (1) 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。 ［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。 1) 生殖発生毒性試験（ラット）において、臨床曝露量を超える高い曝露により胎児毒性（体重減少、骨化遅延）及び出生児の死亡率の増加が認められた。なお、動物実験（ラット）において、催奇形作用は認められていない。 2) 本剤のラセミ体であるシタロプラムの生殖発生毒性試験（ラット）において、心血管系の異常を有する胎児数の増加が認められたが、再試験においては認められなかった。 3) 妊娠末期に本剤あるいは他の SSRI、SNRI を投与された妊婦から出生した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。臨床所見としては、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温調節障害、哺乳障害、嘔吐、低	添付文書（2015 年 4 月改訂、第 4 版）から変更なし

使用上の注意（案）	設定根拠
血糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、ぴくつき、易刺激性、持続性の泣きが報告されている。 4) 海外の疫学調査において、妊娠中に本剤のラセミ体であるシタロプラムを含む他の SSRI を投与された妊婦から出生した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。このうち 1 つの調査では、妊娠 34 週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では 2.4（95%信頼区間 1.2−4.3）、妊娠早期及び後期の投与では 3.6（95%信頼区間 1.2−8.3）であった。］ (2) 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には授乳を避けさせること。 ［ヒト母乳中へ移行することが報告されている。］	
7. 小児等への投与 (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)。 (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）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において、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。	(1) 添付文書（2015 年 4 月改訂、第 4 版）から変更なし (2) 効能・効果に関連する使用上の注意に DSM に関する説明を記載したため、以下の記載を削除した。 *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 (1) **徴候・症状** 海外において、本剤 1000 mg を超える過量投与が報告されている。また、本剤を過量投与した患者において、死亡	添付文書（2015 年 4 月改訂、第 4 版）から変更なし

使用上の注意（案）	設定根拠
例が海外で報告されている。主な症状として、中枢神経障害（めまい、振戦、不安、焦燥、興奮、セロトニン症候群、痙攣、昏睡）、胃腸障害（悪心・嘔吐等）、心血管障害（低血圧、頻脈、QT 延長、不整脈）、電解質及び水分バランス異常（低カリウム血症、低ナトリウム血症）等が報告されている。 (2) **処置** 特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて気道確保、酸素吸入等を行い、胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。一般的な対症療法とともに心・呼吸機能のモニターを行うことが望ましい。	
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、更には穿孔をお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）。	添付文書（2015 年 4 月改訂、第 4 版）から変更なし
10. その他の注意 (1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した。 (2) 主に 50 歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。 (3) 海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。 (4) ラット反復投与毒性試験において、本剤投与後に、心毒性（心筋炎に基づくうっ血性心不全）による死亡が認め	添付文書（2015 年 4 月改訂、第 4 版）から変更なし

使用上の注意（案）	設定根拠
られている。心毒性は本剤の Cmax に依存して発現するものと考えられ、発現の閾値におけるラット及びヒト曝露量の乖離は約 8 倍と推察されている。 (5) ラット反復投与毒性試験において、本剤投与後に、肺、精巣上体及び副腎にリン脂質症に関連する所見（光顕的に認められる泡沫状肺胞マクロファージの集簇及び細胞の空胞化）が認められ、これらの所見はヒトにおける曝露量よりも低い曝露量より認められた。休薬により、リン脂質症に関連する所見は回復した。	

1.8.5 参考文献

1）朝倉聡，尾崎紀夫，笠原嘉，上島国利，切池信夫，久保千春，他. SAD 研究会が提唱するわが国における SAD 治療フロー：コンセンサス・ステイトメント. 臨床精神薬理. 2009;12:773-9.

2）Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry（WFSBP）guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders-first revision. World J Biol Psychiatry. 2008;9:248-312.

3）Stein DJ, Baldwin DS, Bandelow B, Blanco C, Fontenelle LF, Lee S, et al. A 2010 Evidence-based algorithm for the pharmacotherapy of social anxiety disorder. Curr Psychiatry Rep. 2010;12:471-7.

4）Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British association for psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2014;28:403-39.