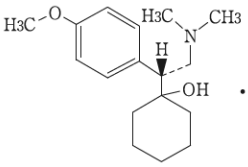
分子量：313.86

構造式：



• HCl　及び鏡像異性体

性　状：ベンラファキシン塩酸塩は白色の粉末である。水又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

イフェクサーSRカプセル37.5 mg：100、500カプセル（PTP）、100カプセル（瓶）

イフェクサーSRカプセル75 mg　：100、500カプセル（PTP）、100カプセル（瓶）

【主要文献】

1）社内資料：毒性試験 [L20150713042]

2）社内資料：胎児移行性（ウサギ）（GTR-17290） [L20150713017]

3）社内資料：乳汁中排泄（ラット）（GTR-17952） [L20150713047]

4）Ilett KF, et al.：Br J Clin Pharmacol. 53（1）：17, 2002 [L20150310696]

5）Emslie GJ, et al.：J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 46：479, 2007 [L20150311369]

6）Hammad TA, et al.：Arch Gen Psychiatry. 63（3）：332, 2006 [L20070425007]

7）Harvey AT, et al.：Arch Gen Psychiatry. 57：503, 2000 [L20040812562]

8）Debonnel G, et al.：Int J Neuropsychopharmacol. 10：51, 2007 [L20150311405]

9）社内資料：国内第３相試験（B2411263試験） [L20150713002]

10）社内資料：健康成人における単回投与時の薬物動態（156-JA試験） [L20150713007]

11）社内資料：健康成人における反復投与時の薬物動態（153-JA試験） [L20150713008]

12）社内資料：薬物動態における食事の影響（156-JA試験） [L20150713009]

13）社内資料：タンパク結合率（*in vitro*） [L20150713015]

14）社内資料：ハロペリドールとの薬物相互作用（95-059-MA試験） [L20150713022]

15）Amchin J, et al.：Psychopharmacol Bull. 34（2）：211, 1998 [L20150310251]

16）社内資料：イミプラミンとの薬物相互作用（129-US試験） [L20150713024]

17）Lindh JD, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 59（5-6）：401, 2003 [L20150310743]

18）Troy SM, et al.：J Clin Pharmacol. 38（5）：467, 1998 [L20150310262]

19）社内資料：メトプロロールとの薬物相互作用（132-SW試験） [L20150713026]

20）Amchin J, et al.：J Clin Pharmacol. 39（3）：297, 1999 [L20150310344]

21）Levin GM, et al.：Psychopharmacol Bull. 35（2）：62, 2001 [L20150310479]

22）Jann MW, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 68（5）：715, 2012 [L20150312285]

23）Troy SM, et al.：J Clin Pharmacol. 36（2）：175, 1996 [L20150310107]

24）社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用（133-UK試験） [L20150713029]

25）Troy SM, et al.：J Clin Pharmacol. 35（4）：410, 1995 [L20150310053]

26）社内資料：トルブタミドとの薬物相互作用（118-US試験） [L20150713031]

27）Howell SR, et al.：Xenobiotica 23（4）：349, 1993 [L20150310016]

28）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態 [L20150713010]

29）社内資料：肝機能障害患者における薬物動態 [L20150713011]

30）Preskorn S, et al.：J Clin Psychopharmacol. 29（1）：39, 2009 [L20150311730]

31）社内資料：長期投与試験（B2411264試験、818-JA試験） [L20150901145]

32）社内資料：尾懸垂試験における無動時間短縮作用（マウス）（RPT-43898） [L20150713035]

33）社内資料：強制水泳試験における無動時間短縮作用（マウス）（GTR-21946） [L20150713036]

34）社内資料：学習性無力モデルにおける回避学習改善効果（ラット）（GTR-21948） [L20150713037]

35）社内資料：居住者・侵入者モデルにおける攻撃行動に対する作用（ラット） [L20150713038]

36）社内資料：ラット脳シナプトソームにおけるモノアミン取り込み阻害作用 [L20150723001]

37）社内資料：ラット大脳前頭皮質における細胞外5-HTおよびNA濃度増加作用（RPT-43824） [L20150713033]

※【文献請求先】

「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。

ファイザー株式会社　製品情報センター

〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル　0120-664-467

FAX　03-3379-3053

大日本住友製薬株式会社　くすり情報センター

〒541-0045　大阪市中央区道修町2-6-8

TEL：0120-034-389

【製造販売】

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

※【プロモーション提携】

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

®登録商標

007

PAA126470

※※ 2018年11月改訂(第8版)
※ 2018年11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
※※レクサプロ®錠20mg

LEXAPRO® Tab.10mg
※※LEXAPRO® Tab.20mg

(エスシタロプラムシュウ酸塩・フィルムコーティング錠)

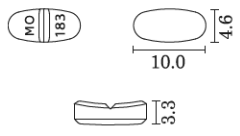
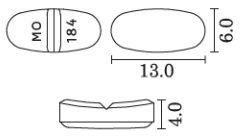
		10mg	20mg
※※	承認番号	22300AMX00517000	23000AMX00835000
※※	薬価収載	2011年7月	2019年5月
※※	**販売開始**	2011年8月	**2019年6月**
	効能追加	2015年11月	−
	国際誕生	2001年12月	2001年12月

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(セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩)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	レクサプロ錠20mg
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)	1錠中　エスシタロプラムシュウ酸塩 25.54mg(エスシタロプラムとして20mg)
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	約255
識別コード	M0183	M0184

【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 ラサギリンメシル酸塩 アジレクト	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)	
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		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。

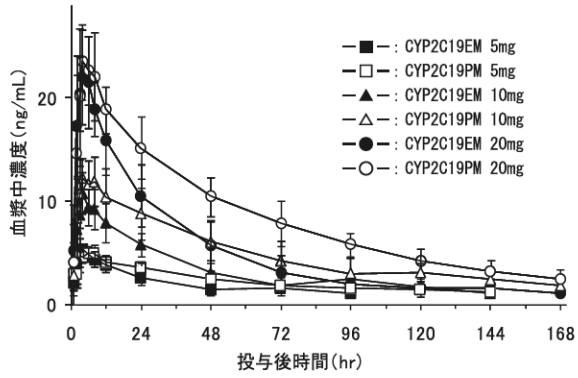
(5) ラット反復投与毒性試験において、本剤投与後に、肺、精巣上体及び副腎にリン脂質症に関連する所見(光顕的に認められる泡沫状肺胞マクロファージの集簇及び細胞の空胞化)が認められ、これらの所見はヒトにおける曝露量よりも低い曝露量より認められた。休薬により、リン脂質症に関連する所見は回復した。

【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*
本剤	20mg群	119	29.8 ±6.0	16.2 ±10.1	-13.6 ±8.8	-2.7 [-5.0,-0.4]	0.021*
本剤	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
本剤	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]。

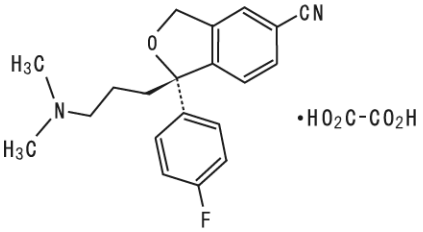
2. セロトニン再取り込み阻害作用

(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。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

※※【包装】

10mg(ＰＴＰ)：28錠、100錠、140錠、500錠
　(バラ)：500錠
20mg(ＰＴＰ)：100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

N15A

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

Lindbeck

2019年５月改訂（第１版）

日本標準商品分類番号
871179

貯法：室温保存
有効期間：３年

ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤

	15mg	30mg
承認番号	22100AMX01823000	22800AMX00356000
販売開始	2009年９月	2016年５月

ミルタザピン錠

レメロン®錠15mg
レメロン®錠30mg

劇薬
処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

REMERON® Tablets 15mg, 30mg

MSD

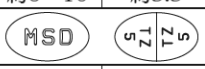
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2.2 MAO阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者［10.1、11.1.1 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	有効成分（1錠中）	添加剤
レメロン®錠15mg	ミルタザピン 15mg	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄注）
レメロン®錠30mg	ミルタザピン 30mg	

注）レメロン®錠30mgに含有

3.2 製剤の性状

販売名	剤形・色調	外形等			識別コード
		短径×長径（mm）	厚さ（mm）	重さ（mg）	
レメロン®錠15mg	黄色のフィルムコート錠				MSD TZ 3
		約6×10	約3.5	約154	
レメロン®錠30mg	黄赤色のフィルムコート錠				MSD TZ 5
		約7×13	約4.6	約306	

4. 効能又は効果
うつ病・うつ状態

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 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。［8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照］
5.2 本剤を18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。［9.7.1、9.7.2 参照］

6. 用法及び用量
通常、成人にはミルタザピンとして1日15mgを初期用量とし、15～30mgを1日1回就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日45mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として15mgずつ行うこと。

7. 用法及び用量に関連する注意
本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら投与すること。

8. 重要な基本的注意
8.1 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並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。［5.1、8.2-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照］
8.2 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。［5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.1-9.1.4、15.1.1 参照］
8.3 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。［5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照］
8.4 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。［5.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.4、15.1.1 参照］
8.5 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の操作に従事させないよう注意すること。［15.1.3、15.2 参照］
8.6 投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯覚感、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 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。［5.1、8.1-8.4、9.1.2、15.1.1 参照］
9.1.2 躁うつ病患者
躁転、自殺企図があらわれることがある。［5.1、8.1-8.4、9.1.1、15.1.1 参照］
9.1.3 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者
精神症状を増悪させることがある。［8.2、8.4、9.1.4 参照］
9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者
精神症状を増悪させることがある。［8.2、8.4、9.1.3 参照］
9.1.5 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。
9.1.6 心疾患（心筋梗塞、狭心症、伝導障害等）又は低血圧のある患者
症状を悪化させるおそれがある。
9.1.7 QT延長又はその既往歴のある患者、著明な徐脈や低カリウム血症等がある患者
QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こすおそれがある。［10.2、11.1.7 参照］
9.1.8 緑内障又は眼内圧亢進のある患者
症状を悪化させるおそれがある。本剤はノルアドレナリン放出を促進する。
9.1.9 排尿困難のある患者
症状を悪化させるおそれがある。本剤はノルアドレナリン放出を促進する。
9.2 腎機能障害患者
本剤のクリアランスが低下する可能性がある。［16.6.1 参照］

9.3 肝機能障害患者
肝機能障害を悪化させるおそれがある。また、本剤のクリアランスが低下する可能性がある。[11.1.4、16.6.2 参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠及び授乳期のラットに100mg/kg/日を経口投与（ヒトに45mgを投与したときの全身曝露量（AUC）の約2倍に相当）すると、着床後死亡率の上昇、出生児の体重増加抑制及び死亡率の増加が観察された。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続若しくは中止又は本剤投与の継続若しくは中止を検討すること。動物及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている[1)]。

9.7 小児等
9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。[5.2 参照]
9.7.2 海外で実施された7～17歳の大うつ病性障害（DSM-IV[注]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有効性が確認できなかったとの報告がある。[5.2 参照]
注）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）

9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.3 参照]

10. 相互作用
本剤は主として肝代謝酵素CYP1A2、CYP2D6及びCYP3A4により代謝される。[16.4 参照]

10.1 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
MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー） ラサギリンメシル酸塩（アジレクト） [2.2、11.1.1 参照]	セロトニン症候群があらわれることがある。MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者に投与しないこと。また、本剤投与後MAO阻害剤に切り替える場合は、2週間以上の間隔をあけること。	脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が高まると考えられる。

10.2 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
CYP3A4阻害剤 HIVプロテアーゼ阻害剤 アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール等） エリスロマイシン等 [16.7.1 参照]	本剤の作用を増強するおそれがある。また、これらの薬剤の投与中止後、本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP3A4の阻害作用により、本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン等 [16.7.2、16.7.3 参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。また、これら薬剤の併用を中止する場合、本剤の作用が増強される可能性がある。	CYP3A4の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が減少する可能性がある。
シメチジン [16.7.4 参照]	本剤の作用を増強するおそれがある。	複数のCYP分子種（CYP1A2、CYP2D6及びCYP3A4等）の阻害作用により本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
鎮静剤 ベンゾジアゼピン系薬剤等 ジアゼパム [16.7.5 参照]	鎮静作用が増強されるおそれがある。また、ジアゼパムとの併用により精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。
アルコール（飲酒） [16.7.6 参照]	鎮静作用が増強されるおそれがある。本剤服用中は飲酒を避けさせることが望ましい。	相加的・相乗的な鎮静作用を示すことが考えられる。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 L-トリプトファン含有製剤 トリプタン系薬剤 トラマドール塩酸塩 リネゾリド メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー） 炭酸リチウム等 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 [11.1.1、16.7.7、16.7.8 参照]	セロトニン症候群等が生じるおそれがあるので、注意して投与すること。	セロトニン作用が増強するおそれがある。
ワルファリンカリウム [16.7.9 参照]	プロトロンビン時間が増加するおそれがあるので、プロトロンビン時間の国際標準比（INR）をモニターすることが望ましい。	機序不明
QT延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.7、11.1.7 参照]	QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こすおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加するおそれがある。

11. 副作用
次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.1 セロトニン症候群（頻度不明）
不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定等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。[2.2、10.1、10.2、16.7.7、16.7.8 参照] 異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
11.1.2 無顆粒球症、好中球減少症（いずれも頻度不明）
感染症の兆候がみられた場合など、必要に応じて血液検査を行うこと。
11.1.3 痙攣（頻度不明）
11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[9.3 参照]
11.1.5 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、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害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。
11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）
11.1.7 QT延長、心室頻拍（いずれも頻度不明）
[9.1.7、10.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
全身症状	体重増加、倦怠感(15.2%)	異常感、末梢性浮腫	胸痛、易刺激性、浮腫、末梢冷感、体重減少	疲労
精神神経系	傾眠(50.0%)、浮動性めまい、頭痛	体位性めまい、感覚鈍麻、振戦、不眠症、構語障害	注意力障害、アカシジア、痙攣、悪夢、鎮静、錯感覚、下肢静止不能症候群、異常な夢、不安、軽躁、躁病	激越、錯乱、運動過多、ミオクローヌス、失神、幻覚、精神運動の不穏(運動過剰症)、嗜眠、口の錯感覚、せん妄、攻撃性
消化器	便秘(12.7%)、口渇(20.6%)	上腹部痛、下痢、悪心、胃不快感、嘔吐、腹部膨満	腹痛、口内乾燥、おくび、口の感覚鈍麻	口腔浮腫、唾液分泌亢進
循環器		動悸、血圧上昇	心拍数増加	起立性低血圧、低血圧
呼吸器			しゃっくり	
血液			ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、好中球増多、リンパ球減少	再生不良性貧血、顆粒球減少、血小板減少症
皮膚			紅斑、多汗症、そう痒症、発疹	水疱
感覚器			視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害	
肝臓	AST上昇、ALT上昇(12.4%)、γ-GTP上昇	Al-P上昇	LDH上昇、ビリルビン上昇	
泌尿器		頻尿	尿糖陽性、尿蛋白陽性	尿閉、排尿困難
生殖器			不正子宮出血	
骨格筋・結合組織		関節痛	筋肉痛、筋力低下、背部痛、四肢不快感	CK上昇
その他		過食、食欲亢進、コレステロール上昇	食欲不振	

13. 過量投与

13.1 症状

主な症状として頻脈、高血圧又は低血圧を伴う見当識障害及び鎮静作用等の中枢神経系の抑制が報告されている。

13.2 処置

特異的な解毒剤はない。必要に応じて、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。[5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2 参照]

15.1.2 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。

15.1.3 健康成人において、深睡眠が増加し、入眠までの時間が短縮したとの報告がある[2]。[8.5 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットを用いた睡眠・覚醒行動試験において、深睡眠が増加したとの報告がある[3]。[8.5 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性にミルタザピン15又は30mgを単回経口投与したとき、速やかな吸収がみられ、半減期はそれぞれ31.7、32.7時間であった[4]。

表1 健康成人における単回経口投与時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

用量(mg)	*n*	tmax(h)	Cmax(ng/mL)	半減期(h)	$AUC_{0-\infty}$(ng・h/mL)
15	4	1.1±0.3	38.1±5.8	31.7±8.2	477.2±115.5
30	4	1.4±0.3	76.4±17.0	32.7±4.4	1006.3±116.4

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男性にミルタザピン15、30又は45mgを空腹時に1日1回9日間反復経口投与したとき、各投与量の最終投与において、投与後1.5時間（中央値）で最高血漿中濃度に達し、AUC_{0-24}及びCmaxはこれらの用量の範囲で用量相関性を示した。45mg最終投与後の半減期は23.2時間であった。

各投与量ともに、7日以内に定常状態に達し、また蓄積性は認められなかった[5]。

図 健康成人における反復経口投与時の血漿中ミルタザピン濃度推移

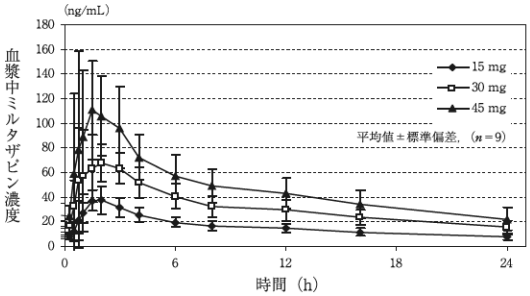


表2 健康成人における反復投与時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

用量(mg/日)	*n*	tmax*(h)	Cmax(ng/mL)	半減期(h)	AUC_{0-24}(ng・h/mL)
15	9	1.5 (0.75～3)	43.4±9.44	—	393±84.6
30	9	1.5 (0.75～3)	83.2±27.5	—	778±178
45	9	1.5 (0.75～3)	146±49.8	23.2±6.06	1147±288

平均値±標準偏差、*中央値（最小値～最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にミルタザピン[注1)] 15mgを絶食時及び高脂肪食摂取時に単回経口投与したとき、絶食時に比べ高脂肪食摂取時にはtmaxがわずかに遅延した（絶食時1.6時間、高脂肪食摂取時2.4時間）が、Cmax、$AUC_{0-\infty}$及び半減期には食事の影響は認められなかった[6]（外国人データ）。

注1）本剤と処方が異なるものの、溶出試験成績等から同等とみなせる製剤を使用。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は、0.01～10μg/mLの濃度範囲で平均85%であった[7]（*in vitro*）。

16.4 代謝

本剤は広範に代謝され、その主要代謝経路は、8位の水酸化、N-2位の脱メチル化、N-2位の酸化及びグルクロン酸抱合による第4級アミン化であると推定された。8位水酸化にはCYP2D6及びCYP1A2が主に関与し、N-2位脱メチル化及びN-2位酸化には主にCYP3A4、またCYP1A2も関与しているものと考えられた。[10. 参照]また、ミルタザピンのCYP1A2、CYP2D6及びCYP3A4に対する阻害作用は弱いものと考えられた[8),9)]（*in vitro*、外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人に［^{14}C］で標識した本剤20mgを投与したとき、投与後168時間までに投与した放射能の80～94%が尿及び糞中に排泄され（尿中に約75%、糞中に約15%）、そのほとんどは代謝物であった。尿中への未変化体の排泄量は投与した放射能の5%以下であり、糞中への未変化体の排泄も非常に少量であった[9)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害時の血漿中濃度

ミルタザピン15mgを単回投与したとき、中等度及び重度の腎機能低下者群（クレアチニンクリアランス値が40mL/min未満）における$AUC_{0-\infty}$は、腎機能正常者群に比べてそれぞれ54%及び116%増加し、クリアランスは有意に低下した。しかし、軽度の腎機能低下者群では、腎機能正常者群に比べて差はなかった[10)]（外国人データ）。[9.2 参照]

16.6.2 肝機能障害時の血漿中濃度

ミルタザピン15mgを単回投与したときの半減期は肝機能低下高齢者群で健康高齢者群に比べ約40%長かった。また、$AUC_{0-\infty}$は健康高齢者群に比べ肝機能低下高齢者群で57%高く、体重で補正したクリアランスは肝機能低下高齢者群で33%低かった[11)]（外国人データ）。[9.3 参照]

16.6.3 高齢者の血漿中濃度

ミルタザピン20mgを1日1回7日間投与したときの定常状態におけるAUC_{0-24}は、非高齢者に比べ高齢者で有意に高かった（男性：1.8倍、女性：1.1倍）[12)]（外国人データ）。[9.8 参照]

16.6.4 男女における血漿中濃度

ミルタザピン20mgを1日1回7日間投与したときの定常状態におけるAUC_{0-24}は、男性に比べ女性で高かった（非高齢者：2.0倍、高齢者：1.2倍）。また、半減期は男性に比べて女性で有意に長かった（非高齢者：1.6倍、高齢者：1.3倍）[12)]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人男性22例にミルタザピン30mgをケトコナゾール[注2)]（CYP3A4阻害薬）1日2回200mgの7日間反復経口投与の投与3日目に単回経口投与したところ、単独投与時に比べミルタザピンのCmax及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ42%及び52%増加した[13)]（外国人データ）。[10.2 参照]

注2）経口剤国内未発売

16.7.2 カルバマゼピン

健康成人男性にカルバマゼピン（CYP3A4誘導薬）1日2回400mgを21日間反復経口投与後ミルタザピン30mgを7日間反復経口投与で併用、あるいはミルタザピン30mgを7日間反復経口投与後カルバマゼピン1日2回400mgを21日間反復経口投与で併用したところ、いずれの場合もミルタザピンのAUC_{0-24}はカルバマゼピンによる酵素誘導前に比べ約60%減少した。一方、カルバマゼピンの薬物動態パラメータは併用により影響を受けなかった[13)]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.3 フェニトイン

健康成人男性にミルタザピン1日1回15mgを2日間反復経口投与し、続けて1日1回30mgを5日間反復経口投与後、ミルタザピン1日1回30mg及びフェニトイン（CYP3A4誘導薬）1日1回200mgを10日間反復経口投与で併用したところ、併用によりミルタザピンのCmax及びAUC_{0-24}はそれぞれ30%及び46%減少した。一方、フェニトインの薬物動態には併用による影響は認められなかった[14)]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.4 シメチジン

健康成人男性12例にシメチジン（CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4等の阻害薬）1日2回800mgを5日間反復経口投与後ミルタザピン1日1回30mgを7日間反復経口投与で併用したところ、ミルタザピンのCmax及び$AUC_{0-\infty}$は単独投与時と比べてそれぞれ24%及び63%増加したが、半減期には有意な差は認められなかった。一方、シメチジンの薬物動態には併用による影響は認められなかった[13)]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.5 ジアゼパム

健康成人男性及び女性にミルタザピン15mgとジアゼパム15mgを併用で単回経口投与したところ、ミルタザピンの血漿中濃度は単独投与時とほぼ同様に推移した。一方、ジアゼパムの血漿中濃度には併用による影響は認められなかった[13)]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.6 エタノール

健康成人男性6例にミルタザピン1日1回30mgを7日間反復経口投与後、8日目にミルタザピン15mg単回経口投与後30分にエタノール60gを単回経口投与したところ、血漿中ミルタザピン濃度はエタノールの併用により高く推移する傾向が認められた。一方、エタノールの血漿中濃度推移はエタノール単独投与時と同様であったが、AUCはエタノール単独投与時と比較し低かった[13)]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.7 パロキセチン

健康成人男性及び女性にミルタザピン1日1回30mgとパロキセチン（CYP2D6阻害薬）1日1回40mgを9日間反復経口投与したところ、ミルタザピンのAUC_{0-24}は単独投与時と比べ18%増加した。一方、パロキセチンのCmax及びAUC_{0-24}は併用により影響を受けなかった[13)]（外国人データ）。[10.2、11.1.1 参照]

16.7.8 炭酸リチウム

健康成人男性にミルタザピン30mgの単回経口投与を単独又は炭酸リチウム1日1回600mgの反復経口投与の10日目に単回経口投与したところ、併用によるミルタザピンの薬物動態への影響は認められなかった[15)]（外国人データ）。[10.2、11.1.1 参照]

16.7.9 ワルファリン

プロトロンビン時間が1.4～2.0INRとなるようにワルファリンを経口投与した健康成人男性16例にミルタザピン1日1回30mgを7日間反復経口投与で併用したところ、プロトロンビン時間はワルファリン単独投与時と比較し、わずかではあるが有意に延長した（ワルファリン単独投与時：1.6±0.1INR、ミルタザピン併用時：1.8±0.3INR）[13)]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.10 アミトリプチリン

健康成人男性及び女性にミルタザピン1日1回30mgの9日間反復経口投与とアミトリプチリン1日1回75mgを9日間反復経口投与を併用したところ、併用により男性ではミルタザピンのCmaxは36%増加したが、女性ではミルタザピンの薬物動態パラメータに変化はみられなかった。一方、併用により女性ではアミトリプチリンのCmax及びAUC_{0-24}はそれぞれ23%及び13%減少したが、男性ではCmaxが23%増加した[13)]（外国人データ）。

16.7.11 リスペリドン

統合失調症患者[注3)]にミルタザピン1日1回30mgの反復経口投与とリスペリドン1日2回1～3mgの反復経口投与（いずれも1週間以上）を併用した結果、併用によるリスペリドンの薬物動態への影響は認められなかった[16)]（外国人データ）。

注3）本剤の承認効能は「うつ病・うつ状態」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相プラセボ対照比較試験

うつ病患者を対象とした6週間の無作為化二重盲検比較試験を実施した。すべての本剤投与群で初期用量は15mg/日とし、30mg/日群及び45mg/日群は2週目に30mgへ強制増量、45mg/日群は3週目に45mgへ強制増量し、各群共に増量後は用量を維持した。本剤15mg/日群及び30mg/日群の、投与終了（中止）時のHAM-D合計スコア（17項目）の投与開始前からの変化量（LOCF）はプラセボ群に比較して有意に大きかった。なお、本剤45mg/日群での効果は、30mg/日群を上回るものではなかった[17)]。

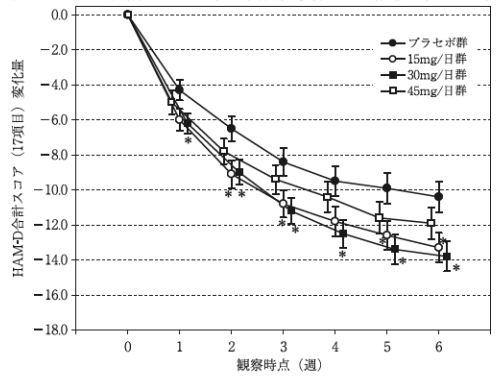
表1 HAM-D合計スコア（17項目）の投与終了（中止）時の変化量（LOCF）

投与群	*n*	HAM-D変化量[1)]	差[2)]
プラセボ群	70	−10.4（7.5）	—
15mg/日群	65	−13.3（6.8）*	−2.8（−5.3～−0.4）
30mg/日群	66	−13.8（6.9）*	−3.4（−5.8～−1.0）
45mg/日群	69	−11.9（7.6）	−1.6（−4.2～0.9）

1）平均値（標準偏差）、*：p<0.05　プラセボ群に対して有意差あり（ANCOVA）

2）プラセボ群に対する最小2乗平均の差の推定値及びその95%信頼区間

図 HAM-D合計スコア（17項目）変化量の推移（LOCF）



平均値±標準誤差を示す。*：p<0.05（ANCOVA）

副作用発現頻度は、本剤15mg/日群で85.5%（59/69例）、30mg/日群で80.0%（56/70例）、45mg/日群で80.3%（57/71例）及びプラセボ群で67.1%（47/70例）であった。最も多かった副作用は傾眠で、本剤15mg/日群で44.9%（31/69例）、30mg/日群で54.3%（38/70例）、45mg/日群で42.3%（30/71例）及びプラセボ群で30.0%（21/70例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相フルボキサミン対照比較試験

うつ病患者を対象とした6週間の無作為化二重盲検比較試験において、本剤投与群（15～45mg/日）の投与終了（中止）時におけるHAM-D合計スコア（17項目）の投与開始前からの変化量（LOCF）は－13.8±7.3（*n*＝95）であった。一方、フルボキサミンマレイン酸塩群（50～150mg/日）では－11.7±8.1（*n*＝98）であり、変化量の差とその95%信頼区間は－2.20（－4.35～－0.04）であった（p＝0.0462）[18]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で78.1%（75/96例）及びフルボキサミンマレイン酸塩群で68.4%（67/98例）であった。最も多かった副作用は傾眠で、本剤投与群で43.8%（42/96例）及びフルボキサミンマレイン酸塩群で21.4%（21/98例）であった。

17.1.3 国内第Ⅱ相長期投与試験

うつ病患者を対象とした52週間投与（15～45mg/日）により、HAM-D合計スコア（17項目）は、投与開始前の10.2±6.5（*n*＝107）から投与開始6週では、6.9±5.1となった（OC）。投与6週後以降、投与52週後（4.0±5.2）まで7未満で安定して推移し、本剤の長期投与での効果が確認された。また、本剤30mg/日から45mg/日への増量により改善した症例も認められた[19]。

表2 HAM-D合計スコア（17項目）（OC）

観察時点	投与開始前	投与6週後	投与12週後	投与24週後	投与52週後
n	107	100	97	83	71
HAM-D合計スコア[1)]	10.2 (6.5)	6.9 (5.1)	5.7 (4.9)	4.1 (4.1)	4.0 (5.2)

1）平均値（標準偏差）

副作用発現頻度は、79.8%（87/109例）であった。最も多かった副作用は傾眠42.2%（46/109例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ミルタザピンは中枢のシナプス前α_2アドレナリン自己受容体及びヘテロ受容体に対して拮抗作用を示し、中枢のセロトニン及びノルアドレナリンの両方の神経伝達を増強する。ミルタザピンは5-HT_2及び5-HT_3受容体を阻害するため、セロトニンの神経伝達増大により主に5-HT_1受容体が活性化される。ミルタザピンのS（＋）鏡像異性体はα_2受容体と5-HT_2受容体を主に阻害し、R（－）鏡像異性体は5-HT_3受容体を主に阻害する。N-脱メチル代謝物はラット脳で唯一検出された代謝物で、α_2受容体、5-HT_2受容体及び5-HT_3受容体への親和性はミルタザピンと同程度であった[3),20)]。

18.2 抗うつ作用

18.2.1 隔離飼育されたマウスの攻撃行動を抑制した[3)]。

18.2.2 ラットを用いたDRL72オペラント行動薬理試験において強化獲得率を上昇させた[21)]。

18.2.3 反復投与で嗅球摘出ラットの運動量亢進を抑制した[22)]。

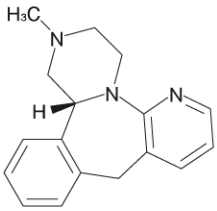
18.2.4 反復投与でラットを用いた強制水泳試験における不動時間を短縮させた[23)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ミルタザピン（Mirtazapine）

化学名：(14b*RS*)-1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-2-methylpyrazino[2, 1-*a*]pyrido[2, 3-*c*][2]benzazepine

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：$C_{17}H_{19}N_3$

分子量：265.35

性　状：白色～乳白色の結晶又は粉末である。メタノール及びエタノールに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

22. 包装

〈レメロン®錠15mg〉

100錠　［10錠（PTP）×10］

500錠　［10錠（PTP）×50］

1,000錠［10錠（PTP）×100］

500錠　［プラスチック容器］

〈レメロン®錠30mg〉

100錠　［10錠（PTP）×10］

500錠　［10錠（PTP）×50］

500錠　［プラスチック容器］

23. 主要文献

1) Kristensen JH, et al. Br J Clin Pharmacol. 2007；63：322-7.
2) Ruigt GSF, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1990；38：551-4.
3) 社内資料：薬理試験（2009年7月7日承認、CTD 2.6.2.2）
4) 大谷　義夫ほか. 基礎と臨床. 1990；24：5365-77.
5) 社内資料：反復投与試験（2009年7月7日承認、CTD 2.7.2.2）
6) 社内資料：食事の影響試験（2009年7月7日承認、CTD 2.7.1.2）
7) 社内資料：血漿タンパクとの結合（2009年7月7日承認、CTD 2.7.2.2）
8) Dahl M.-L., et al. Clin Drug Invest. 1997；13：37-46.
9) 社内資料：マスバランス試験（2009年7月7日承認、CTD 2.7.2.2）
10) Bengtsson F, et al. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 1998；13：357-65.
11) 社内資料：肝機能低下の影響（2009年7月7日承認、CTD 2.7.2.2）
12) Timmer C.J., et al. Human psychopharmacology. 1996；11：497-509.
13) 社内資料：薬物相互作用（2009年7月7日承認、CTD 2.7.2.2）
14) Spaans E, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2002；58：423-9.
15) Sitsen JM, et al. J Psychopharmacol. 2000；14：172-6.
16) Loonen AJ, et al. Eur Neuropsychopharmacol. 1999；10：51-7.
17) 木下　利彦. 臨床精神薬理. 2009；12：289-306.
18) 村崎　光邦ほか. 臨床精神薬理. 2010；13：339-55.
19) 木下　利彦. 臨床精神薬理. 2009；12：503-20.
20) Haddjeri N, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1996；277：861-71.
21) Andrews JS, et al. Drug Dev Res. 1994；32：58-66.
22) O' Connor WT, et al. Neuropharmacology. 1986；25：267-70.
23) Nowakowska E, et al. Pol J Pharmacol. 1999；51：463-9.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社　MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

＊2019年4月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
871179
87119

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤

デュロキセチン塩酸塩カプセル

劇薬、処方箋医薬品注)

	20mg	30mg
承認番号	22200AMX00230000	22200AMX00231000
販売開始	2010年4月	2010年4月

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

サインバルタ®カプセル20mg
サインバルタ®カプセル30mg

Cymbalta® Capsules

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

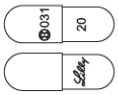
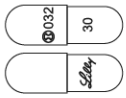
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者［10.1参照］
2.3 高度の肝機能障害のある患者［9.3.1参照］
2.4 高度の腎機能障害のある患者［9.2.1、16.6.1参照］
2.5 コントロール不良の閉塞隅角緑内障の患者［症状が悪化することがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	サインバルタカプセル20mg	サインバルタカプセル30mg
有効成分	1カプセル中 デュロキセチン塩酸塩22.4mg （デュロキセチンとして20mg）	1カプセル中 デュロキセチン塩酸塩33.7mg （デュロキセチンとして30mg）
添加剤	白糖・デンプン球状顆粒、精製白糖、ヒプロメロース、タルク、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、クエン酸トリエチル、酸化チタン カプセル本体中：カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、ヒプロメロース	

3.2 製剤の性状

販売名	サインバルタカプセル20mg	サインバルタカプセル30mg
性状・剤形	キャップが淡赤白色、ボディが微黄白色の不透明な硬カプセル剤である。内容物は白色～微灰白色の顆粒である。	キャップが淡黄白色、ボディが微黄白色の不透明な硬カプセル剤である。内容物は白色～微灰白色の顆粒である。
外形		
大きさ	4号カプセル	3号カプセル
重量	約0.15g	約0.22g
識別コード	031　20	032　30

4. 効能・効果

○うつ病・うつ状態
○下記疾患に伴う疼痛
糖尿病性神経障害
線維筋痛症
慢性腰痛症
変形性関節症

5. 効能・効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 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。［8.1、8.2、8.3、8.4、9.1.5、9.1.6、15.1.1参照］

〈うつ病・うつ状態〉

5.2 本剤を18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。［9.7参照］

〈疼痛の効能共通〉

5.3 疼痛に対して本剤を投与する場合は、自殺念慮、自殺企図、敵意、攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

〈線維筋痛症に伴う疼痛〉

5.4 線維筋痛症の診断は、米国リウマチ学会の分類（診断）基準等の国際的な基準に基づき慎重に実施し、確定診断された場合にのみ投与すること。

〈慢性腰痛症に伴う疼痛〉

5.5 最新の診断基準を参考に慢性腰痛症と診断された患者にのみ、本剤の投与を考慮すること。

〈変形性関節症に伴う疼痛〉

5.6 3ヵ月以上疼痛を有し、最新の診断基準を参考に変形性関節症と診断された患者にのみ、本剤の投与を考慮すること。

6. 用法・用量

〈うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛〉

通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は1日20mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20mgずつ増量する。
なお、効果不十分な場合には、1日60mgまで増量することができる。

〈線維筋痛症に伴う疼痛、慢性腰痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛〉

通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして60mgを経口投与する。投与は1日20mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20mgずつ増量する。

7. 用法・用量に関連する注意

〈うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛〉

本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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並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。なお、うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる疾患においても自殺企図のおそれがあり、さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので、このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。［5.1、8.2、8.3、8.4、9.1.5、9.1.6、15.1.1参照］

8.2 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、基礎疾患の精神症状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。［5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.5、9.1.6、9.1.7、9.1.8、15.1.1参照］

8.3 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。［5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.5、9.1.6、15.1.1参照］

8.4 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の精神症状の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に指導すること。[5.1、8.1、8.2、8.3、9.1.5、9.1.6、9.1.7、9.1.8、15.1.1参照]

8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、適宜肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP及び総ビリルビン等）を行うとともに、患者の症状を十分に観察すること。[9.3.2、11.1.5、16.6.2参照]

8.6 心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、適宜、血圧・脈拍数等を測定し、推移等に十分注意すること。[9.1.2、11.1.8参照]

8.7 眠気、めまい等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また、患者に、これらの症状を自覚した場合は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、指導すること。

8.8 投与中止（特に突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚（電気ショック様感覚を含む）、頭痛、悪心及び筋痛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。

〈糖尿病性神経障害に伴う疼痛〉

8.9 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから、糖尿病の治療を併せて行うこと。

8.10 本剤の投与により血糖値上昇・HbA1c上昇等、糖尿病が悪化することがあるので、血糖値の推移等を慎重に観察するとともに、必要に応じて糖尿病治療薬の用量調節を行うこと。

〈慢性腰痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛〉

8.11 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから、疼痛の原因があればその治療を併せて行い、薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 前立腺肥大症等排尿困難のある患者

ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により症状が悪化することがある。

9.1.2 高血圧又は心疾患のある患者

本剤投与前に適切にコントロールし、定期的に血圧・脈拍数等を測定すること。心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼがあらわれることがある。[8.6、11.1.8参照]

9.1.3 緑内障又は眼内圧亢進のある患者

症状が悪化することがある。

9.1.4 過度のアルコール摂取者

肝障害が悪化する可能性がある。[10.2参照]

9.1.5 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。[5.1、8.1、8.2、8.3、8.4、9.1.6、15.1.1参照]

9.1.6 躁うつ病患者

躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1、8.2、8.3、8.4、9.1.5、15.1.1参照]

9.1.7 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。[8.2、8.4、9.1.8参照]

9.1.8 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。[8.2、8.4、9.1.7参照]

9.1.9 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

痙攣を起こすことがある。

9.1.10 出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者

出血傾向が増強することがある。[10.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎機能障害のある患者

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇することがある。[2.4、16.6.1参照]

9.2.2 軽度から中等度の腎機能障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇することがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。肝機能障害が悪化することがある。また、消失半減期が延長し、本剤の血中濃度が上昇することがある。[2.3参照]

9.3.2 軽度から中等度の肝機能障害のある患者

肝機能障害が悪化することがある。また、消失半減期が延長し、本剤の血中濃度が上昇することがある。[8.5、11.1.5、16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。妊娠末期にSNRI、SSRIを投与された女性が出産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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラット及びヒトで乳汁中へ移行することが報告されている。[16.3.1参照]

9.7 小児等

海外で実施された7～17歳の大うつ病性障害（DSM-IV-TR※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有効性が確認できなかったとの報告がある。[5.2参照]

※：DSM-IV-TR：American Psychiatric Association（米国精神医学会）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.4th edition,Text Revision（DSM-IV-TR精神疾患の診断・統計マニュアル）

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では薬物の消失が遅延し、血漿中濃度が上昇することがある。[16.6.3参照]

また、高齢者においては、以下の点に注意すること。

- 低ナトリウム血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の危険性が高くなることがある。[11.1.3参照]
- めまい等により転倒を起こすことがある。

10. 相互作用

本剤の代謝には主として肝代謝酵素CYP1A2が関与し、CYP2D6も一部寄与している。また、本剤はCYP2D6を競合的に阻害する。

10.1 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） ラサギリンメシル酸塩（アジレクト） [2.2参照]	他の抗うつ剤で併用により発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれたとの報告がある。 MAO阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合には、少なくとも2週間の間隔をおき、また、本剤からMAO阻害剤に切り替えるときは5日間の間隔をおくこと。	主にMAO阻害剤による神経外アミン総量の増加及び抗うつ剤によるモノアミン作動性神経終末におけるアミン再取り込み阻害によると考えられる。

10.2 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
ピモジド	QT延長、心室性不整脈（Torsades de pointesを含む）等の心血管系副作用が発現することがあるので注意すること。	本剤は、ピモジドの肝での酸化的代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられる。
アルコール [9.1.4参照]	相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるので注意すること。また、肝機能が悪化するおそれがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。また、過度のアルコール摂取と本剤との併用により、肝機能が悪化することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、ロラゼパム等	相互に作用を増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	機序は不明
メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー）	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	左記薬剤のMAO阻害作用によりセロトニン作用が増強される。
フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン、エノキサシン等 ［16.7.1参照］	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	これらの薬剤のCYP1A2阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とフルボキサミンとの併用により、本剤の血漿クリアランスが減少したとの報告がある。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩等 フェノチアジン系抗精神病剤 ペルフェナジン 抗不整脈剤 プロパフェノン塩酸塩、フレカイニド酢酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがあるので、これらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤のCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とCYP2D6基質であるデシプラミンとの併用により、デシプラミンのAUCが増加したとの報告がある。
パロキセチン塩酸塩水和物、キニジン硫酸塩水和物等 ［16.7.1参照］	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とパロキセチンとの併用により、本剤の血漿クリアランスが減少したとの報告がある。
セロトニン作用薬 炭酸リチウム、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、トラマドール塩酸塩、トリプタン系薬剤、L-トリプトファン含有製剤、リネゾリド等 セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 ［11.1.1参照］	相互にセロトニン作用を増強することにより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ので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	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。
降圧剤 クロニジン塩酸塩等	降圧剤の作用を減弱することがあるので、本剤の用量を減量もしくはこれらの薬剤を増量するなど注意して投与すること。	本剤のノルアドレナリン再取り込み阻害作用によると考えられる。
アドレナリン、ノルアドレナリン	これらの薬剤（特に注射剤）との併用により、心血管作用（血圧上昇等）が増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、アドレナリン作用が増強することがある。
血漿蛋白との結合率の高い薬剤 ワルファリンカリウム等	相互に作用を増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤は血漿蛋白との結合率が高いため、併用により、本剤及びこれらの薬剤の血中遊離濃度が上昇することがある。
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤、フェノチアジン系薬剤、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、ワルファリンカリウム等 ［9.1.10参照］	出血傾向が増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	SNRI、SSRIとこれらの薬剤との併用により、出血傾向が増強すると考えられる。

11. 副作用

次の副作用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、必要に応じて、減量、休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 セロトニン症候群（頻度不明）

不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定等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。異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。［10.2参照］

11.1.2 悪性症候群（頻度不明）

発熱、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球数増加、血清CK（CPK）上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ、急性腎障害に至ることがあるので注意すること。

11.1.3 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、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害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。［9.8参照］

11.1.4 痙攣（0.1%未満）、**幻覚**（頻度不明）

11.1.5 肝機能障害（0.1%未満）、**肝炎**（頻度不明）、**黄疸**（頻度不明）

AST、ALT、γ-GTP、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、黄疸があらわれることがある。［8.5、9.3.2、16.6.2参照］

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.7 アナフィラキシー反応（頻度不明）

呼吸困難、痙攣、血管浮腫、蕁麻疹等を伴うアナフィラキシー反応があらわれることがある。

11.1.8 高血圧クリーゼ（頻度不明）［8.6、9.1.2参照］

11.1.9 尿閉（頻度不明）

症状があらわれた場合には投与を中止し、導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症[注]			発疹、そう痒、蕁麻疹	接触性皮膚炎、光線過敏反応、血管浮腫、皮膚血管炎
全身症状	倦怠感		ほてり、発熱、悪寒、脱水、脱力感	
＊ 精神神経系	傾眠（24.3%）、頭痛、めまい	不眠、立ちくらみ、しびれ感、振戦、浮遊感	あくび、焦燥感、気分高揚、注意力障害、錐体外路症状、不安、異常夢（悪夢を含む）、頭がぼーっとする、性欲減退、躁病反応、錯感覚、無感情、味覚異常	激越、オーガズム異常、嗜眠、睡眠障害、歯軋り、失見当識、攻撃性、怒り、歩行障害、開口障害、下肢静止不能症候群、異常感

種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心（22.4%）、食欲減退、口渇（12.8%）、便秘（12.4%）、下痢	腹部痛、嘔吐、腹部膨満感、腹部不快感、消化不良、胃炎	口内炎、歯痛、胃腸炎、咽頭不快感	咽頭炎、咽喉緊張、口臭、嚥下障害、顕微鏡的大腸炎
感覚器		耳鳴	視調節障害、眼乾燥、霧視、耳痛	散瞳、緑内障
循環器		動悸、頻脈、血圧上昇	起立性低血圧、上室性不整脈、失神	
肝臓		AST上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇、総ビリルビン上昇、Al-P上昇、LDH上昇		
血液			ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、鼻出血	異常出血（斑状出血、胃腸出血等）、白血球減少
筋・骨格系			背部痛、関節痛、筋痛、肩こり、筋痙攣	筋緊張
泌尿器・生殖器		排尿困難	性機能異常（月経異常、射精障害、勃起障害等）、排尿障害、血中クレアチニン上昇、BUN上昇、頻尿、尿中アルブミン/クレアチニン比上昇、尿流量減少	多尿、閉経期症状、精巣痛
代謝・内分泌		高血糖、トリグリセリド上昇、総コレステロール上昇、尿中蛋白陽性	血中カリウム減少	甲状腺機能低下、低ナトリウム血症、乳汁漏出症、高プロラクチン血症、血中カリウム上昇
その他		発汗、体重減少、体重増加、CK（CPK）上昇	浮腫、冷感、熱感、呼吸苦、胸痛、冷汗、咳嗽	

注：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

13. 過量投与

13.1 症状

海外において、本剤3000mgを超える（単剤又は他剤との併用）過量投与が報告されている。過量投与による徴候及び症状は傾眠、昏睡、セロトニン症候群、発作、嘔吐、頻脈であった。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて、活性炭投与等の適切な処置を行なうこと。本剤は分布容積が大きいので、強制利尿、血液潅流、交換輸血はあまり効果的ではない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 本剤は高温多湿を避けて保存するよう指導すること。

14.1.3 腸溶性コーティングを施しているため、カプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりしないで服用するよう指導すること。原薬が酸に不安定であり、胃酸で失活することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。[5.1、8.1、8.2、8.3、8.4、9.1.5、9.1.6参照]

15.1.2 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1) 単回投与

健康成人男性（8例）にデュロキセチン10mg、20mg、40mgを食後単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図16-1・表16-1に示す。

Cmax及びAUCは用量の増加に従い増大した。Tmax及び$T_{1/2}$（β）は10～40mgの用量範囲でほぼ一定であった[1]。

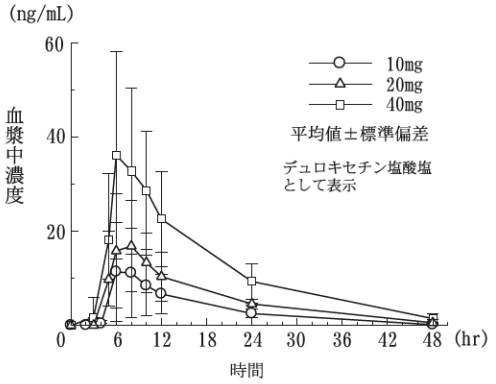


図16-1 食後単回経口投与時の血漿中濃度

表16-1 薬物動態パラメータ（健康成人、食後単回経口投与）

投与量（mg）	例数	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	AUC_{0-48}（ng・hr/mL）	$T_{1/2}$（β）（hr）
10	8	12.08±10.09	7.8±2.3	155.51±94.64	12.75±5.88注
20		18.31±10.89	7.5±1.4	259.33±141.84	15.34±5.87
40		38.65±19.46	6.9±2.0	551.75±239.64	10.56±2.86

注：6例

Cmax、AUC_{0-48}：デュロキセチン塩酸塩として表示

（平均値±標準偏差）

(2) 反復投与

健康成人男性（各6例）にデュロキセチン20mg[2]、40mg[3]、60mg[4]を1日1回7日間、食後反復経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図16-2・表16-2に示す。

血漿中濃度推移は反復投与により上昇し7日目におけるCmax、AUCは初回投与時と比べて増大したが、投与7日目には定常状態に達していた。

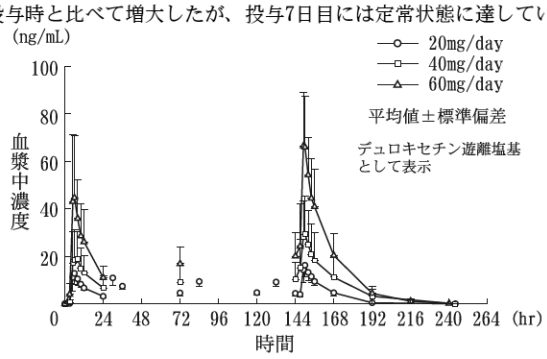


図16-2 食後反復経口投与時の血漿中濃度