表16-2　薬物動態パラメータ（健康成人、食後反復経口投与）

投与量（mg）	例数		Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	AUC_{0-24}（ng・hr/mL）	$T_{1/2}$（β）（hr）
20	6	1日目	13.57 ±4.40	6.2±1.0	139.56±27.40	12.30 ±3.11
		7日目	16.24 ±4.95	6.0±0.0	205.32±45.34	12.09 ±2.58
40	6	1日目	22.17 ±12.67	6.7±2.9	254.15±151.73	13.78 ±6.82
		7日目	31.50 ±16.81	5.8±1.2	426.76±263.55	17.26 ±2.25
60	6	1日目	46.2 ±25.7	5.8±1.2	519.1±267.4	13.46 ±5.03
		7日目	68.1 ±20.8	5.7±0.5	895.8±344.3	13.18 ±2.26

Cmax、AUC_{0-24}：デュロキセチン遊離塩基として表示

（平均値±標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性（7例）にデュロキセチン20mgを空腹時あるいは食後に単回経口投与し、食事の影響を検討したときの薬物動態パラメータ及び統計解析結果を表16-3に示す。食後投与のCmaxは空腹時に比べ高い値を示し、有意差が認められたものの、Tmax、AUC、$T_{1/2}$（β）、Ae（尿中排泄量）は有意な変化を示さなかった[5]。

表16-3　薬物動態パラメータ（健康成人、食事の影響）

投与量（mg）		例数	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	AUC_{0-48}（ng・hr/mL）	$T_{1/2}$（β）（hr）	Ae_{0-48}（μg）
20	空腹時	7	8.53 ±4.12	5.7 ±0.8	116.33 ±58.16	9.01 ±1.42	11.36 ±7.04
	食後		10.97 ±6.17	6.0 ±0.0	133.82 ±66.72	9.27 ±0.79	11.93 ±6.06
p値			0.0422*	0.2856	0.1427	0.7171	0.9499

Cmax、AUC_{0-48}：デュロキセチン塩酸塩として表示

Ae_{0-48}（尿中排泄量）：デュロキセチン遊離塩基として表示

p：有意確率、*：有意差あり（p＜0.05）

（平均値±標準偏差）

16.2.2 食事の影響及び投与時間の影響

健康成人女性（12例）を対象に、デュロキセチン40mgを朝空腹時、朝食後、あるいは夜就寝時（空腹）にそれぞれ単回経口投与し、食事の影響及び投与時間の影響を検討したときの薬物動態パラメータ及び統計解析結果を表16-4に示す。

Cmax、AUCは朝食後投与と朝空腹時投与との間で有意差は認められなかった。朝食後投与のTmaxは朝空腹時投与に比べ延長し、有意差が認められた。朝食後投与における血漿中濃度の消失速度定数（λz）は空腹時に比べ大きく、有意差が認められた。

夜就寝時（空腹）投与のCmax、AUCは朝空腹時投与に比べ低く、Tmaxは延長し、それぞれ有意差が認められた[6]（外国人によるデータ）。

表16-4　薬物動態パラメータ（食事の影響、投与時間の影響）

薬物動態パラメータ		$Cmax^{注2}$（ng/mL）	$Tmax^{注3}$（hr）	$AUC_{0-\infty}{}^{注2}$（ng・hr/mL）	λz（hr^{-1}）	$T_{1/2}{}^{注4}$（hr）
朝空腹時	1回目	27.5 ±8.3	6.0 (4.0-10.0)	464.3 ±148.9	0.058 ±0.013	11.9 (8.2-17.5)
	2回目	25.9 ±9.4	6.0 (1.0-10.0)	456.7 ±185.5	0.061 ±0.013	11.3 (8.0-14.9)
朝食後		24.1 ±11.4	10.0 (6.0-16.1)	402.3 ±164.5	0.070 ±0.018	9.8 (5.9-14.1)
夜就寝時（空腹）		19.6 ±6.8	10.0 (4.0-16.0)	381.7 ±154.4	0.064 ±0.011	10.8 (8.1-16.3)
朝空腹注1 vs.朝食後 p値		0.405	＜0.001*	0.060	0.004*	-
朝空腹注1 vs.就寝時 p値		＜0.001*	＜0.001*	0.005*	0.368	-

注1：朝空腹時1回目、2回目のデータを統合

注2：デュロキセチン遊離塩基として表示

注3：中央値（最小値-最大値）

注4：調和平均（最小値-最大値）

p：有意確率、*：有意差あり（p＜0.05）

（平均値±標準偏差、12例）

16.3 分布

16.3.1 乳汁移行

健康授乳婦〔6例（分娩12週後）〕に、デュロキセチン40mgを1日2回[注]食後反復経口投与し、投与4日目朝投与後の血漿中及び乳汁中濃度を測定した結果、乳汁中への移行が認められ、乳汁中濃度のAUCは血漿中濃度のAUCの約1/4であった。乳児のデュロキセチン1日摂取量を推定した結果、およそ7μgであり、母体の投与量（80mg）の約10000分の1であった[6]（外国人によるデータ）。[9.6参照]

16.3.2 胎児への移行（参考）

(1) 胎児移行

妊娠第12日目のラット（*n*=3～4）に^{14}C-標識デュロキセチン塩酸塩（デュロキセチンとして45mg/kg）を経口投与したときの放射能の胎児移行率は投与量の0.02%以下であった[7]。

(2) 胎児主要組織への移行

妊娠第18日目のラット（*n*=1）に^{14}C-標識デュロキセチン塩酸塩（デュロキセチンとして45mg/kg）を経口投与したとき、胎児主要組織への放射能の移行が認められたが、投与後24時間では検出限界以下まで低下した[7]。

16.3.3 蛋白結合率

健康成人を対象とした単回及び反復投与試験における*ex vivo*の血清蛋白結合率を測定した結果、97～99%であった。結合率は血漿中デュロキセチン濃度に依存せず、反復投与による変化は認められなかった[1]。

16.4 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた試験（発現CYPでの代謝と特異的阻害剤による阻害）の結果より、ヒト肝ミクロソームでは主に4位及び5位の水酸化が起こり、その反応にはCYP1A2及びCYP2D6が関与していると考えられる[9]（*in vitro*試験）。

デュロキセチンの主代謝物は、4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイドで、他に5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート、5,6-ジヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド、6-ヒドロキシ 5-メトキシ デュロキセチン グルクロナイドが認められ、いずれもデュロキセチンが酸化された後、抱合を受けた代謝物であった[6]（外国人によるデータ）。

16.5 排泄

糞中及び尿中にデュロキセチンはほとんど存在せず、投与量の72.0%は代謝物として尿中に排泄され、18.5%は糞中に排泄された[6]（外国人によるデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

高度の腎障害患者〔12例（男性10例、女性2例）：クレアチニンクリアランス値が30mL/min未満〕と健康成人〔12例（男性10例、女性2例）：クレアチニンクリアランス値が75mL/min以上〕との間でデュロキセチン60mg空腹時単回経口投与時の薬物動態を比較したとき、高度の腎障害患者においては健康成人と比べて$T_{1/2}$には有意な差は認められなかったが、Cmax及びAUCはいずれも約2倍に増大し、それぞれ有意差が認められた[6]（外国人によるデータ）。[2.4、9.2.1参照]

16.6.2 肝障害患者

中等度の肝硬変を有する患者（Child-Pugh Bに分類）〔6例（男性5例、女性1例）〕と健康成人〔6例（男性5例、女性1例）〕との間でデュロキセチン20mg空腹時単回経口投与時の薬物動態を比較したとき、中等度の肝硬変を有する患者においては健康成人と比べてCmaxには有意な差は認められなかったが、AUCは約5倍に増大し、$T_{1/2}$は約3倍に延長し、それぞれ有意差が認められた[6]（外国人によるデータ）。[8.5、9.3.2、11.1.5参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢男性と健康非高齢男性（各6例）との間でデュロキセチン10mg食後単回経口投与時の薬物動態を比較したとき、高齢者においては非高齢者に比べて有意な差は認められなかったものの、Cmaxは約1.3倍、AUCは約1.6倍にそれぞれ増大し、$T_{1/2}$は約1.6倍に延長する傾向を示した[10]。[9.8参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 本剤が受ける影響

(1) フルボキサミン

健康成人男性（14例）に、デュロキセチン（60mg単回経口投与）とフルボキサミン（100mg/日反復経口投与）を併用投与し、本剤の薬物動態を評価した。フルボキサミンの併用により、本剤のCmax、AUCはそれぞれ2.41倍、5.60倍に増大、$T_{1/2}$は約3倍に延長、血漿クリアランスは77%の減少がみられ、いずれも有意差が認められた[8]（外国人によるデータ）。[10.2参照]

(2) パロキセチン

健康成人男性（12例）に、デュロキセチン（40mg/日1回反復経口投与）とパロキセチン（20mg/日1回反復経口投与）を併用投与し、本剤の薬物動態を評価した。パロキセチンの併用により、本剤のCmax、AUCはそれぞれ1.60倍、1.59倍に増大、$T_{1/2}$は1.26倍に延長、血漿クリ

アランスは37%の減少がみられ、いずれも有意差が認められた[8]（外国人によるデータ）。[10.2参照]

(3) ファモチジン、活性炭

健康成人男性（14例）に、デュロキセチン（40mg朝空腹時単回経口投与）とファモチジン40mg（朝空腹時単回経口投与）、活性炭（活性炭液剤として50g朝空腹時単回経口投与）をそれぞれ併用投与し、本剤の薬物動態を評価した。本剤の吸収に及ぼすファモチジンの影響は小さかった。活性炭の併用により、本剤のCmax、AUCはそれぞれ68%及び65%に低下し、$T_{1/2}$は0.91倍に短縮し、いずれも有意差が認められた[8]（外国人によるデータ）。

16.7.2 他剤に及ぼす影響

テオフィリン

健康成人男性（10例）に、デュロキセチン（60mg/日2回反復経口投与）とテオフィリン（アミノフィリンとして250mgの30分間点滴静脈内投与）を併用投与し、テオフィリンの薬物動態を評価した。テオフィリン薬物動態に有意な変化はみられなかった[8]（外国人によるデータ）。

16.7.3 相互に及ぼす影響

ロラゼパム

健康成人（男性8例、女性8例）に、デュロキセチン（60mg/日2回反復経口投与）とロラゼパム（2mg/日2回反復経口投与）を併用投与し、相互に及ぼす影響を評価した。薬物動態に相互作用はみられなかった[8]（外国人によるデータ）。

注：本剤の承認された用法は1日1回朝食後に経口投与、1日最大用量は60mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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。

〈うつ病・うつ状態〉

17.1.1 国内第Ⅲ相　二重盲検並行群間比較試験

うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして40mg又は60mg）、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20～40mg）を6週間投与した結果、主要評価指標であるハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D17）合計評点の変化量は表17-1のとおりであり、本剤（40mg及び60mg併合群）のプラセボに対する優越性が示された。また、本剤40mg群と60mg群で用量反応関係は認められなかった[11]。

表17-1　HAM-D17合計評点及びベースラインからの変化量

投与群		例数	HAM-D17合計評点		変化量		
			ベースライン[注1]	最終評価時	ベースラインからの変化量	プラセボ群との対比較[注2]	
						群間差（95%信頼区間）	p値
プラセボ群		145	20.4±4.2	12.2±7.0	-8.3±5.8	-	-
本剤	40mg群	73	20.6±4.4	10.1±5.6	-10.5±5.7	-2.17（-3.83, -0.52）	0.0103*
	60mg群	74	20.4±4.1	10.5±6.2	-10.0±6.4	-1.70（-3.35, -0.05）	0.0440*
	併合群	147	20.5±4.2	10.3±5.9	-10.2±6.1	-1.93（-3.28, -0.58）	0.0051*
パロキセチン群		148	20.4±4.8	11.0±7.4	-9.4±6.9	-1.29（-2.64, 0.07）	0.0623

注1：割付時（プラセボリードイン期終了時）

注2：投与群を固定効果、性、病型分類、投与前HAM-D17合計評点を共変量、治験実施医療機関を変量効果とした共分散分析

p：有意確率、*：有意差あり（p<0.05）

（平均値±標準偏差）

副作用発現頻度は81.7%（143/175例）であった。主な副作用は悪心26.3%（46/175例）、傾眠21.1%（37/175例）、頭痛17.7%（31/175例）であった[11]。

17.1.2 国内第Ⅲ相　長期投与試験

うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして40mg又は60mg）を最大52週間投与した結果、HAM-D17合計評点の変化量は表17-2のとおりであり、長期間にわたり抗うつ効果が維持された。また、本剤40mgから60mgへの増量により改善した症例も認められた[12]。

表17-2　HAM-D17合計評点及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	HAM-D17合計評点	変化量
ベースライン	215	20.9±5.1	-
6週時	187	12.5±5.3	-8.3±5.2
12週時	182	10.1±5.2	-10.6±5.6
24週時	172	8.4±5.3	-12.6±6.5
52週時	146	5.5±4.8	-15.6±6.1

（平均値±標準偏差）

副作用発現頻度は93.0%（200/215例）であった。主な副作用は悪心32.1%（69/215例）、傾眠29.3%（63/215例）、口渇22.3%（48/215例）、頭痛21.9%（47/215例）、下痢15.8%（34/215例）、便秘13.5%（29/215例）、トリグリセライド増加13.0%（28/215例）であった[12]。

〈糖尿病性神経障害に伴う疼痛〉

17.1.3 国内第Ⅲ相　二重盲検並行群間比較試験

糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして40mg又は60mg）又はプラセボを12週間投与した結果、主要評価指標である24時間平均疼痛重症度スコア週平均値の変化量は表17-3のとおりであり、本剤（40mg及び60mg併合群）のプラセボに対する優越性が示された。また、本剤40mg群と60mg群で用量反応関係は認められなかった[13]。

表17-3　24時間平均疼痛重症度スコア週平均値及びベースラインからの変化量

投与群		24時間平均疼痛重症度スコア週平均値		変化量		
		ベースライン[注1]	投与12週時[注1]	ベースラインからの変化量[注2]	プラセボ群との対比較	
					群間差（95%信頼区間）	p値
プラセボ群		5.78±1.17（167）	4.38±1.99（150）	-1.61±0.18	-	-
本剤	40mg群	5.79±1.23（85）	3.54±1.86（73）	-2.41±0.21	-0.81（-1.18, -0.43）	-
	60mg群	5.76±1.17（86）	3.41±1.77（72）	-2.53±0.21	-0.93（-1.30, -0.56）	-
	併合群	5.77±1.20（171）	3.48±1.81（145）	-2.47±0.18	-0.87（-1.17, -0.56）	<0.0001*

注1：平均値±標準偏差（評価例数）

注2：混合効果モデルに基づく調整平均値±標準誤差
投与群、観測週、投与群×観測週を固定効果、糖尿病の病型、糖尿病性神経障害罹病期間、24時間平均疼痛重症度スコア週平均値のベースラインを共変量、被験者、治験実施医療機関を変量効果とした。

p：有意確率、*：有意差あり（p<0.05）

副作用発現頻度は62.0%（106/171例）であった。主な副作用は傾眠21.6%（37/171例）、悪心14.0%（24/171例）、便秘5.3%（9/171例）、倦怠感5.3%（9/171例）であった[13]。

17.1.4 国内第Ⅲ相　長期投与試験

糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして40mg又は60mg）を最大51週間投与した結果、簡易疼痛調査一覧（BPI）-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの変化量は表17-4のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された[14]。

表17-4　BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア	変化量
ベースライン	258	3.9±1.9	-
8週時	245	2.6±1.7	-1.3±1.4
16週時	230	2.4±1.8	-1.5±1.5
28週時	214	2.1±1.7	-1.8±1.7
50/51週時[注]	191	1.8±1.4	-2.2±1.6

注：60mg群は50週、40mg群は51週

（平均値±標準偏差）

副作用発現頻度は67.1%（173/258例）であった。主な副作用は傾眠11.2%（29/258例）、HbA1c増加9.3%（24/258例）、便秘8.1%（21/258例）、悪心6.6%（17/258例）であった[15]。

〈線維筋痛症に伴う疼痛〉

17.1.5 国内第Ⅲ相　二重盲検並行群間比較試験

線維筋痛症患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして60mg）又はプラセボを14週間投与した結果、主要評価指標であるBPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの14週時変化量は表17-5のとおりであり、主要解析（混合効果モデルによる解析）において、本剤60mgのプラセボに対する優越性は示されなかった。なお、副次解析であるLOCF（Last Observation Carried Forward）法により14週時の欠測値を補完した共分散分析では、群間に有意差が認められた[16]。

表17-5　BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

解析手法	投与群	BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア		変化量		
		ベースライン[注1]	投与14週時[注1]	ベースラインからの変化量[注2]	プラセボ群との対比較	
					群間差（95%信頼区間）	p値
主要解析：混合効果モデルによる解析	プラセボ群	6.13±1.35（195）	4.33±1.97（147）	-1.58±0.23	-	-
	60mg群	6.05±1.29（191）	3.88±1.84（163）	-1.90±0.23	-0.32（-0.70, 0.06）	0.0988
副次解析：共分散分析（LOCF）	プラセボ群	6.13±1.35（195）	4.55±2.02（195）	-1.22±0.26	-	-
	60mg群	6.05±1.29（191）	4.13±1.94（191）	-1.60±0.26	-0.38（-0.74, -0.02）	0.0408*

注1：平均値±標準偏差（評価例数）
注2：各解析手法に基づく調整平均値±標準誤差
［混合効果モデルによる解析］投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインのBPI-疼痛重症度（平均の痛み）、大うつ病性障害合併の有無を共変量とした。
［共分散分析］投与群を固定効果、ベースラインのBPI-疼痛重症度（平均の痛み）、大うつ病性障害合併の有無を共変量とした。
p：有意確率、*：有意差あり（p<0.05）

副作用発現頻度は64.4%（125/194例）であった。主な副作用は傾眠25.8%（50/194例）、悪心21.6%（42/194例）、便秘13.9%（27/194例）、口渇6.7%（13/194例）、食欲減退6.7%（13/194例）であった[17]。

17.1.6 国内第Ⅲ相　長期投与試験

線維筋痛症患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして60mg）を50週間投与した結果、BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの変化量は表17-6のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された[18]。

表17-6　BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア	変化量
ベースライン	148	4.54±1.99	-
8週時	148	3.50±2.01	-1.04±1.56
16週時	146	3.45±2.17	-1.09±1.77
28週時	134	3.32±2.10	-1.19±1.59
50週時	115	3.27±2.34	-1.31±1.70

（平均値±標準偏差）

副作用発現頻度は63.8%（95/149例）であった。主な副作用は傾眠21.5%（32/149例）、便秘16.1%（24/149例）、悪心11.4%（17/149例）、体重増加7.4%（11/149例）、口渇6.7%（10/149例）、倦怠感5.4%（8/149例）であった[18]。

〈慢性腰痛症に伴う疼痛〉

17.1.7 国内第Ⅲ相　二重盲検並行群間比較試験

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の効果が不十分な慢性腰痛症患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして60mg）又はプラセボを14週間投与した結果、主要評価指標であるBPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの14週時変化量は表17-7のとおりであり、本剤60mg群のプラセボに対する優越性が示された[19]。

表17-7　BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

投与群	BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア		変化量		
	ベースライン[注1]	投与14週時[注1]	ベースラインからの変化量[注2]	プラセボ群との対比較	
				群間差（95%信頼区間）	p値
プラセボ群	5.09±1.04（226）	3.16±1.78（200）	-1.96±0.11	-	-
60mg群	5.14±1.11（230）	2.73±1.69（209）	-2.43±0.11	-0.46（-0.77, -0.16）	0.0026*

注1：平均値±標準偏差（評価例数）
注2：混合効果モデルに基づく調整平均値±標準誤差
投与群、観測時点、投与群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースラインのBPI-疼痛重症度（平均の痛み）を共変量とした。
p：有意確率、*：有意差あり（p<0.05）

副作用発現頻度は48.3%（113/234例）であった。主な副作用は傾眠18.8%（44/234例）、便秘10.3%（24/234例）、悪心8.5%（20/234例）であった[20]。

17.1.8 国内第Ⅲ相　長期投与試験

慢性腰痛症患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして60mg）を最大50週間投与した結果、BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの変化量は表17-8のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された[21]。

表17-8　BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア	変化量
ベースライン	150	3.89±1.55	-
8週時	142	2.35±1.72	-1.56±1.58
16週時	140	2.17±1.71	-1.76±1.78
28週時	137	1.95±1.54	-2.01±1.76
50週時	121	1.59±1.50	-2.26±1.63

（平均値±標準偏差）

副作用発現頻度は50.3%（76/151例）であった。主な副作用は傾眠18.5%（28/151例）、悪心10.6%（16/151例）、便秘8.6%（13/151例）、口渇6.0%（9/151例）であった[21]。

〈変形性関節症に伴う疼痛〉

17.1.9 国内第Ⅲ相　二重盲検並行群間比較試験

試験開始前の3ヵ月間で月に14日以上の痛みを有する特発性変形性膝関節症患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして60mg）又はプラセボを14週間投与した結果、主要評価指標であるBPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの14週時変化量は表17-9のとおりであり、本剤60mg群のプラセボに対する優越性が示された[22]。

表17-9　BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

投与群	BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア		変化量		
	ベースライン[注1]	投与14週時[注1]	ベースラインからの変化量[注2]	プラセボ群との対比較	
				群間差（95%信頼区間）	p値
プラセボ群	5.06±0.98（176）	3.14±1.70（161）	-1.80±0.12	-	-
60mg群	5.03±0.96（177）	2.44±1.54（160）	-2.57±0.12	-0.77（-1.11, -0.43）	＜0.0001*

注1：平均値±標準偏差（評価例数）
注2：混合効果モデルに基づく調整平均値±標準誤差
投与群、観測時点、投与群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースラインのBPI-疼痛重症度（平均の痛み）を共変量とした。
p：有意確率、*：有意差あり（p<0.05）

副作用発現頻度は43.3%（77/178例）であった。主な副作用は傾眠13.5%（24/178例）、口渇10.7%（19/178例）、便秘10.1%（18/178例）、悪心9.6%（17/178例）、倦怠感6.7%（12/178例）、食欲減退5.1%（9/178例）であった[22]。

17.1.10 国内第Ⅲ相　長期投与試験

試験開始前の3ヵ月間で月に14日以上の痛みを有する特発性変形性膝関節症患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして60mg）を最大50週間投与した結果、BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの変化量は表17-10のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された[23]。

表17-10　BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア	変化量
ベースライン	93	3.04±1.76	-
8週時	91	1.80±1.33	-1.25±1.35
16週時	88	1.59±1.34	-1.44±1.38
28週時	87	1.43±1.24	-1.63±1.42
50週時	81	1.52±1.54	-1.53±1.41

（平均値±標準偏差）

副作用発現頻度は51.6%（48/93例）であった。主な副作用は便秘17.2%（16/93例）、傾眠12.9%（12/93例）、口渇11.8%（11/93例）であった[23]。

18. 薬効薬理

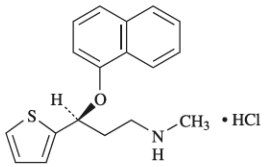
18.1 作用機序

ラット視床下部あるいは脳内のセロトニン及び視床下部のノルアドレナリンの取り込みを共に阻害した（*in vitro*、*ex vivo*[24]及び*in*

vivo[25]）。
ラット前頭葉皮質における細胞外セロトニン及びノルアドレナリン濃度を共に増加させた[26]（*in vivo*）。
各種神経伝達物質受容体に対する結合阻害活性[27]及びモノアミン酸化酵素阻害作用[25]は、セロトニン及びノルアドレナリン取り込み阻害活性[24]に比べ弱かった（*in vitro*）。

18.2 薬理作用
ラット強制水泳試験において無動行動回数を減少させた[28]。
ラットの学習性無力状態を改善した[28]。
ラット神経障害性疼痛モデル（坐骨神経部分結紮モデル及びL5/L6脊髄神経結紮モデル）[29]やその他の疼痛モデル（ラットホルマリン疼痛モデル、マウス酢酸ライジング試験、ラットカラゲニン試験及びラットカプサイシン誘発機械的アロディニアモデル）[30]において鎮痛作用を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：デュロキセチン塩酸塩
(Duloxetine Hydrochloride)（JAN）
化学名：(+)-(*S*)-*N*-Methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl) propylamine monohydrochloride
分子式：$C_{18}H_{19}NOS \cdot HCl$
分子量：333.88
性状：白色の粉末又は塊である。
メタノール又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。
化学構造式：



融点：165℃

21. 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。

22. 包装
〈サインバルタカプセル20mg〉
500カプセル［瓶、バラ］
100カプセル［10カプセル（PTP）×10］
500カプセル［10カプセル（PTP）×50］
〈サインバルタカプセル30mg〉
500カプセル［瓶、バラ］
100カプセル［10カプセル（PTP）×10］

23. 主要文献

1) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理. 2009；12：1411-1426
2) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理. 2009；12：1439-1454
3) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理. 2009；12：1455-1481
4) 熊谷雄治：臨床精神薬理. 2009；12：1483-1497
5) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理. 2009；12：1427-1437
6) 社内資料：臨床における薬物動態（2010/1/20承認、申請資料概要2.7.1.2, 2.7.2.2, 2.7.2.3）
7) 社内資料：ラットにおける胎盤・胎児移行性（2010/1/20承認、申請資料概要2.6.4.4）
8) 社内資料：臨床における薬物相互作用試験（2010/1/20承認、申請資料概要2.7.2.2, 2.7.6.3）
9) 社内資料：デュロキセチンの酸化的代謝に関与するCYP分子種の同定（2010/1/20承認、申請資料概要2.6.4.7）
10) 村崎光邦,et al. ：臨床精神薬理. 2009；12：1499-1515
11) 樋口輝彦ほか：臨床精神薬理. 2009；12：1613-1634
12) 樋口輝彦ほか：臨床精神薬理. 2009；12：1579-1593
13) Yasuda H,et al.:J Diabetes Investig.2011;2:132-139
14) Yasuda H,et al.:J Diabetes Investig.2016;7:100-108
15) 社内資料：糖尿病性神経障害に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相継続投与試験（2012/2/22承認、申請資料概要2.7.6.2）
16) Murakami,M,et al.:Arthritis Res Ther.2015;17:224-236
17) 社内資料：線維筋痛症を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（2015/5/26承認、申請資料概要2.7.6.1）
18) Murakami,M.et al.:Mod Rheumatol.2016; (doi:10.1080/14397595.2016.1245237)
19) Konno,S.,et al.:Spine.2016;41:1709-1717
20) 社内資料：慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（2016/3/18承認、申請資料概要2.7.6.1）
21) 社内資料：慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験（2016/3/18承認、申請資料概要2.7.6.5）
22) 社内資料：変形性関節症を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（2016/12/19承認、申請資料概要2.7.6.1）
23) 社内資料：変形性関節症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験（2016/12/19承認、申請資料概要2.7.6.5）
24) 社内資料：*in vitro*及び*ex vivo*におけるモノアミン取り込み阻害作用（2010/1/20承認、申請資料概要2.6.2.2）
25) 社内資料：ラット及びマウスにおけるモノアミン取り込み阻害並びに*in vitro*におけるモノアミン酸化酵素阻害作用（2010/1/20承認、申請資料概要2.6.2.2）
26) 社内資料：脳内の細胞外モノアミン濃度増加作用（2010/1/20承認、申請資料概要2.6.2.2, 2.6.2.6）
27) 社内資料：脳内各種神経伝達物質受容体に対する特異性試験（2010/1/20承認、申請資料概要2.6.2.2）
28) 社内資料：ラットにおける抗うつ作用（2010/1/20承認、申請資料概要2.6.2.2）
29) 社内資料：神経障害性疼痛動物モデルにおける効果（2012/2/22承認、申請資料概要2.6.2.2）
30) 社内資料：その他疼痛動物モデルにおける効果（2012/2/22承認、申請資料概要2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
電話　0120-360-605（医療関係者向け）
受付時間：月～金　8:45～17:30
www.lillymedical.jp

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話　0120-956-734

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元
塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町3丁目1番8号
26.2 販売
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

サインバルタ®及びCymbalta®は，米国イーライリリー・アンド・カンパニーの登録商標です。

＊2019年7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

選択的セロトニン再取り込み阻害剤
塩酸セルトラリン錠

劇薬、処方箋医薬品注）

ジェイゾロフト® 錠25mg
ジェイゾロフト® 錠50mg
ジェイゾロフト® 錠100mg

JZOLOFT® Tablets 25mg・50mg・100mg

塩酸セルトラリン口腔内崩壊錠

劇薬、処方箋医薬品注）

ジェイゾロフト® OD錠25mg
ジェイゾロフト® OD錠50mg
ジェイゾロフト® OD錠100mg

JZOLOFT® OD Tablets 25mg・50mg・100mg

	25mg	50mg	100mg
承認番号	21800AMZ10353	21800AMZ10354	22600AMX00514
販売開始	2006年7月		2014年8月

	OD錠25mg	OD錠50mg	OD錠100mg
承認番号	22600AMX00868	22600AMX00869	22600AMX00870
販売開始	2014年12月		

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 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［10.1、11.1.1参照］
2.3 ピモジドを投与中の患者［10.1、11.1.8参照］

3．組成・性状

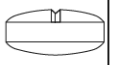
3.1 組成

販売名	ジェイゾロフト錠25mg	ジェイゾロフト錠50mg	ジェイゾロフト錠100mg
有効成分	1錠中 塩酸セルトラリン28mg （セルトラリンとして25mg）	1錠中 塩酸セルトラリン56mg （セルトラリンとして50mg）	1錠中 塩酸セルトラリン112mg （セルトラリンとして100mg）
添加剤	結晶セルロース、リン酸水素カルシウム水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ポリソルベート80、マクロゴール		

販売名	ジェイゾロフトOD錠25mg	ジェイゾロフトOD錠50mg	ジェイゾロフトOD錠100mg
有効成分	1錠中 塩酸セルトラリン28mg （セルトラリンとして25mg）	1錠中 塩酸セルトラリン56mg （セルトラリンとして50mg）	1錠中 塩酸セルトラリン112mg （セルトラリンとして100mg）
添加剤	結晶セルロース、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、モノステアリン酸グリセリン、ポリソルベート80、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、D-マンニトール、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム水和物、香料		

3.2 製剤の性状

販売名	外形 上面	外形 下面	外形 側面	識別コード	色調等
ジェイゾロフト錠25mg				—	白色フィルムコート錠
	長径 8.3mm	短径 4.0mm	厚さ 2.5mm		
ジェイゾロフト錠50mg				—	白色割線入りフィルムコート錠
	直径 7.0mm		厚さ 3.5mm		

販売名	外形 上面	外形 下面	外形 側面	識別コード	色調等
ジェイゾロフト錠100mg				—	白色割線入りフィルムコート錠
	直径 8.8mm		厚さ 4.3mm		
ジェイゾロフトOD錠25mg				—	白色素錠
	直径 8mm		厚さ 3.6mm		
ジェイゾロフトOD錠50mg				—	白色割線入り素錠
	直径 10mm		厚さ 4.7mm		
ジェイゾロフトOD錠100mg				—	白色割線入り素錠
	直径 13mm		厚さ 6.0mm		

4．効能又は効果

○うつ病・うつ状態
○パニック障害
○外傷後ストレス障害

5．効能又は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。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、9.7.2、9.7.3、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。[9.7.2参照]

〈外傷後ストレス障害〉

5.3 本剤を18歳未満の外傷後ストレス障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。[9.7.3参照]

5.4 外傷後ストレス障害の診断は、DSM[注)]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。

注）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）

6．用法及び用量

通常、成人にはセルトラリンとして1日25mgを初期用量とし、1日100mgまで漸増し、1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により1日100mgを超えない範囲で適宜増減する。

7．用法及び用量に関連する注意

本剤の投与量は、予測される効果を十分に考慮し、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。[8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1参照]

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。[5.1、7.、8.2-8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.2、9.7.3、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、7.、8.1、8.3、8.4、9.1.1-9.1.4、9.7.2、9.7.3、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、7.、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.2、9.7.3、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、7.、8.1-8.3、9.1.1-9.1.4、9.7.2、9.7.3、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、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。

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。

〈外傷後ストレス障害〉

8.7 外傷後ストレス障害患者においては、症状の経過を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の要否について検討すること。

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 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、7.、8.1-8.4、9.1.2、9.7.2、9.7.3、15.1.1参照]

9.1.2 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、7.、8.1-8.4、9.1.1、9.7.2、9.7.3、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。[11.1.3参照]

9.1.6 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、11.1.8参照]

9.1.7 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

鼻出血、胃腸出血、血尿等が報告されている。[10.2、16.7.1参照]

9.1.8 緑内障又はその既往歴のある患者

眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

血中濃度半減期が延長し、AUC及びC_{max}が増大することがある。[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。

9.5.1 妊娠末期に本剤あるいは他のSSRI、SNRIが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。

9.5.2 海外の疫学調査において、妊娠中に本剤を含むSSRIを投与された女性が出産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]。

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。ヒト母乳中へ移行することが報告されている[3]。[16.3.2参照]

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。

9.7.2 海外で実施された6～17歳の大うつ病性障害（DSM-IV[注)]における分類）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較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。また、本剤群でみられた自殺企図［1.1%（2/189例）］は、プラセボ群［1.1%（2/184例）］と同様であり、自殺念慮は本剤群で1.6%（3/189例）にみられた。これらの事象と本剤との関連性は明らかではない[4]（海外において本剤は小児大うつ病性障害患者に対する適応を有していない）。[5.1、5.2、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1参照]

9.7.3 海外で実施された6～17歳の外傷後ストレス障害（DSM-IV[注)]における分類）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較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。当該試験にて自殺企図はみられなかったが、自殺念慮は本剤群でのみ4.5%（3/67例）にみられた[5]（海外において本剤は小児外傷後ストレス障害患者に対する適応を有していない）。[5.1、5.3、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1参照]

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

高齢者においては、肝機能、腎機能の低下を考慮し、用量等に注意して慎重に投与すること。本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続し、出血傾向の増強等がおこるおそれがある。[16.6.3参照]

10．相互作用

本剤は肝代謝酵素CYP2C19、CYP2C9、CYP2B6及びCYP3A4等で代謝される[6]。[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]	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることがある。なお、MAO阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合、また本剤投与後にMAO阻害剤を投与する場合には、14日間以上の間隔をおくこと。	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） [2.3、11.1.8参照]	ピモジドとの併用により、ピモジドのAUC及びC_{max}がそれぞれ1.4倍増加したとの報告がある[7]。 ピモジドはQT延長を引き起こすことがあるので本剤と併用しないこと。	機序不明

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
メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー） [11.1.1参照]	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と考えられる。
リネゾリド [11.1.1参照]	セロトニン症候群の症状（錯乱、協調運動障害、血圧上昇等）があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、本剤と併用薬の両方あるいはいずれか一方の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	リネゾリドは非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する。
5-$HT_{1B/1D}$受容体作動薬 スマトリプタンコハク酸塩 ゾルミトリプタン エレトリプタン臭化水素酸塩	脱力、反射亢進、協調運動障害、錯乱、不安、焦燥、興奮があらわれることがある。	相互に作用を増強させるおそれがある。
トラマドール塩酸塩 メサドン ペンタゾシン	セロトニン作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤はセロトニン作用を有する。
L-トリプトファンを含有する製剤 アミノ酸製剤 経腸成分栄養剤		L-トリプトファンはセロトニンの前駆物質であるため、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。
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		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）はセロトニン作用を有する。
炭酸リチウム	セロトニンに関連した副作用（振戦等）が増大するおそれがある。	相互に作用を増強させるおそれがある。
三環系抗うつ剤 クロミプラミン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 アミトリプチリン塩酸塩	薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝を阻害することがある。
ワルファリン [9.1.7、16.7.1参照]	ワルファリンのプロトロンビン反応時間曲線下面積が軽度増加（8%）したとの報告がある[8]。 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。	機序不明
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 ワルファリン等 [9.1.7、16.7.1参照]	異常出血（鼻出血、胃腸出血、血尿等）が報告されているので、注意して投与すること。	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大することがある。
血糖降下薬 トルブタミド [16.7.2参照]	トルブタミドのクリアランスが減少（16%）したとの報告がある[9]。	本剤がこの薬剤の代謝を阻害するためと考えられる。
シメチジン [16.7.3参照]	本剤のAUC及びC_{max}の増大（50%、24%）及び$t_{1/2}$の延長（26%）がみられたとの報告がある[10]。	本剤の代謝が阻害されたためと考えられる。
アルコール （飲酒）	本剤投与中は、飲酒を避けることが望ましい。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.6、11.1.8参照]	QT延長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、ミオクロヌス、自律神経不安定等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、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。[2.2、10.1、10.2参照]

11.1.2 悪性症候群（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、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。本症発現時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

11.1.3 痙攣（頻度不明）、**昏睡**（頻度不明）

[9.1.5参照]

11.1.4 肝機能障害（頻度不明）

肝不全、肝炎、黄疸があらわれることがあるので、必要に応じて肝機能検査を行い、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。

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 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等）があらわれることがある。

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

[2.3、9.1.6、10.1、10.2参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
精神系	睡眠障害（不眠等）、錯乱状態	悪夢、易刺激性、易興奮性、うつ病、躁病、精神症、多幸症、リビドー減退、記憶障害、注意力障害	攻撃的反応、不安、焦燥、興奮、幻覚
神経系	傾眠（15.2%）、頭痛、浮動性めまい、振戦、感覚減退	起立性めまい、味覚異常、頭部不快感、運動障害（アカシジア、錐体外路症状、運動過多、歯ぎしり、歩行異常等）、錯感覚	不随意性筋収縮、ジスキネジー、ジストニー、片頭痛、失神
感覚器		調節障害、視覚異常（霧視、羞明、視力低下等）、耳鳴、耳閉感、回転性眩暈	散瞳
循環器	動悸	起立性低血圧、血圧低下、血圧上昇、頻脈	
肝臓	ALT増加、AST増加、γ-GTP増加	LDH増加、Al-P増加、総ビリルビン増加、直接ビリルビン増加	

	1%以上	1%未満	頻度不明
血液		白血球数増加又は減少、単球増加、血小板数減少、出血傾向（鼻出血、胃腸出血、血尿等）	血小板機能異常、紫斑、斑状出血、皮下出血
消化器系	悪心･嘔吐(20.3%)、口内乾燥、下痢・軟便、便秘、腹部不快感、腹痛、腹部膨満、消化不良、食欲不振	胃腸障害、食欲亢進	膵炎
過敏症	発疹	蕁麻疹、そう痒症、顔面浮腫、眼窩周囲浮腫	光線過敏性反応
泌尿器・生殖器		排尿困難、尿閉、頻尿、性機能障害（射精遅延、持続勃起症等）、月経障害	尿失禁・夜尿、乳汁漏出症、女性化乳房
筋・骨格系		背部痛、関節痛、筋緊張異常（筋硬直、筋緊張亢進、筋痙攣等）	開口障害
代謝・内分泌		総蛋白減少、総コレステロール増加、尿糖、尿蛋白	甲状腺機能低下症、低ナトリウム血症、高プロラクチン血症、血糖異常
その他	倦怠感、多汗（発汗、寝汗等）	無力症、熱感、異常感、胸痛、胸部圧迫感、疲労、発熱、ほてり、悪寒、体重減少、体重増加、末梢性浮腫、あくび、脱毛症	気管支痙攣

13. 過量投与

本剤の過量投与、又は本剤の過量投与と他剤やアルコールとの併用による死亡例が海外で報告されている。

13.1 症状

傾眠、胃腸障害（悪心･嘔吐等）、頻脈、振戦、不安、焦燥、興奮、浮動性めまいのようなセロトニン性の副作用であり、まれに昏睡が認められた。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。活性炭投与等の適切な処置を行うこと。催吐は薦められない。本剤は分布容積が大きいので、強制利尿、透析、血液灌流及び交換輸血はあまり効果的でない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

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。

14.2 服用時の注意

〈ジェイゾロフトOD錠〉

本剤は舌の上にのせて唾液を湿潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

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、7.、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.2、9.7.3参照]

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 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[11,12]。

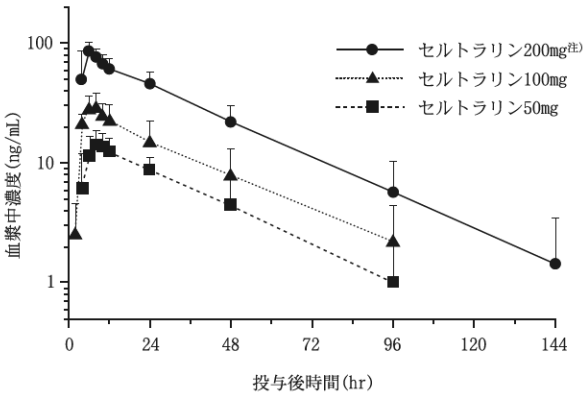
15.1.4 電気けいれん療法との併用については、その有効性及び安全性が確立されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性（6例）にセルトラリン50、100及び200mg[注)]を食後に単回経口投与した時の最高血漿中濃度（C_{max}）はそれぞれ15.1、30.8及び90.8ng/mL、血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）はそれぞれ0.557、1.081及び2.975μg･hr/mLであり用量に伴い増加した。また、血漿中濃度半減期（$t_{1/2}$）は50、100及び200mg[注)]投与に対し、それぞれ22.5、24.1及び23.4時間であった[13]。



単回投与後の血漿中濃度

セルトラリン50、100及び200mg[注)]を単回投与した時のセルトラリンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・hr/mL)
50	6	15.1±4.3	8.7±2.1	22.5±8.1	0.557±0.261
100	6	30.8±7.9	6.7±1.0	24.1±7.9	1.081±0.551
200[注)]	6	90.8±15.0	6.3±1.5	23.4±6.2	2.975±1.001

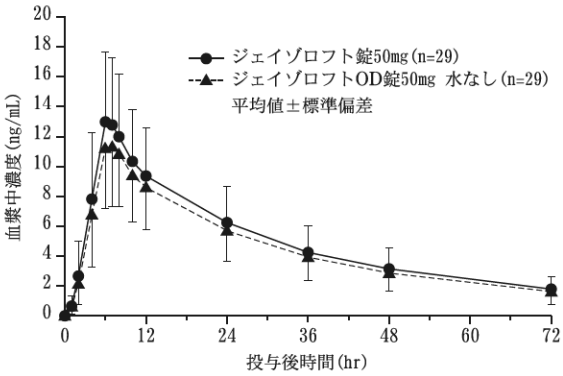
T_{max}：最高濃度到達時間　　（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

健康成人男性（6例）にセルトラリン100mgを1日1回10日間朝食後に反復経口投与した時の血漿中濃度は投与5日目には定常状態に達し、10日間の反復投与により理論値（R＝2.0）を超える蓄積（投与1日目：C_{max} 40.5ng/mL、AUC_{0-24} 0.612μg・hr/mL、10日目：C_{max} 69.9ng/mL、AUC_{0-24} 1.22μg・hr/mL）は認められなかった[14]。

16.1.3 生物学的同等性

健康成人男性（29例）にジェイゾロフト錠50mg（水あり）又はジェイゾロフトOD錠（OD錠）50mg（水あり又は水なし）をクロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与した時の血漿中セルトラリン濃度推移（ジェイゾロフト錠又はジェイゾロフトOD錠（水なし））及び薬物動態パラメータは以下の図及び表の通りであり、ジェイゾロフト錠とOD錠は生物学的に同等であることが確認された[15]。また、OD錠50mgは、OD錠25mg及びOD錠100mgと溶出挙動が同等であり、生物学的に同等とみなされた。



ジェイゾロフト錠（水あり）又はジェイゾロフトOD錠（水なし）を単回経口投与した時の血漿中セルトラリン濃度推移

ジェイゾロフト錠（水あり）又はジェイゾロフトOD錠（水なし又は水あり）を単回経口投与した時のセルトラリンの薬物動態パラメータ

剤　形	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (ng・hr/mL)
ジェイゾロフト錠50mg（水あり）	13.56±4.64	6.0 (4.0-8.0)	26.39±3.13	356.2±133.6
ジェイゾロフトOD錠50mg（水なし）	12.04±4.09	6.0 (4.0-12.0)	25.05±2.39	323.1±113.8
ジェイゾロフトOD錠50mg（水あり）	13.39±4.66	6.0 (4.0-8.0)	25.9±3.15	358.4±121.3

算術平均値±標準偏差、T_{max}は中央値（範囲）、n＝29
C_{max}：最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：血漿中濃度半減期、AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積（0～72時間値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性（12例）にセルトラリン75mgを空腹時及び食後に単回経口投与し、薬物動態を比較した。食後投与時のC_{max}は21.9ng/mLであり、空腹時投与時の18.1ng/mLに比べて高く、有意な差が認められたものの、$AUC_{0-\infty}$、T_{max}及び$t_{1/2}$には有意差は認められなかった[16]。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合

*in vitro*におけるヒト血清蛋白結合率は約98.5%であった[17]。

16.3.2 乳汁中移行

大うつ病を伴う授乳婦（26例）にセルトラリン25～200mg[注]を1日1回、14日間以上反復経口投与した時、いずれの授乳婦の乳汁においてもセルトラリンは検出され、投与後9日目に最高値を示した。また、乳児の血清においてもセルトラリンが確認された[3]（外国人データ）。[9.6参照]

16.4 代謝

16.4.1 本剤の主代謝物はN-デスメチルセルトラリンであり、この他にも数種の代謝物が存在する。なお、代謝にはCYP2C19、CYP2C9、CYP2B6及びCYP3A4など少なくとも4種の肝薬物代謝酵素が関与しており、多代謝経路を示す[6]。[10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男性（6例）にセルトラリン50、100及び200mg[注]を食後に単回経口投与した時、投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率はいずれの用量においても約0.1%であった[13]。

16.5.2 健康成人男性（外国人、2例）に^{14}C-標識セルトラリン50mgを単回経口投与した時、投与後9日目までに尿中に投与放射能の43.5%（ほとんどが代謝物）が、糞中に44.5%がそれぞれ排泄された[18]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者（24例）にセルトラリン100mgを食後に単回経口投与した時、セルトラリンの血漿中濃度は腎機能の障害により高くなる傾向を示したが、その上昇の程度は小さかった[19]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

慢性非活動性肝不全患者（Child-Pughの分類A及びB、10例）にセルトラリン100mgを単回経口投与した時の血漿中濃度推移は、健康成人と比較して、C_{max}が約1.7倍、$AUC_{0-\infty}$が4.4倍増加し、$t_{1/2}$は2.3倍延長した。また、セルトラリン50mgを肝機能障害者（改訂Child-Pughの分類A及びB、10例）に21日間反復経口投与した時、単回投与時と同様の傾向が認められた[20]（外国人データ）。[9.3参照]

16.6.3 高齢者

高齢うつ病患者（日本人、男性5例、女性8例、65歳以上）にセルトラリンを1日1回、最高6週間反復経口投与（25mg/日から75mg/日まで増量）した。高齢者の$t_{1/2}$（男性30.7時間、女性35.7時間）は、健康成人男性の23.4時間と比較して長くなる傾向が認められた[14,21]。

高齢者（外国人、男性11例、女性11例、65歳以上）及び成人（外国人、男性11例、女性11例、18～45歳）にセルトラリンを1日1回、30日間反復経口投与（50mg/日から200mg/日[注]まで増量）した。成人男性の最終投与後のC_{max}は117.5ng/mLであり、高齢者（男性135.4ng/mL、女性147.1ng/mL）及び成人女性（165.6ng/mL）に比べ、有意に低かったが、AUCにはいずれの群間でも有意な差は認められなかった[22]。[9.8参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ワルファリン

健康成人男性（15例）にセルトラリン反復投与（50mg/日から200mg/日[注]まで増量）前及び投与22日目にワルファリン0.75mg/kgを単回経口投与し、ワルファリンのプロトロンビン反応時間曲線下面積（AUC_{0-120}）及び血漿蛋白結合率を比較した。セルトラリンとワルファリンの併用投与により、わずかながら有意な変化が認められた[8]（外国人データ）。[9.1.7、10.2参照]

16.7.2 トルブタミド

健康成人男性（25例）にセルトラリン反復投与（50mg/日から200mg/日[注]まで増量）前及び投与22日目にトルブタミド1000mgを単回静脈内投与した時のトルブタミドの薬物動態を検討した。セルトラリンとトルブタミドの併用投与により、トルブタミドのクリアランスに軽度な低下が認められた[9]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 シメチジン

健康成人男性（12例）にシメチジン800mgを8日間反復投与し、投与2日目にセルトラリン100mgを単回併用投与した時のセルトラリンの薬物動態を検討した。シメチジンの併用により、プラセボ併用時に比べセルトラリンの$AUC_{0-\infty}$は約50%、C_{max}及び$t_{1/2}$は約25%増大した[10]（外国人データ）。[10.2参照]

注）本剤の承認用量は1日100mgまでである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈うつ病・うつ状態〉

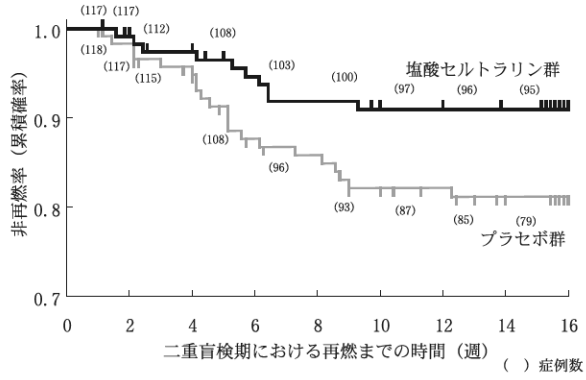
17.1.1 国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

前期第Ⅱ相試験（内科・心療内科）、前期第Ⅱ相試験（精神科）、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験（内科・心療内科）、第Ⅲ相試験（精神科）、ランダム化治療中止試験、高齢者試験及び長期投与試験を総合（計8試験）した場合、本剤の改善率は55.7%（491/882例）であった。初期用量で効果が認められない患者においても、増量することで効果が認められた。ただし、第Ⅲ相試験ではトラゾドン塩酸塩及びアミトリプチリン塩酸塩と比較する二つの二重盲検比較試験が行われたが、有効性について両薬剤と同等、あるいはそれ以上の効果を有することは検証されなかった。

有効性を検討した上記8試験に再燃抑制試験を加え総合（計9試験）した場合、副作用発現頻度は51.5%（497/965例）であった。主な副作用は悪心13.2%（128/965例）、傾眠12.3%（119/965例）、口内乾燥10.2%（98/965例）、頭痛6.8%（66/965例）及び下痢5.0%（48/965例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

主要評価項目である本剤の再燃率は8.5%（10/117例）であり、プラセボの19.5%（23/118例）に比べ、統計的に有意に低かった。また、Kaplan-Meier法による再燃－時間の推定曲線から、本剤の再燃率は二重盲検期を通してプラセボに比べて統計的に有意に低く推移した。副次的評価項目であるハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）合計点の増加はプラセボに比べて統計的に有意に少なく、Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire（Q-LES-Q）スコアにおいてもプラセボに比べて統計的に有意な改善が、二重盲検期において認められた[23]。



Kaplan-Meier法による再燃－時間曲線

有効性評価項目の成績

	塩酸セルトラリン群（症例数：117[a]）		プラセボ群（症例数：118）	
	二重盲検期開始時	終了・中止時	二重盲検期開始時	終了・中止時
HAM-D合計点	8.3±3.4	6.3±6.2	8.1±3.3	9.7±7.2
全般改善度における改善率	81.2% (95/117)	84.6% (99/117)	87.3% (103/118)	67.8% (80/118)
Q-LES-Qスコア	62.9±11.2	67.4±15.3	64.2±10.4	61.3±12.6

a）Q-LES-Qスコアにおける終了・中止時の症例数は116例

副作用発現頻度は、非盲検期66.2%（239/361例）であり、主な副作用は悪心、傾眠、口内乾燥、頭痛であった。また、二重盲検期では、本剤群29.9%（35/117例）、プラセボ群31.4%（37/118例）であった。主な副作用は、本剤群で傾眠、頭痛、浮動性めまい、下痢及び上腹部痛であった。

本剤を用いた治療によって改善の得られたうつ状態の再燃を抑える点でプラセボより優れていることを検証したが、うつ状態の改善における有効性では、すでに発売されている抗うつ薬（トラゾドン塩酸塩及びアミトリプチリン塩酸塩）と同等あるいはそれ以上の効果があることを検証していない。

〈パニック障害〉

17.1.3 国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及びランダム化治療中止試験を総合（計3試験）した場合、本剤投与前のパニック発作の回数（平均）は5.2回/週（459例）であり、終了・中止時には1.5回/週（459例）まで減少し、改善率は72.7%（352/484例）であった。初期用量で効果が認められない患者においても、増量することで効果が認められた。

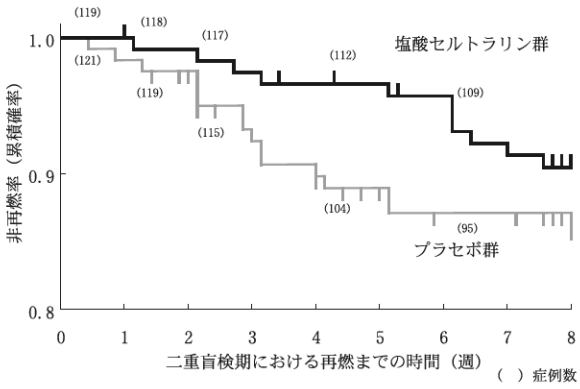
副作用発現頻度は 74.9%（384/513例）であった。主な副作用は、悪心29.6%（152/513例）、傾眠20.7%（106/513例）、頭痛9.6%（49/513例）、下痢9.2%（47/513例）、口内乾燥7.6%（39/513例）、浮動性めまい7.6%（39/513例）、倦怠感6.6%（34/513例）、食欲不振6.6%（34/513例）、胃不快感6.0%（31/513例）、食欲減退5.8%（30/513例）であった。

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

プラセボ群、本剤25-75mg群（低用量群）、50-150mg[注]群（高用量群）の3群間で二重盲検比較試験が行われた結果、全般改善度ではプラセボ群との間に有意差は認められなかった。また、パニック発作の回数では、投与前の発作回数に群間で不均衡がみられたが、プラセボに比べて高用量群では有意な減少は認められなかったものの、低用量群において有意な減少が認められた。副作用発現頻度は、低用量群で55.3%（26/47例）、高用量群で56.8%（25/44例）であった。主な副作用は低用量群で下痢、傾眠及び悪心、高用量群で悪心であった。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

主要評価項目である本剤の再燃率は10.1%（12/119例）であり、プラセボの13.2%（16/121例）に比べて低かったが、有意差は認められなかった。また、Kaplan-Meier法による再燃－時間の推定曲線から、本剤の再燃率は二重盲検期を通してプラセボに比べて低く推移したが有意な差は認められなかった。副次的評価項目である全般改善度における改善率、パニック発作の回数、パニック障害重症度評価尺度（PDSS）合計点においては二重盲検期において、プラセボに比べて統計的に有意な差が認められた[24]。



Kaplan-Meier法による再燃－時間曲線

有効性評価項目の成績

	塩酸セルトラリン群（症例数：119）		プラセボ群（症例数：121）	
	二重盲検期開始時	終了・中止時	二重盲検期開始時	終了・中止時
全般改善度における改善率	100%（119/119）	89.9%（107/119）	100%（121/121）	74.4%（90/121）
パニック発作の回数（回/週）[a]	0.8±1.7	0.6±1.3	0.9±2.1	1.0±1.8
PDSS合計点	5.7±3.6	4.3±4.1	6.5±3.7	6.4±4.7

a）対数変換を施し解析を実施した

副作用発現頻度は、非盲検期で81.5%（321/394例）であり、主な副作用は悪心、傾眠、頭痛であった。また、二重盲検期では、26.9%（32/119例）であり、主な副作用は悪心、頭痛、初期不眠症、下痢及び寝汗であった。

17.1.6 製造販売後臨床試験

パロキセチンを対照とした二重盲検比較試験（製造販売後臨床試験）における主要評価項目である12週・中止時のPanic and Agoraphobia Scale（PAS）合計点において、本剤の有効性はパロキセチンと同程度であった[25]。

Panic and Agoraphobia Scale（PAS）合計点（Efficacy Evaluable Set）

対象例数	セルトラリン	パロキセチン
	120	117
調整済み平均[a]（95%信頼区間）	−17.5（−19.0, −16.0）	−16.7（−18.2, −15.1）
調整済み平均の差[a]（95%信頼区間）	−0.9（−3.0,1.3）	

a）ベースラインのPAS合計点で調整

本剤が投与された治療期の総症例147例中100例（68.0%）に243件の副作用が発現した。主な副作用は、悪心30例（20.4%）、傾眠30例（20.4%）、下痢22例（15.0%）であった。漸減期の総症例125例中58例（46.4%）に215件の副作用が発現した。主な副作用は、浮動性めまい36例（28.8%）、不安15例（12.0%）であった。

注）本剤の承認用量は1日100mgまでである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

塩酸セルトラリンは脳内セロトニン神経に存在するセロトニン再取り込み機構を強力かつ選択的に阻害する薬物であり、脳内のシナプス間隙におけるセロトニン濃度を高めて持続的にセロトニン神経伝達を亢進するものと考えられる[26〜28]。

18.1.1 ラット脳シナプトゾームを用いた実験における、本剤のセロトニン取り込みに対する50%抑制濃度（IC_{50}）は0.058μmol/Lであり、本剤のセロトニン取り込み阻害作用はノルエピネフリン又はドパミン取り込み阻害作用に比べ約20倍選択的であった[28]（*in vitro*）。

18.1.2 ラット又はウシ脳膜標品を用いた試験において、本剤はセロトニン再取り込み部位に高い親和性を示すが、アドレナリン受容体（α_1、α_2、β）、ドパミン受容体、ムスカリン受容体、ヒスタミン受容体（H_1）、セロトニン受容体（5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_2）、ベンゾジアゼピン受容体への結合親和性は低かった[26,29]（*in vitro*）。またマウスにおける脳内ノルアドレナリン神経系、ドパミン神経系及びムスカリン性アセチルコリン神経系の活性化により生ずる行動や症状に影響を及ぼさなかった[26]。

18.2 抗うつ作用

18.2.1 マウスを用いた強制水泳試験において不動時間を短縮した[28]。

18.2.2 ラットを用いた強制水泳試験において逃避行動（水車回転数）の減少を抑制した[30]。

18.2.3 嗅球摘出ラットの自発運動の亢進を抑制した[31]。

18.2.4 拘束ストレス負荷による正常ラットの自発運動量の減少を回復させた[32]。

18.3 抗不安作用

18.3.1 マウスを用いたガラス玉覆い隠し試験においてガラス玉覆い隠し行動を抑制した[33]。

18.4 5-HT_{2C}受容体作動薬による自発運動量減少に対する作用

m-クロロフェニルピペラジン（m-CPP）の投与によるラットの自発運動量の減少を軽減した[34]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：塩酸セルトラリン（sertraline hydrochloride）

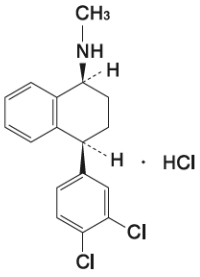
化学名：（+）-（1*S*,4*S*）-4-（3,4-dichlorophenyl）-1,2,3,4-tetrahydro-*N*-methyl-1-naphthylamine monohydrochloride

分子式：$C_{17}H_{17}Cl_2N \cdot HCl$

分子量：342.69

性状：塩酸セルトラリンは、白色の結晶性の粉末である。メタノール、エタノール（95）又はN,N-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

化学構造式：



融点：約230〜236℃

分配係数：7×10^2（pH7、オクタノール/水系）

22. 包装

〈ジェイゾロフト錠25mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

140錠［14錠（PTP）×10］

500錠［10錠（PTP）×50］

500錠［瓶］

〈ジェイゾロフト錠50mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］
140錠［14錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
500錠［瓶］
〈ジェイゾロフト錠100mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］
〈ジェイゾロフトOD錠25mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］
〈ジェイゾロフトOD錠50mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］
〈ジェイゾロフトOD錠100mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］

23．主要文献

1）Chambers,C.D.et al.：N Engl J Med．2006；354（6）：579-587 ［L20060403017］
2）Källén,B.et al.：Pharmacoepidemiol Drug Saf．2008；17（8）：801-806 ［L20100409001］
3）Stowe,Z.N.et al.：J Clin Psychiatry．2003；64（1）：73-80 ［L20040727274］
4）Wagner,K.D.et al.：JAMA．2003；290（8）：1033-1041 ［L20040727252］
5）Robb,A.S.et al.：J Child Adolesc Psychopharmacol．2010；20（6）：463-471 ［L20110203321］
6）Obach,R.S.et al.：Drug Metab Dispos．2005；33（2）：262-270 ［L20060130013］
7）Alderman,J.：Clin Ther．2005；27（7）：1050-1063 ［L20060130128］
8）Apseloff,G.et al.：Clin Pharmacokinet．1997；32（Suppl.1）：37-42 ［L20040812179］
9）Tremaine,L.M.et al.：Clin Pharmacokinet．1997；32（Suppl.1）：31-36 ［L20060131003］
10）社内資料：シメチジンとの薬物相互作用（承認年月日：2006.4.20、申請資料概要へ.3.（4）.3)) ［L20060316006］
11）Safarinejad,M.R.：J Urol．2008；180（5）：2124-2128 ［L20100726013］
12）Tanrikut,C.et al.：Fertil Steril．2010；94（3）：1021-1026 ［L20100727072］
13）上島　国利ほか：神経精神薬理．1997；19（6）：395-423 ［L19970807066］
14）上島　国利ほか：神経精神薬理．1997；19（6）：425-447 ［L19970807068］
15）社内資料：生物学的同等性試験（承認年月日：2006.4.20、申請資料概要へ.4） ［L20140611002］
16）上島　国利ほか：神経精神薬理．1997；19（6）：461-470 ［L19970807070］
17）社内資料:蛋白結合（承認年月日:2006.4.20、申請資料概要へ.2.（2）.4)) ［L20060310012］
18）社内資料：ヒトにおける代謝及び排泄（承認年月日：2006.4.20、申請資料概要へ.3.（3）.3)) ［L20060310013］
19）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（承認年月日：2006.4.20、申請資料概要へ.3.（5）.1)) ［L20060310010］
20）社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（承認年月日：2006.4.20、申請資料概要へ.3.（5）.2)) ［L20060310011］
21）上島　国利ほか：神経精神薬理．1997；19（6）：569-585 ［L19970812052］
22）Ronfeld,R.A.et al.：Clin Pharmacokinet．1997；32（Suppl.1）：22-30 ［L20040812181］
23）Kamijima,K.et al.：Int Clin Psychopharmacol．2006；21（1）：1-9 ［L20060123001］
24）Kamijima,K.et al.：Int Clin Psychopharmacol．2005；20（5）：265-273 ［L20060123002］
25）社内資料：日本人パニック障害患者を対象としたセルトラリンとパロキセチンの有効性および安全性を検討する無作為化、二重盲検、非劣性試験（製造販売後臨床試験） ［L20100806004］
26）社内資料：各種受容体に対する作用（承認年月日：2006.4.20、申請資料概要へ.3.（3）.2)) ［L20060316011］
27）Sprouse,J.et al.：Neuropsychopharmacology．1996；14（4）：225-231 ［L20040812290］
28）Koe,B.K.et al.：J Pharmacol Exp Ther．1983；226（3）：686-700 ［L19971208007］
29）Koe,B.K.et al.：Psychopharmacology．1990；100（4）：470-476 ［L20040813066］
30）Tadokoro,C.et al.：Psychopharmacology．1997；130（2）：124-130 ［L20040812169］
31）Butler,J.et al.：Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry．1988；12（5）：585-594 ［L20040813104］
32）Kennett,G.A.et al.：Eur J Pharmacol．1987；134（3）：265-274 ［L20040813121］
33）山中　教造ほか：神経精神薬理．1997；19（6）：387-393 ［L19970813005］
34）Kennedy,A.J.et al.：Psychopharmacology．1993；113（2）：262-268 ［L20060123003］

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標
024
PAA127741

※※2018年12月改訂（第30版）（____：改訂箇所）
※2017年12月改訂（第29版）

選択的セロトニン再取り込み阻害剤
日本薬局方

パロキセチン塩酸塩錠

パキシル錠5mg
パキシル錠10mg
パキシル錠20mg
Paxil Tablets

日本標準商品分類番号
871179

規制区分：
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）

	5 mg	10mg	20mg
承認番号	22200AMX00408	21200AMY00200	21200AMY00201
薬価収載	2010年９月	2000年11月	
販売開始	2010年９月	2000年11月	
再審査結果	2016年６月		
効能追加	2013年11月		
国際誕生	1990年12月		

貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

【警　　告】
海外で実施した７～18歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照試験において有効性が確認できなかったとの報告、また、自殺に関するリスクが増加するとの報告もあるので、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。（「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照）

【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．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（「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）
３．ピモジドを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

１．組成

販売名	パキシル錠５mg	パキシル錠10mg	パキシル錠20mg
１錠中の日局パロキセチン塩酸塩水和物（パロキセチンとして）含量	5.69mg（５mg）	11.38mg（10mg）	22.76mg（20mg）
添加物	デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム水和物、ヒプロメロース、マクロゴール400、ポリソルベート80、酸化チタン、三二酸化鉄		

２．性状

本剤は帯紅白色円形のフィルムコーティング錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表（直径）	裏	側面（厚さ）	質量
パキシル錠５mg*	GS TEZ	GS 5.6mm	TEZ	2.4mm	90mg
パキシル錠10mg	GS FC1	GS 6.6mm	FC1	3.6mm	178mg
パキシル錠20mg	GS FE2	GS 8.1mm	FE2	4.8mm	357mg

*原則として、５mg錠は減量又は中止時のみに使用すること。

【効能・効果】

うつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害

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。（「警告」及び「その他の注意」の項参照）
２．社会不安障害及び外傷後ストレス障害の診断は、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】

うつ病・うつ状態
通常、成人には１日１回夕食後、パロキセチンとして20～40mgを経口投与する。投与は１回10～20mgより開始し、原則として１週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により１日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

パニック障害
通常、成人には１日１回夕食後、パロキセチンとして30mgを経口投与する。投与は１回10mgより開始し、原則として１週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により１日30mgを超えない範囲で適宜増減する。

強迫性障害
通常、成人には１日１回夕食後、パロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は１回20mgより開始し、原則として１週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により１日50mgを超えない範囲で適宜増減する。

社会不安障害
通常、成人には１日１回夕食後、パロキセチンとして20mgを経口投与する。投与は１回10mgより開始し、原則として１週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により１日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

外傷後ストレス障害
通常、成人には１日１回夕食後、パロキセチンとして20mgを経口投与する。投与は１回10～20mgより開始し、原則として１週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により１日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

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調節すること。なお、肝障害及び高度の腎障害のある患者では、血中濃度が上昇することがあるので特に注意すること。（「薬物動態」の項参照）
２．外傷後ストレス障害患者においては、症状の経過を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の要否について検討すること。

【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) 躁うつ病患者[躁転、自殺企図があらわれることがある。]
(2) 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。]
(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。]
(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。]
(5) てんかんの既往歴のある患者[てんかん発作があらわれることがある。]
(6) 緑内障のある患者[散瞳があらわれることがある。]
(7) 抗精神病剤を投与中の患者[悪性症候群があらわれるおそれがある。]（「相互作用」の項参照）
(8) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
(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[皮膚及び粘膜出血(胃腸出血等)が報告されている。]（「相互作用」の項参照）

2．重要な基本的注意

(1) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、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。これらの症状は治療開始早期に多くみられている。
(2) 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。
なお、うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる精神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。
(3) 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。
(4) 若年成人(特に大うつ病性障害患者)において、本剤投与中に自殺行動(自殺既遂、自殺企図)のリスクが高くなる可能性が報告されているため、これらの患者に投与する場合には注意深く観察すること。(「その他の注意」の項参照)
(5) 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。
(6) 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。
(7) 大うつ病エピソードは、双極性障害の初発症状である可能性があり、抗うつ剤単独で治療した場合、躁転や病相の不安定化を招くことが一般的に知られている。従って、双極性障害を適切に鑑別すること。
(8) 投与中止(特に突然の中止)又は減量により、めまい、知覚障害(錯感覚、電気ショック様感覚、耳鳴等)、睡眠障害(悪夢を含む)、不安、焦燥、興奮、意識障害、嘔気、振戦、錯乱、発汗、頭痛、下痢等があらわれることがある。症状の多くは投与中止後数日以内にあらわれ、軽症から中等症であり、2週間程で軽快するが、患者によっては重症であったり、また、回復までに2、3ヵ月以上かかる場合もある。これまでに得られた情報からはこれらの症状は薬物依存によるものではないと考えられている。
本剤の減量又は投与中止に際しては、以下の点に注意すること。
1) 突然の投与中止を避けること。投与を中止する際は、患者の状態を見ながら数週間又は数ヵ月かけて徐々に減量すること。
2) 減量又は中止する際には5 mg錠の使用も考慮すること。
3) 減量又は投与中止後に耐えられない症状が発現した場合には、減量又は中止前の用量にて投与を再開し、より緩やかに減量することを検討すること。
4) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。また、飲み忘れにより上記のめまい、知覚障害等の症状が発現することがあるため、患者に必ず指示されたとおりに服用するよう指導すること。
(9) 原則として、5 mg錠は減量又は中止時のみに使用すること。
(10) 本剤を投与された婦人が出産した新生児では先天異常のリスクが増加するとの報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

3．相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2D6で代謝される。また、CYP2D6の阻害作用をもつ。

(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	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週間以内の患者には投与しないこと。また、本剤の投与中止後2週間以内にMAO阻害剤の投与を開始しないこと。(「重大な副作用」の項参照)	脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。
ピモジド オーラップ	QT延長、心室性不整脈(torsades de pointesを含む)等の重篤な心臓血管系の副作用があらわれるおそれがある。	ピモジド(2 mg)と本剤との併用により、ピモジドの血中濃度が上昇したことが報告されている。本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6を阻害することによると考えられる。

(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
セロトニン作用を有する薬剤 炭酸リチウム 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 トリプタン系薬剤(スマトリプタン等) セロトニン前駆物質(L-トリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン等)含有製剤又は食品等 トラマドール フェンタニル リネゾリド 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)	相互にセロトニン作用が増強するおそれがある。
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。
フェノチアジン系抗精神病剤 ペルフェナジン **リスペリドン**	これらの抗精神病剤との併用により悪性症候群があらわれるおそれがある。(「重大な副作用」の項参照) これらの薬剤の作用が増強され、過鎮静、錐体外路症状等の発現が報告されている。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6を阻害することにより、患者によってはこれら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 本剤とペルフェナジンとの併用により、ペルフェナジンの血中濃度が約6倍増加したことが報告されている。 本剤とリスペリドンとの併用により、リスペリドン及び活性代謝物の血中濃度が約1.4倍増加したことが報告されている。
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	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。イミプラミンと本剤の薬物相互作用試験において、併用投与により鎮静及び抗コリン作用の症状が報告されている。	本剤とイミプラミンとの併用により、イミプラミンのAUCが約1.7倍増加したことが報告されている。
抗不整脈剤 プロパフェノン塩酸塩 フレカイニド酢酸塩	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。	
β-遮断剤 チモロールマレイン酸塩		
メトプロロール酒石酸塩	メトプロロールと本剤の併用投与により、重度の血圧低下が報告されている。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6を阻害することにより、メトプロロールの(S)-体及び(R)-体の$T_{1/2}$がそれぞれ約2.1及び2.5倍、AUCがそれぞれ約5及び8倍増加したことが報告されている。
アトモキセチン	併用によりアトモキセチンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6を阻害することによると考えられる。
タモキシフェン	タモキシフェンの作用が減弱されるおそれがある。 併用により乳癌による死亡リスクが増加したとの報告がある。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6を阻害することにより、タモキシフェンの活性代謝物の血中濃度が減少するおそれがある。
キニジン シメチジン	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。シメチジンとの併用により、本剤の血中濃度が約50%増加したことが報告されている。
フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン リファンピシン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。フェノバルビタールとの併用により、本剤のAUC及び$T_{1/2}$がそれぞれ平均25及び38%減少したことが報告されている。
ホスアンプレナビルとリトナビルの併用時	本剤の作用が減弱するおそれがある。	作用機序は不明であるが、ホスアンプレナビルとリトナビルとの併用時に本剤の血中濃度が約60%減少したことが報告されている。
ワルファリン	ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。
ジゴキシン	ジゴキシンの作用が減弱されるおそれがある。	健康人において、本剤によるジゴキシンの血中濃度の低下が認められている。
止血・血液凝固を阻害する薬剤 非ステロイド性抗炎症剤、アスピリン、ワルファリン等 **出血症状の報告のある薬剤** フェノチアジン系抗精神病剤、非定型抗精神病剤、三環系抗うつ剤等	出血傾向が増強するおそれがある。	これらの薬剤を併用することにより作用が増強されることが考えられる。
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。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。

※※4. 副作用

うつ病・うつ状態患者、パニック障害患者、強迫性障害患者及び社会不安障害患者を対象とした本邦での臨床試験において、総症例1424例中975例(68.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、傾眠336例(23.6%)、嘔気268例(18.8%)、めまい182例(12.8%)、頭痛133例(9.3%)、肝機能検査値異常120例(8.4%)、便秘113例(7.9%)であった(承認時)。

うつ病・うつ状態患者、パニック障害患者、強迫性障害患者及び社会不安障害患者を対象とした使用成績調査及び特定使用成績調査において、6482例中1453例(22.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気500例(7.7%)、傾眠389例(6.0%)、

めまい107例(1.7%)、便秘95例(1.5%)であった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

1) **セロトニン症候群**(0.04%):不安、焦燥、興奮、錯乱、幻覚、反射亢進、ミオクロヌス、発汗、戦慄、頻脈、振戦等があらわれるおそれがある。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。

2) **悪性症候群**(0.03%):無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、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。本症発現時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

3) **錯乱、幻覚、せん妄、痙攣**(0.10%):錯乱、幻覚、せん妄、痙攣があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量又は投与を中止する等適切な処置を行うこと。

4) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑**(頻度不明[注1),2)]):中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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。

5) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**(0.01%):主に高齢者において、低ナトリウム血症、痙攣等があらわれることが報告されている。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。

6) **重篤な肝機能障害**(頻度不明[注1),2)]):肝不全、肝壊死、肝炎、黄疸等があらわれることがある。必要に応じて肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

7) **横紋筋融解症**(頻度不明[注1)]):横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

8) **汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少**(0.46%):汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、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。

9) **アナフィラキシー**(頻度不明[注1),2)]):アナフィラキシー(発疹、血管浮腫、呼吸困難等)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

	1%～10%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
全身症状	倦怠(感)	ほてり、無力症、疲労、発熱、悪寒	
精神神経系	傾眠、めまい、頭痛、不眠	振戦、神経過敏、知覚減退、躁病反応、感情鈍麻、錐体外路障害、あくび、アカシジア[注3)]、味覚異常、異常な夢(悪夢を含む)、激越、健忘、失神、緊張亢進、離人症、レストレスレッグス症候群	
消化器	嘔気、便秘、食欲不振、腹痛、口渇、嘔吐、下痢	消化不良	
循環器		心悸亢進、一過性の血圧上昇又は低下、起立性低血圧、頻脈	
過敏症		発疹、瘙痒、蕁麻疹、血管浮腫、紅斑性発疹、光線過敏症	
血液		白血球増多、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値増加又は減少、赤血球減少、異常出血(皮下溢血、紫斑、胃腸出血等)	
肝臓	肝機能検査値異常(ALT(GPT)、AST(GOT)、γ-GTP、LDH、Al-P、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性等)		
腎臓・泌尿器		BUN上昇、尿沈渣(赤血球、白血球)、尿蛋白、排尿困難、尿閉、尿失禁	
眼		霧視、視力異常、散瞳	急性緑内障[注2)]
その他	性機能異常(射精遅延、勃起障害等)[注4)]、発汗	総コレステロール上昇、体重増加、血清カリウム上昇、総蛋白減少、乳汁漏出、末梢性浮腫	高プロラクチン血症[注5)]、月経障害(不正子宮出血、無月経等)

発現頻度は、承認時までの臨床試験並びにうつ病・うつ状態患者、パニック障害患者、強迫性障害患者、社会不安障害患者を対象とした使用成績調査及び特定使用成績調査の結果をあわせて算出した。

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 海外での頻度:0.01%未満

注3) 内的な落ち着きのなさ、静坐/起立困難等の精神運動性激越であり、苦痛が伴うことが多い。治療開始後数週間以内に発現しやすい。

注4) 強迫性障害患者を対象とした本邦での臨床試験において95例中6例(6.3%)に射精遅延等の性機能異常が認められた。

注5) 海外での頻度:0.1%未満

5. 高齢者への投与

高齢者では血中濃度が上昇するおそれがあるため、十分に注意しながら投与すること。また、高齢者において抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、出血の危険性が高くなるおそれがあるので注意すること(「重大な副作用」及び「慎重投与」の項参照)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) **妊婦等**: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本剤の投与を開始すること。また、本剤投与中に妊娠が判明した場合には、投与継続が治療上妥当と判断される場合以外は、投与を中止するか、代替治療を実施すること。(「重要な基本的注意(10)」参照)

[1] 海外の疫学調査において、妊娠第1三半期に本剤を投与された婦人が出産した新生児では先天異常、特に心血管系異常(心室又は心房中隔欠損等)のリスクが増加した。このうち1つの調査では、一般集団における新生児の心血管系異常の発生率は約1%であるのに対し、パロキセチン曝露時の発生率は約2%と報告されている。