

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

エシタロプラムシュウ酸塩口腔内崩壊錠

エシタロプラムOD錠 10mg「DSEP」

エシタロプラムOD錠 20mg「DSEP」

ESCITALOPRAM OD TABLETS「DSEP」

剤形	錠剤（割線入りの素錠〔口腔内崩壊錠〕）
製剤の規制区分	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）
規格・含量	OD錠 10mg「DSEP」：1錠中エシタロプラムシュウ酸塩 12.77mg （エシタロプラムとして 10mg） OD錠 20mg「DSEP」：1錠中エシタロプラムシュウ酸塩 25.54mg （エシタロプラムとして 20mg）
一般名	和名：エシタロプラムシュウ酸塩（JAN） 洋名：Escitalopram Oxalate（JAN）、escitalopram（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日	製造販売承認年月日：2022年8月15日 薬価基準収載年月日：2022年12月9日 発売年月日：2022年12月9日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本 IF は 2024 年 3 月改訂（第 4 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、

有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	23
1. 開発の経緯	1	4. 吸 収	23
2. 製品の治療学的特性	1	5. 分 布	23
3. 製品の製剤学的特性	1	6. 代 謝	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	7. 排 泄	24
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	8. トランスポーターに関する情報	24
6. RMPの概要	2	9. 透析等による除去率	24
II. 名称に関する項目	3	10. 特定の背景を有する患者	25
1. 販売名	3	11. その他	25
2. 一般名	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
3. 構造式又は示性式	3	1. 警告内容とその理由	26
4. 分子式及び分子量	3	2. 禁忌内容とその理由	26
5. 化学名（命名法）	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
III. 有効成分に関する項目	4	5. 重要な基本的注意とその理由	27
1. 物理化学的性質	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	7. 相互作用	33
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	8. 副作用	37
IV. 製剤に関する項目	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
1. 剤 形	5	10. 過量投与	39
2. 製剤の組成	5	11. 適用上の注意	40
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	12. その他の注意	40
4. 力価	6	IX. 非臨床試験に関する項目	43
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	1. 薬理試験	43
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	2. 毒性試験	43
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	44
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	1. 規制区分	44
9. 溶出性	8	2. 有効期間	44
10. 容器・包装	10	3. 包装状態での貯法	44
11. 別途提供される資材類	11	4. 取扱い上の注意点	44
12. その他	11	5. 患者向け資材	44
V. 治療に関する項目	12	6. 同一成分・同効薬	44
1. 効能又は効果	12	7. 国際誕生年月日	44
2. 効能又は効果に関連する注意	12	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載 年月日、販売開始年月日	44
3. 用法及び用量	14	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	45
4. 用法及び用量に関連する注意	14	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	45
5. 臨床成績	16	11. 再審査期間	45
VI. 薬効薬理に関する項目	19	12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	45
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19	13. 各種コード	45
2. 薬理作用	19	14. 保険給付上の注意	45
VII. 薬物動態に関する項目	20		
1. 血中濃度の推移	20		
2. 薬物速度論的パラメータ	22		

XI. 文 献.....	46	XIII. 備 考.....	49
1. 引用文献	46	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつ	
2. その他の参考文献	47	ての参考情報.....	49
		2. その他の関連資料.....	50
XII. 参考資料.....	48		
1. 主な外国での発売状況	48		
2. 海外における臨床支援情報.....	48		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CK(CPK)	Creatine kinase(Creatine phospho kinase)	クレアチンキナーゼ(クレアチンホスホキナーゼ)
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
EM	Extensive Metabolizer	代謝能の高い集団
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
γ-GPT	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	Montgomery Asberg うつ病評価尺度
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	英国医薬品庁
NaSSA	Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant	ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬
<i>in vitro</i>	<i>in vitro</i>	試験管内で (の)
<i>in vivo</i>	<i>in vivo</i>	生体内で (の)
PM	Poor Metabolizer	代謝能の低い集団
PTP	press through package	PTP 包装シート
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
rpm	revolutions per minute	1分の間での回転数
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
SNRI	Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
$t_{1/2}$	half-life	半減期
Tmax	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エスシタロプラムシュウ酸塩は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : SSRI）であり、ラセミ体であるシタロプラム（国内未発売）が先行して承認された。その後、シタロプラムの活性本体が *S*-エナンチオマーであることを見出し、光学分割した *S*-エナンチオマーがエスシタロプラムである。エスシタロプラムはセロトニントランスポーターへの選択性が高く、セロトニン以外の神経伝達系への影響が少ないと考えられる。

本邦では、2011年8月に「うつ病・うつ状態」の治療薬として上市され、その後、2015年11月に社会不安障害の適応も追加されている。

エスシタロプラム OD 錠 10mg「DSEP」及びエスシタロプラム OD 錠 20mg「DSEP」は、第一三共エスファ株式会社が発薬品として開発を企画し、平成26年11月21日付薬食発1121第2号に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2022年8月に承認を取得し、2022年12月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) うつ病・うつ状態に対して優れた有効性を示す。
- (2) うつ病の寛解を長期にわたって維持することが認められている。
- (3) 社会不安障害に対する有効性を示す。
- (4) 社会不安障害の寛解率において、経時的な改善傾向が観察されている。
- (5) セロトニントランスポーターに高い選択性を有する (*in vitro*)。
- (6) 重大な副作用として、痙攣、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、セロトニン症候群、QT延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) が報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。
- (2) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に、1錠ごとにGS1 データバーを表示している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

エスシタロプラム OD 錠 10mg 「DSEP」

エスシタロプラム OD 錠 20mg 「DSEP」

(2)洋名

ESCITALOPRAM OD TABLETS 10mg 「DSEP」

ESCITALOPRAM OD TABLETS 20mg 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

エスシタロプラムシュウ酸塩 (JAN)

(2)洋名(命名法)

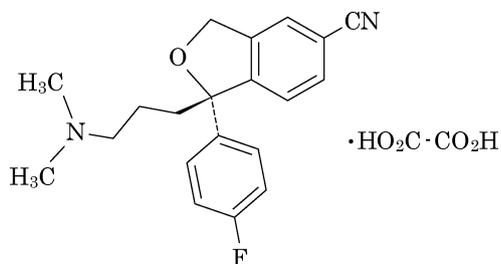
Escitalopram Oxalate (JAN)

escitalopram (INN)

(3)ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₀H₂₁FN₂O·C₂H₂O₄

分子量 : 414.43

5. 化学名(命名法)

(1*S*)-1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile monooxalate
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の粉末である。

(2) 溶解性

酢酸（100）に極めて溶けやすく、メタノール又は *N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

該当資料なし

(2) 主な分解生成物

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

- (1) シュウ酸塩の定性反応(2)
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は素錠（割線入りの素錠〔口腔内崩壊錠〕）である。

(2) 剤形の外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形		
				大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
エスタシロプラム OD錠 10mg 「DSEP」	1錠中 エスタシロプラムシュウ酸塩 12.77mg (エスタシロプラムとして 10mg)	素錠 (口腔内崩壊錠) (割線入)	白色 ～ 微黄 白色			
				10.4(長径) 4.9(短径)	2.8	128
エスタシロプラム OD錠 20mg 「DSEP」	1錠中 エスタシロプラムシュウ酸塩 25.54mg (エスタシロプラムとして 20mg)					
				13.1(長径) 6.2(短径)	3.6	256

(3) 識別コード

エスタシロプラム OD錠 10mg 「DSEP」 : エスタシロ 10 OD DSEP

エスタシロプラム OD錠 20mg 「DSEP」 : エスタシロ 20 OD DSEP

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
エスタシロプラム OD錠 10mg 「DSEP」	1錠中 エスタシロプラムシュウ酸塩 12.77mg (エスタシロプラムとして 10mg)	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、マクロゴール 6000、タルク、D-マンニトール・低置換度ヒドロキシプロピルセルロース・ポリビニルアルコール（完全けん化物）造粒物、クロスポビドン、スクラロース、タウマチン、香料、ステアリン酸マグネシウム
エスタシロプラム OD錠 20mg 「DSEP」	1錠中 エスタシロプラムシュウ酸塩 25.54mg (エスタシロプラムとして 20mg)	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）及び長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年間の内の 24 ヶ月の中間成績）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、エスシタロプラム OD 錠 10mg 「DSEP」及びエスシタロプラム OD 錠 20mg 「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であると推測された。

(1) 加速条件下での安定性試験

PTP 包装

試験項目〔規格値〕	40±2℃、75±5%RH				
	開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後	
性状〔※1〕	適	適	適	適	
確認試験：液体クロマトグラフィー〔※2〕	適	適	適	適	
純度試験：液体クロマトグラフィー〔※3〕	適	適	適	適	
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適	適	適	適	
崩壊試験〔1.5 分以下〕	適	適	適	適	
溶出試験〔pH6.8、50rpm、15 分間、Q 値：80%以上〕	適	適	適	適	
定量〔95.0～105.0%〕※4 （平均含有率（%）±C.V.）	OD 錠 10mg	100.8±0.8	100.4±0.4	98.9±0.8	100.9±0.7
	OD 錠 20mg	100.8±0.5	100.3±0.2	99.3±0.6	100.5±0.6

バラ包装

試験項目〔規格値〕	40±2℃、75±5%RH				
	開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後	
性状〔※1〕	適	適	適	適	
確認試験：液体クロマトグラフィー〔※2〕	適	適	適	適	
純度試験：液体クロマトグラフィー〔※3〕	適	適	適	適	
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適	適	適	適	
崩壊試験〔1.5 分以下〕	適	適	適	適	
溶出試験〔pH6.8、50rpm、15 分間、Q 値：80%以上〕	適	適	適	適	
定量〔95.0～105.0%〕※4 （平均含有率（%）±C.V.）	OD 錠 10mg	100.5±0.4	99.4±0.7	100.4±0.4	100.7±0.6
	OD 錠 20mg	100.0±0.7	100.1±0.6	100.6±0.5	101.5±0.6

※1：割線入りの白色～微黄白色の楕円形の素錠

※2：試料溶液から得た主ピークの保持時間は、標準溶液から得た主ピークの保持時間と等しい。
また、そのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

※3：類縁物質 A、B、E：0.2%以下、類縁物質 C：0.3%以下、その他の類縁物質 0.2%以下、総類縁物質 0.6%以下

※4：3Lot の平均値

(2) 長期保存試験

PTP 包装

試験項目〔規格値〕	25±2℃、60±5%RH					
	開始時	6ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	
性状〔※1〕	適	適	適	適	適	
確認試験：液体クロマトグラフィー〔※2〕	適	適	適	適	適	
純度試験：液体クロマトグラフィー〔※3〕	適	適	適	適	適	
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適	適	適	適	適	
崩壊試験〔1.5分以下〕	適	適	適	適	適	
溶出試験〔pH6.8、50rpm、15分間、Q値：80%以上〕	適	適	適	適	適	
定量〔95.0～105.0%〕※4 （平均含有率（%））	OD錠 10mg	100.8	101.2	100.7	99.9	102.0
	OD錠 20mg	100.8	101.1	100.1	99.8	101.1

バラ包装

試験項目〔規格値〕	25±2℃、60±5%RH					
	開始時	6ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	
性状〔※1〕	適	適	適	適	適	
確認試験：液体クロマトグラフィー〔※2〕	適	適	適	適	適	
純度試験：液体クロマトグラフィー〔※3〕	適	適	適	適	適	
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適	適	適	適	適	
崩壊試験〔1.5分以下〕	適	適	適	適	適	
溶出試験〔pH6.8、50rpm、15分間、Q値：80%以上〕	適	適	適	適	適	
定量〔95.0～105.0%〕※4 （平均含有率（%））	OD錠 10mg	100.5	101.3	99.4	99.6	101.6
	OD錠 20mg	100.1	101.4	100.2	99.5	101.1

※1：割線入りの白色～微黄白色の楕円形の素錠

※2：試料溶液から得た主ピークの保持時間は、標準溶液から得た主ピークの保持時間と等しい。
また、そのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

※3：類縁物質 A、B、E：0.2%以下、類縁物質 C：0.3%以下、その他の類縁物質 0.2%以下、総類縁物質 0.6%以下

※4：3Lot の平均値

(3) 無包装状態での安定性

エスシタロプラム OD錠 10mg「DSEP」及びエスシタロプラム OD錠 20mg「DSEP」の無包装の製剤について、下記の条件下で保存し、安定性試験〔性状、純度試験（類縁物質）、崩壊試験、溶出試験、硬度、定量〕を行った。

試験条件		結果
加湿条件下	25℃、75%RH、6ヵ月	硬度低下傾向、類縁物質の増加
加温加湿条件下	40℃、75%RH、3ヵ月	硬度低下傾向、類縁物質の増加
光	総照射量 120 万 Lux・hr、シャーレ開放、5000Lux	類縁物質の増加

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性²⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

(1) エシタロプラム OD 錠 10mg 「DSEP」

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

標準製剤：エシタロプラム OD 錠 20mg 「DSEP」

回転数：50rpm (pH6.8)

判定基準：

ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH6.8、50rpm】：

平均溶出率：標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

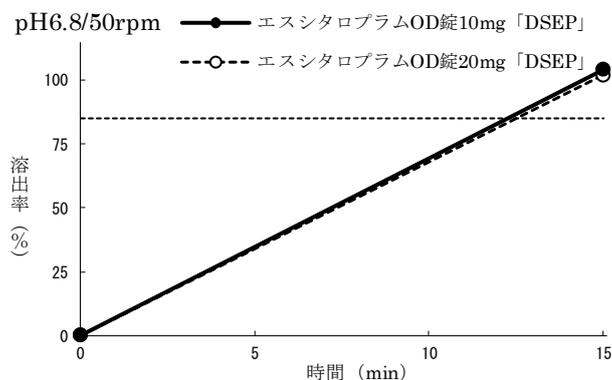
個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

試験結果：すべての溶出試験条件において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における類似性（エシタロプラム OD 錠 10mg 「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		溶出時間 (分)	平均溶出率(%)		判定	判定基準 (エシタロプラム OD 錠 10mg 「DSEP」の溶出条件)
			エシタロプラム OD 錠 10mg「DSEP」	エシタロプラム OD 錠 20mg「DSEP」		
50rpm	pH6.8	15	104	102	適	≥85%又は±15%

(溶出曲線)



最終比較時点でのエシタロプラム OD 錠 10mg 「DSEP」の個々の溶出率 (%)

試験液/回転数	最終比較時点 15 分での試験製剤の平均溶出率 (%)	最終比較時点における個々の溶出率 (%)	ガイドラインで規定された上限	ガイドラインで規定された下限	判定
pH6.8/50rpm	104	105	119	89	適
		104			
		104			
		102			
		106			
		104			
		100			
		105			
		101			
		104			
		105			
		102			

(2) エシタロプラム OD 錠 20mg 「DSEP」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号)に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

水 日本薬局方精製水

標準製剤：レクサプロ錠 20mg

回転数：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

判定基準：

ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH4.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】：

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

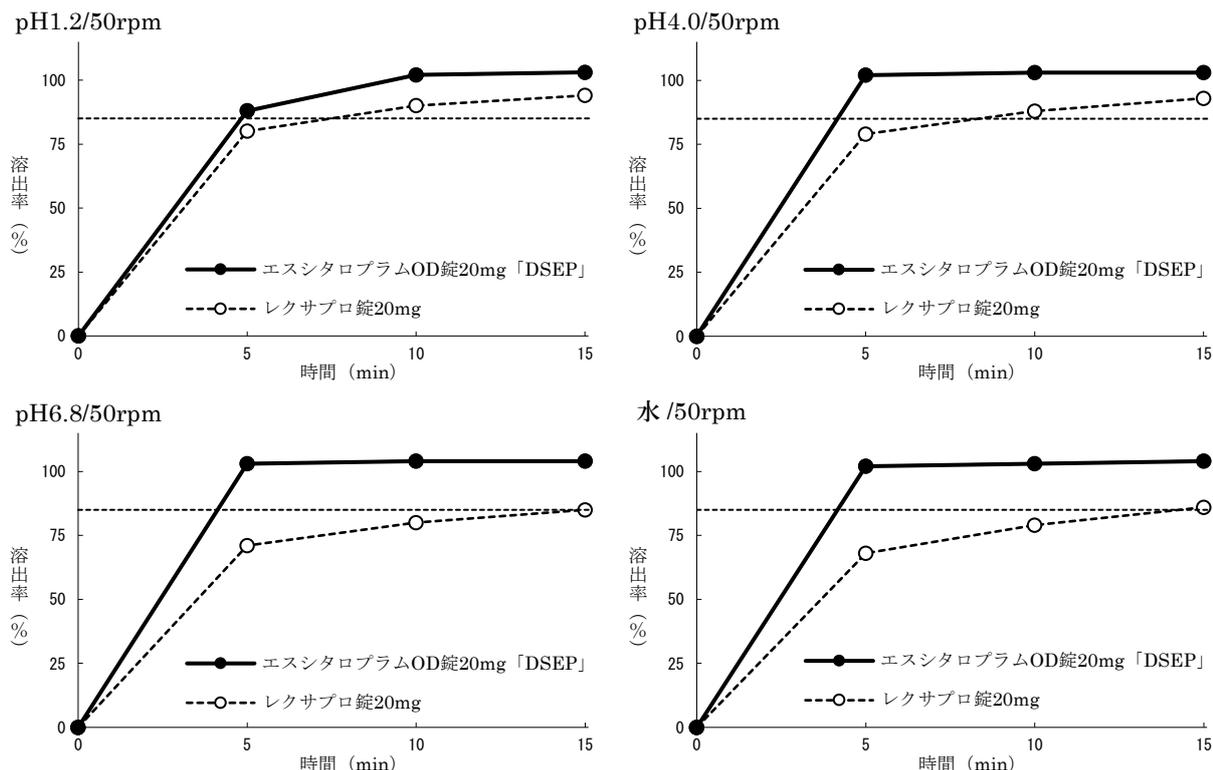
試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における同等性 (エシタロプラム OD 錠 20mg 「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)		判定	判定基準 (エシタロプラム OD 錠 20mg 「DSEP」の溶出条件)
		エシタロプラム OD 錠 20mg 「DSEP」	レクサプロ錠 20mg		
50rpm	pH1.2	15	103	94	≥ 85% 又は ±15%
	pH4.0	15	103	93	
	pH6.8	15	104	85	
	水	15	104	86	

(溶出曲線)



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

エスシタロプラム OD 錠 10mg 「DSEP」 : (PTP : 乾燥剤入り)	28 錠 (14 錠×2)
	100 錠 (10 錠×10)
	140 錠 (14 錠×10)
	500 錠 (10 錠×50)
	(プラスチックボトル : バラ : 乾燥剤入り) 200 錠
エスシタロプラム OD 錠 20mg 「DSEP」 : (PTP : 乾燥剤入り)	100 錠 (10 錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

P T P : ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン複合フィルム、アルミニウム箔

アルミピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

乾燥剤 : シリカゲル

個装箱 : 紙

バラ包装

プラスチックボトル : ポリエチレン (ボトル)、ポリプロピレン (キャップ)

乾燥剤 : シリカゲル

個装箱 : 紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

うつ病・うつ状態、社会不安障害

2. 効能又は効果に関連する注意

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、9.1.3、9.1.4、15.1.1 参照]

<うつ病・うつ状態>

5.2 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。[9.7.2 参照]

<社会不安障害>

5.3 社会不安障害の診断は、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)

解説:

5.1 抗うつ剤共通の注意事項。2007年5月、米国食品医薬品局（以下、FDA）による海外で実施された本剤を含む抗うつ剤のプラセボ対照臨床試験の検討結果により、抗うつ剤の投与により24歳以下の患者での自殺念慮や自殺企図の発現リスクの増加が報告された。これにより、全ての抗うつ剤製造会社に対し、本剤を含む抗うつ剤による24歳以下の患者での自殺念慮と自殺企図に対する警告を添付文書に追記する旨の措置が行われた。なお、18歳未満の患者に対しては、既に2004年10月、FDAの措置により抗うつ剤の投与による自殺念慮及び自殺企図の発現リスクの増加について、警告にて注意喚起するよう指示がなされていた。その後の成人患者に対する調査の結果から、24歳以下の患者においてもリスクの増加が認められたため、追加改訂された。本邦においても2007年10月に厚生労働省から全ての抗うつ剤製造会社に対し、改訂指示が出され、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項の記載が抗うつ剤共通の記載になった^{*}。

^{*}：厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡（平成19年10月31日付）

5.2 2013年3月29日付けの厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づき記載した。

本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）（塩酸セルトラリンを除く）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）及びノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬（NaSSA）の小児等への投与の項においては、これまで、パロキセチン塩酸塩水和物の海外で実施された7歳～18歳における大うつ病性障害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旨をこれらの製剤で「小児等への投与」の項に画一的に記載していた。

厚生労働省において、これらの製剤について「使用上の注意」の記載の全体的な見直しが行われ、「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「小児等への投与」の項に各製剤の海外で実施された18歳未満の大うつ病性患者を対象とした臨床試験の結果を記載し、小児等への投与に関する注意喚起を行うよう改訂指示がなされた。本剤では、海外において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

ラセボ対照試験が実施されたが、有効性は確認できなかった。有効性が認められなかった原因として、6～11歳でプラセボ効果が顕著であることが推察されている³⁾。

【海外において6歳～17歳のうつ病性障害患者を対象とした臨床試験結果(一部改変)】

表：有効性 [CDRS-R^{a)}合計点の変化量 (8週時、LOCF^{b)})]

年齢	本剤群		プラセボ群		p 値
	例数	平均値	例数	平均値	
6～17歳	129	-21.9	132	-20.2	0.310
12～17歳	77	-20.1	80	-17.5	0.233
6～11歳	52	-24.0	52	-23.5	0.87

a) : CDRS-R : Children's Depression Rating Scale-Revised、小児のうつ病に関連する症状の有無及び程度を評価する尺度

b) : L O C F : Last Observation Carried Forward、欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行なうこと

表：有効性 [CDRS-R 合計点の変化量 (8週時、OC^{c)})]

年齢	本剤群		プラセボ群		p 値
	例数	平均値	例数	平均値	
6～17歳	104	-23.9	116	-20.8	0.084
12～17歳		-22.3		-17.8	0.047
6～11歳		-25.4		-24.5	0.74

c) : OC : Observed Cases、欠測値を他の値で補うことなく実測の値のみを用いて解析を行なうこと

<結論>

6～17歳の患者では、有効性は確認できなかった。その原因として、6～11歳の患者において、プラセボ効果が顕著であることから、有効性が認められなかったためと推察された。

なお、海外で別途実施された12～17歳のうつ病性障害 (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では本剤の有効性が確認されており、米国では、2009年3月に12～17歳のうつ病性障害に対する適応が承認された⁴⁾。

【海外において12歳～17歳のうつ病性障害患者を対象とした臨床試験結果(一部改変)】

表：有効性 [CDRS-R 合計点の変化量 (8週時、LOCF^{a)})]

年齢	本剤群		プラセボ群		p 値
	例数	平均値	例数	平均値	
12～17歳	154	-22.1±1.22	157	-18.8±1.27	0.022

a) : L O C F : Last Observation Carried Forward、欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行なうこと

<結論>

12～17歳の患者では、エスシタロプラム群のCDRS-R合計点の変化量 (8週時、LOCF) において、統計学的に有意差が認められ、有効性が確認された。

5.3 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、診断基準を満たす場合にのみ本剤を投与すること。

＜DSM-Vにおける社交不安症/社交不安障害（社交恐怖）の診断基準＞

- A. 他者の注視を浴びる可能性のある1つ以上の社交場面に対する、著しい恐怖または不安。例として、社交的なやりとり（例：雑談すること、よく知らない人に会うこと）、見られること（例：食べたり飲んだりすること）、他者の前でなんらかの動作をすること（例：談話をすること）が含まれる。
注：子どもの場合、その不安は成人との交流だけでなく、仲間達との状況でも起きるものでなければならない。
- B. その人は、ある振る舞いをするか、または不安症状を見せることが、否定的な評価を受けることになるかと恐れている（すなわち、恥をかいたり恥ずかしい思いをするだろう、拒絶されたり、他者の迷惑になるだろう）。
- C. その社交的状況はほとんど常に恐怖または不安を誘発する。
注：子どもの場合、泣く、かんしゃく、凍りつく、まといつく、縮みあがる、または社交的状況で話せないという形で、その恐怖または不安が表現されることがある。
- D. その社交的状況は回避され、または強い恐怖または不安を感じながら耐え忍ばれる。
- E. その恐怖または不安は、その社交的状況がもたらす現実の危険や、その社会文化的背景に釣り合わない。
- F. その恐怖、不安、または回避は持続的であり、典型的には6ヵ月以上続く。
- G. その恐怖、不安、または回避は、臨床的に意味のある苦痛、または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。
- H. その恐怖、不安、または回避は、物質（例：乱用薬物、医薬品）または他の医学的疾患の生理学的作用によるものではない。
- I. その恐怖、不安、または回避は、パニック症、醜形恐怖症、自閉スペクトラム症といった他の精神疾患の症状では、うまく説明されない。
- J. 他の医学的疾患（例：パーキンソン病、肥満、熱傷や負傷による醜形）が存在している場合、その恐怖、不安、または回避は、明らかに医学的疾患とは無関係または過剰である。

▶該当すれば特定せよ

パフォーマンス限局型：その恐怖が公衆の面前で話したり動作をしたりすることに限定されている場合

3. 用法及び用量

6. 用法及び用量

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。

根拠：うつ病・うつ状態、社会不安障害とも、先発品を用いて、夕食後投与で国内臨床試験が実施され、有効性及び安全性が承認されたため、1日1回夕食後の投与となり、また、先発品を用いた国内臨床試験において、副作用については20mgで特にリスクが増加することはなく、有効性は10～20mgで十分な効果が示されたことから、臨床推奨用量10mg/日、最大用量20mg/日として設定することが妥当であると考えた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 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。[8.7、9.1.1、9.1.2、9.3、9.8、11.1.4、16.1.1、16.1.2、16.5、16.6.2-16.6.4 参照]

解説：

- 7.1 本剤は個々の患者の状態を観察しながら投与量を調節することが必要である。患者の状態に応じた必要最小限を投与すること。
- 7.2 海外の軽度～中等度の肝機能障害患者を対象とした先発品の臨床試験において、本剤 20mg 単回経口投与時の忍容性が良好であることが示された。また、高齢者については、国内外の高齢者臨床試験において、本剤 10～20mg 投与時の安全性に特別な懸念は認められなかった。さらに、本剤の主要代謝酵素である CYP2C19 の活性が欠損している患者^{a)} (Poor Metabolizer) (以下、CYP2C19 遺伝子型 PM) については、大うつ病性障害患者を対象とした国内用量反応 2 試験併合成績及び国内長期投与試験、社交不安障害患者を対象とした国内プラセボ対照試験及び国内長期投与試験において、本剤 10mg/日、20mg/日、または 10～20mg/日投与時の安全性に特別な懸念は認められなかった。QT 延長については、大うつ病性障害患者を対象とした国内用量反応 2 試験併合成績及び国内長期投与試験において、CYP2C19 遺伝子型別の QTcF^{b)}間隔の変化量、アウトライヤーの割合を ICH-E14 ガイドライン^{c)}を参考に検討した結果、CYP2C19 の活性が欠損していない患者^{a)} (Extensive Metabolizer) (以下、CYP2C19 遺伝子型 EM) に比し CYP2C19 遺伝子型 PM は QT 延長のリスクが高いと考えられたが、CYP2C19 遺伝子型 PM の QTcF^{b)}間隔の変化量の平均値は、大うつ病性障害患者を対象とした国内用量反応 2 試験併合成績では、本剤 10mg 群で 1.1～2.9msec と 10msec 未満、本剤 20mg 群で 10.3～10.5msec と 10msec をやや上回る程度であった。大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験においても 2.6～15.4msec で国内用量反応 2 試験併合成績の変化量の平均値を大きく上回らなかった。なお、社交不安障害患者を対象とした国内プラセボ対照試験では、本剤 10mg 群で 4.8～8.4msec、本剤 20mg 群で 3.7～5.0msec、社交不安障害患者を対象とした国内長期投与試験では、0.1～8.4msec であった。

また、大うつ病性障害患者を対象とした国内用量反応 2 試験併合成績、国内長期投与試験及び国内高齢者長期投与試験、社交不安障害患者を対象とした国内プラセボ対照試験及び国内長期投与試験のいずれにおいても、CYP2C19 遺伝子型 PM (それぞれ 78 例、18 例、4 例、113 例、21 例) において、臨床的に問題となる QTcF^{b)}間隔の測定値が 500msec を超える、あるいは変化量が 60msec を超える症例は認められなかった。一方、国内臨床試験 (6 試験) において、1099 例中 8 例 (0.7%) に QT 延長の副作用が報告されているが、いずれも CYP2C19 遺伝子型 EM であった。社交不安障害患者を対象とした国内プラセボ対照試験の 10mg 群で QTcF^{b)}間隔の測定値が 500msec を超えた症例が 1 例認められたが、変化量は 30msec 以下であり、変化量が 60msec を超えたものは認められなかった。

以上、本剤投与時の QT 延長の程度は臨床上、許容範囲であると考えられた。

しかしながら、国内外の臨床薬物動態試験の成績では、CYP2C19 遺伝子型 PM、高齢者、軽度～中等度の肝機能障害患者では血中濃度が上昇したことから、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^{a)} (Poor Metabolizer) では 10mg を上限とすることが望ましいと考え、設定した。また、国内臨床試験において、CYP2C19 遺伝子型 PM、高齢者において、臨床的に問題となる QT 延長 (測定値で 500msec または変化量で 60msec を超える延長) 及び QT 延長の副作用は認められていないが、本剤の血漿中濃度と QT 延長の程度には相関が認められていることから、注意喚起が必要と考え、「QT 延長」等の副作用が発現しやすいおそれがあると設定した。

a) 本剤は主に肝代謝酵素 CYP2C19 で代謝される。CYP2C19 には遺伝子多型が存在し、遺伝学的に CYP2C19PM の割合は、日本人で 18～23%、欧米人で 1～4%であると報告されている。

また、CYP2C19 遺伝子については、現在、30 種類を超える変異型アレルの存在が知られているが、日本人の CYP2C19PM の変異型アレルは、CYP2C19*2 及び CYP2C19*3 がほぼ 100%を占め、その他の変異型アレルの発現頻度は 0.2～0.6%と極めて低いことが報告されている。

本剤の CYP2C19 遺伝子型別の安全性評価は、変異型アレルをホモ又は複合ヘテロ接合体 (*2/*2、*2/*3 及び

*3/*3) として有する被験者を PM、それ以外の被験者を EM (*1/*1、*1/*2 及び*1/*3) と定義して解析している。

- b) QT 間隔 (心電図の Q 波の開始点から T 波の終了点までの間隔) は、心拍数によって変動するため、心拍数の影響を抑えた値に補正して評価する。補正としては Bazett 法や Fridericia 法の補正式が汎用されているが、本剤の臨床試験成績を検討したところ、QTcB 間隔に比べ QTcF 間隔の方が心拍数の指標 (RR 間隔) の影響が小さく、本剤の QT 間隔の評価には、QTcF 間隔*が適切と考えられた。

※ QTcF 間隔は実測 QT 間隔を RR 間隔の三乗根で除した補正 QT 間隔である (Fridericia の式 $QTc = \text{実測 QT 間隔} / \text{RR 間隔}^{0.33}$)。

- c) ICH-E14 ガイドライン (非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価)
- d) 海外で実施された本剤の QT 間隔に及ぼす影響について検討した綿密な QT 試験 (海外 Thorough QT 試験) において、本剤の血漿中濃度と QTc 間隔の変化量の関係は飽和曲線型で、プラトーに達した際の本剤の最大効果は 16.6msec と推察された。

5. 臨床成績

(1)臨床効果

<うつ病・うつ状態>

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

大うつ病性障害患者を対象として、エスシタロプラムシュウ酸塩 (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、エスシタロプラム (10mg 及び 20mg 併合群) のプラセボに対する優越性が示された。

観察期及び後観察期の副作用発現頻度は、エスシタロプラム 10mg 投与群で 63.3% (76/120 例)、エスシタロプラム 20mg 投与群で 75.6% (90/119 例) であった。主な副作用は、10mg 投与群では傾眠 15.0% (18/120 例)、悪心 13.3% (16/120 例)、浮動性めまい 9.2% (11/120 例)、20mg 投与群では傾眠 20.2% (24/119 例)、悪心 21.0% (25/119 例)、浮動性めまい 10.1% (12/119 例) であった⁵⁾。

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 ^{注1)}		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 ^{注1)}	プラセボ群との対比較 ^{注2)}		
					群間差 ^{注3)} [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			
エスシタロプラム	10mg 群	120	29.4±5.8	15.6±11.0	-13.7±10.0	-3.0 [-5.4, -0.5]	0.018 ^{注4)}
	20mg 群	119	29.8±6.0	16.2±10.1	-13.6± 8.8	-2.7 [-5.0, -0.4]	0.021 ^{注4)}
	併合群	239	29.6±5.9	15.9±10.5	-13.7± 9.4	-2.8 [-4.9, -0.8]	0.006 ^{注4)}
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 ^{注4)}	

注 1) : Mean±S.D.、注 2) : 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

注 3) : 最小二乗平均値、注 4) : 有意差あり (p<0.05)

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験⁶⁾

大うつ病性障害患者を対象として、エスシタロプラムシュウ酸塩 (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。観察期及び後観察期の副作用発現頻度は、エスシタロプラム 10mg 又は 20mg 投与群では 80.4% (74/92 例) であった。主な副作用は、傾眠 30.4% (28/92 例)、悪心 23.9% (22/92 例)、頭痛 19.6% (18/92 例)、浮動性めまい 15.2% (14/92 例) であった。

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 ^{注5)}	変化量 ^{注5)}
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

注 5) : Mean±S.D.

17.1.3 国内第Ⅲ相高齢者長期投与試験⁷⁾

高齢の大うつ病性障害患者を対象として、エスシタロプラムシュウ酸塩 (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。

観察期及び後観察期の副作用発現頻度は、エスシタロプラム 10mg 又は 20mg 投与群では 81.8% (18/22 例) であった。主な副作用は、口渇、傾眠及び悪心各 22.7% (5/22 例) であった。

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 ^{注6)}	変化量 ^{注6)}
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

注 6) : Mean±S.D.

<社会不安障害>

17.1.4 国内第Ⅲ相試験⁸⁾

社会不安障害患者を対象として、エスシタロプラムシュウ酸塩 (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。

観察期及び後観察期の副作用発現頻度は、エスシタロプラム 10mg 投与群で 51.5% (102/198 例)、エスシタロプラム 20mg 投与群で 57.5% (111/193 例) であった。主な副作用は、10mg 群では傾眠 18.7% (37/198 例)、悪心 14.6% (29/198 例)、20mg 投与群では傾眠 22.3% (43/193 例)、悪心 17.6% (34/193 例) であった。

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 ^{注7)}		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 ^{注7)}	プラセボ群との対比較 ^{注8)}		
					群間差 ^{注9)} [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			
エスシタロプラム	10mg 群	198	94.5±18.2	67.6±29.0	-26.9±23.3	-3.9 [-8.3, 0.6]	0.089
	20mg 群	193	93.4±17.8	60.7±28.0	-32.6±25.6	-9.8 [-14.5, -5.2]	^{注10)}

注 7) : Mean±S.D.、注 8) : 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

注 9) : 最小二乗平均値、注 10) : プラセボ群に対するエスシタロプラム錠 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エスシタロプラム錠 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。

17.1.5 国内第Ⅲ相長期投与試験⁹⁾

社会不安障害患者を対象として、エスシタロプラムシュウ酸塩（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。

観察期及び後観察期の副作用発現頻度は、エスシタロプラム 10mg 又は 20mg 投与群では 60.1% (95/158 例) であった。観察期の主な副作用は、傾眠 24.7% (39/158 例)、悪心 19.0% (30/158 例) であった。後観察期において発現率が 10%以上の副作用は認められなかった。

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 ^{注 11)}	変化量 ^{注 11)}
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

注 11) : Mean±S.D.

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)探索的試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序¹⁰⁾

18.1 エスシタロプラム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。

(2)薬効を裏付ける試験成績

18.2 抗うつ作用

18.2.1. マウス強制水泳試験において無動時間を短縮した^{11,12)}。

18.2.2. 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^{13,14)}。

18.2.3. 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¹⁵⁾。

18.3 セロトニン再取り込み阻害作用

18.3.1 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頭皮質中の細胞外 5-HT 濃度を上昇させた^{16,17)}。

18.3.2 ヒトモノアミントランスポータ発現細胞において、エスシタロプラムの 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¹⁸⁾ (*in vitro*) 。

18.3.3 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^{16,19,20)}。

18.3.4 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、エスシタロプラムは高濃度で 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^{12,21)} (*in vitro*) 。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与²²⁾

健康成人（CYP2C19のPM（Poor Metabolizer）及びEM（Extensive Metabolizer）各6例）に絶食下でエスシタロプラム 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（C_{max}）に達し、消失半減期（t_{1/2}）は24.6～27.7時間であり、C_{max}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C_{max}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。[7.2、9.1.2、16.6.4参照]

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)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (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²²⁾

健康成人（CYP2C19のPM及びEM各5例）にエスシタロプラム 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C_{max}、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。[7.2、9.1.2、16.6.4参照]

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2)}	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (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2) EM : CYP2C19*1/*1、CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3

PM : CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3、CYP2C19*3/*3

3) 生物学的同等性試験

エシタロプラム OD錠 20mg 「DSEP」²³⁾

エシタロプラム OD錠 20mg 「DSEP」とレクサプロ錠 20mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（エシタロプラムとして 20mg）日本人健康成人男性に絶食時単回経口投与（水で服用及び水なしで服用）して血漿中エシタロプラム濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

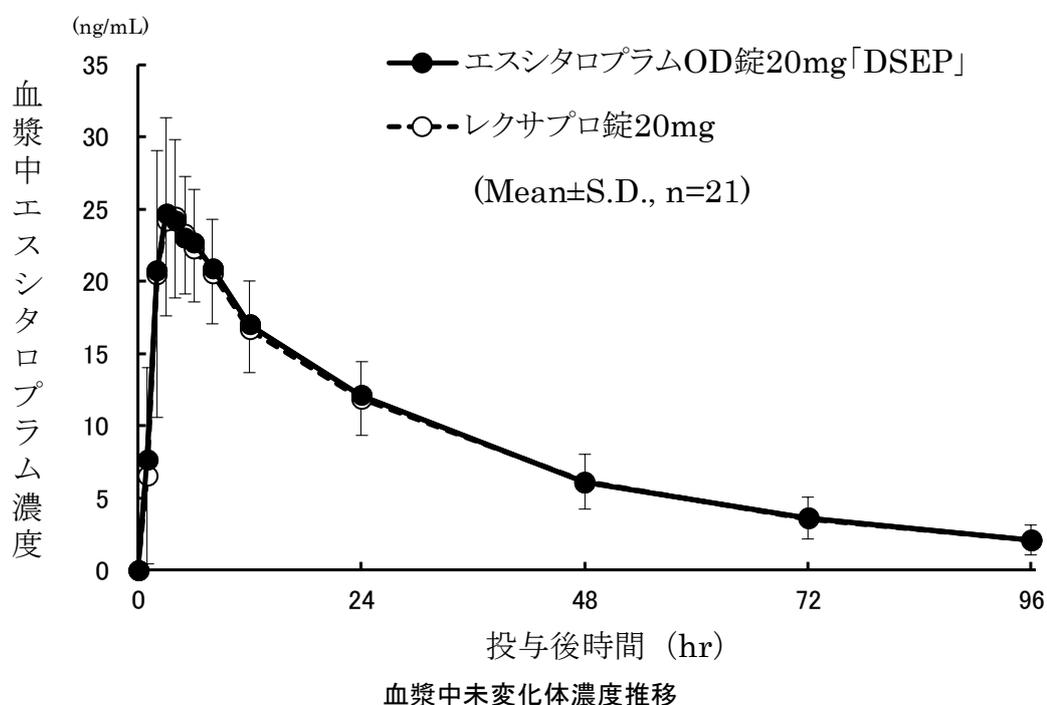
i) 水で服用

血漿中エシタロプラム濃度推移

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
エシタロプラム OD錠 20mg 「DSEP」	815.1±161.5	27.11±4.70	3.1±1.1	30.1±6.3
レクサプロ錠 20mg	804.0±182.0	26.51±5.61	3.4±1.2	30.2±6.8

(Mean±S.D., n=21)



血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

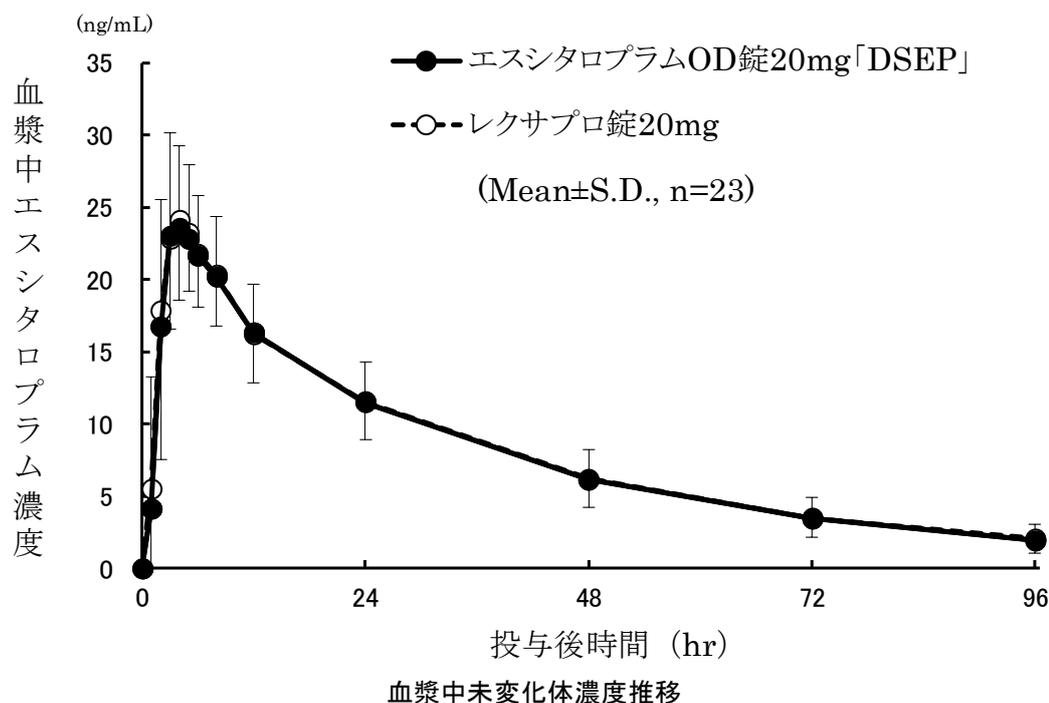
ii) 水なしで服用

血漿中エシタロプラム濃度推移

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
エシタロプラム OD錠 20mg 「DSEP」	773.3±182.3	26.01±5.05	3.6±0.8	27.9±4.3
レクサプロ錠 20mg	781.5±199.2	25.64±5.61	4.1±1.1	28.9±5.4

(Mean±S.D., n=23)



血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

4) 性別の影響

該当資料なし

5) 腎機能障害患者への投与

「VII.10.特定の背景を有する患者」の項を参照

6) 肝障害患者への投与

「VII.10.特定の背景を有する患者」の項を参照

7) 含量の異なる錠剤間の生物学的同等性²⁾

エスシタロプラム OD 錠 10mg 「DSEP」

エスシタロプラム OD 錠 10mg 「DSEP」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号)」に基づき、エスシタロプラム OD 錠 20mg「DSEP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1) 食事（外国人データ）²⁴⁾

健康成人（17例）に絶食下又は高脂肪食摂取後にエスシタロプラム 20mg を単回経口投与したとき、 C_{max} 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。

2) 併用薬

「VIII.7.相互作用」の項を参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数²³⁾

健康成人男子単回投与（1錠）

Kel (hr ⁻¹)	
水で服用時	水なしで服用時
0.0241±0.0054 (n=21)	0.0255±0.0044 (n=23)

(Mean±S.D.)

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積²²⁾

健康成人（CYP2C19のPM及びEM各6例）にエスシタロプラム5mg、10mg、20mgを単回経口投与したときのみかけの分布容積（V_z/F）は872～1053Lであった。

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

(1)吸収部位

該当資料なし

(2)吸収率（外国人データ）²⁵⁾

エスシタロプラム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。

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

「VIII.6.(5)妊婦」の項を参照

(3)乳汁への移行性（外国人データ）

該当資料なし

<参考>

「VIII.6.(6)授乳婦」の項を参照

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率（外国人データ）²⁶⁾

ヒト血漿にエシタロプラム（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（*in vitro*）。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4.1 エ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²⁷⁾。また、エ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^{28,29)}。エシタロプラムは、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³⁰⁾。[10.参照]

16.4.2 健康成人にエシタロプラムを単回あるいは反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC は、エシタロプラム、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²²⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種、寄与率

「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」の項を参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路²²⁾

健康成人（CYP2C19 の PM 及び EM 各 6 例）にエシタロプラム 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）にエシタロプラム 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。[7.2、9.1.2、16.6.4 参照]

(2) 排泄率

「VII.7.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

(3) 排泄速度

「VII.7.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者：エスシタロプラム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、 C_{max} （投与量で補正）、 T_{max} 及び V_z/F はほぼ同程度であった³¹⁾（外国人データ）。[9.2.1 参照]

16.6.2 肝機能障害患者：エスシタロプラム 20mg を軽度～中等度（Child-Pugh 分類の A 又は 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³²⁾（外国人データ）。[7.2、9.3 参照]

16.6.3 高齢者：エスシタロプラム 10mg、20mg 及び 30mg^{注 3)}を絶食下单回経口投与したときの高齢者（14 例、65～73 歳）における C_{max} 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³³⁾。また、エスシタロプラム 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 C_{max} 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³⁴⁾（外国人データ）。[7.2、9.8 参照]

注 3)：本剤の承認用法及び用量は、1 日 1 回 20mg までの経口投与である。

11. その他

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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、サフィナミドメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後 14 日間以内の患者 [10.1、11.1.3 参照]

2.3 ピモジドを投与中の患者 [10.1、11.1.4、16.7.2 参照]

2.4 QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等） [心室頻拍（torsade 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。] [8.7、11.1.4 参照]

解説：

2.1 一般的な注意として記載した。過敏症状の既往がある患者に本剤を投与した場合、再び重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられる。

2.2 モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO 阻害剤）はセロトニンの分解を阻害して、脳内のセロトニン濃度を上昇させるため、本剤との併用により作用が増強されると考えられる。また、SSRI 投与中に MAO 阻害剤を併用した患者、SSRI の投与中止直後に MAO 阻害剤を投与した患者において、SSRI と MAO 阻害剤との相互作用と考えられる重篤な副作用（セロトニン症候群等）が報告されている。したがって、MAO 阻害剤を投与中の患者に本剤の投与は避けること。また、MAO 阻害剤の投与中止後に本剤を投与する場合、あるいは本剤の投与中止後に MAO 阻害剤を投与する場合は 14 日間以上の間隔をあけること。「VIII. 7.(1)併用禁忌とその理由」の項参照

2.3 ピモジドは QT 延長、心室性不整脈等の重篤な心血管系の副作用を発現させるおそれがあることで知られている。他の SSRI とピモジドを併用したところ、ピモジドの血中濃度上昇が認められ、これらの重篤な副作用が発現するおそれがあることから、併用禁忌とされている。一方、本剤とピモジドの併用については、海外の薬物動態試験において、本剤のラセミ体であるシタロプラムとピモジドの併用により、ピモジドの血中濃度に影響は認められなかったが、ピモジドとシタロプラム併用時の QTc 間隔の変化について、ピモジド単独投与時と比べて有意な延長が認められた。したがって、作用機序は不明であるが、本剤においても併用禁忌に設定した。「VIII. 7.(1)併用禁忌とその理由」の項参照

2.4 2012 年 6 月 5 日付の厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（指示）に基づき記載した。海外で実施された本剤のラセミ体であるシタロプラムの Thorough QT 試験^{a)}の結果に基づいて、欧州医薬品庁（EMA）は 2011 年 10 月にシタロプラム含有医薬品の QT 延長に関する措置を実施した。そのことを受け、EMA ではエスシタロプラムの QT 延長に関しても再評価を行い、QT 延長のリスクを最小化するため、2011 年 12 月にエスシタロプラムについてもシタロプラムと同様の措置を実施した。国内において、QT 延長については承認時に「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項に既に記載していたが、この EMA での措置を受け、国内においても本剤の「使用上の注意」の記載の見直しが行われ、EMA と同様に禁忌に設定することとなった。

a) 通常は、健康成人を対象に実施され、医薬品開発の後期に、目標とする患者集団において、QT/QTc 間隔の延長作用を入念に調べる必要があるか否かを決定するために用いられる試験である。薬剤に催不整脈性があることを示すことを目的とした試験ではない。Thorough QT 試験では、QT/QTc 間隔の延長の検出力の信頼性を高めるために、

陽性対照として、規制当局が関心をもつ基準値である QT/QTc 間隔の平均値を 5msec 変化させる効果を有する薬剤を用い、シタロプラムの Thorough QT 試験では陽性対照として、モキシフロキサシンを用いた。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照

5. 重要な基本的注意とその理由

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、8.2-8.4、9.1.3、9.1.4、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、アカンジア/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、9.1.3-9.1.6、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、9.1.3、9.1.4、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、9.1.3-9.1.6、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。
- 8.7 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。[2.4、7.2、9.1.1、11.1.4 参照]

解説：

8.1 抗うつ剤共通の注意事項^{*1}。

国内外の臨床試験において、本剤投与群で認められた自殺念慮、自殺企図等の自殺関連事象の発現率はプラセボ群と大きな差は認められていないが、うつ病は自殺（自殺関連事象）のリスクを伴っていると考えられている。したがって、症状の悪化、自殺行動、行動の変化等について、注意深く観察すること。特に、本剤の投与開始早期あるいは投与量の変更時（増量時、減量時）は、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

8.2 抗うつ剤共通の注意事項^{*1}。

抗うつ剤の治療により、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

シリア/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、これらの症状と基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為の関連性は明らかではないが、これらの症状は自殺関連事象等の前駆症状と考えられている。したがって、これらの症状の増悪が観察された場合には、本剤の投与量を徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

8.3 抗うつ剤共通の注意事項^{※2}。

自殺目的の過量服用のリスクを少なくするため、患者ごとに適切な投与管理を行うとともに、本剤の処方量は、最小限にすること。

8.4 抗うつ剤共通の注意事項^{※1}。

患者の家族や保護者に対し、患者の状態を注意深く観察すること、処方医と緊密に連絡をとりあうように説明すること。また、自殺念慮、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説明を行い、これらの症状が認められた場合には、直ちに医師に連絡するように説明すること。

8.5 海外で実施された薬力学試験において、本剤は自動車運転能、精神運動能、認知能のいずれに対しても影響を示さなかった。しかしながら、国内外の臨床試験において、傾眠、浮動性めまい等の副作用が発現しており、判断力及び操作技術の低下の可能性が否定できないことから、本剤の投与中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するよう説明すること。

8.6 SSRI 及び SNRI において、これらの薬剤の中止時（突然の中止時）に不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛、悪心等の離脱症状が報告されている。本剤の大うつ病性障害患者を対象とした国内用量反応 2 試験併合成績において、離脱症状として知られている副作用^{※3}の発現率は、本剤投与群及びプラセボ群で、それぞれ 11.0%（47/429 例）及び 6.3%（14/223 例）であった。本剤投与群の主な副作用（上位 3 項目）は、浮動性めまい（4.4%）、頭痛、悪心（各 1.6%）であった。また、海外臨床試験、海外市販後においても本剤投与による離脱症状が認められた。一般に、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛、悪心等の離脱症状は、軽度から中等度で自然治癒するが、一部の患者では、重度又は持続するおそれがある。したがって、本剤の投与を中止する場合には、患者の状態を観察しながら、徐々に減量すること。

8.7 2012 年 6 月 5 日付の厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（指示）に基づき記載した。一般的に心血管系の障害を有する患者では、QT 延長がみられやすいことが知られている。本剤投与により、QT 延長が認められていることから、これらの患者に投与する場合は、QT 延長のリスクが増大するおそれがあるため、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。

※1：厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発第 0508001 号（平成 21 年 5 月 8 日付）

※2：厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発第 0113002 号（平成 18 年 1 月 13 日付）

※3：副作用名：めまい感、ふらつき、失神しそうな感覚、悪心（嘔気）、嘔吐、頭痛、視覚障害、不安、ショック様の感覚、感覚異常、振戦、疲労、不眠、易刺激性、歩行の不安定さ、下痢及び薬剤離脱症候群

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT 延長を起こすリスクのある患者

[7.2、8.7、10.2、11.1.4 参照]

(1) 著明な徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者

(2) うっ血性心不全の患者

(3) 低カリウム血症の患者

9.1.2 CYP2C19 の活性が遺伝的に欠損している患者

[7.2、16.1.1、16.1.2、16.5、16.6.4 参照]

- 9.1.3 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、9.1.4、15.1.1 参照]
- 9.1.4 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、9.1.3、15.1.1 参照]
- 9.1.5 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、9.1.6 参照]
- 9.1.6 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、9.1.5 参照]
- 9.1.7 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。 [11.1.1 参照]
- 9.1.8 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。 [10.2 参照]
- 9.1.9 閉塞隅角緑内障の患者
眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。

解説：

9.1.1 先発品を用いて海外で実施された綿密な QT 試験（Thorough QT 試験^{a)}）において、本剤 10mg/日投与時の QTcNi 間隔の変化量（平均値）は $-2.9\sim 3.7\text{msec}$ 、プラセボ群との変化量の差の 90%信頼区間の上限値（6.8msec）が事前に設定した基準値である 10msec を超えず、本剤 10mg/日は QTcNi^{b)}延長作用陰性^{o)}と考えられた。一方、承認用量を超えた本剤 30mg/日投与時の QTcNi 間隔の変化量（平均値）は $3.7\sim 9.7\text{msec}$ で、プラセボ群との変化量の差の 90%信頼区間の上限値（13.9msec）が 10msec を超えたことから、本剤 30mg/日は QTcNi 延長作用陽性^{o)}と考えられた。国内用量反応 2 試験併合成績において、本剤 10mg 及び 20mg 投与群の QTcF^{d)}間隔の変化量の平均値（最終観察時）はそれぞれ 2.3msec 及び 6.1msec で、いずれも 10msec を超えなかった。また、いずれの投与群においても臨床的に問題となる QT 延長（QTcF 間隔の測定値が 500msec 又は変化量が 60msec を超える延長）は認められなかった。国内長期投与試験において、QTcF 間隔の変化量の平均値は、2週時 2.4msec、8週時 6.1msec、24週時 8.0msec、52週時 5.8msec、最終観察時 7.1msec であった。一方、ICH-E14 ガイドライン（非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価^{e)}）では「QT/QTc 間隔を延長する医薬品の添付文書の記載において、催不整脈リスクを増大させることが知られている病態のリスト（例えば、うっ血性心不全、QT 延長症候群、低カリウム血症）の記載を配慮することが望ましい」とされていることから、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に本剤を投与する場合には慎重に投与するよう注意喚起を設定した。また、2012 年 6 月 5 日付の厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（指示）に基づき、著明な徐脈等を引き起こしている患者では、torsades de pointes 等の重篤な不整脈を起こすことが知られていることから、「著明な徐脈等」を追記した。

a) 通常は健康成人を対象に実施され、医薬品開発の後期に、目標とする患者集団において、QT/QTc 間隔の延長作用を入念に調べる必要があるか否かを決定するために用いられる試験であり、薬剤に催不整脈性があることを示すことを目的とした試験ではない。Thorough QT 試験では、QT/QTc 間隔の延長の検出力の信頼性を高めるために、陽性対照として、規制当局が関心をもつ基準値である QT/QTc 間隔の平均値を 5msec 変化させる効果を有する薬剤を用い、本剤の Thorough QT 試験では陽性対照として、モキシフロキサシンを用いた

b) QtcNi : Corrected QT interval using indivisual correction、個別の被験者データの心拍数補正法による QT 間隔

データ

- c) ICH-E14 ガイドラインの綿密な QT 試験（Thorough QT 試験：QT/QTc 評価試験）の解釈
- d) QTcF：Fridericia's corrected QT interval、Fridericia 補正法による QT 間隔データ
- e) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発 1023 第 1 号（平成 21 年 10 月 23 日付）

9.1.2 [添付文書の 7.2、16.1.1、16.1.2、16.5、16.6.4 の項を参照]

9.1.3 抗うつ剤共通の注意事項^{*1}。

先発品の国内外の臨床試験において、本剤投与群で認められた自殺念慮、自殺企図等の自殺関連事象の発現率はプラセボ群と大きな差は認められていないが、うつ病は自殺（自殺関連事象）のリスクを伴っていると考えられている。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は、他の患者に比べ自殺念慮、自殺企図があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には、十分に観察を行い慎重に投与すること。

※1：厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発第 0113002 号（平成 18 年 1 月 13 日付）

9.1.4、9.1.5、9.1.6 抗うつ剤共通の注意事項。

2009 年、SSRI 等の他害行為との因果関係が否定できない副作用報告について検討が行われ、副作用報告の多くが、躁うつ病、統合失調症、アルコール依存症やパーソナリティ障害を有しており、SSRI 等の投与による症状の発現あるいは併存障害の進展によって他害行為が発現したことが疑われた。その結果、躁うつ病、脳の器質的障害または統合失調症の素因のある患者、衝動性が高い併存障害を有する患者に対して、慎重に投与する必要があると評価された^{*2}。なお、本剤の国内外の臨床試験成績及び公表文献から、本剤の他害行為の発現状況は他の SSRI、SNRI と大きく異ならないと考えられる。

※2：厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発第 0508001 号（平成 21 年 5 月 8 日付）

9.1.4 躁うつ病患者に本剤を投与する場合には、躁転、自殺企図があらわれることがあるので、十分に観察を行い慎重に投与すること。

9.1.5 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者に本剤を投与する場合には、精神症状を増悪させることがあるので、慎重に投与すること。

9.1.6 衝動性が高い併存障害を有する患者に本剤を投与する場合には、精神症状を増悪させることがあるので、慎重に投与すること。

9.1.7 先発品の国内臨床試験において、てんかん等の痙攣性疾患患者への投与例はないが、海外市販後において、重篤な痙攣をきたした症例が報告されていることから記載した。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に本剤を投与する場合には、痙攣発作を起こすことがあるので、慎重に投与すること。

9.1.8 先発品の国内外の臨床試験における出血関連の有害事象について検討した結果、出血関連の有害事象の発現率は低頻度であり、いずれにおいても、発現率はプラセボ群と差がなかった。しかし、血小板の凝集には血小板内のセロトニンが関与しており、SSRI が血小板へのセロトニン取り込みを阻害することにより血小板凝集能を低下させ、出血傾向が起こればと考えられており、出血傾向又は出血性素因のある患者において、出血傾向が増強されるおそれがある（「Ⅷ. 7.(2)併用注意」の項を参照）。したがって、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に本剤を投与する場合には慎重に投与すること。

9.1.9 先発品の副作用報告において「閉塞隅角緑内障」の発現あるいは悪化は報告されていないが、海外において副作用報告が集積されていること、本剤を含む SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）により閉塞隅角緑内障のリスクが上昇するとの文献報告があること、また、本剤の薬理学的作用等を踏まえて記載した。閉塞隅角緑内障の患者に本剤を投与する場合には、眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがあるので、慎重に投与すること。

(2)腎機能障害患者

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

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。 [16.6.1 参照]

解説：海外で実施した腎機能障害のある患者（糸球体濾過量：10～53mL/min）を対象とした本剤のラセミ体であるシタロプラムの薬物動態試験において、シタロプラムの AUC 及び $t_{1/2}$ は、健康成人に比べてそれぞれ 1.24 倍、1.35 倍高値を示した。直線回帰分析の結果、腎機能が 1/5 に低下した場合においても、推定された経口投与時の全身クリアランスの低下は約 33%であった。また、本剤の腎臓からの未変化体の排泄は比較的少ないこと、本剤の海外市販後の報告から、腎機能障害患者に本剤を投与した場合に特筆すべき有害事象は発現しないと考えられたことから、軽度～中等度の腎機能障害患者には特別な注意は必要ないと考えた。しかし、高度の腎機能障害患者については、適切な臨床試験は実施しておらず、血中濃度が上昇するおそれがあると考えられる。したがって、高度の腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合には、クリアランスの低下を考慮して慎重に投与すること。

<腎機能障害患者におけるシタロプラムの薬物動態試験（海外データ）>

「VII.10.特定の背景を有する患者」の項を参照

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。 [7.2、16.6.2 参照]

解説：

9.3 本剤は主に肝臓で代謝される。肝機能障害のある患者に本剤を投与する場合には、クリアランスの低下を考慮して慎重に投与すること。

<肝機能障害患者における本剤の薬物動態試験（海外データ）>

「VII.10.特定の背景を有する患者」の項を参照

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

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 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。

9.5.2 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。

9.5.3 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産後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。

9.5.4 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^{35,36)}。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³⁶⁾。

解説：

- 9.5 国内外で妊婦又は妊娠している可能性のある婦人における適切かつ十分な対照をおいた臨床試験は実施されておらず、安全性は確立していないことから記載した。
- 9.5.1 生殖発生毒性試験（ラット）において、本剤投与による次世代動物への影響（母獣の体重増加量の減少又は体重減少による二次的な変化と考えられる胎児の体重減少に伴う骨化遅延（胎児の発育抑制）、出生児における死亡・喰殺児数の増加、離乳率の低下、体重増加量の減少及び摂餌量の減少）が認められたため、注意喚起を行う。なお、動物試験（ラット）において催奇形作用は認められていない。
- 9.5.2 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、心臓中隔欠損を含む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。再現性がないことから、本剤の催奇形作用を示唆する内容ではないと考えられたが、ヒトへの使用にあたり重要な情報であると考えられたため、注意喚起する。
- 9.5.3 妊娠末期（特に第3トリメスター）にSSRI、SNRIを投与された場合、子宮での薬剤曝露により、出産後の新生児において離脱症状と同様の症状があらわれるとの報告がある。
- 9.5.4 本剤の海外市販後において、重篤な新生児遷延性肺高血圧症は報告されていないが、海外の2つの疫学調査において、本剤のラセミ体であるシタロプラムを含む他のSSRIによる新生児遷延性肺高血圧症のリスク増加が報告されている^{35,36)}。そのうち、1つの疫学調査³⁶⁾では、34週以降に出生した新生児において、妊娠初期のSSRIへの曝露で新生児遷延性肺高血圧症のリスク比が2.38（95%信頼区間1.19～4.25）と高値であり、妊娠後期のSSRIへの曝露でもリスク比が3.57（95%信頼区間1.16～8.33）と高値を示した。本件について米国、欧州、国内^{*}においてSSRIを対象とした措置が講じられていることから、本剤でも同様の注意喚起を行う。

※：厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡（平成22年4月27日付）

(6)授乳婦

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。

解説：本剤のラセミ体であるシタロプラムの薬物動態試験において、¹⁴C-シタロプラムをマウス及びラットに投与した結果、胎児中及び乳汁中への放射能の移行が認められ、本剤についても同様であるものと推察された。また、本剤及びシタロプラムを投与したヒトにおいて、それぞれ未変化体及び代謝物（デメチル化体）が乳汁中に移行することが確認されている^{37,38)}。したがって、本剤を授乳中の女性に投与する場合には、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。

(7)小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした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⁾。[5.2 参照]

解説：

9.7.1 先発品の国内臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児を対象とした試験は実施されておらず、使用経験がない。

9.7.2 2013年3月29日付けの厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づき記載した。

「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項を参照。

先発品では、海外において6～17歳のうつ病性障害（DSM-IVにおける分類）患者を対象としたプラセボ対照試験が実施されたが、有効性は確認できなかった。有効性が認められなかった原因として、6～11歳でプラセボ効果が顕著であることが推察されている³⁾。なお、海外で別途実施された12～17歳のうつ病性障害（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では本剤の有効性が確認されている。

(8)高齢者

9.8 高齢者

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。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。[7.2、16.6.3 参照]

解説：先発品の国内外の高齢者のうつ病性障害患者を対象とした臨床試験において認められた主な有害事象は、非高齢者を対象とした臨床試験でも認められ、発現率は大きく異ならなかった。しかしながら、海外で実施された薬物動態試験により、高齢者は非高齢者と比べて、血中濃度が高値を示したため、高齢者に本剤を投与する場合には十分に注意すること。

7. 相互作用

10 相互作用

本剤は主にCYP2C19で代謝され、CYP2D6及びCYP3A4も代謝に関与している。[16.4.1 参照]

(1)併用禁忌とその理由

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 サフィナミドメシル酸塩 エクフィナ [2.2、11.1.3 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 [2.3、11.1.4、16.7.2 参照]	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。	機序は不明である。

解説：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。

■モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤

本剤のラセミ体であるシタロプラムと MAO 阻害剤の併用において、マウス、ウサギ及びイヌに脳内のセロトニン濃度の過剰な上昇によると考えられる薬物相互作用が認められた。本剤は、シタロプラムと同様にセロトニン再取り込み阻害作用を示すことから設定した。

SSRI 投与中に MAO 阻害剤を併用した患者、SSRI の投与中止直後に MAO 阻害剤を投与した患者において、SSRI と MAO 阻害剤との相互作用と考えられる重篤な副作用（セロトニン症候群等）が報告されている。したがって、MAO 阻害剤を投与中の患者への本剤の投与は避けること。また、MAO 阻害剤の投与中止後に本剤を投与する場合、あるいは本剤の投与中止後に MAO 阻害剤を投与する場合は 14 日間以上の間隔をあけること。

■ピモジド

海外の健康成人（26 例）を対象に本剤のラセミ体であるシタロプラム 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薬物動態試験において、ピモジド単独又はピモジドとシタロプラムを併用したときの心電図への影響を検討した。その結果、ピモジドとシタロプラムを併用したときの QTc の変化（9.6～14.1msec、ベースラインの QTc：390.3～393.8msec）は、ピモジド単独投与時（2.1～2.3msec、ベースラインの QTc：389.0～393.1msec）と比べて有意な延長が認められた。以上より、作用機序は不明であるが、本剤とピモジドの併用は禁忌とした。

なお、本試験において、血漿中ピモジド濃度に影響は認められなかった。

(2)併用注意とその理由

10.相互作用		
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
セロトニン作用薬 トリプタン系薬剤 スマトリプタンコハク酸塩 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 [11.1.3 参照]	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。	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。
メチルチオニウム塩化物水和物 (メチレンブルー) [11.1.3 参照]		メチルチオ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。

<p>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 [16.7.1 参照]</p>	<p>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。</p>	<p>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って考えられる。</p>
<p>β遮断剤 メトプロロール酒石酸塩 [16.7.1 参照]</p>	<p>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。</p>	
<p>シメチジン [16.7.1 参照]</p>	<p>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。</p>	<p>シメチジンが本剤の代謝酵素を阻害することによって考えられる。</p>
<p>オメプラゾール ランソプラゾール チクロピジン塩酸塩 [16.7.1 参照]</p>		<p>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って考えられる。</p>
<p>ワルファリンカリウム [16.7.2 参照]</p>	<p>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。</p>	<p>機序は不明である。</p>
<p>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 ワルファリンカリウム 等 [9.1.8 参照]</p>	<p>出血傾向が増強することがある。</p>	<p>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。</p>
<p>アルコール（飲酒）</p>	<p>本剤服用中は飲酒を避けることが望ましい。</p>	<p>他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。</p>
<p>QT 延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.1、11.1.4 参照]</p>	<p>QT 延長を起こすおそれがある。</p>	<p>併用により QT 延長作用が相加的に増強するおそれがある。</p>

解説：

■セロトニン作用薬

本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を示すことから、これらの薬剤との併用により、セロトニン作用が増強するおそれがあり、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可能性がある。先発品の国内外の臨床試験においては、重篤なセロトニン症候群は認められていないが、海外市販後においては、重篤なセロトニン症候群が報告されており、特に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と考えられる。したがって、他の SSRI と同様に本剤とセロトニン作用薬の併用時はセロトニン症候群の発現に注意し、観察を十分に行うこと。

■メチルチオニウム塩化物水和物

メチレンブルーは、可逆的 MAO-A 阻害作用を有している為、本剤との併用により、セロトニン作用が増強するおそれがあり、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可能性がある。2014 年 12 月 26 日付で「メチレンブルー静注 50mg」が承認され、添付文書の相互作用「併用注意」の項に「選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩等」と記載されていることから、本剤の添付文書の相互作用の「併用注意」の項に「メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）」を追記した。

<CYP2D6 で代謝される薬剤>

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、本剤及びその代謝物は CYP2D6 活性に対して阻害作用を示した。したがって、CYP2D6 で代謝される三環系抗うつ剤、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、抗不整脈剤、β遮断剤は、本剤との併用により血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤と併用する場合には、これらの薬剤の投与量を減量する等、注意して投与すること。

■三環系抗うつ剤

先発品を海外の健康成人（20 例）に反復経口投与（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（国内販売中止）50mg を併用経口投与した薬物動態試験において、デシプラミンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 1.41 倍、2.07 倍に上昇した。

■ブチロフェノン系抗精神病剤（ハロペリドール）

本剤のラセミ体であるシタロプラムは、ハロペリドールとの併用投与により、ラット線条体におけるドパミン代謝物濃度の上昇、カタレプシー反応の増強及びアポモルヒネ誘発常同行動阻害を増強した。シタロプラムとの併用により、ハロペリドールの血中濃度が高まることで作用が増強された可能性が考えられた。本剤も CYP2D6 の活性を阻害することから、ハロペリドールの作用を増強すると推察された。

■β遮断剤（メトプロロール）

海外の健康成人（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薬物動態試験において、メトプロロールの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 1.75 倍、2.27 倍に上昇した。

■シメチジン

シメチジンは CYP1A2、2C9、2D6、及び 3A4 など、ヒト CYP 分子種に非特異的阻害作用を有する。

海外の健康成人（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薬物動態試験において、本剤の C_{max} には影響は認められなかったが、AUC が 1.72 倍に上昇した。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、本剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量する等、注意して投与すること。

<CYP2C19 阻害作用のある薬剤>

本剤は主として CYP2C19 で代謝される。CYP2C19 阻害作用を有するオメプラゾール等との併用により、血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量する等、注意して投与すること。

■オメプラゾール

海外の健康成人（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 日目に先発品 20mg を併用経口投与した薬物動態試験において、本剤の C_{max} には影響は認められなかったが、AUC が 1.51 倍に上昇した。

■ワルファリン

海外の健康成人（12 例）に本剤のラセミ体であるシタロプラム 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。一方、シタロプラムとワルファリン併用時のプロトロンビン時間の最大値（ R_{max} ）、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（ R_{max} ：併用時 26.7sec、単独投与時 25.1sec、 AUC_{PT} ：併用時 3260sec・hr、単独投与時 3098sec・hr）。

したがって、ワルファリン使用時に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。

■出血傾向が増強する薬剤

他の SSRI に共通して、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、ワルファリン等）との併用により出血傾向を増強するおそれがあることが注意喚起されている。出血傾向の増強には、血小板凝集能の阻害が関与することが知られており、他の SSRI と同様に、本剤についても血小板凝集能を阻害するとの報告がある^{39,40,41,42,43}。

国内外の先発品を用いた臨床試験において、出血関連の有害事象の発現率を検討した結果、本剤投与群の出血関連の有害事象の発現率はプラセボ群と差がなかった。しかしながら、本剤の投与により、血小板凝集能が阻害され、出血傾向が増強する薬剤との併用により、出血傾向が増強されるおそれがあるため、出血傾向が増強する薬剤を併用している患者に対して本剤を投与する場合には慎重に投与すること。

■アルコール

他の抗うつ薬において、併用による作用の増強が報告されていることから、他の抗うつ薬と同様に、本剤投与中は飲酒を避けること。

■QT 延長を起こすことが知られている薬剤

併用により QT 延長作用が相加的に増強するおそれがある。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣（0.1%）

[9.1.7 参照]

11.1.2 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。

11.1.3 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。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。[2.2、10.1、10.2 参照]

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

[2.3、2.4、7.2、8.7、9.1.1、10.1、10.2 参照]

解説：

11.1.1 痙攣

先発品の社会不安障害の効能・効果承認時までの重篤な痙攣の発現状況について検討したところ、社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験において1例、海外臨床試験において1例認められた。また、海外市販後における重篤な痙攣の報告例数が多いことから、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。

11.1.2 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）

先発品の国内承認時までの国内外の臨床試験における重篤な有害事象を検討した結果、抗利尿ホルモン不適合分泌及び低ナトリウム血症は認められなかったが、海外市販後では重篤な抗利尿ホルモン不適合分泌、低ナトリウム血症が報告されている。また、他のSSRIでも重大な副作用として注意喚起されている。したがって、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。

11.1.3 セロトニン症候群

先発品の国内承認時までの国内外の臨床試験における重篤な有害事象を検討した結果、セロトニン症候群は認められなかったが、海外市販後において重篤なセロトニン症候群が報告されている。セロトニン症候群は脳内のセロトニン濃度が過剰に上昇した際に発現すると考えられており、本剤とセロトニン作用薬を併用する際は特に注意が必要である。したがって、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。

11.1.4 QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）

2012年6月5日付の厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（指示）に基づき記載した。海外で実施された本剤のラセミ体であるシタロプラムのThorough QT試験^{a)}の結果に基づき、欧州医薬品庁（EMA）は2011年10月にシタロプラム含有医薬品のQT延長に関する措置を実施した。そのことを受け、EMAではエスシタロプラムのQT延長に関して再評価を行い、QT延長のリスクを最小化するため、2011年12月にエスシタロプラムについてもシタロプラムと同様の措置を実施した。

国内において、QT延長については承認時に「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項に既に記載していたが、このEMAでの措置を受け、国内においても本剤の「使用上の注意」の記載の見直しが行われ、EMAと同様の注意喚起を「重大な副作用」の項に設定することとなった。

a) 通常は、健康成人を対象に実施され、医薬品開発の後期に、目標とする患者集団において、QT/QTc間隔の延長作用を入念に調べる必要があるか否かを決定するために用いられる試験である。薬剤に催不整脈性があることを示すことを目的とした試験ではない。Thorough QT試験では、QT/QTc間隔の延長の検出力の信頼性を高めるために、陽性対照として、規制当局が関心をもつ基準値であるQT/QTc間隔の平均値を5msec変化させる効果を有する薬剤を用い、シタロプラムのThorough QT試験では陽性対照として、モキシフロキサシンを用いた。

(2) その他の副作用

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	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			発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒	アナフィラキシー反応、血管浮腫
精神神経系	傾眠（22.6%）、浮動性めまい、頭痛	あくび、不眠症、体位性めまい、感覚鈍麻、易刺激性（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（20.7%）、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・ALT・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、高プロラクチン血症

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置：

特異的な解毒剤は知られていない。

解説：

13.1 国内臨床試験において、本剤の過量投与はないが、海外臨床試験及び海外市販後において過量投与による重篤な有害事象が認められていることから設定した。本剤の過量投与で報告された症状は軽度、あるいは何も症状が認められない場合がほとんどである。本剤の単独過量投与では死亡例は稀で、ほとんどが複数の薬剤の併用過量投与によるものであった。本剤の過量投与で報告された症状は、中枢神経障害〔めまい、振戦、激越（不安、焦燥、興奮）、稀にセロトニン症候群、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〕等であった。なお、海外市販後において、本剤 1000mg を超える過量服用が報告されている。

13.2 本剤過量投与に対する特別な処置方法はない。

11. 適用上の注意

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 本剤は舌の上の上にのせて唾液を浸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。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

解説：

14.1.1 一般的留意事項として記載している。本剤には PTP (Press Through Package) 包装の仕様があるので、日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。近年 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ので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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、9.1.3、9.1.4 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。

解説：

15.1.1 抗うつ剤共通の注意事項。

海外で実施された本剤を含む抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験において、24歳以下、25～64歳、65歳以上で自殺傾向のリスクを検討した結果、24歳以下の大うつ病性障害患者における自殺念慮、自殺企図の発現のリスクがプラセボ群と比較して高いことが示された。25歳以上の成人ではリスクの増加は示されず、65歳以上の成人ではプラセボ群に比しリスクの減少が示された。2004年10月に米国FDAは、全ての抗うつ剤製造会社に対し抗うつ剤治療における小児及び青年期（18歳未満）での自殺念慮、自殺企図の発現リスクの増加について、警告にて注意喚起するよう勧告した。その後の成人患者に対する調査の結果、2007年5月に24歳以下の患者においてもリスクの増加が認められたため、追加改訂するよう措置が行われた。国内においても2007年10月に全ての抗うつ剤に対する共通の注意喚起として、「その他の注意」の項に記載することになった*1（「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項を参照）。

15.1.2 2010年3月に欧州医薬品庁（EMA）の医薬品安全性監視作業部会（PhVWP）は、主に50歳以上の患者を対象とした疫学調査において、本剤を含むSSRI及び三環系抗うつ薬の使用に関連して骨折のリスクの上昇が示されていることから、添付文書に追記し、注意喚起を行うよう勧告した。この疫学調査では、SSRIの使用量や使用期間にかかわらず、骨折のオッズ比（95%信頼区間）は1.4（0.93～2.24）～2.4（2.0～2.7）と機序は明らかではないが、骨折リスクが高くなることが示唆された。また、2010年5月に英国医薬品庁（MHRA）も定期的医薬品安全対策情報（DSU）において、医療従事者に対し注意喚起を行った。これを受けて、国内においても2010年8月に全ての抗うつ剤に対する共通の注意喚起として、「その他の注意」の項に骨折のリスク上昇について記載することになった*2。

15.1.3 SSRI 共通の注意事項*2。

海外で実施された本剤を含むSSRIを対象とした臨床試験⁴⁴⁾及びパロキセチンの臨床試験⁴⁵⁾の結果に基づき、注意喚起を行うことにした。なお、本邦においてはSSRI共通に「その他の注意」の項で注意喚起する措置が行われたが、欧州、米国においては注意喚起されていない（2011年1月現在）。なお、本剤の国内外の臨床試験、本剤のラセミ体であるシタロプラムの海外臨床試験、本剤及びシタロプラムの海外市販後成績において精巣毒性、精子異常形成に関連した有害事象の発現状況を検討した結果、本剤及びシタロプラム投与により、臨床上問題となるような精巣毒性、精子異常形成に関する有害事象が発現する可能性は低いと考えられた。

※1：厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡（平成19年10月31日付）

※2：厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡（平成22年8月10日付）

(2)非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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C_{max}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。

15.2.2 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。

解説：

15.2.1 本剤を用いたラットの13週間反復投与毒性試験において、生存例あるいは死亡例で心筋炎に基づくうっ血性心不全（心毒性）の発現が認められた。心毒性は、本剤による心筋の虚血性変化により誘発さ

れたものと推察されている。心毒性は本剤の C_{max} に依存して発現するものと考えられ、ラットにおける心毒性発現の閾値とヒト曝露量との乖離は約 8 倍と推察された。なお、国内外の臨床試験及び海外市販後の成績から、ラット反復投与毒性試験で認められた心毒性については、ヒトで起こる可能性は低いと推察された。しかしながら、心毒性はヒトへの使用にあたり重要な情報であると考えられたため、設定した。

- 15.2.2 本剤及び本剤のラセミ体であるシタロプラムを用いたラットの 4～52 週間反復投与毒性試験において、リン脂質症に関連する所見が認められた。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が、いずれも休薬により回復したことから、リン脂質症は回復性の変化と推察され、臨床問題となる副作用の発生を示唆するものとは考えられなかった。なお、国内外の臨床試験、海外市販後の成績から、臨床問題となるようなリン脂質症に関連する有害事象が発現する可能性は低いと考えられた。しかしながら、薬剤起因性のリン脂質症は薬物の構造的な特性、すなわち、陽イオン性両親媒性により引き起こされるが、本剤及びシタロプラムはともに陽イオン性両親媒性物質であること、リン脂質症がヒトで発現する可能性が否定できないと考えられることから設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)安全性薬理試験

該当資料なし

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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
有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資料：「XIII.2.その他の関連資料」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：レクサプロ錠 10mg、レクサプロ錠 20mg（持田製薬株式会社）
同 効 薬：くうつ病・うつ状態>

パロキセチン塩酸塩、セルトラリン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩、ミルタザピン、
デュロキセチン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩、ベンラファキシン塩酸塩 等
<社会不安障害>
パロキセチン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エスタロプラム OD 錠 10mg「DSEP」	2022年8月12日	30400AMX00380000	2022年12月9日	2022年12月9日
エスタロプラム OD 錠 20mg「DSEP」	2022年8月12日	30400AMX00381000	2022年12月9日	2022年12月9日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
エシタロプラム OD錠 10mg「DSEP」	1179054F3025	1179054F3025	1292084010201 (PTP) 28錠 (14錠×2)	622920801
			1292084010101 (PTP) 100錠 (10錠×10)	
			1292084010202 (PTP) 140錠 (14錠×10)	
			1292084010102 (PTP) 500錠 (10錠×50)	
			1292084010301 (バラ) 200錠	
エシタロプラム OD錠 20mg「DSEP」	1179054F4021	1179054F4021	1292091010101 (PTP) 100錠 (10錠×10)	622920901

販売名	包装	GS1 コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
エシタロプラム OD錠 10mg「DSEP」	PTP28錠	04987081781591	14987081185761	24987081185768
	PTP100錠	04987081781584	14987081185822	24987081185829
	PTP140錠	04987081781591	14987081185839	24987081185836
	PTP500錠	04987081781584	14987081185921	24987081185928
	バラ 200錠	04987081781881	14987081185846	24987081185843
エシタロプラム OD錠 20mg「DSEP」	PTP100錠	04987081782161	14987081185938	24987081185935

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 (安定性)
- 2) 社内資料 (溶出性)
- 3) Wagner, K. D. et al. : J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2006 ; 45 (3) : 280-288
- 4) Emslie, G. J. et al. : J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. 2009 ; 48 (7) : 721-729
- 5) 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- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.3.2、2.7.6.8.2)
- 6) 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
- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.3.2、2.7.6.9.1)
- 7) 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
- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.3.2、2.7.6.9.2)
- 8) 社会不安障害に対するプラセボ対照試験 (レクサプロ錠 : 2015年11月20日承認、CTD 2.7.6.1.1)
- 9) 社会不安障害に対する長期投与試験 (レクサプロ錠 : 2015年11月20日承認、CTD 2.7.6.2.1)
- 10) 作用機序 (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.6.2.2)
- 11) 薬理試験-うつ病モデルにおける有効性- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 12) Sánchez, C et al. : Psychopharmacology. 2003 ; 167 (4) : 353-362
- 13) Montgomery, S A et al. : Pharmacol Toxicol. 2001 ; 88 (5) : 282-286
- 14) Sánchez, C et al. : Behav Pharmacol. 2003 ; 14 (5-6) : 465-470
- 15) 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
- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 16) 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- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.6.2.2.2、2.6.2.3.2)
- 17) Mørk, A et al. : Neuropharmacology. 2003 ; 45 (2) : 167-173
- 18) Owens, M J et al. : Biol Psychiatry. 2001 ; 50 (5) : 345-350
- 19) Hyttel, J et al. : J. Neural Transm Gen Sect. 1992 ; 88 (2) : 157-160
- 20) 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*)
- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.6.2.2.2、2.6.2.3.2)
- 21) 薬理試験-各種受容体及びトランスポーターに対するリガンドの結合に及ぼす影響
- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.6.2.2.2、2.6.2.3.2)
- 22) 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
- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.4.1)
- 23) 社内資料 (生物学的同等性)
- 24) 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
- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.3.2)
- 25) 海外臨床薬物動態試験-シタロプラムの生物学的利用率
- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.2.1)
- 26) 薬物動態試験-エスシタロプラムの蛋白結合の検討
- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.6.4.4.3、2.6.5.6.2)
- 27) 薬物動態試験-エスシタロプラムの *in vitro* 代謝の検討
- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.6.4.5.2)
- 28) Olesen, O V et al. : Pharmacology. 1999 ; 59 (6) : 298-309

- 29) Rochat, B et al. : Biochem Pharmacol. 1998 ; 56 (1) : 15-23
- 30) 海外臨床薬物動態試験-シタロプラムのマスバランス
- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.4.5)
- 31) 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
- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.5.5)
- 32) 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
- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.5.4)
- 33) 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)
- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.5.1)
- 34) 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)
- (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.5.2)
- 35) Chambers, C D et al. : N Engl J Med. 2006 ; 354 (6) : 579-587
- 36) Källén, B et al. : Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008 ; 17 (8) : 801-806
- 37) Rampono, J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2006 ; 62 (3) : 316-322
- 38) Rampono, J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2000 ; 50 (3) : 263-268
- 39) McCloskey, D. J. et al. : Transl. Res. 2008 ; 151 (3) : 168-172
- 40) Serebruany, V. L. et al. : Pharmacol. Res. 2001 ; 43 (5) : 453-462
- 41) Maurer-Spurej, E. et al. : Thromb. Haemost. 2004 ; 91 (1) : 119-128
- 42) Atar, D. et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 2006 ; 26 (2) : 172-177
- 43) Atar, D. et al. : Neuropsychopharmacology. 2007 ; 32 (11) : 2369-2374
- 44) Safarinejad, M. R. : J. Urol. 2008 ; 180 (5) : 2124-2128
- 45) Tanrikut, C. et al. : Fertil. Steril. 2010 ; 94 (3) : 1021-1026

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎後の安定性試験

1. 試験目的

エシタロプラム OD 錠 10mg 「DSEP」及び OD 錠 20mg 「DSEP」は、処方比率が同一であるため、試験は OD 錠 10mg 「DSEP」のみで実施した。

エシタロプラム OD 錠 10mg 「DSEP」の粉碎した錠剤について、① $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $75 \pm 5\% \text{RH}$ 、②3000Lux、③5000Lux の条件下で、3 ヶ月または 30 万 Lux・hr 保存し、その安定性を検討した。

2. 試験項目

性状、定量、純度試験（類縁物質）

3. 試験結果

これらの製剤は、粉碎後上記の条件下で、3 ヶ月及び 30 万 Lux・hr の時点で、類縁物質の増加（規格内）が確認された。

(2) 経管通過性試験

1. 試験目的

エシタロプラム OD 錠 10mg 「DSEP」及び OD 錠 20mg 「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

2. 試験方法

(1) 崩壊懸濁試験… ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを押し込む。ディスペンサーに 30°C 及び 55°C の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして、ディスペンサーを手で 180 度 15 往復横転し、その後 5 分間放置し、崩壊・懸濁の状況を観察した。

なお、5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。

(2) 通過性試験… 崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr. (フレンチ) の経管栄養チューブに約 2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に 20 mL の水を同じディスペンサーで吸い取り、注入してチューブを洗う時、ディスペンサー及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

3. 試験材料

製 剤 名：エシタロプラム OD 錠 10mg 「DSEP」及び OD 錠 20mg 「DSEP」

使用器具：ディスペンサー（30mL シリンジ）、経管栄養チューブ（8Fr.）

4. 試験結果

エシタロプラム OD 錠 10mg 「DSEP」及び OD 錠 20mg 「DSEP」は、崩壊懸濁試験においては、5分以内に崩壊・懸濁した。

また、通過性試験において、8Fr. 経管栄養チューブを通過した。崩壊・懸濁した懸濁液の安定性についても問題がないことも確認済みである。

(1) 崩壊懸濁試験				(2) 通過性試験
水 (約 55℃)		粉碎・破壊→水		通過サイズ
5分	10分	5分	10分	
○	/	/	/	経管栄養チューブ (8Fr.)

○：完全崩壊

×：投与困難な崩壊状態

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状態

注)

懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。

本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。

製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

- ・ エシタロプラム OD 錠 「DSEP」 を服用される患者さんとご家族の方へ
 - ・ エシタロプラム OD 錠 「DSEP」 を服用される社交不安症 (SAD) の患者さんとご家族の方へ
- 第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601