

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 に準拠して作成



| | | | | |
|-----------------------------|---|------------|-------------|-------------|
| 剤形 | 錠25 mg、錠50 mg、錠100 mg : フィルムコート錠 OD錠25 mg、OD錠50 mg、OD錠100 mg : 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 | ジェイゾロフト錠25 mg、OD錠25 mg 1錠中にセルトラリン塩酸塩28 mg（セルトラリンとして25 mg）を含む ジェイゾロフト錠50 mg、OD錠50 mg 1錠中にセルトラリン塩酸塩56 mg（セルトラリンとして50 mg）を含む ジェイゾロフト錠100 mg、OD錠100 mg 1錠中にセルトラリン塩酸塩112 mg（セルトラリンとして100 mg）を含む | | | |
| 一般名 | 和名：セルトラリン塩酸塩（JAN） 洋名：sertraline hydrochloride（JAN） | | | |
| 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 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
| | 錠25 mg、錠50 mg | 2006年4月20日 | 2006年6月1日 | 2006年7月7日 |
| | 錠100 mg | 2014年2月17日 | 2014年5月30日 | 2014年8月20日 |
| | OD錠25 mg、OD錠50 mg、OD錠100 mg | 2014年7月24日 | 2014年12月12日 | 2014年12月15日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売：ヴィアトリス製薬株式会社 | | | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | | | | |
| 問い合わせ窓口 | ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 | | | |

本 IF は 2021 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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、添付文書と略す）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 と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報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、日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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に記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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 を薬剤師等の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。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目 次

| | |
|------------------------------|-----------|
| I. 概要に関する項目 | 1 |
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 2 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 3 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 3 |
| 6. RMP の概要 | 3 |
| II. 名称に関する項目 | 4 |
| 1. 販売名 | 4 |
| 2. 一般名 | 4 |
| 3. 構造式又は示性式 | 5 |
| 4. 分子式及び分子量 | 5 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 5 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 5 |
| III. 有効成分に関する項目 | 6 |
| 1. 物理化学的性質 | 6 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 7 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 7 |
| IV. 製剤に関する項目 | 8 |
| 1. 剤形 | 8 |
| 2. 製剤の組成 | 10 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 10 |
| 4. 力価 | 10 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 11 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 11 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 15 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 16 |
| 9. 溶出性 | 16 |
| 10. 容器・包装 | 16 |
| 11. 別途提供される資材類 | 17 |
| 12. その他 | 17 |
| V. 治療に関する項目 | 18 |
| 1. 効能又は効果 | 18 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 18 |
| 3. 用法及び用量 | 19 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 19 |
| 5. 臨床成績 | 20 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 59 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 59 |
| 2. 薬理作用 | 59 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 62 |
| 1. 血中濃度の推移 | 62 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 64 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 66 |
| 4. 吸収 | 66 |
| 5. 分布 | 67 |
| 6. 代謝 | 69 |
| 7. 排泄 | 70 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 70 |
| 9. 透析等による除去率 | 70 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 71 |
| 11. その他 | 73 |

| | |
|--------------------------------------|------------|
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 74 |
| 1. 警告内容とその理由 | 74 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 74 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 74 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 74 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 75 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 76 |
| 7. 相互作用 | 81 |
| 8. 副作用 | 89 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 102 |
| 10. 過量投与 | 102 |
| 11. 適用上の注意 | 103 |
| 12. その他の注意 | 103 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 106 |
| 1. 薬理試験 | 106 |
| 2. 毒性試験 | 109 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 113 |
| 1. 規制区分 | 113 |
| 2. 有効期間 | 113 |
| 3. 包装状態での貯法 | 113 |
| 4. 取扱い上の注意 | 113 |
| 5. 患者向け資材 | 113 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 113 |
| 7. 国際誕生年月日 | 113 |
| 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 | 114 |
| 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 | 114 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 114 |
| 11. 再審査期間 | 114 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 114 |
| 13. 各種コード | 115 |
| 14. 保険給付上の注意 | 115 |
| XI. 文献 | 116 |
| 1. 引用文献 | 116 |
| 2. その他の参考文献 | 118 |
| XII. 参考資料 | 119 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 119 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 122 |
| XIII. 備考 | 127 |
| 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 | 127 |
| 2. その他の関連資料 | 131 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジェイゾロフトは、米国ファイザー社により合成された選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : SSRI) である。

海外では 1980 年より第 I 相試験が開始され、欧米を中心にうつ病を対象とした臨床試験が実施された。その結果、1990 年に英国で、翌 91 年に米国でうつ病の治療薬として承認された。

本邦では 2006 年 4 月、「うつ病・うつ状態」並びに「パニック障害」の適応を取得した。

ジェイゾロフトは、中枢神経系において強力かつ選択的にセロトニンの再取り込みを阻害し、抗うつ作用及び抗不安・パニック障害作用を発揮する。また *in vitro* 試験において、アドレナリン、ヒスタミン、アセチルコリン等の各種受容体に対する親和性は低いことが示されている。

国内臨床試験において、1 日 1 回投与で、うつ病・うつ状態及びパニック障害に対し、有効性を示した。さらにプラセボを対照とした比較試験で、日本で初めてうつ病・うつ状態の再燃抑制効果が示された SSRI である。

また、2014 年 7 月にジェイゾロフト OD 錠の承認を取得した。さらに、本邦における公知申請制度に基づき承認申請を行い、2015 年 3 月、「外傷後ストレス障害」*の適応を取得した。

2021 年 9 月、ファイザー株式会社からヴィアトリス製薬株式会社へ製造販売移管された。

※2008 年に日本精神神経学会において「外傷後ストレス障害」は「心的外傷後ストレス障害」に名称が変更され、DSM-5 日本語版においても PTSD は「心的外傷後ストレス障害」とされているが、本剤は「外傷後ストレス障害」として承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 世界 110 以上の国と地域で承認され、20 年以上の使用経験を有する SSRI である (2021 年 8 月現在)。

(「XII-1. 主な外国での発売状況」の項参照)

(2) 1 日 1 回投与により、うつ病・うつ状態及びパニック障害に対し有効性を示した。

(「V-5. 臨床成績」の項参照)

(3) うつ病に対して、日本で初めて再燃抑制効果が示された抗うつ剤である。*1

(「V-5. (4) 1) ②比較試験 うつ病・うつ状態 ランダム化治療中止試験」、

「V-5. (7) 1) 治療試験成績 うつ病・うつ状態」の項参照)

(4) 肝代謝酵素 (チトクロム P450) に対する影響が少ない薬剤である (*in vitro*)。

(「VII-6. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」の項参照)

(5) 投与量と血漿中濃度に相関性が認められる (健康成人)。

(「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

- (6) 重大な副作用として、セロトニン症候群、悪性症候群、痙攣、昏睡、肝機能障害、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、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)、アナフィラキシー、QT 延長、心室頻拍(torsades de pointes を含む)が報告されている。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

- *1 ジェイゾロフトの8週間投与により症状の改善が認められた大うつ病患者に対する本剤の有効性及び安全性について、プラセボを対照としたランダム化治療中止試験を実施した。二重盲検期における再燃率は、ジェイゾロフト群で8.5% (10/117 例)、プラセボ群で19.5% (23/118 例) であり、ジェイゾロフト群はプラセボ群に比較してうつ症状の再燃を有意 ($p=0.016$) に抑制した¹⁾。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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 | タイトル、参照先 |
| 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 | |

< 公知申請 >

本邦における公知申請制度に基づき承認申請を行い、2015年3月、「外傷後ストレス障害」の適応が承認された。

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

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

(2) 洋名

JZOLOFT Tablets 25 mg
JZOLOFT Tablets 50 mg
JZOLOFT Tablets 100 mg
JZOLOFT OD Tablets 25 mg
JZOLOFT OD Tablets 50 mg
JZOLOFT OD Tablets 100 mg

(3) 名称の由来

JZOLOFT の “ J ” は “ Japan ” の頭文字 J を示している。
“ ZO ” はラテン語で “心” や “気分” 、 “ LOFT ” は “持ち上げる” という意味を持つ。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

セルトラリン塩酸塩（JAN）

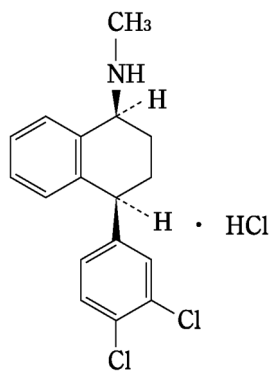
(2) 洋名（命名法）

sertraline hydrochloride（JAN）
sertraline（INN）

(3) ステム

セロトニン再取り込み阻害薬：-traline

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₇Cl₂N · HCl

分子量：342.69

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：CP-51974-1

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

セルトラリン塩酸塩の各種溶媒に対する溶解性

| 溶媒名 | 本品 1 g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL) | 日本薬局方の 溶解度表記 |
|-----------------|------------------------------|-----------------|
| N, N-ジメチルアセトアミド | 16~19 | やや溶けやすい |
| メタノール | 19~22 | やや溶けやすい |
| エタノール (95) | 20~21 | やや溶けやすい |
| 水 | 280~370 | 溶けにくい |

セルトラリン塩酸塩の各種 pH に対する溶解度

| pH | 1.0 | 2.0 | 2.9 | 4.2 | 6.0 | 6.2 | 6.3 | 6.5 | 7.2 | 7.7 | 8.8 | 9.8 | 10.2 | 11.1 | 12.1 |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-------|-------|-------|--------|
| 溶解度* (mg/mL) | 0.8 | 2.7 | 3.5 | 3.6 | 4.0 | 4.4 | 4.4 | 3.0 | 0.6 | 0.2 | 0.02 | 0.005 | 0.004 | 0.004 | <0.004 |

* pH6 付近ではプロトン化により高い溶解度を示している。酸性領域では pH の調整に塩酸を使用しているため、共通イオン効果により見かけ上低い溶解度を示している。

(3) 吸湿性

37°C/75%RH 及び室温/88%RH、1 週間保存の条件下では、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 230~236°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 8.9

(6) 分配係数

7×10^2 (pH7、オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

旋光性：比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = +40.5^\circ$ (測定溶媒 0.05 mol/L 塩酸メタノール溶液)

異性体：2 個の不斉炭素原子を持ち、エナンチオマー及びジアステレオマーが存在する。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬の安定性

| 試験 | | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|----|---|------------------------|-------|-----|
| 苛酷試験 | 温度 | 60℃ | 無色ガラスバイアル (密封) | 3 ヶ月 | 規格内 |
| | 湿度 | 25℃/92%RH | 無色ガラスバイアル (開封) | 6 ヶ月 | 規格内 |
| | 光 | 白色蛍光灯* ¹ 近紫外蛍光ランプ* ² | 石英ガラスシャーレ | — | 規格内 |
| 長期保存試験 | | 25℃/60%RH | ポリエチレン袋、 ファイバードラム入り | 36 ヶ月 | 規格内 |
| 加速試験 | | 40℃/75%RH | ポリエチレン袋、 ファイバードラム入り | 6 ヶ月 | 規格内 |

試験項目：性状（外観）、確認試験、含量、乾燥減量、分解物

*1 総照度として 120 万 lux・hr 以上の光（スペクトル分布は可視領域の 400～650 nm）に曝す。

*2 総近紫外放射エネルギーとして 200 W・hr/m² 以上の光（スペクトル分布は 320～400 nm、放射エネルギーの極大は 350～370 nm）に曝す。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

液体クロマトグラフィー（HPLC 法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコート錠

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | 外形 | | | 重量 (mg) | 色調等 |
|-----------------------|--------------|--------------|--------------|------------|------------------------|
| | 上面 | 下面 | 側面 | | |
| ジェイゾロフト 錠 25 mg | | | | 77.3 | 白色 フィルムコート錠 |
| | 長径 8.3 mm | 短径 4.0 mm | 厚さ 2.5 mm | | |
| ジェイゾロフト 錠 50 mg | | | | 154.5 | 白色 割線入り フィルムコート錠 |
| | 直径 7.0 mm | 厚さ 3.5 mm | | | |
| ジェイゾロフト 錠 100 mg | | | | 307.16 | 白色 割線入り フィルムコート錠 |
| | 直径 8.8 mm | 厚さ 4.3 mm | | | |
| ジェイゾロフト OD錠 25 mg | | | | 175 | 白色 素錠 |
| | 直径 8 mm | 厚さ 3.6 mm | | | |
| ジェイゾロフト OD錠 50 mg | | | | 350 | 白色 割線入り 素錠 |
| | 直径 10 mm | 厚さ 4.7 mm | | | |
| ジェイゾロフト OD錠 100 mg | | | | 700 | 白色 割線入り 素錠 |
| | 直径 13 mm | 厚さ 6.0 mm | | | |

(3) 識別コード

| 販売名 | 識別コード | 表示部位 |
|---------------------|---------------|------------|
| ジェイゾロフト錠 25 mg | ジェイゾロフト 25 | 錠剤、PTP シート |
| ジェイゾロフト錠 50 mg | ジェイゾロフト 50 | 錠剤、PTP シート |
| ジェイゾロフト錠 100 mg | ジェイゾロフト 100 | 錠剤、PTP シート |
| ジェイゾロフト OD 錠 25 mg | ジェイゾロフト OD25 | 錠剤、PTP シート |
| ジェイゾロフト OD 錠 50 mg | ジェイゾロフト OD50 | 錠剤、PTP シート |
| ジェイゾロフト OD 錠 100 mg | ジェイゾロフト OD100 | 錠剤、PTP シート |

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1錠中：

| 販売名 | ジェイゾロフト錠 25 mg | ジェイゾロフト錠 50 mg | ジェイゾロフト錠 100 mg |
|------|--|--------------------------------------|--|
| 有効成分 | セルトラリン塩酸塩 28 mg (セルトラリンとして 25 mg) | セルトラリン塩酸塩 56 mg (セルトラリンとして 50 mg) | セルトラリン塩酸塩 112 mg (セルトラリンとして 100 mg) |
| 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 25 mg | ジェイゾロフト OD錠 50 mg | ジェイゾロフト OD錠 100 mg |
|------|--|--------------------------------------|--|
| 有効成分 | セルトラリン塩酸塩 28 mg (セルトラリンとして 25 mg) | セルトラリン塩酸塩 56 mg (セルトラリンとして 50 mg) | セルトラリン塩酸塩 112 mg (セルトラリンとして 100 mg) |
| 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 | | |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

ジェイゾロフト錠の安定性において、ケトン体が分解生成する可能性があるが、通常の保存条件において分解生成物は認められなかった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

ジェイゾロフト錠 25 mg 及びジェイゾロフト錠 50 mg の安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|--------|-----------|---|--------------------------|--|------------|
| 苛酷試験 | 50℃ | 白色不透明 ポリエチレン瓶 (密栓) | 3 ヶ月 | 規格内 (変化なし) | |
| | 60℃ | | 2 ヶ月 | わずかな淡黄褐色化及び分解物のわずかな増加が認められたが、その他の試験項目は規格内 (変化なし) であった。 | |
| | 湿度 | 25℃/92%RH | 白色不透明 ポリエチレン瓶 (開栓) | 2 ヶ月 | 規格内 (変化なし) |
| | 光 | 白色蛍光灯* ¹ 近紫外蛍光ランプ* ² | ガラスシャーレ (カバーなし) | — | 規格内 (変化なし) |
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | PTP 包装* ³ (紙箱入り) | 36 ヶ月 | 規格内 (変化なし) | |
| 加速試験 | 40℃/75%RH | PTP 包装* ³ (紙箱入り) | 6 ヶ月 | 規格内 (変化なし) | |
| 相対比較試験 | 40℃/75%RH | 白色不透明 ポリエチレン瓶 (密栓) | 6 ヶ月 | 規格内 (変化なし) | |

試験項目：性状 (外観)、確認試験、含量、溶出性、分解物

*1 総照度として 120 万 lux・hr 以上の光 (スペクトル分布は可視領域の 400~650 nm) に曝す。

*2 総近紫外放射エネルギーとして 200 W・hr/m² 以上の光 (スペクトル分布は 320~400 nm、放射エネルギーの極大は 350~370 nm) に曝す。

*3 PTP 包装の材質：ポリ塩化ビニル/アルミ箔

ジェイゾロフト錠 100 mg の安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|-----------|---|----------------------|---------------------|------------|
| 苛酷試験 光 | 白色蛍光灯* ¹ 近紫外蛍光ランプ* ² | ガラスシャーレ (カバーなし) | — | 規格内 (変化なし) |
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | PTP 包装* ³ | 24 ヶ月* ⁴ | 規格内 (変化なし) |
| 加速試験 | 40℃/75%RH | PTP 包装* ³ | 6 ヶ月 | 規格内 (変化なし) |

試験項目：性状 (外観)、含量、溶出性、分解物

*1 総照度として 120 万 lux・hr 以上の光に曝す。

*2 総近紫外放射エネルギーとして 200 W・hr/m² 以上の光に曝す。

*3 PTP 包装の材質：ポリ塩化ビニル/アルミ箔

*4 36 ヶ月まで継続予定。

ジェイゾロフト 0D 錠の安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|--------|-----------|---|---------------------|------------|-------------------------|
| 苛酷試験 | 温度 | 50℃ | 褐色ガラス瓶 (密栓) | 3 ヶ月 | 崩壊時間の遅延が認められたが、規格内であった。 |
| | 湿度 | 25℃/75%RH | 褐色ガラス瓶 (開栓) | 3 ヶ月 | 規格内 (変化なし) |
| | 光 | 白色蛍光灯* ¹ 近紫外蛍光ランプ* ² | ガラスシャーレ (カバーなし) | — | 規格内 (変化なし) |
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | PTP 包装* ³ | 24 ヶ月* ⁴ | 規格内 (変化なし) | |
| 加速試験 | 40℃/75%RH | PTP 包装* ³ | 6 ヶ月 | 規格内 (変化なし) | |

試験項目：性状 (外観)、含量、溶出性、分解物、崩壊性

*1 総照度として 120 万 lux・hr 以上の光に曝す。

*2 総近紫外放射エネルギーとして 200 W・hr/m² 以上の光に曝す。

*3 PTP 包装の材質：両面アルミ箔

*4 36 ヶ月まで継続予定。

ジェイゾロフト OD 錠の各種条件下における硬度（苛酷試験）

■保存条件

- (1) 温度：50℃
包装形態：褐色ガラス瓶（密栓）
- (2) 湿度：25℃/75%RH
包装形態：褐色ガラス瓶（開栓）

■保存期間

3 ヶ月

■試験結果

温度条件下において、3 ヶ月保存後も硬度の変化はみられなかった。
湿度条件下において、1.5 ヶ月保存後より硬度の変化がみられた。

なお、評価分類及び評価基準については、（社）日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」に準じる²⁾。

ジェイゾロフト OD 錠 25 mg の硬度 (kgf)

| 開始時 | 温度 | | 湿度 | |
|-----|--------|------|--------|------|
| | 1.5 ヶ月 | 3 ヶ月 | 1.5 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 6.0 | 5.8 | 5.7 | 1.5 | 1.7 |

n=10

ジェイゾロフト OD 錠 50 mg の硬度 (kgf)

| 開始時 | 温度 | | 湿度 | |
|-----|--------|------|--------|------|
| | 1.5 ヶ月 | 3 ヶ月 | 1.5 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 9.5 | 9.5 | 9.7 | 2.3 | 2.1 |

n=10

ジェイゾロフト OD 錠 100 mg の硬度 (kgf)

| 開始時 | 温度 | | 湿度 | |
|------|--------|------|--------|------|
| | 1.5 ヶ月 | 3 ヶ月 | 1.5 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 13.4 | 12.4 | 13.6 | 2.3 | 2.1 |

n=10

ジェイゾロフト錠 100mg の分割後の安定性

| 試験 | | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------------------|----------|---|----------------|------|------------|
| 苛 酷 試 験 | 光 | 白色蛍光灯 ^{※1} /近紫外 蛍光ランプ ^{※2} | ガラスシャーレ | - | 規格内 (変化なし) |
| | 温度 湿度 | 40°C・75%RH | 褐色ガラス瓶 (開栓) | 1 ヶ月 | 規格内 (変化なし) |
| | 湿度 | 25°C・60%RH | 褐色ガラス瓶 (開栓) | 3 ヶ月 | 規格内 (変化なし) |

試験項目：性状、溶出性 (HPLC)、含量、分解生成物

※1 総照度として 120 万 lx・hr 以上の光

※2 総近紫外放射エネルギーとして 200W・hr/m² 以上の光

ジェイゾロフト OD 錠 錠剤破損試験

ジェイゾロフト OD 錠 25mg、50mg、100mg について、錠剤分包機を用いて、錠剤の外観や重量に変化がないか確認を行った。

■試験方法

ジェイゾロフト OD 錠 25mg、50mg、100mg につき錠剤の分包時の錠剤破損の発生状況を調査した。

- 1) 分包機使用前に錠剤の外観を確認し、輸送によるカケ、割れのないことを確認した。
- 2) 錠剤 100 錠の重量を測定し、平均重量を算出した。
- 3) 錠剤カセット最上段にセットし、分包を実施した。
(OD 錠 25 mg 及び OD 錠 100 mg : 落下距離約 1.0m、OD 錠 50 mg : 約 875 mm)
- 4) 分包された錠剤を取り出し、錠剤 100 錠の重量を測定し、平均重量を算出した。

■使用機器

湯山製作所製自動分包機

OD 錠 25 mg 及び OD 錠 100 mg : Litrea II SE

OD 錠 50 mg : PROUD260FDS II

■試験項目

- 1) 錠剤硬度 (n=10)

OD 錠 50 mg に関しては、分包による硬度低下は認められなかった。

OD 錠 25 mg 及び OD 錠 100 mg に関しては、分包後、わずかに硬度の低下が認められた。

ジェイゾロフト OD 錠の硬度 (kgf)

| 製品 | 分包前 | 分包後 |
|-------------|-------|-------|
| OD 錠 25 mg | 5.33 | 4.25 |
| OD 錠 50 mg | 9.4 | 9.3 |
| OD 錠 100 mg | 13.84 | 11.45 |

※重量キログラム

2) 割れ、欠け錠数

いずれも錠剤の割れは認められなかった。

OD錠 25 mg：カセット内に錠剤摩損による微粉の残留が認められた。

OD錠 50 mg：錠剤の欠けも認められず、分包機のカセットにも錠剤破損による微粉は認められなかった。

OD錠 100 mg：250錠中1錠、錠剤のエッジ部分に0.2 mm程度の欠けが認められた。また、カセット内に錠剤摩損による微粉の残留が認められた。

3) 錠剤重量（平均重量）

分包前後で重量の違いは認められなかった。

ジェイゾロフト OD錠の平均重量（mg）

| 製品 | 分包前 | 分包後 |
|------------|-----|-----|
| OD錠 25 mg | 175 | 175 |
| OD錠 50 mg | 350 | 350 |
| OD錠 100 mg | 699 | 699 |

■結論

錠剤分包機使用時の錠剤の破損は認められなかった。また分包性は良好であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

ジェイゾロフト錠

方法：日局 一般試験法 溶出試験法第2法（パドル法）による

条件：回転数 75回転/分

試験液 酢酸・水酸化ナトリウム緩衝液（pH4.5）

結果：30分後、90%前後溶出

ジェイゾロフトOD錠

方法：日局 一般試験法 溶出試験法第2法（パドル法）による

条件：回転数 50回転/分

試験液 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）

結果：15分後、90%以上溶出

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

該当しない

(2) 包装

〈ジェイゾロフト錠 25 mg〉

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 50 mg〉

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 100 mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈ジェイゾロフトOD錠 25 mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈ジェイゾロフトOD錠 50 mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈ジェイゾロフトOD錠 100 mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ジェイゾロフト錠

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

瓶：ポリエチレン

ジェイゾロフトOD錠

PTP：両面アルミ箔

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

- うつ病・うつ状態
- パニック障害
- 外傷後ストレス障害

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。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)

<解説>

5.1 「VIII-12. その他の注意」の項参照

5.2 これまで、本剤の添付文書において6～17歳の大うつ病性障害患者への投与については「小児等への投与」の項において注意喚起を行ってきたが、この度、海外での試験結果に基づき有効性についても注意喚起を行うこととした。

「VIII-6. (7)小児等」の項参照

5.3 「VIII-6. (7)小児等」の解説9.7.3参照

5.4 外傷後ストレス障害の診断基準を満たす場合のみ投与されるよう、診断に関する注意喚起を行うこととした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはセルトラリンとして1日25 mgを初期用量とし、1日100 mg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100 mgを超えない範囲で適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

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

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]

<解説>

本剤を投与する際は、個々の患者の状態を慎重に観察しながら投与量を調節する必要があることから、必要最小限となるように調整するよう注意喚起を行うこととした。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

うつ病・うつ状態、パニック障害：

2009年4月より前の承認であるため、該当しない

外傷後ストレス障害 (Posttraumatic Stress Disorder : PTSD) :

PTSD に対する本剤の有効性及び安全性は、米国で実施した臨床試験 (プラセボ対照二重盲検試験 4 試験^{3)~6)}、長期投与試験 1 試験⁷⁾ 及び再燃再発抑制試験 1 試験⁸⁾) 及び国内使用実態調査結果を参考資料として評価した。

参考資料 PTSD を対象とした外国 (米国) 臨床試験一覧

| 相 試験番号 | デザイン | 対象/評価対象例数 | 用法・用量 ^{注)} | 投与期間 | 薬物動態 | 有効性 | 安全性 |
|--------------------|-------------------------------------|---|---------------------|-------|------|-----|-----|
| 第Ⅲ相 93CE21-0640 | 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同 | PTSD 患者：98 例 プラセボ群：104 例 | 25～200 mg/日 | 12 週間 | — | ○ | ○ |
| 第Ⅲ相 93CE21-0641 | | PTSD 患者：84 例 プラセボ群：82 例 | 25～200 mg/日 | 12 週間 | — | ○ | ○ |
| 第Ⅲ相 95CE21-0671 | | PTSD 患者：93 例 プラセボ群：90 例 | 25～200 mg/日 | 12 週間 | — | ○ | ○ |
| 第Ⅲ相 96CE21-0682 | | PTSD 患者：94 例 プラセボ群：94 例 | 25～200 mg/日 | 12 週間 | — | ○ | ○ |
| 第Ⅲ相 95CE21-0672 | 非盲検、多施設共同、0671 又は 0682 試験からの延長 | 0671 又は 0682 試験を完了した PTSD 患者：249 例 | 25～200 mg/日 | 24 週間 | — | ○ | ○ |
| 第Ⅲ相 96CE21-0703 | 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同、0672 試験からの延長 | 0672 試験を完了した PTSD 患者：38 例 プラセボ群：46 例 | 25～200 mg/日 | 28 週間 | — | ○ | ○ |

参考資料 PTSD に対する国内使用実態調査一覧

| 調査の種類 調査番号 試験の目的 | デザイン | 対象/例数 | 用法・用量 ^{注)} | 投与期間 | 薬物動態 | 有効性 | 安全性 |
|---|--------------------------------|--|---------------------------------|------------------------------------|------|-----|-----|
| JSTSS ^{*1} 主導 使用実態調査-1 大規模災害後の PTSD の治療実態調査 | 医師の web 回答によるレトロスペクティブ調査、多施設共同 | 震災関連の外傷的出来事に伴う PTSD 患者：29 例 震災以外の外傷的出来事に伴う PTSD 患者：29 例 | 59.7±28.6 mg/日 ^{*2} | 114.8± 120.8 日 ^{*2} | — | ○ | ○ |
| ファイザー主導 使用実態調査-2 本剤の用法・用量の 実態調査 | 診療記録を用いたレトロスペクティブ調査、多施設共同 | PTSD 患者：122 例 | 12.5～150 mg/日 | 中央値 10.6 カ月 (範囲：0 ～63 カ月) | — | ○ | ○ |

*1 日本トラウマティック・ストレス学会

*2 本剤 (n=18) の維持用量 (平均値±標準偏差) とその期間 (平均値±標準偏差) を示した。

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg 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 100 mg を超えない範囲で適宜増減する。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①単回投与⁹⁾

健康成人男性に、本剤 50、100 及び 200 mg/日^{注)}を各群 6 例に単回経口投与し、安全性及び薬物動態について検討した。その結果、50 mg、100 mg で各 2 例、200 mg^{注)}で 6 例全例において投与初期に副作用が認められたが、いずれも投与 9 日以内に全て消失した。なお、生理学的検査、臨床検査などの諸検査において問題となる変化はなく、本剤の安全性が確認された。(「VII-1. (2) 1) 単回投与」の項参照)

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg 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 100 mg を超えない範囲で適宜増減する。

②反復投与¹⁰⁾

健康成人男性 6 例に、本剤 100 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、安全性及び薬物動態を検討した。その結果、投与初期に 6 例全例に副作用が認められたが、いずれも投与 9 日以内に全て消失した。なお、生理学的検査、臨床検査などの諸検査において問題となる変化はなく、100 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの安全性が確認された。(「VII-1. (2) 2) 反復投与」の項参照)

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg 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 100 mg を超えない範囲で適宜増減する

(3) 用量反応探索試験

うつ病・うつ状態

1) 国内前期第Ⅱ相試験（内科・心療内科領域、STL-JP-92-002 試験）

うつ病及びうつ状態の患者 92 例を対象に、本剤 25 mg/日を初期投与量として 6 週間 100 mg/日まで漸増投与（25→50→75→100 mg/日）した結果、うつ病及びうつ状態においては本剤の 1 日 1 回 25～100 mg の用量範囲で有用であると考えられた。

| | |
|--------|---|
| 目的 | うつ病及びうつ状態の患者に対する本剤の有効性と安全性を非盲検試験により検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検 |
| 対象 | うつ病及びうつ状態の患者 92 例 (有効性評価対象 77 例、安全性評価対象 92 例、有用性評価対象 82 例) |
| 主な登録基準 | 下記の基準を満たすうつ病及びうつ状態（軽症うつ病を含む）の患者 ・HAM-D ^{a)} (17 項目) の合計が 16 点以上の患者 ・20～70 歳の患者 等 |
| 主な除外基準 | ・統合失調症及びてんかんの患者 ・器質的障害によるうつ状態の患者 ・自殺傾向の強い患者 ・重篤な心血管系疾患（心筋梗塞の回復期を含む） 等 |
| 試験方法 | 本剤 1 日 1 回夕食後経口投与した。 第 1 及び 2 週は本剤 25 mg/日を投与し、それ以降は 2 週毎に効果及び安全性を評価し、50、100 mg/日の順に増量する漸増投与とし、合計 6 週間投与した。 投与前休薬期間は原則 1 週間とした。 |

| | |
|------|---|
| 評価項目 | <p><u>主要評価項目</u>：最終全般改善度、概括安全度及び有用度</p> <p>最終全般改善度：終了・中止時に試験期間を通しての改善度を投与前と比較して、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；著明改善 2；中等度改善 3；軽度改善 4；不変 5；悪化</p> <p>概括安全度：終了・中止時に副作用及び臨床検査値等を考慮し、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；全く副作用なし</p> <p>2；副作用はあったが、軽度で試験は計画通り続行</p> <p>3；副作用のため治療処置を要したが、試験は続行</p> <p>4；副作用の為に試験を中止した、又は中止すべきであった</p> <p>有用度：終了・中止時に最終全般改善度及び概括安全度を考慮し、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；極めて有用 2；有用 3；やや有用</p> <p>4；とくに有用とは思われない 5；好ましくない</p> |
| 結果 | <p>最終全般改善度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最終全般改善度における改善率（「中等度改善」以上の割合）は62.3%（48/77例）であった。 ・最終投与量別の改善率は25、50、75、100 mg/日の投与群で、それぞれ55.8%（24/43例）、75.9%（22/29例）、33.3%（1/3例）及び50.0%（1/2例）であった。 <p>概括安全度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・概括安全度における安全率（「全く副作用なし」の割合）は77.2%（71/92例）であった。 ・発現時投与量別の副作用発現率は25、50、75、100 mg/日の投与群で、それぞれ16.3%（15/92例）、10.8%（4/37例）、0%（0/3例）及び0%（0/2例）であった。 ・重篤な副作用は認めなかった。 <p>有用度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有用率（「有用」以上の割合）は57.3%（47/82例）であった。 |

a) HAM-D Hamilton Rating Scale for Depression（ハミルトンうつ病評価尺度）

2) 国内前期第Ⅱ相試験（精神科領域、STL-JP-92-001 試験）

うつ病及びうつ状態の患者 60 例を対象に、本剤 25 mg/日を初期投与量として 6 週間 100 mg/日まで漸増投与（25→50→75→100 mg/日）した結果、うつ病及びうつ状態においては本剤の 1 日 1 回 25～100 mg の用量範囲で有用であると考えられた。

| | |
|--------|---|
| 目的 | うつ病及びうつ状態の患者に対する本剤の有効性と安全性を非盲検試験により検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検 |
| 対象 | うつ病及びうつ状態の患者 60 例 (有効性評価対象 53 例、安全性評価対象 60 例、有用性評価対象 57 例) |
| 主な登録基準 | 下記の基準を満たすうつ病及びうつ状態の患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ DSM-Ⅲ-R 分類^{a)} の双極性障害もしくはうつ病性障害の患者 ・ 原則、現病相において未治療の患者 ・ HAM-D^{b)} (17 項目) の合計が 16 点以上で、かつ抑うつ気分 [HAM-D^{b)} 項目 1) が 2 点以上] の患者 ・ 原則、20～70 歳の患者 <p style="text-align: right;">等</p> |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 統合失調症及びてんかんの患者 ・ 器質的障害によるうつ状態の患者 ・ 自殺傾向の強い患者 ・ 重篤な心血管系疾患（心筋梗塞の回復期を含む） <p style="text-align: right;">等</p> |
| 試験方法 | 本剤 1 日 1 回夕食後経口投与した。 第 1 週は本剤 25 mg/日を投与し、それ以降は 1 週毎に効果及び安全性を評価し、50、75、100 mg/日もしくは 50、100 mg/日の順に増量する漸増投与とし、合計 6 週間投与した。 |

| | |
|------|--|
| 評価項目 | <p><u>主要評価項目</u>：最終全般改善度、概括安全度及び有用度</p> <p>最終全般改善度：終了・中止時に試験期間を通しての改善度を投与前と比較して、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；著明改善 2；中等度改善 3；軽度改善 4；不変 5；やや悪化 6；悪化 7；重篤に悪化 8；判定不能</p> <p>概括安全度：終了・中止時に副作用及び臨床検査値等を考慮し、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；安全性に問題なし 2；安全性にやや問題あり 3；安全性に問題あり 4；安全性にかなり問題あり 5；判定不能</p> <p>有用度：終了・中止時に最終全般改善度及び概括安全度を考慮し、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；極めて有用 2；有用 3；やや有用 4；とくに有用とは思われない 5；やや好ましくない 6；かなり好ましくない 7；極めて好ましくない 8；判定不能</p> |
| 結果 | <p>最終全般改善度</p> <ul style="list-style-type: none"> 最終全般改善度における改善率（「中等度改善」以上の割合）は58.5%（31/53例）であった。 最終投与量別の改善率は25、50、75、100 mg/日の投与群で、それぞれ66.7%（6/9例）、40.0%（6/15例）、77.8%（7/9例）及び60.0%（12/20例）であった。 <p>概括安全度</p> <ul style="list-style-type: none"> 概括安全度における安全率（「安全性に問題なし」の割合）は65.0%（39/60例）であった。 発現時投与量別の副作用発現率は25、50、75、100 mg/日の投与群で、それぞれ27.1%（16/59例）、14.0%（6/43例）、16.7%（4/24例）及び0%（0/21例）であった。 重篤な副作用は認めなかった。 <p>有用度</p> <ul style="list-style-type: none"> 有用率（「有用」以上の割合）は52.6%（30/57例）であった。 |

- a) DSM-III-R 分類 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd-Revised (精神疾患の分類と診断の手引き－米国精神医学会－第三版改訂版)
- b) HAM-D Hamilton Rating Scale for Depression (ハミルトンうつ病評価尺度)

パニック障害

1) 国内前期第Ⅱ相試験 (STL-JP-92-003 試験)

パニック障害の患者 28 例を対象に、本剤 25 mg/日を初期投与量として 12 週間 100 mg/日まで漸増投与 (25→50→75→100 mg/日) した結果、パニック障害においては本剤の 1 日 1 回 25～100 mg の用量範囲で有用であると考えられた。

| | |
|--------|---|
| 目的 | パニック障害の患者に対する本剤の有効性、安全性及び有用性を非盲検試験により検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検 |
| 対象 | パニック障害の患者 28 例 (有効性評価対象 24 例、安全性評価対象 28 例、有用性評価対象 26 例) |
| 主な登録基準 | 下記の基準を満たすパニック障害の患者 ・ DSM-Ⅲ-R 分類 ^{a)} の空間恐怖を伴う、もしくは伴わないパニック障害患者 ・ DSM-Ⅲ-R 分類 ^{a)} のパニック発作が 4 週間に 4 回以上出現している患者 ・ 発作の少なくとも 1 回において、DSM-Ⅲ-R 分類 ^{a)} の 13 症状中 4 症状以上が出現している患者 ・ 原則、20～70 歳の患者 等 |
| 主な除外基準 | ・ 人格障害、強迫性障害の患者 ・ 器質的障害による精神障害のある患者 ・ パニック発作のため救急外来を訪れ、救急治療を受けた直後の患者 ・ 心筋梗塞の回復期にある患者、心疾患の既往のある患者 ・ 自殺傾向の強い患者 等 |
| 試験方法 | 本剤 1 日 1 回夕食後経口投与した。 原則として 2 週間の観察 (休薬) 期間の後、最初の 2 週間は本剤 25 mg/日を投与し、第 3 週以降は 2 週毎に効果及び安全性を評価し、50、75、100 mg/日の順に増量する漸増投与とし、第 9 週以降は用量の変更を行わないこととして、合計 12 週間投与した。 |

| | |
|------|---|
| 評価項目 | <p><u>主要評価項目</u>：最終全般改善度、概括安全度及び有用度</p> <p>最終全般改善度：終了・中止時に試験期間を通しての改善度を投与前と比較して、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；著明改善 2；中等度改善 3；軽度改善 4；不変 5；悪化</p> <p>概括安全度：終了・中止時に副作用及び臨床検査値等を考慮し、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；全く副作用なし</p> <p>2；副作用はあったが、軽度で試験は計画通り続行</p> <p>3；副作用のため治療処置を要したが、試験は続行</p> <p>4；副作用の為に試験を中止した、又は中止すべきであった</p> <p>有用度：終了・中止時に最終全般改善度及び概括安全度を考慮し、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；極めて有用 2；有用 3；やや有用</p> <p>4；とくに有用とは思われない 5；好ましくない</p> |
| 結果 | <p>最終全般改善度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最終全般改善度における改善率（「中等度改善」以上の割合）は87.5%（21/24例）であった。 ・最終投与量別の改善率は25、50、75、100 mg/日の投与群で、それぞれ88.9%（8/9例）、90.9%（10/11例）、100%（3/3例）及び0%（0/1例）であった。 <p>概括安全度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・概括安全度における安全率（「全く副作用なし」の割合）は67.9%（19/28例）であった。 ・発現時投与量別の副作用発現率は25、50、75、100 mg/日の投与群で、それぞれ32.1%（9/28例）、3.6%（1/17例）、0%（0/5例）及び0%（0/1例）であった。 ・重篤な副作用は認めなかった。 <p>有用度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有用率（「有用」以上の割合）は80.8%（21/26例）であった。 |

a) DSM-III-R 分類 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd-Revised (精神患者の分類と診断の手引き—米国精神医学会—第Ⅲ版改訂版)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

うつ病・うつ状態

国内後期第Ⅱ相二重盲検比較試験（精神科領域、STL-JP-93-602 試験）

精神科領域におけるうつ病及びうつ状態の患者を対象に、本剤の至適用量をイミプラミンを対照薬とした二重盲検群間比較試験により検討した。

本剤は初期用量を 25 mg/日として最高用量 75 mg/日まで漸増することで、イミプラミンと同程度の抗うつ効果が期待できることが示された。

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、二重盲検、群間比較、実薬対照（イミプラミン） |
| 対象 | うつ病及びうつ状態の患者 142 例 評価対象例数 本剤低用量群 (L 群) 有効性 48 例、安全性 48 例、有用性 48 例 高用量群 (H 群) 有効性 50 例、安全性 50 例、有用性 50 例 イミプラミン群 (I 群) 有効性 42 例、安全性 44 例、有用性 44 例 |
| 主な選択基準 | 下記の基準を満たすうつ病及びうつ状態の患者 ・ DSM-Ⅲ-R 分類 ^{a)} の双極性障害 うつ病及びうつ病性障害（大うつ病 単一エピソード、大うつ病 反復性） ・ 原則、現病相において未治療の患者。やむを得ず薬物治療中の患者を対象とする場合には、所定の休薬期間を設ける。 ・ HAM-D ^{b)} （17 項目）の合計が 16 点以上で、かつ抑うつ気分 [HAM-D ^{b)} 項目 1) が 2 点以上の患者] ・ 原則、20～70 歳の患者 等 |
| 主な除外基準 | ・ 統合失調症の患者、又は統合失調症の素因のある患者 ・ てんかんなどの痙攣性疾患、又はこれらの既往のある患者 ・ 脳の器質的障害によるうつ状態の患者 ・ 心不全・心筋梗塞（回復期を含む）・狭心症・不整脈等の重篤な心疾患のある患者 ・ 緑内障又は眼圧亢進のある患者 ・ 自殺傾向の強い患者 等 |

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg 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 100 mg を超えない範囲で適宜増減する。

| 試験方法 | <p>本剤 L 群・H 群は、1 日 1 回夕食後経口投与した。</p> <p>I 群は 1 日 2 回朝夕食後又は 1 日 3 回朝昼夕食後経口投与した。</p> <p>第 1 週は「処方 A」を投与し、第 2 週以降は効果が十分な場合はそのまま同用量を継続した。効果が不十分で安全性に問題がない場合は、「処方 B」、「処方 C」の順に増量する漸増投与とし、合計 6 週間投与した。</p> <p>投与前休業期間は原則 1 週間とした。</p> <table border="1" data-bbox="512 510 1066 658"> <thead> <tr> <th></th> <th>「処方 A」</th> <th>「処方 B」</th> <th>「処方 C」</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>L 群</td> <td>25 mg/日</td> <td>50 mg/日</td> <td>75 mg/日</td> </tr> <tr> <td>H 群</td> <td>50 mg/日</td> <td>100 mg/日</td> <td>150 mg/日</td> </tr> <tr> <td>I 群</td> <td>50 mg/日</td> <td>100 mg/日</td> <td>150 mg/日^{c)}</td> </tr> </tbody> </table> | | 「処方 A」 | 「処方 B」 | 「処方 C」 | L 群 | 25 mg/日 | 50 mg/日 | 75 mg/日 | H 群 | 50 mg/日 | 100 mg/日 | 150 mg/日 | I 群 | 50 mg/日 | 100 mg/日 | 150 mg/日 ^{c)} |
|------|---|----------|------------------------|--------|--------|-----|---------|---------|---------|-----|---------|----------|----------|-----|---------|----------|------------------------|
| | 「処方 A」 | 「処方 B」 | 「処方 C」 | | | | | | | | | | | | | | |
| L 群 | 25 mg/日 | 50 mg/日 | 75 mg/日 | | | | | | | | | | | | | | |
| H 群 | 50 mg/日 | 100 mg/日 | 150 mg/日 | | | | | | | | | | | | | | |
| I 群 | 50 mg/日 | 100 mg/日 | 150 mg/日 ^{c)} | | | | | | | | | | | | | | |
| 評価項目 | <p>主要評価項目：最終全般改善度、概括安全度及び有用度</p> <p>最終全般改善度：終了・中止時に試験期間を通しての改善度を投与前と比較して、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；著明改善 2；中等度改善 3；軽度改善 4；不変 5；やや悪化 6；悪化 7；重篤に悪化 8；判定不能^{d)}</p> <p>概括安全度：終了・中止時に副作用及び臨床検査値等を考慮し、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；安全性に問題なし 2；安全性にやや問題あり 3；安全性に問題あり 4；安全性にかなり問題あり 5；判定不能^{d)}</p> <p>有用度：終了・中止時に最終全般改善度及び概括安全度を考慮し、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；極めて有用 2；有用 3；やや有用 4；とくに有用とは思われない 5；やや好ましくない 6；かなり好ましくない 7；極めて好ましくない 8；判定不能^{d)}</p> <p>副次評価項目：HAM-D、有害事象 等</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 解析方法 | <p>有効性の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 最終全般改善度、概括安全度及び有用度 <p>群間の比較では、Tukey 型の多重比較法（両側）を実施することとした。副次的に、改善率（「中等度改善」以上の割合）、安全率（「安全性に問題なし」の割合）、有用率（「有用」以上の割合）について、群間の比較を Fisher の正確検定（両群）を実施することとした。検定の有意水準は 0.05 とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> HAM-D^{b)} <p>HAM-D^{b)} 合計点の投与前からの推移の検定には Wilcoxon の 1 標本検定（両側）、薬剤間の比較には Wilcoxon の 2 標本検定（両側）を実施することとした。検定の有意水準は 0.05 とした。</p> <p>安全性の解析</p> <p>有害事象及び臨床検査値の異常変動の発現率の薬剤間の比較には Fisher の正確検定（両側）を実施することとした。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg 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 100 mg を超えない範囲で適宜増減する。

| | |
|----|---|
| 結果 | <p><主要評価項目></p> <p>最終全般改善度</p> <ul style="list-style-type: none"> 最終全般改善度における改善率(「中等度改善」以上の割合)はL群 60.4% (29/48例)、H群 52.0% (26/50例)、I群 64.3% (27/42例)であり、各群間に有意な差は認められなかった(L群 vs I群 : p=0.828、H群 vs I群 : p=0.291、L群 vs H群 : p=0.423)。 <p>概括安全度</p> <ul style="list-style-type: none"> 概括安全度における安全率(「安全性に問題なし」の割合)はL群 54.2% (26/48例)であり、H群 40.0% (20/50例)とI群 40.9% (18/44例)に比べて高かったが、各群間に有意な差は認められなかった(L群 vs I群 : p=0.218、H群 vs I群 : p=1.000、L群 vs H群 : p=0.224)。 <p>有用度</p> <ul style="list-style-type: none"> 有用率(「有用」以上の割合)はL群 54.2% (26/48例)と最も高く、次いでI群 52.3% (23/44例)、H群 42.0% (21/50例)であったが、各群間に有意な差は認められなかった(L群 vs I群 : p=1.000、H群 vs I群 : p=0.408、L群 vs H群 : p=0.312)。 <p><副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> HAM-D^{b)}合計点の推移 投与前のHAM-D^{b)}合計点(平均±標準偏差)は、L群 23.9±5.8点、H群 24.2±6.3点、I群で 25.4±6.6点であった。いずれの群においても投与1週から投与前に比べて有意に減少し(p<0.001)、6週後ではL群 9.6±7.9点、H群 8.7±8.1点、I群 8.3±8.8点まで減少した。 有害事象 副作用発現率は、L群が 41.7% (20/48例)で最も低く、次いでH群 50.0% (25/50例)、I群 59.1% (26/44例)であったが、各群間に有意な差はみられなかった。主な副作用は、L群 : 傾眠 6例(12.5%)、H群 : 傾眠 7例(14.0%)、振戦 5例(10.0%)、悪心 5例(10.0%)、I群 : 口腔乾燥 12例(27.3%)、便秘 7例(15.9%)であった。 因果関係を否定できない重篤な副作用は、I群に 3例(自殺 2例、臨床検査値異常 1例)が認められた。自殺の1例は投与5日目に発生し、服薬状況等の詳細が不明であった。もう1例は投与4日目に発生し、用量不足により症状の増悪を阻止できなかったと考えられた。臨床検査値異常の1例は、6週間の投与終了時に赤血球、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少が認められ、その後の追跡調査により異常値の改善が確認された。 |
|----|---|

a) DSM-III-R分類 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd-Revised (精神疾患の分類と診断の手引き—米国精神医学会—第Ⅲ版改訂版)

b) HAM-D Hamilton Rating Scale for Depression (ハミルトンうつ病評価尺度)

c) 国内におけるイミプラミンの用法・用量とは異なる。

d) 治験実施計画書中に規定がなかったため症例検討会にて追加した。

注) 国内における本剤の用法及び用量 : 通常、成人にはセルトラリンとして1日 25 mgを初期用量とし、1日 100 mg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 100 mgを超えない範囲で適宜増減する。

パニック障害

国内後期第Ⅱ相二重盲検比較試験（STL-JP-93-603 試験）

パニック障害の患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び有用性、並びに至適用量をプラセボを対照とした二重盲検群間比較試験により検討した。

本剤はパニック障害に対し有効かつ安全であることが確認された。

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、二重盲検、群間比較、プラセボ対照 |
| 対象 | パニック障害の患者 149 例 評価対象例数／判定不能例含む症例数 本剤低用量群 (L 群) 有効性 40/51 例、安全性 44/51 例、有用性 42/51 例 高用量群 (H 群) 有効性 38/48 例、安全性 39/48 例、有用性 40/48 例 プラセボ群 (PLA 群) 有効性 46/50 例、安全性 42/50 例、有用性 43/50 例 |
| 主な選択基準 | 下記の基準を満たすパニック障害の患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ DSM-Ⅲ-R 分類^{a)} の空間恐怖を伴う、もしくは伴わないパニック障害患者 ・ DSM-Ⅲ-R 分類^{a)} のパニック発作が 4 週間に 4 回以上出現している患者 ・ 発作の少なくとも 1 回において、DSM-Ⅲ-R 分類^{a)} の 13 症状中 4 症状以上が出現している患者 ・ 原則、20～70 歳の患者 <p style="text-align: right;">等</p> |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ DSM-Ⅲ-R 分類^{a)} の大うつ病、双極性障害、境界性・反社会性人格障害、強迫性障害及び統合失調症の患者 ・ 脳に器質的障害のある患者 ・ パニック発作のため救急外来を訪れ、救急治療を受けた直後の患者 ・ 心筋梗塞の回復期にある患者、心疾患の既往のある患者 ・ 自殺傾向の強い患者 <p style="text-align: right;">等</p> |

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg 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 100 mg を超えない範囲で適宜増減する。

| | | | | | | | | | | | | | |
|------|--|----------|----------|-------|-------|----|---------|---------|---------|----|---------|----------|----------|
| 試験方法 | <p>1日1回夕食後経口投与した。</p> <p>原則として1週間の観察期間の後、第1週は「処方A」を投与し、第2週以降は効果が十分な場合はそのまま同用量を継続した。効果が不十分で安全性に問題がない場合は、「処方B」、「処方C」の順に増量する漸増投与とし、合計12週間投与した。</p> <table border="0" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">「処方A」</td> <td style="text-align: center;">「処方B」</td> <td style="text-align: center;">「処方C」</td> </tr> <tr> <td>L群</td> <td style="text-align: center;">25 mg/日</td> <td style="text-align: center;">50 mg/日</td> <td style="text-align: center;">75 mg/日</td> </tr> <tr> <td>H群</td> <td style="text-align: center;">50 mg/日</td> <td style="text-align: center;">100 mg/日</td> <td style="text-align: center;">150 mg/日</td> </tr> </table> | | 「処方A」 | 「処方B」 | 「処方C」 | L群 | 25 mg/日 | 50 mg/日 | 75 mg/日 | H群 | 50 mg/日 | 100 mg/日 | 150 mg/日 |
| | 「処方A」 | 「処方B」 | 「処方C」 | | | | | | | | | | |
| L群 | 25 mg/日 | 50 mg/日 | 75 mg/日 | | | | | | | | | | |
| H群 | 50 mg/日 | 100 mg/日 | 150 mg/日 | | | | | | | | | | |
| 評価項目 | <p>主要評価項目：パニック発作の回数、最終全般改善度、概括安全度及び有用度</p> <p><u>パニック発作の回数</u>：DSM-III-R分類^{a)}の13症状のうち、4症状以上認められた発作をパニック発作として各来院時に評価した。</p> <p><u>最終全般改善度</u>：終了・中止時に試験期間を通しての改善度を投与前と比較して、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；著明改善 2；中等度改善 3；軽度改善 4；不変 5；悪化 9；判定不能</p> <p><u>概括安全度</u>：終了・中止時に副作用及び臨床検査値等を考慮し、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；安全性に問題なし 2；安全性にやや問題あり 3；安全性に問題あり 4；安全性にかなり問題あり 9；判定不能</p> <p><u>有用度</u>：終了・中止時に最終全般改善度及び概括安全度を考慮し、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；極めて有用 2；有用 3；やや有用 4；有用とは思われない 5；好ましくない 9；判定不能</p> <p>副次評価項目：全般改善度、有害事象 等</p> | | | | | | | | | | | | |
| 解析方法 | <p>最終全般改善度、概括安全度、有用度、パニック発作の回数について、判定不能例を除いて、本剤L群とH群の比較をWilcoxonの2標本検定（両側）、PLA群を含めた3群をDunnett型の多重比較（両側）を用いて実施することとした。検定の有意水準は0.05とした。</p> <p>安全性の解析について、主として記述統計量に基づいて解析することとした。また、有害事象の集積において、ある被験者で試験中に複数回同じ有害事象が発現した場合は、1件の事象として取り扱った。なお、その場合の重症度は、最も重いものとした。</p> | | | | | | | | | | | | |

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして1日25 mgを初期用量とし、1日100 mg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100 mgを超えない範囲で適宜増減する。

| | |
|------------|---|
| 結果 | <p><主要評価項目></p> <p>最終全般改善度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「判定不能」を除いた改善率（「中等度改善」以上の割合）はL群 62.5%（25/40例）、H群 55.3%（21/38例）及びPLA群 47.8%（22/46例）であり、各群間に有意な差は認められなかった（L群 vs H群：p=0.934、L群 vs PLA群：p=0.322、H群 vs PLA群：p=0.399）。 ・パニック発作の回数 投与前のパニック発作の回数（平均±標準偏差）は、L群 7.7±7.4回/週、H群 4.2±4.4回/週、PLA群 4.4±5.8回/週であり、12週後には、L群 1.8±3.7回/週、H群 1.1±2.6回/週、PLA群 1.0±2.8回/週まで減少した。また、終了・中止時では、L群 2.4±3.8回/週、H群 1.3±2.6回/週、PLA群 2.5±4.5回/週であり、L群はPLA群に比べて有意な減少が認められた（p=0.039）。 <p>概括安全度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「判定不能」を除いた安全率（「安全性に問題なし」の割合）はL群 38.6%（17/44例）、H群 33.3%（13/39例）、PLA群 47.6%（20/42例）であり、各群間に有意な差は認められなかった（L群 vs H群：p=0.646、L群 vs PLA群：p=0.672、H群 vs PLA群：p=0.386）。 |
| 結果 (続き) | <p>有用度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「判定不能」を除いた有用率（「有用」以上の割合）はL群 47.6%（20/42例）、H群 45.0%（18/40例）、PLA群 39.5%（17/43例）であり、各群間に有意な差は認められなかった（L群 vs H群：p=0.852、L群 vs PLA群：p=0.951、H群 vs PLA群：p=0.998）。 <p><副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 副作用発現率は、L群 55.3%（26/47例）、H群 56.8%（25/44例）、PLA群 37.5%（18/48例）であり、各群間に有意な差は認められなかった。主な副作用は、L群では下痢 7例（14.9%）、傾眠及び悪心各々6例（12.8%）、H群及びPLA群では悪心がそれぞれ12例（27.3%）及び7例（14.6%）であった。 本試験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。 |

a) DSM-III-R分類 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd-Revised（精神疾患の分類と診断の手引き—米国精神医学会—第III版改訂版）

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして1日 25 mgを初期用量とし、1日 100 mg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 100 mgを超えない範囲で適宜増減する。

②比較試験

うつ病・うつ状態

国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（内科・心療内科領域、STL-JP-94-608 試験¹¹⁾）

内科・心療内科領域におけるうつ病及びうつ状態の患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び有用性をトラゾドン塩酸塩を対照薬とした二重盲検群間比較試験により検討した。

内科・心療内科領域において、本剤は25～75 mg/日の投与量で、うつ病・うつ状態に対して臨床的に有用な薬剤であると考えられた。

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、二重盲検、群間比較、実薬対照（トラゾドン塩酸塩） |
| 対象 | うつ病及びうつ状態の患者 196 例 評価対象例数 本剤群 (STL 群) 有効性 101 例、安全性 101 例、有用性 101 例 トラゾドン塩酸塩群 (TRA 群) 有効性 95 例、安全性 95 例、有用性 95 例 |
| 主な選択基準 | 下記の基準を満たすうつ病及びうつ状態の患者 ・HAM-D ⁹⁾ (17 項目) の合計が原則、16 点以上の患者 ・現病相において未治療の患者。ただし、薬物治療中の患者を対象とする場合は所定の休薬期間を設けるものとする。 ・原則、20～70 歳の患者 等 |
| 主な除外基準 | ・統合失調症の患者、又は統合失調症の素因のある患者 ・てんかんなどの痙攣性疾患、又はこれらの既往のある患者 ・脳の器質的障害のある患者 ・重篤な心筋梗塞（回復期を含む）・狭心症・不整脈等の疾患のある患者 ・緑内障のある患者 ・自殺傾向の強い患者 等 |
| 試験方法 | STL 群は 1 日 1 回夕食後経口投与した。 TRA 群は 1 日 3 回食後経口投与した。 第 1 週は「処方 A」を投与し、第 2 週以降は効果が十分な場合はそのまま同用量を継続した。効果が不十分で安全性に問題がない場合は、「処方 B」、「処方 C」の順に増量する漸増用量とし、合計 6 週間投与した。 投与前休薬期間は原則 1 週間とした。 「処方 A」 「処方 B」 「処方 C」 STL 群 25 mg/日 50 mg/日 75 mg/日 : 1 日 1 回 TRA 群 75 mg/日 150 mg/日 225 mg/日 : 1 日 3 回 |

| | |
|-------------|--|
| <p>評価項目</p> | <p>主要評価項目：最終全般改善度、概括安全度及び有用度</p> <p>最終全般改善度：終了・中止時に試験期間を通しての改善度を投与前と比較して、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；著明改善 2；中等度改善 3；軽度改善 4；不変 5；やや悪化 6；悪化 7；重篤に悪化 9；判定不能</p> <p>概括安全度：終了・中止時に副作用及び臨床検査値等を考慮し、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；安全性に問題なし 2；安全性にやや問題あり 3；安全性に問題あり 4；安全性にかなり問題あり 9；判定不能</p> <p>有用度：終了・中止時に最終全般改善度及び概括安全度を考慮し、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；極めて有用 2；有用 3；やや有用 4；とくに有用とは思われない 5；やや好ましくない 6；かなり好ましくない 7；極めて好ましくない 9；判定不能</p> <p>副次評価項目：HAM-D、有害事象 等</p> |
| <p>解析方法</p> | <p>有効性の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最終全般改善度、有用度 <p>群間の比較では、Wilcoxon の 2 標本検定（両側）を実施し、有意でなかった場合は、許容差を 10% とする非劣性検定（片側）を実施する。いずれの検定においても有意水準を 0.05 とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・HAM-D ^{a)} <p>主として、記述統計量をに基づく解析を実施することとした。</p> <p>安全性の解析</p> <p>主として、有害事象及び臨床検査値の異常変動について、その発現例数と項目別発現件数を薬剤群別に集計することとした。有害事象集計において、ある被験者で試験中に複数回同じ有害事象が発現した場合、1 件の事象として取り扱った。その場合の重症度は最も重いものとした。</p> |

| | |
|----|--|
| 結果 | <p><主要評価項目></p> <p>最終全般改善度</p> <ul style="list-style-type: none"> 改善率（「中等度改善」以上の割合）は STL 群 45.5%（46/101 例）、TRA 群 47.4%（45/95 例）であり、STL 群の TRA 群に対する非劣性は検証されなかった（$p=0.125$）。 <p>概括安全度</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全率（「安全性に問題なし」の割合）は STL 群 54.5%（55/101 例）、TRA 群 54.7%（52/95 例）であり、両群間に有意な差は認められなかった（$p=1.000$）。 <p>有用度</p> <ul style="list-style-type: none"> 有用率（「有用」以上の割合）は STL 群 43.6%（44/101 例）、TRA 群 42.1%（40/95 例）であり、STL 群の TRA 群に対する非劣性は検証されなかった（$p=0.052$）。 <p><副次評価項目></p> <p>HAM-D^{a)} 合計点の推移</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与前の HAM-D^{a)} 合計点（平均±標準偏差）は、STL 群 23.5±5.6 点、TRA 群 23.8±5.9 点であった。両群とも 1 週後から投与前に比べて有意に減少し（$p<0.001$）、6 週後では STL 群 9.2±6.8 点、TRA 群 8.9±8.1 点、終了・中止時では STL 群 13.2±9.4 点、TRA 群 12.8±9.1 点まで減少した。 <p>有害事象</p> <p>副作用発現率は、STL 群 34.7%（33/95 例）、TRA 群 37.0%（34/92 例）であり、両群間に有意な差は認められなかった。主な副作用は、STL 群で傾眠 8 例（8.4%）、悪心及び口内乾燥が各々 6 例（6.3%）、TRA 群で傾眠 12 例（13.0%）、悪心 8 例（8.7%）、口内乾燥 5 例（5.4%）と共通していた。いずれの副作用においても群間に有意な差は認められなかった。</p> <p>重篤な有害事象として、STL 群に自殺が 1 例認められた。投与 23 日目に自殺したもので、本剤が症状の改善において少なくとも役立たなかったと考えられ、因果関係は「どちらともいえない」と判定された。</p> |
|----|--|

a) HAM-D Hamilton Rating Scale for Depression（ハミルトンうつ病評価尺度）

| 試験方法 | <p>STL 群は 1 日 1 回夕食後経口投与した。 AMI 群は 1 日 2 回朝夕食後経口投与した。</p> <p>第 1 週は「処方 A」を投与し、第 2 週以降は効果が十分な場合はそのまま同用量を継続した。効果が不十分で安全性に問題がない場合は、「処方 B」、「処方 C」の順に増量する漸増用量とし、合計 6 週間投与した。 投与前休薬期間は原則 1 週間とした。</p> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>「処方 A」</th> <th>「処方 B」</th> <th>「処方 C」</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>STL 群</td> <td>25 mg/日</td> <td>50 mg/日</td> <td>75 mg/日</td> <td>: 1 日 1 回</td> </tr> <tr> <td>AMI 群</td> <td>50 mg/日</td> <td>100 mg/日</td> <td>150 mg/日</td> <td>: 1 日 2 回</td> </tr> </tbody> </table> | | 「処方 A」 | 「処方 B」 | 「処方 C」 | | STL 群 | 25 mg/日 | 50 mg/日 | 75 mg/日 | : 1 日 1 回 | AMI 群 | 50 mg/日 | 100 mg/日 | 150 mg/日 | : 1 日 2 回 |
|-------|--|----------|----------|-----------|--------|--|-------|---------|---------|---------|-----------|-------|---------|----------|----------|-----------|
| | 「処方 A」 | 「処方 B」 | 「処方 C」 | | | | | | | | | | | | | |
| STL 群 | 25 mg/日 | 50 mg/日 | 75 mg/日 | : 1 日 1 回 | | | | | | | | | | | | |
| AMI 群 | 50 mg/日 | 100 mg/日 | 150 mg/日 | : 1 日 2 回 | | | | | | | | | | | | |
| 評価項目 | <p>主要評価項目：最終全般改善度、概括安全度及び有用度</p> <p>最終全般改善度：終了・中止時に試験期間を通しての改善度を投与前と比較して、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；著明改善 2；中等度改善 3；軽度改善 4；不変 5；やや悪化 6；悪化 7；重篤に悪化 8；判定不能</p> <p>概括安全度：終了・中止時に副作用及び臨床検査値等を考慮し、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；安全性に問題なし 2；安全性にやや問題あり 3；安全性に問題あり 4；安全性にかなり問題あり 5；判定不能</p> <p>有用度：終了・中止時に最終全般改善度及び概括安全度を考慮し、下記の分類に従い評価した。</p> <p>1；極めて有用 2；有用 3；やや有用 4；とくに有用とは思われない 5；やや好ましくない 6；かなり好ましくない 7；極めて好ましくない 8；判定不能</p> <p>副次評価項目：HAM-D、有害事象 等</p> | | | | | | | | | | | | | | | |
| 解析方法 | <p>試験計画時の予定</p> <p>有効性の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最終全般改善度、有用度 <p>群間の比較では、Wilcoxon の 2 標本検定（両側）を実施し、群間で最終全般改善度又は有用度が有意でなかった場合は、非劣性検定（片側）を実施することとした。いずれの検定においても有意水準を 0.05 とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・HAM-D^{b)} <p>主として、記述統計量に基づく解析を実施することとした。</p> <p>安全性の解析</p> <p>主として、有害事象及び臨床検査値の異常変動について、その発現例数と項目別発現件数を薬剤群別に集計することとした。有害事象の集計において、ある被験者で試験中に複数回同じ有害事象が発現した場合は、1 件の事象として取り扱った。その場合の重症度は、最も重いものとした。</p> | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|----------------------|---|
| <p>解析方法 (続き)</p> | <p><u>開錠前の変更</u></p> <p>解析対象</p> <p>判定不能例を含む、最終全般改善度が採用された症例を主解析対象集団とし、判定不能例を除いた症例を副次解析対象集団とした。</p> <p>有効性の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 最終全般改善度 <p>STL 群の AMI 群に対する臨床的非劣性を検討することとした。許容差を 10% とする非劣性検定 (片側) を、判定不能例を非改善例として含めた場合と除いた場合の 2 通りで実施した。参考として、判定不能例を含めた場合は Fisher の正確検定 (両側)、除いた場合は Wilcoxon の 2 標本検定 (両側) を併せて実施した。検定の有意水準は 0.05 とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> HAM-D^{b)} <p>主として、記述統計量に基づく解析を実施した。HAM-D^{b)} 合計点の解析では、終了・中止時の評価については、LOCF アルゴリズムを適用した。</p> <p>安全性の解析</p> <p>群間比較において、判定不能例を非安全例に含めて Fisher の正確検定 (両側) を実施した。</p> <p>判定不能例を除いた場合は、Wilcoxon の 2 標本検定 (両側) を併せて実施した。検定の有意水準は 0.05 とした。</p> <p>有用性の解析</p> <p>STL 群の AMI 群に対する有用率の非劣性検定を、判定不能例を非有用例に含めた場合と除いた場合の 2 通りで実施することとした。参考として、判定不能例を含めた場合は Fisher の正確検定 (両側)、除いた場合は Wilcoxon の 2 標本検定 (両側) を併せて実施した。検討の有意水準は 0.05 とした。</p> |
| <p>結果</p> | <p><主要評価項目></p> <p>最終全般改善度</p> <ul style="list-style-type: none"> 最終全般改善度における改善率 (「中等度改善」以上の割合) は STL 群 42.5% (37/87 例)、AMI 群 51.7% (45/87 例) であり、STL 群の AMI 群に対する非劣性は検証されなかった (p=0.457)。 <p>概括安全度</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全率 (「安全性に問題なし」の割合) は STL 群 36.8% (32/87 例) であり、AMI 群 23.0% (20/87 例) に比べて高かったが、両群間に有意な差は認められなかった (p=0.068)。 <p>有用度</p> <ul style="list-style-type: none"> 有用率 (「有用」以上の割合) は STL 群 37.9% (33/87 例)、AMI 群 42.5% (37/87 例) であり、STL 群の AMI 群に対する非劣性は検証されなかった (p=0.233)。 |

| | |
|--------------------|--|
| <p>結果 (続き)</p> | <p><副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> • HAM-D^{b)}合計点の推移 投与前のHAM-D^{b)}合計点(平均±標準偏差)は、STL群 23.9±5.4点、AMI群 23.7±5.7点であった。両群とも投与1週から投与前に比べて有意に減少し(p<0.001)、6週後ではSTL群 11.2±6.8点、AMI群 8.3±6.9点、終了・中止時ではSTL群 15.6±10.4点、AMI群 10.8±8.4点まで減少した。 • 有害事象 副作用発現率は、STL群が59.5%(47/79例)であり、AMI群の77.5%(62/80例)に比べ有意に低かった(Fisherの正確検定:p=0.017)。主な副作用は、STL群で口内乾燥24例(30.4%)、傾眠11例(13.9%)、悪心7例(8.9%)、AMI群で口内乾燥41例(51.3%)、傾眠20例(25.0%)、便秘16例(20.0%)、悪心8例(10.0%)であった。 因果関係を否定できない重篤な副作用は、STL群、AMI群に各々1例認められた。STL群の1例は、投与18日目に精神症状悪化及び自殺念慮増強の為、投与を中止した。翌日より嘔吐、頭痛を訴え、投与中止2日目に頭部CT検査により右前頭葉に脳出血が認められた。原因は判明せず、因果関係は「どちらともいえない」と判定された。 AMI群の1例は、投与18日目に血圧低下(失神)が認められた。他の抗うつ薬使用時にも同様の症状を呈したことはあるが、前治療薬及び休薬期間には発現しなかったことより、因果関係は「多分あり」と判定された。 |
|--------------------|--|

a) DSM-IV分類 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th (精神疾患の分類と診断の手引き—米国精神医学会—第IV版)

b) HAM-D Hamilton Rating Scale for Depression (ハミルトンうつ病評価尺度)

国内ランダム化治療中止試験（A0501048 試験¹⁾）

本剤 8 週間投与により抗うつ効果が認められた大うつ病の患者を対象に、本剤の有効性をプラセボを対照としたランダム化治療中止試験により検討した。

本剤はプラセボに比較して有意に優れた抗うつ効果を示し、また 24 週間の投与における安全性も確認された。

| | | | |
|----------------|--|------------------|----------------------------------|
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、非盲検、二重盲検、プラセボ対照 | | |
| 対象 | 大うつ病患者 | | |
| | | 非盲検期 | 二重盲検期 |
| | | | 本剤 (STL) 群 プラセボ (PLA) 群 |
| | 有効性解析対象症例 FAS [PPS] | 358 例 | 117 例 [112 例] 118 例 [113 例] |
| 安全性解析対象症例 | 361 例 | 117 例 118 例 | |
| | <p>FAS (Full Analysis Set) : 二重盲検期において無作為に治験薬に割り付けされた患者のうち、二重盲検期開始時、及び二重盲検期の治験薬服用後に少なくとも 1 回の有効性評価のある患者集団</p> <p>PPS (Per Protocol Set) : FAS において、治験実施計画書の主な基準からの逸脱がない患者集団</p> | | |
| 主な選択基準 | <p>下記の基準を満たす大うつ病患者</p> <p>休薬・観察期 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ DSM-IV 分類^{a)} の診断基準に該当する大うつ病性障害 反復性の患者 ・ HAM-D^{b)} (17 項目) の合計が 18 点以上の患者 ・ 今回のうつ病エピソードを 4 週間以上有する患者 ・ 20~64 歳の患者 <p style="text-align: right;">等</p> | | |
| 主な選択基準 (続き) | <p>非盲検期 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非盲検期開始時に HAM-D^{b)} (17 項目) の合計が 18 点以上の患者 ・ 非盲検期開始時に HAM-D^{b)} (17 項目) の合計点が休薬・観察期開始時より 25% 以上減少していない患者 <p>二重盲検期 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非盲検期において、本剤の 8 週間の投与を終了した患者 ・ 非盲検期終了時に HAM-D^{b)} (17 項目) の合計点が 13 点以下で、かつ全般改善度が「3 点 : 軽度改善」以下の患者 <p style="text-align: right;">等</p> | | |

| | |
|---------------|--|
| <p>主な除外基準</p> | <p>休薬・観察期、非盲検期：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 今回のうつ病エピソードに対して、抗うつ薬の適切な治療が無効であった患者 ・ MAO 阻害薬を治療薬の服用開始 2 週間前以内に服用した患者 ・ 以下の DSM-IV 分類^{a)}の診断基準に該当した患者 <ul style="list-style-type: none"> 現在又は過去に双極性障害であった患者 現在又は過去に統合失調症、妄想性障害、他の精神病性障害であった患者 現在又は過去に痴呆であった患者 過去 6 ヶ月以内に強迫性障害、又は外傷後ストレス障害であった患者 試験の参加に支障があるような第 2 軸の人格障害があった患者 主診断がパニック障害、気分変調性障害、社会不安障害、全般性不安障害の患者 ・ 自殺の危険のある患者 等 <p>非盲検期：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 併用禁止薬を服用中で、本治験薬の服用開始前までに中止が出来なかった患者 等 <p>二重盲検期：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非盲検期 2～8 週間後まで、HAM-D^{b)} (17 項目) の合計点が 10 点以下を維持した患者 |
| <p>試験方法</p> | <p>休薬・観察期：</p> <p>併用禁止薬を服用している場合は、1 週間の間に休薬した。</p> <p>非盲検期：</p> <p>本剤初期投与量 25 mg/日 (1 日 1 回夕食後に経口投与) を 1 週間投与し、忍容性に問題がなければ、2～4 週目は 50 mg/日、5～6 週目は 75 mg/日、7～8 週目は 100 mg/日を投与する強制増量法とした。忍容性に問題があった場合、減量又は増量せずに同用量を維持することも可としたが、5 週目から 50 mg/日まで増量出来ない場合には投与を中止することとした。</p> <p>二重盲検期：</p> <p>非盲検期終了時に、被験者を STL 群又は PLA 群に無作為に割り付け、非盲検期の投与終了時に投与していた用量 (STL 群) 又はプラセボ (PLA 群) を固定用量で 16 週間投与した。</p> |

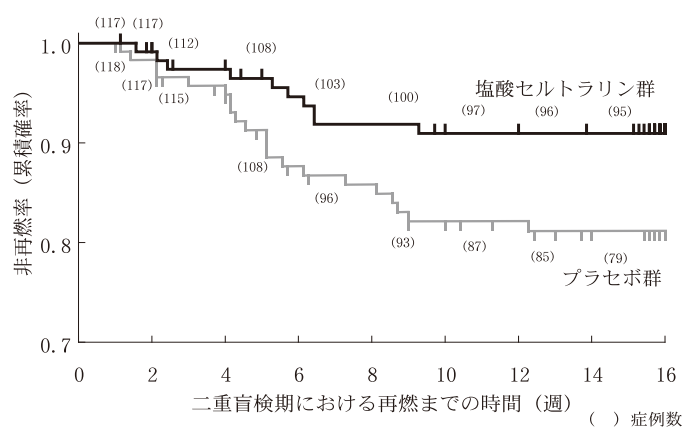
| | |
|------|---|
| 評価項目 | <p>有効性の評価：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目 再燃率（以下のいずれかの基準に基づき、中止となった患者の割合） 二重盲検期において、HAM-D^{b)}（17項目）の合計点が18点以上となり、かつ全般改善度（非盲検期の投与前の状態と比較）が「4点：不変」以上になった状態が1週間後も続く場合 二重盲検期において、効果不十分のため継続が困難である場合 ・ 副次評価項目 HAM-D^{b)}、全般改善度、Q-LES-Q^{c)} 等 <p>安全性の評価：</p> <p>有害事象 等</p> |
| 解析方法 | <p>二重盲検期に関する解析</p> <p>解析対象：</p> <p>有効性の解析では、FASを主解析対象集団、PPSを副次解析対象集団とした。 安全性の解析では、二重盲検期において治験薬を1回以上服用した患者を解析対象集団とした。</p> <p>有効性の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 再燃率 FASを対象とする、再燃率に関するSTL群のPLA群に対する優越性の検討を主解析とし、カイ2乗検定（両側）を適用した。副次解析として、再燃と再燃までの時間を検討するために、Kaplan-Meier法に基づき、投与群別に再燃-時間曲線を推定し、その比較にログランク検定（両側）を適用した。さらに、再燃に及ぼす要因の影響を評価するため、再燃を事象とするCoxの比例ハザードモデルを適用した。検定の有意水準は0.05とした。FASを対象として実施した解析結果の頑健性を確認するためPPSを対象として同様の解析を実施した。 ・ HAM-D^{b)}の合計点、全般改善度、概括重症度、Q-LES-Q^{c)} 主として、記述統計量に基づく、投与群間の比較を行った。投与終了時（又は中止時）の評価において、HAM-D^{b)}合計点について服用前値を共変量とする共分散分析により、全般改善度についてはカイ2乗検定（両側）により投与群間の比較を行った。欠測値については、終了・中止時のみLOCF^{d)}アルゴリズムを適用した。 <p>安全性の解析</p> <p>主として、記述統計量により安全性データを要約した。有害事象の集計において、ある被験者で二重盲検期中に複数回同じ有害事象が発現した場合は、1件の事象として取り扱った。その場合の重症度は、最も重いものとした。</p> <p><u>非盲検期に関する解析</u></p> <p>安全性の解析</p> <p>非盲検期において治験薬を1回以上服用した患者を解析対象集団とした。 二重盲検期の解析と同様に、主として記述統計量により安全性データを要約した。</p> |

| | |
|----|---|
| 結果 | <p><u>二重盲検期</u></p> <p><u><主要評価項目></u></p> <p><u>再燃率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> STL 群の再燃率は 8.5% (10/117 例) と PLA 群 19.5% (23/118 例) に比較して有意に低く (p=0.016、カイ 2 乗検定)、副次解析である Kaplan-Meier 法による再燃-時間の推定曲線においても、二重盲検期を通して STL 群が PLA 群に比べて統計的に有意に低く推移した (p=0.026、ログランク検定)。 <p><u><副次評価項目></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>HAM-D^{b)}合計点</u> 二重盲検期の開始時 (8 週) の HAM-D^{b)}合計点 (平均±標準偏差) は、STL 群 8.3 ± 3.4 点、PLA 群 8.1 ± 3.3 点であった。二重盲検期において両群ともに減少が認められた。終了・中止時の HAM-D^{b)}合計点は STL 群で 6.3 ± 6.2 点となり、二重盲検期の開始時と比較して有意に減少し (p < 0.001、共分散分析)、また PLA 群の 9.7 ± 7.2 点に比較しても有意な減少が認められた (p < 0.001、共分散分析)。 <u>全般改善度</u> 終了・中止時の全般改善度における改善率 (「中等度改善」以上の割合) は、STL 群 84.6% (99/117 例)、PLA 群 67.4% (80/118 例) であり、STL 群は PLA 群に比較して有意に高かった (p=0.004、カイ 2 乗検定)。 <u>Q-LES-Q^{c)}</u> 二重盲検期の開始時 (8 週) の Q-LES-Q^{c)}スコア (平均±標準偏差) は、STL 群 62.9 ± 11.2 点、PLA 群で 64.2 ± 10.4 点であった。終了・中止時において、STL 群で 67.4 ± 15.3 点と改善を示したが、PLA 群では 61.3 ± 12.6 点と悪化し、STL 群で PLA 群に比べて有意な改善が二重盲検期において認められた。 |
|----|---|

| | |
|--------------------|--|
| <p>結果 (続き)</p> | <p>安全性</p> <p>副作用発現率は、非盲検期で 66.2% (239/361 例) であり、主な副作用は悪心 75 例 (20.8%)、傾眠 64 例 (17.7%)、口内乾燥 47 例 (13.0%)、頭痛 40 例 (11.1%) であった。二重盲検期では STL 群で 29.9% (35/117 例)、PLA 群で 31.4% (37/118 例) であった。主な副作用は、STL 群で傾眠 4 例 (3.4%)、頭痛 4 例 (3.4%)、浮動性めまい、口内乾燥、下痢 NOS^{e)} 及び上腹部痛はいずれも 3 例 (2.6%) であった。</p> <p>治験薬との因果関係を否定できない重篤な副作用は、非盲検期の女性乳房癌 1 例と二重盲検期の PLA 群の自傷行為 1 例であった。非盲検期の 1 例は、投与 29 日目に女性乳房癌にて入院したが、女性乳房癌情報を聴取することで患者の不安を増強させる可能性が危惧され、情報が全く得られなかったため因果関係は「不明」とされた。二重盲検期の PLA 群の 1 例は、投与 73 日目(二重盲検期の投与 17 日目)に自傷行為が行われたもので、効果不十分によりうつ病が悪化したものと考えられたが因果関係は否定されなかった。</p> |
|--------------------|--|

- a) DSM-IV分類 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th (精神疾患の分類と診断の手引き－米国精神医学会－第四版)
- b) HAM-D Hamilton Rating Scale for Depression (ハミルトンうつ病評価尺度)
- c) Q-LES-Q Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (健康、気分、社会との関係、日常生活における行動能力について患者日身が評価する問診票)
- d) LOCF Last Observation Carried Forward (中止・脱落後の欠損データを最終観察データを用いて補う方法)
- e) NOS Not Otherwise Specified

Kaplan-Meier 法による再燃－時間曲線



有効性評価項目の成績

| | セルトラリン塩酸塩群 (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

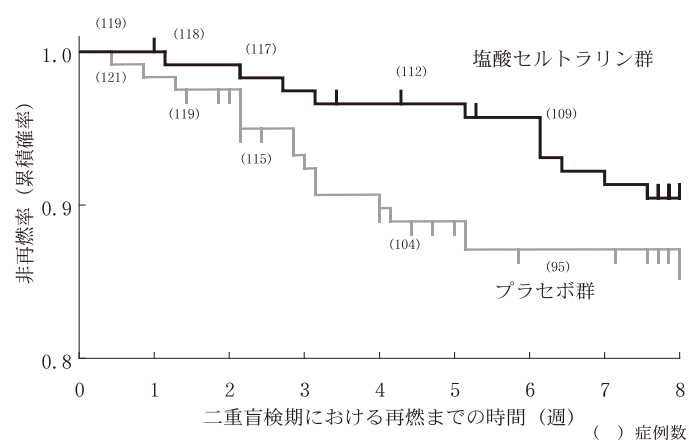
| | |
|---------------|--|
| <p>主な除外基準</p> | <p>休薬・観察期：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験参加前の6ヵ月以内に、DSM-IV分類^{a)}の診断基準に該当するアルコールや他の薬物（ニコチンやカフェインは除く）の乱用あるいは依存症の患者 ・以下のDSM-IV分類^{a)}の診断基準に該当した患者 <ul style="list-style-type: none"> 現在又は過去に双極性障害であった患者 現在又は過去に統合失調症、妄想性障害、他の精神病性障害であった患者 現在又は過去に痴呆であった患者 過去6ヵ月以内に強迫性障害、又は外傷後ストレス障害であった患者 試験の参加に支障があるような第2軸の人格障害があった患者 主診断が大うつ病、気分変調性障害、社会不安障害、全般性不安障害の患者 ・自殺の危険のある患者 等 <p>非盲検期：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・併用禁止薬を服用中で、本試験薬の服用開始前までに休薬出来なかった患者 等 <p>二重盲検期：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非盲検期2～8週間後まで、全般改善度が「2点：中等度改善」以下を維持した患者 ・非盲検期8週後に、HAM-D^{b)}（17項目）の合計が18点以上の患者 |
| <p>試験方法</p> | <p>休薬・観察期：</p> <p>併用禁止薬を服用している場合は、1週間の間に休薬した。</p> <p>非盲検期：</p> <p>本剤初期投与量25 mg/日（1日1回夕食後に経口投与）を1週間投与し、忍容性に問題がなければ、2～4週目は50 mg/日、5～6週目は75 mg/日、7～8週目は100 mg/日を投与する強制増量法とした。忍容性に問題があった場合、減量又は増量せずに同用量を維持することも可としたが、5週目から50 mg/日まで増量出来ない場合には投与を中止することとした。</p> <p>二重盲検期：</p> <p>非盲検期終了時に、被験者をSTL群又はPLA群に無作為に割り付け、非盲検期の投与終了時に投与していた用量（STL群）又はプラセボ（PLA群）を固定用量で8週間投与した。</p> |
| <p>評価項目</p> | <p>有効性の評価：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目 <ul style="list-style-type: none"> 再燃率（以下のいずれかの基準に基づき、中止となった患者の割合） 二重盲検期において、全般改善度が「4点：不変」以上と評価された患者、あるいはロラゼパムの服用が3回/週以上であった患者において、1週間後も全般改善度が4点以上であるかロラゼパムの服用が3回/週以上にいずれかであった場合 二重盲検期において、効果不十分のため継続が困難である場合 ・副次評価項目 <ul style="list-style-type: none"> パニック発作の回数、HAM-A^{c)}、PDSS、全般改善度 <p>安全性の評価：</p> <p>有害事象 等</p> |

| | |
|------|---|
| 解析方法 | <p><u>二重盲検期に関する解析</u></p> <p>解析対象：</p> <p>有効性の解析では、FAS を主解析対象集団、PPS を副次解析対象集団とした。 安全性の解析では、二重盲検期において治験薬を 1 回以上服用した患者を解析対象集団とした。</p> <p>有効性の解析：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再燃率 FAS を対象とする、再燃率に関する STL 群の PLA 群に対する優越性の検討を主解析とし、カイ 2 乗検定（両側）を適用した。副次解析として、再燃と再燃までの時間を検討するために、Kaplan-Meier 法に基づき、投与群別に再燃-時間曲線を推定し、その比較にログランク検定（両側）を適用した。さらに、再燃に及ぼす要因の影響を評価するため、再燃を事象とする Cox の比例ハザードモデルを適用した。検定の有意水準は 0.05 とした。FAS を対象として実施した解析結果の頑健性を確認するため PPS を対象として同様の解析を実施した。 ・パニック発作の回数、HAM-A^o の合計点、PDSS、全般改善度 主として、記述統計量に基づく、投与群間の比較を行った。パニック発作の回数は、投与終了時（又は中止時）の評価について、服用前値を共変量とする共分散分析により、全般改善度については、Wilcoxon の 2 標本検定（両側）により投与群間の比較を行った。この際、欠測値については、終了・中止時のみ LOCF^d アルゴリズムを適用した。さらに、パニック発作の回数については対数変換を施したうえで解析を実施した。 <p>安全性の解析：</p> <p>主として、記述統計量により安全性データを要約した。有害事象の集計において、ある被験者で二重盲検期中に複数回同じ有害事象が発現した場合は、1 件の事象として取り扱った。その場合の重症度は、最も重いものとした。</p> <p><u>非盲検期に関する解析</u></p> <p>安全性の解析：</p> <p>非盲検期において治験薬を 1 回以上服用した患者を解析対象集団とした。 二重盲検期の解析と同様に、主として記述統計量により安全性データを要約した。</p> |
|------|---|

| | |
|----|--|
| 結果 | <p><主要評価項目></p> <p><u>再燃率</u></p> <p>・STL群の再燃率は10.1% (12/119例)、PLA群13.2% (16/121例)であり、有意は認められなかった (p=0.449、カイ2乗検定)。副次解析であるKaplan-Meier法による再燃-時間の推定曲線においても、両群間に有意な差は認められなかった (p=0.336)。</p> <p><副次評価項目></p> <p>・<u>パニック発作の回数</u></p> <p>二重盲検期の開始時 (8週) のパニック発作の回数 (平均±標準偏差) は、STL群 0.8±1.7回/週、PLA群 0.9±2.1回/週であった。二重盲検期において両群ともに減少が認められた。終了・中止時のパニック発作の回数はSTL群で 0.6±1.3回/週と有意に減少していたが (p=0.012、共分散分析)、PLA群では 1.0±1.8回/週と変化がなく、両群間に有意な差が認められた (p=0.012、共分散分析)。</p> <p><u>HAM-A^o合計点</u></p> <p>二重盲検期の開始時 (8週) のHAM-A^o合計点 (平均±標準偏差) は、STL群 7.0±5.8点、PLA群 8.6±6.5点であった。終了・中止時のHAM-A^o合計点はSTL群で 6.8±6.7点と減少傾向を示したが、PLA群では 8.9±7.6点と増加傾向を示した。</p> <p>・<u>全般改善度</u></p> <p>終了・中止時の全般改善度における改善率 (「中等度改善」以上の割合) は、STL群 89.9% (107/119例)、PLA群 74.4% (90/121例) であり、STL群はPLA群に比較して有意に高かった (p=0.003、カイ2乗検定)。</p> <p>・<u>PDSS合計点</u></p> <p>二重盲検期の開始時 (8週) のPDSS合計点 (平均±標準偏差) は、STL群 5.7±3.6点、PLA群 6.5±3.7点であった。二重盲検期において、両群とも減少が認められたが、その減少幅はSTL群で大きかった。終了・中止時において、STL群で 4.3±4.1点と減少したが、PLA群では 6.4±4.7点と同程度であった。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>副作用発現率は、非盲検期で81.5% (321/394例) であり、主な副作用は悪心128例 (32.5%)、傾眠94例 (23.9%)、頭痛43例 (10.5%) であった。二重盲検期ではSTL群で26.9% (32/119例)、PLA群で33.1% (40/121例) であった。主な副作用はSTL群で悪心6例 (5.0%)、頭痛4例 (3.4%)、初期不眠症、下痢NOS^{e)} 及び寝汗が各々3例 (2.5%) であった。いずれかの群で明らかに高く発現した副作用はみられなかった。</p> <p>治験薬と因果関係を否定できない重篤な副作用は、非盲検期の急性腸炎の1例であった。二重盲検期移行時の基準を満たさなかったため二重盲検薬の投与は中止された (投与54日目)。試験中止直後に投与された塩酸パロキセチンによる可能性も示唆されたが、因果関係は否定されなかった。</p> |
|----|--|

- a) DSM-IV分類 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th (精神疾患の分類と診断の手引き-米国精神医学会-第四版)
- b) HAM-D Hamilton Rating Scale for Depression (ハミルトンうつ病評価尺度)
- c) HAM-A Hamilton Rating Scale for Anxiety (ハミルトン不安評価尺度)
- d) LOCF Last Observation Carried Forward (中止・脱落後の欠損データを最終観察データを用いて補う方法)
- e) NOS Not Otherwise Specified

Kaplan-Meier 法による再燃—時間曲線



有効性評価項目の成績

| | セルトラリン塩酸塩群 (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) # | 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 |

対数変換を施し解析を実施した

2) 安全性試験

長期投与試験

国内長期試験（STL-JP-94-606 試験¹⁴⁾）

うつ病及びうつ状態の患者を対象に、本剤を長期投与した場合の有用性、安全性及び有用性を非盲検試験により検討した。

うつ病及びうつ状態に対して本剤の長期投与における有用性及び安全性が示された。

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、長期試験 |
| 対象 | うつ病及びうつ状態の患者 87 例 評価対象例数 長期投与例（投与期間 12 週間以上）有効性 41 例、安全性 41 例、有用性 41 例 非長期投与例（投与期間 12 週間未満）有効性 40 例、安全性 46 例、有用性 46 例 |
| 主な選択基準 | 下記の基準を満たすうつ病及びうつ状態（軽症うつ病を含む）の患者 ・HAM-D ^{a)} （17 項目）の合計が原則 16 点以上の患者 ・原則、20～70 歳の患者 等 |
| 主な除外基準 | ・統合失調症及びてんかんの患者 ・器質的障害によるうつ病状態の患者 ・自殺傾向の強い患者 ・現病相に対し抗うつ薬による治療を行っており、規定の休薬期間を設けられない患者 等 |
| 試験方法 | 1 日 1 回夕食後経口投与した。 第 1 週は 25 mg とし、第 2 週以降は 1 週毎に効果及び安全性について評価し、50、75、100 mg の順に増量する漸増用量とし、原則として 12 週間以上、最長 52 週間投与した。投与前の休薬期間は原則 1 週間とした。 |
| 評価項目 | 主要評価項目：最終全般改善度、HAM-D ^{a)} 、概括安全度及び有用度 最終全般改善度：終了・中止時に試験期間を通しての改善度を投与前と比較し、下記の分類に従い評価した。 1；著明改善 2；中等度改善 3；軽度改善 4；不変 5；やや悪化 6；悪化 7；重篤に悪化 HAM-D ^{a)} 合計点：投与前、投与後 1、2、4、8、12 週、以降 4 週毎、及び終了・中止時に HAM-D ^{a)} を評価した。 |

| | |
|----------------------|--|
| <p>評価項目 (続き)</p> | <p> 概括安全度：終了・中止時に副作用及び臨床検査値等を考慮し、下記の分類に従い評価した。 1；安全性に問題なし 2；安全性にやや問題あり 3；安全性に問題あり 4；安全性にかなり問題あり 有用度：終了・中止時に最終全般改善度及び概括安全度を考慮し、下記の分類に従い評価した。 1；極めて有用 2；有用 3；やや有用 4；とくに有用とは思われない 5；やや好ましくない 6；かなり好ましくない 7；極めて好ましくない </p> |
| <p>結果</p> | <p> 最終全般改善度 ・長期投与例における最終全般改善度（「中等度改善」以上の割合）は 68.3% (28/41 例) であった。 HAM-D^{a)}合計点 ・長期投与例における投与前の HAM-D^{a)}合計点（平均±標準偏差）は、22.0±5.4 点であり、投与 1 週間後から有意に減少し（$p < 0.001$、Wilcoxon の 1 標本検定）、52 週後では 5.2±5.0 点、終了・中止時では 6.3±6.4 点まで減少した（共に $p < 0.001$、Wilcoxon の 1 標本検定）。 概括安全度 ・長期投与例における安全率（「安全性に問題なし」の割合）は 75.6% (31/41 例) であった。 ・治験薬との因果関係を否定できない重篤な副作用は、非長期投与例の 1 例に認められた。25 mg/日の 28 日間投与後に、中等度の振戦、筋固縮を認め、血圧上昇により本剤投与が中止された。中止後追跡調査にて全ての症状の消失を確認した。因果関係は、振戦及び筋固縮は多分あり、血圧上昇はどちらともいえないと判定された。 有用度 ・長期投与例における有用率（「有用」以上の割合）は 70.7% (29/41 例) であった。 </p> |

a) HAM-D Hamilton Rating Scale for Depression (ハミルトンうつ病評価尺度)

(5) 患者・病態別試験

高齢者を対象とした試験 (STL-JP-94-609 試験¹⁵⁾)

高齢者のうつ病及びうつ状態の患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。本剤は、高齢者のうつ病及びうつ状態に対して有効かつ安全であり、非高齢者と同じ用量範囲で使用できる有用な薬剤であると考えられた。

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検 |
| 対象 | うつ病及びうつ状態の患者 47 例 評価対象例数：有効性 43 例、安全性 47 例、有用性 47 例 |
| 主な選択基準 | 下記の基準を満たすうつ病及びうつ状態の患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ DSM-IV分類^{a)}の大うつ病性障害、双極性障害、気分変調性障害及び一般身体疾患を示すことによる気分障害の患者 ・ HAM-D^{b)} (17 項目) の合計が原則 16 点以上で、かつ抑うつ気分 [HAM-D^{b)} 項目 1) が 2 点以上] の患者 ・ 65 歳以上の患者 <p style="text-align: right;">等</p> |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 統合失調症の患者 ・ てんかんなどの痙攣性疾患、又はこれらの既往のある患者 ・ 痴呆性患者 (DSM-IV分類^{a)} 分類) ・ 心不全、心筋梗塞 (回復期を含む)、狭心症、不整脈等の重篤な心疾患のある患者 ・ 自殺傾向の強い患者 (過去に自殺企図の経験のある患者等) <p style="text-align: right;">等</p> |
| 試験方法 | 1 日 1 回夕食後経口投与した。 第 1 週は 25 mg/日を投与し、第 2 週以降は 1 週毎に効果及び安全性について評価し、50、75 mg/日の順に増量する漸増用量とし、原則 6 週間投与した。投与前の休薬期間は原則 1 週間とした。 |
| 結果 | <p>< 主要評価項目 ></p> <p>最終全般改善度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 最終全般改善度 (「中等度改善」以上の割合) は 41.9% (18/43 例) であった。 <p>概括安全度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全率 (「安全性に問題なし」の割合) は 40.4% (19/47 例) であった。 ・ 治験薬との因果関係を否定できない重篤な副作用は、認められなかった。 <p>有用度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有用率 (「有用」以上の割合) は 34.0% (16/47 例) であった。 <p>< 副次評価項目 ></p> <p>HAM-D^{b)} 合計点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与前の HAM-D^{b)} 合計点 (平均±標準偏差) は、25.7±6.4 点であり、投与 1 週間後から投与前に比べて有意に減少し (p<0.01、Wilcoxon の 1 標本検定)、6 週後及び終了・中止時ではそれぞれ 14.5±8.8 点及び 16.9±9.9 点まで減少した (p<0.001)。 |

a) DSM-IV分類 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th (精神疾患の分類と診断の手引き—米国精神医学会—第IV版)

b) HAM-D Hamilton Rating Scale for Depression (ハミルトンうつ病評価尺度)

注) 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。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

ジェイゾロフト錠 25 mg・錠 50 mg・錠 100 mg に関して、使用成績調査、特定使用成績調査（長期使用に関する特定使用成績調査、パニック障害に関する特定使用成績調査）及び製造販売後臨床試験を実施した。なお、パニック障害に関する特定使用成績調査は、使用成績調査及び長期使用に関する特定使用成績調査と併合して解析する計画で実施した。

使用成績調査

本調査は①未知の副作用の把握、②使用実態下における副作用発生状況の把握、③安全性及び有効性等に影響を与えられとされる要因の把握、④特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の必要性の検討を目的として実施した。

安全性：安全性解析対象は、使用成績調査での安全性解析対象 2156 例とパニック障害に関する特定使用成績調査での安全性解析対象 908 例を併合した 3064 例とした。

使用実態下における短期投与（投与開始 16 週まで）の副作用発現率は、11.9%（365/3064 例、455 件）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 61.6%（910/1478 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。重篤な副作用は 10 例 11 件に認められ、抗利尿ホルモン不適合分泌、解離性障害、自殺既遂、自殺念慮、躁病、セロトニン症候群、悪性症候群、錐体外路障害、急性肝炎、易刺激性及び転倒（各 1 件）であった。安全性について、新たな対応が必要な特段の問題はなかった。

有効性：有効性解析対象は、2791 例を解析対象とした。その疾患別の内訳はうつ病・うつ状態 1770 例及びパニック障害 1021 例であった。

うつ病・うつ状態患者の投与開始前（779 例）及び投与 16 週（274 例）における HAM-D₁₇ 合計点（平均値±標準偏差）は、それぞれ 20.6±7.05 及び 9.6±8.10 であり、投与 16 週におけるベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、-11.2±8.97（ $p < 0.001$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定）であった。また、投与 16 週における有効率は、85.4%（1511/1770 例）であった。

パニック障害患者の投与開始前及び投与 16 週における 4 週あたりのパニック発作の回数（平均値±標準偏差）は、それぞれ 7.5±14.65（988 例）及び 1.6±4.82（988 例）、PDSS 合計点はそれぞれ 13.5±5.70（600 例）及び 6.4±5.57（188 例）であり、投与 16 週におけるベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、-5.9±13.03 及び -7.0±5.86 といずれも有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定）。また、投与 16 週における有効率は、89.1%（910/1021 例）であった。

特定使用成績調査

本調査は①未知の副作用の把握、②使用実態下における副作用発生状況の把握、③安全性及び有効性等に影響を与えられとされる要因の把握を目的として実施した。

安全性：安全性解析対象は、長期使用に関する特定使用成績調査での安全性解析対象 517 例とパニック障害に関する特定使用成績調査での安全性解析対象 626 例を併合した 1143 例とした。

使用実態下における長期使用（投与開始 16 週超から 52 週まで）の副作用発現率は、8.8%（101/1143 例、121 件）であり、発現した副作用の種類に特別の傾向は認められなかった。重篤な副作用は 1 例 1 件に認められ、自殺既遂であった。安全性について、新たな対応が必要な特段の問題はなかった。

有効性：有効性解析対象は、1090 例を解析対象とした。その疾患別の内訳はうつ病・うつ状態 421 例及びパニック障害 669 例であった。

うつ病・うつ状態患者の投与開始前（192 例）及び投与 52 週（136 例）における HAM-D₁₇ 合計点（平均値±標準偏差）は、それぞれ 20.9±7.21 及び 5.2±5.20 であり、投与 52 週におけるベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、 -16.2 ± 7.42 （ $p < 0.001$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定）であった。また、投与 52 週における有効率は、94.1%（383/407 例）であった。

パニック障害患者の、投与開始前及び投与 52 週における 4 週あたりのパニック発作の回数（平均値±標準偏差）は、それぞれ 8.1±16.03（622 例）及び 0.6±3.79（481 例）、PDSS 合計点はそれぞれ 14.2±5.05（317 例）及び 4.1±3.84（239 例）であり、投与 52 週におけるベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、 -8.0 ± 16.39 及び -10.2 ± 5.57 といずれも有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定）。また、投与 52 週における有効率は、96.5%（630/653 例）であった。

製造販売後臨床試験¹⁶⁾

本試験は承認時の指示事項*に基づき、本剤のパニック障害治療薬としての位置づけを確認することを目的として実施した。

安全性：安全性解析対象は、収集された 298 例（本剤群 147 例、パロキセチン群 151 例）とした。

副作用発現率は、本剤群 68.0%（100/147 例、243 件）、パロキセチン群 74.8%（113/151 例、354 件）であった。重篤な有害事象は、本剤群 2 例（多形紅斑、うつ病及び自殺念慮各 1 例、重複あり）、パロキセチン群 3 例（感染性腸炎、子宮外妊娠及び単径ヘルニア各 1 例）に認められたが、転帰はいずれも回復であった。

* 指示事項：パニック障害に対する効能又は効果に対し、国内臨床試験の主要評価項目において有効性が検証されていないことから、製造販売後には、適切な対照群を設定した上で、本剤の日本人におけるパニック障害に対する有効性等を再確認する必要がある。

有効性：有効性解析対象は、237例（本剤群120例、パロキセチン群117例）を主解析対象のEfficacy Evaluable Set（EES）とした。

本剤群及びパロキセチン群のEESにおける治療期でのPAS合計点のベースラインからの変化量（調整済み平均値〔95%信頼区間〕）**はそれぞれ-17.5〔-19.0、-16.0〕及び-16.7〔-18.2、-15.1〕、パロキセチン群に対する本剤群の群間差〔95%信頼区間〕**は-0.9〔-3.0、1.3〕であり、95%信頼区間の信頼上限が事前に設定した非劣性マージン（ $\Delta = -4$ ）を下回った。本剤群及びパロキセチン群のEESにおける最終評価時のCGI-Iは、それぞれ82.5%（99/120例）及び83.8%（98/117例）、パニック発作の回数が0になった患者の割合はそれぞれ77.5%（93/120例）及び67.5%（79/117例）であった。また、本剤群及びパロキセチン群のEESにおける最終評価時のHAM-A^{a)}合計点の投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-11.08±10.66及び-10.20±8.49、12週時のHAM-D₁₇合計点の投与前からの変化量（平均値±標準偏差）はそれぞれ-3.28±5.21及び-2.71±4.44であった。

** ベースラインのPAS合計点で調整した。

a)HAM-A Hamilton Rating Scale for Anxiety（ハミルトン不安評価尺度）
「V-5.（7）〈パニック障害〉」の項参照

再審査報告書（平成28年3月25日）

http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2016/P20160304001/671450000_21800AMZ10353_A100_1.pdf

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

有効性及び安全性に関する試験

〈うつ病・うつ状態〉

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。

(参考：外国人での成績)

海外における大うつ病患者に対するプラセボを対照とした 7 つの二重盲検比較試験において、本剤 (50~200 mg/日^{注)}) は全ての試験でプラセボに比べて HAM-D^{b)} 合計点の減少幅が大きく、5 試験でプラセボに比べて統計的に有意な差が認められた。また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験による再燃/再発抑制試験では、本剤の再燃/再発率はプラセボに比べ、統計的に有意に低かった。

b)HAM-D Hamilton Rating Scale for Depression (ハミルトンうつ病評価尺度)

〈パニック障害〉

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。

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¹⁶⁾。

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

(参考：外国人での成績)

海外におけるパニック障害に対するプラセボを対照とした 4 つの二重盲検比較試験において、本剤 (50~200 mg/日^{注)}) は全ての試験でプラセボに比べて改善が認められ、発作回数では 3 試験、全般改善度では 2 試験でプラセボに比べて統計的に有意な差が認められた。また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験による再燃/再発抑制試験では、本剤の再燃/再発率はプラセボに比べ、統計的に有意に低かった。

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg 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 100 mg を超えない範囲で適宜増減する。

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

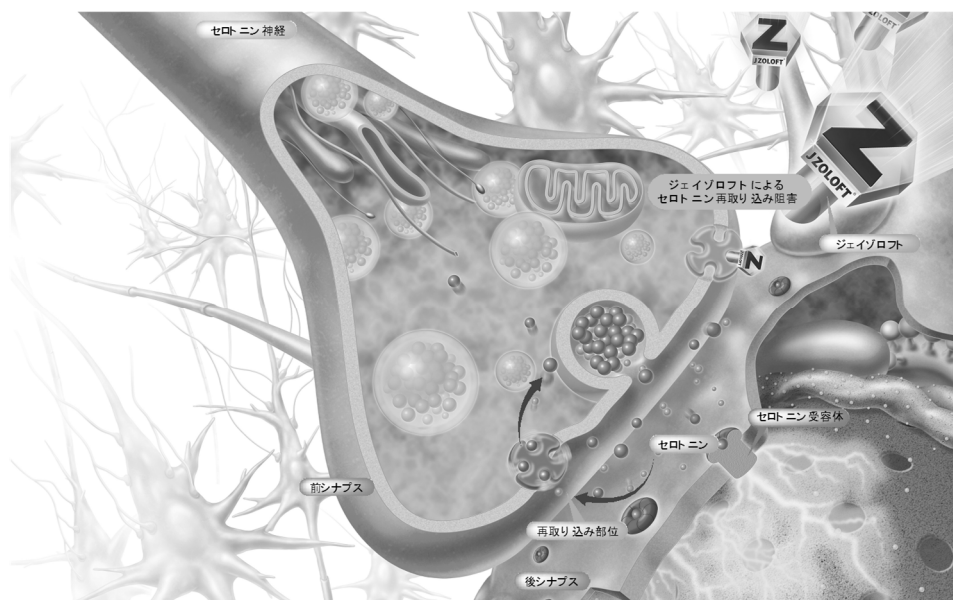
SSRI

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{17)、18)}

セルトラリン塩酸塩は、SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) であり、脳内においてセロトニンの再取り込みを選択的かつ強力に阻害し、シナプス間隙のセロトニン量を増加させることにより、抗うつ作用、抗不安・パニック障害作用及び外傷後ストレス障害作用を発揮する。



1) モノアミン取り込み阻害作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

ラット脳より調整したシナプトソームを用いて、セロトニン、ノルエピネフリン、ドパミンの取り込みに対する阻害作用を検討した。セルトラリンのセロトニン取り込みに対する50%抑制濃度 (IC₅₀) は 0.058 μ mol/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。

2) 各種受容体に対する作用 (*in vitro*)^{19)、20)}

ラット又はウシ脳膜標品を調製し、放射性標識リガンドを用いて、各受容体に対するセルトラリンの阻害作用を検討した。その結果、セルトラリン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-HT₂)、ベンゾジアゼピン受容体への結合親和性は低かった。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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

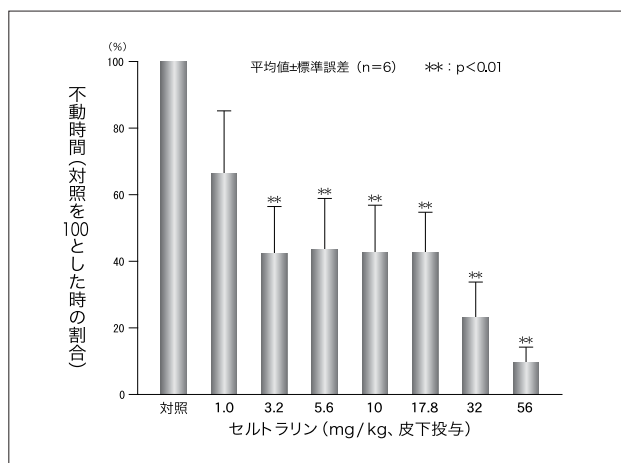
1) 抗うつ作用 (*in vivo*)

① マウス強制水泳時の不動時間*に対する作用¹⁸⁾

雄 Swiss-Webster 系マウスにセルトラリン 1.0～56 mg/kg を単回皮下投与し、1 時間後、水を張ったシリンダーにマウスを入れ、2 分後よりマウスの不動時間を 4 分間測定した。その結果、セルトラリン 3.2 mg/kg 以上で不動時間の短縮が認められた。

*泳ぐのを止め、動かないでいる時間

強制水泳時の不動時間に対する作用 (マウス)
強制水泳時の不動時間に対する作用 (マウス)



② ラット強制水泳時の逃避行動*に対する作用²¹⁾

雄 Wistar ラットにセルトラリン 10 mg/kg を 1 日 2 回、14 日間腹腔内投与し、最終投与 1 時間後に水車を設置した水槽内にラットを入れ、逃避行動への影響を検討した。逃避行動により水車が回転した数を、6 分間 (前半 3 分、後半 3 分) 測定した結果、対照群 (生理食塩液投与) では前半に比べ後半に回転数が減少したのに対し、セルトラリン投与群では後半の回転数減少は認められず逃避行動の減少が抑制された。

*水から逃れようと水車に登ろうとする行動

③嗅球摘出ラットの自発運動亢進に対する作用²²⁾

脳の嗅球を摘出した雄SD系ラット(うつ病モデルラット)及び偽手術ラットにセルトラリン 10 mg/kg/日を18日間腹腔内投与し、嗅球摘出後の自発運動量をオープンフィールド法にて測定した。対照群(セルトラリン非投与群)の嗅球摘出ラットは偽手術ラットに比べ自発運動量が55.1%増加したが、セルトラリン投与群では嗅球摘出ラットの自発運動量は対照群の嗅球摘出ラットに比べ有意に抑制された(P<0.001)。

④正常ラットの拘束ストレス負荷モデルに対する作用²³⁾

雄SD系ラットの拘束ストレス負荷モデル(うつ病モデルラット)にセルトラリン 5 mg/kg/日を14日間皮下投与し、2時間拘束による自発運動の減少をオープンフィールド法により測定した。拘束ストレス負荷ラットの自発運動量は、負荷を行わなかったラットに比べ有意に減少したが、セルトラリン投与により、拘束ストレス負荷ラットの自発運動量は有意に回復した。

2) 抗不安・パニック障害作用 (*in vivo*)

①マウスのガラス玉覆い隠し行動*に対する作用²⁴⁾

雄ICR系マウスにセルトラリン 5~30 mg/kg/日を14日間経口投与し、投与1、7、14日目に床敷きの下に埋めたガラス玉の数を測定した。投与1日目、セルトラリン投与により、自発運動を抑制することなく用量に依存したガラス玉覆い隠し行動の抑制(47~89%)が認められ、7、14日目は1日目と同程度の抑制(7日目45~89%、14日目50~88%)がみられ、作用の減弱は認められなかった。

*不安障害の動物モデルとして頻用される、マウスガラス玉覆い隠し行動試験

②5-HT_{2c}受容体作動薬による自発運動量減少に対する作用²⁵⁾

雄SD系ラットにセルトラリン 5 mg/kg/日を14日間皮下投与後、5-HT_{2c}受容体作動薬 m-クロロフェニルピペラジン(m-CPP) *1.0 mg/kgを腹腔内投与し、自発運動量に対する影響を検討した。その結果、セルトラリンはm-CPPによる自発運動量の減少を軽減した。

*健康人に投与することにより催不安作用を示しパニック障害と同様な症状を引き起こす。

(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

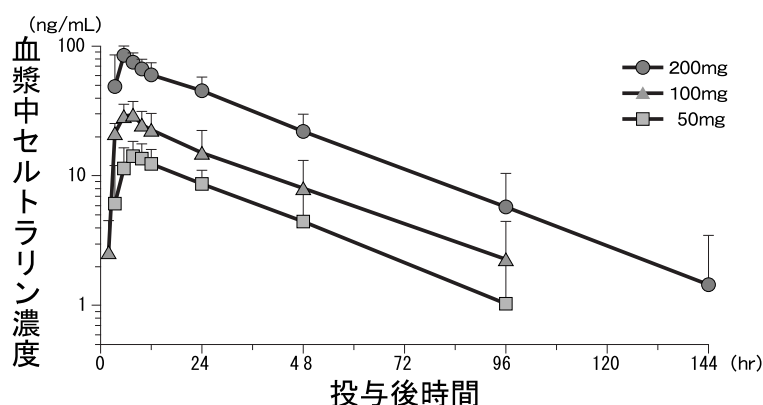
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与⁹⁾

健康成人男性 6 例を対象に本剤 50、100 及び 200 mg^{注)} の順に 2 週間の間隔をおいて朝食後に単回経口投与した時の血漿中セルトラリン濃度を検討した。最高血漿中濃度 (C_{max}) はそれぞれ 15.1、30.8 及び 90.8 ng/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 2.975 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ とも投与量に伴い増加した。また、血漿中濃度半減期 ($t_{1/2}$) は 50、100 及び 200 mg^{注)} 投与に対し、それぞれ 22.5、24.1 及び 23.4 時間であった。

健康成人男性単回経口投与時の血漿中セルトラリン濃度推移



セルトラリン 50、100 及び 200 mg^{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) | $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$) |
|-------------------|---|-------------------|----------------|----------------|--|
| 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)

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg 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 100 mg を超えない範囲で適宜増減する。

2) 反復投与¹⁰⁾

健康成人男性 6 例に本剤 100 mg を 1 日 1 回（朝食後）10 日間反復経口投与した時の血漿中セルトラリン濃度を検討した。本剤投与 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} 40.5 ng/mL、 AUC_{0-24} 0.612 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、10 日目： C_{max} 69.9 ng/mL、 AUC_{0-24} 1.22 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ）は認められなかった。

| | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) | AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) |
|-------|----------------------|-------------------|-------------------|---|
| 1 日目 | 40.5±16.8 | 6.7±1.0 | — | 0.612±0.297 |
| 10 日目 | 69.9±31.2 | 6.7±1.6 | 23.4±8.7 | 1.219±0.632 |

(平均値±標準偏差)

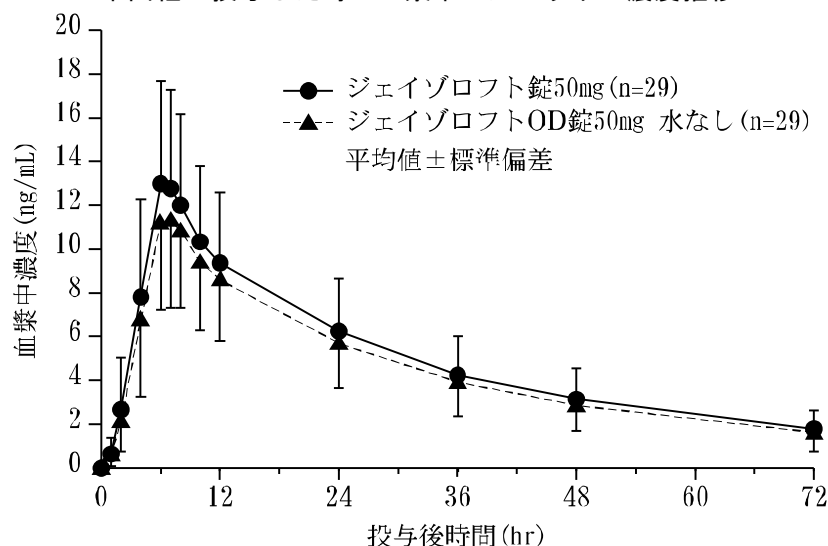
* 累積係数の理論値（ R ）は次式により算出した。

$$R=1/\{1-\exp(-k_{e1}\cdot\tau)\} \quad k_{e1}=\text{消失速度定数}(\ln 2/t_{1/2}), \quad \tau:\text{投与間隔}(24\text{時間})$$

3) 生物学的同等性²⁶⁾

健康成人男性（29 例）にジェイゾロフト錠 50 mg（水あり）又はジェイゾロフト OD 錠（OD 錠）50 mg（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。また、OD 錠 50 mg は、OD 錠 25 mg 及び OD 錠 100 mg 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 50 mg (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 50 mg (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 50 mg (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）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響²⁷⁾

健康成人男性 12 例に本剤 75 mg 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 21.9 ng/mL であり、空腹時投与時の 18.1 ng/mL に比べて高く、有意な差が認められたものの、AUC_{0-∞}、T_{max} 及び t_{1/2} には有意差は認められなかった。

| | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) | AUC _{0-∞} (μg・hr/mL) |
|-----|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 食後 | 21.9±4.2 | 5.8±1.7 | 24.6±4.2 | 0.644±0.202 |
| 空腹時 | 18.1±3.7 | 6.3±1.4 | 25.9±6.5 | 0.595±0.205 |

(平均値±標準偏差)

2) 併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

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^{※)}

<参考：外国人データ>

健康成人男女各 11 例に本剤を 1 日 1 回 30 日間投与（50 mg×3 日、100 mg×3 日、150 mg×3 日、200 mg×21 日の順に増量^{注)}）したときの消失速度定数は、男性 $0.031 \pm 0.007 \text{ hr}^{-1}$ 、女性 $0.022 \pm 0.008 \text{ hr}^{-1}$ であった。

※) 社内資料

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg 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 100 mg を超えない範囲で適宜増減する。

(4) クリアランス^{※)}

<参考：ラット>

雄 SD 系ラットにセルトラリン 5 mg/kg を単回静脈内投与した時のクリアランスは 59 mL/min/kg であった。

<参考：イヌ>

雄イヌ（ビーグル）にセルトラリン 4 mg/kg を単回静脈内投与した時のクリアランスは 27 mL/min/kg であった。

※) 社内資料

(5) 分布容積^{※)}

<参考：ラット>

雄 SD 系ラットにセルトラリン 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの分布容積は 23 L/kg であった。

<参考：イヌ>

雄イヌ（ビーグル）にセルトラリン 4 mg/kg を単回静脈内投与した時の分布容積は 14 L/kg であった。

※) 社内資料

(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) バイオアベイラビリティ[※]

<参考：ラット>

雄 SD 系ラットにセルトラリン 5 mg/kg を単回経口又は静脈内投与した時の $AUC_{0-\infty}$ から算出したバイオアベイラビリティは 36%であった。

<参考：イヌ>

雄イヌ（ビーグル）にセルトラリン 5 mg/kg を単回経口投与及び 4 mg/kg を単回静脈内投与した時の $AUC_{0-\infty}$ から算出したバイオアベイラビリティ*は 34%であった。

*静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$ を 5 mg/kg に補正換算し、経口投与時の $AUC_{0-\infty}$ と比較した。

※) 社内資料

(2) 吸収部位[※]

<参考：ラット>

消化管において良好に吸収された。

※) 社内資料

(3) 吸収率[※]

<参考：ラット>

胆管カニューレを施した雄 SD 系ラットに ^{14}C -セルトラリン 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの胆汁中に投与放射能の 94.3%が排泄された。このことから、吸収率は 94.3%以上であることが示された。

※) 社内資料

(4) 腸肝循環[※]

<参考：ラット>

^{14}C -セルトラリン 10 mg/kg を単回経口投与したラットから採取した胆汁を、別の胆管カニューレを施したラットの十二指腸内に注入し、腸肝循環を検討したところ、投与後 48 時間までの胆汁中への投与放射能の排泄率は 78.2%であり、 ^{14}C -セルトラリンに由来する放射能は高率に腸肝循環することが示された。

※) 社内資料

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性²⁸⁾

<参考：ラット>

雄 SD 系ラットにセルトラリン 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 4、6、16 時間後におけるセルトラリンの脳内濃度／血漿中濃度比を算出したところ、それぞれ 43、46、52 であり、血漿中の 40 倍以上の濃度で脳内に移行することが示された。

(2) 血液－胎盤関門通過性^{※)}

<参考：ラット>

妊娠 17～20 日目の SD 系ラットに ¹⁴C-セルトラリン 15 mg/kg を単回経口投与し、投与 4、24 及び 72 時間後の組織内放射能濃度を検討した。胎児の血液中放射能濃度は母体のそれとほぼ同程度であり、胎児の組織内放射能濃度は母体のそれより低かったが、胎児の組織内濃度は血液中濃度よりも高かった。以上より、セルトラリンは胎盤を通過して胎児に移行することが示された。

※) 社内資料

妊娠ラットに投与したときの組織内移行性

| 組織 | 組織内放射能濃度 (μg eq./g) | | | | | |
|----|---------------------|------|-------|------|-------|------|
| | 4 時間 | | 24 時間 | | 72 時間 | |
| | 母体 | 胎児 | 母体 | 胎児 | 母体 | 胎児 |
| 血液 | 1.4 | 1.6 | 0.8 | 0.9 | <0.2 | <0.2 |
| 脳 | 36.8 | 10.3 | 16.1 | 5.6 | 1.5 | 0.4 |
| 心臓 | 13.0 | 6.7 | 5.8 | 3.4 | 0.5 | 0.2 |
| 肺 | 78.7 | 43.3 | 48.6 | 19.8 | 3.6 | 2.2 |
| 肝臓 | 40.3 | 7.4 | 12.5 | 2.9 | 3.1 | 0.5 |
| 腎臓 | 27.7 | 6.2 | 10.4 | 3.8 | 2.0 | 0.7 |
| 胎盤 | 7.0 | — | 3.7 | — | 0.5 | — |
| 羊水 | 0.3 | — | <0.2 | — | <0.2 | — |

(各時点 n=1)

(3) 乳汁への移行性²⁹⁾

<参考：外国人データ>

本剤にて単独治療中 (25～200 mg/日^{注)}) の大うつ病を有する授乳婦 26 例に本剤をいずれかの用量で、14 日間以上反復経口投与し、定常状態における母体血清、母乳及び乳児血清を採取しセルトラリンの移行を検討した。投与 4 時間毎に測定した母乳と母体血清のセルトラリン濃度比 (母乳／母体血清比) は 0.42～4.81 であり母乳への移行が確認された。

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg 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 100 mg を超えない範囲で適宜増減する。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。

(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^{※)}

<参考：ラット>

雌雄の Long-Evans 系有色ラットに ^{14}C -セルトラリン 5 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度を検討した。雄ラットにおいては、投与後 24 時間までの組織内放射能濃度は血液中濃度より高かった。投与後 4 時間における組織内放射能濃度は、肺、肝臓、小腸、脾臓、腎臓及び脳の順に高かった。投与後 7 日目には多くの組織で放射能濃度は定量下限値未満となった。投与後 20 日目においても眼に放射能が認められたが、最高値の 3% まで低下していた。雌ラットにおいては、血液中放射能濃度は雄ラットと同程度の値で推移した。雌ラットの組織内濃度は雄ラットより高く、投与後 4 時間では 1.0~1.6 倍であった。組織内放射能濃度の半減期は雌雄で同程度であった。

※) 社内資料

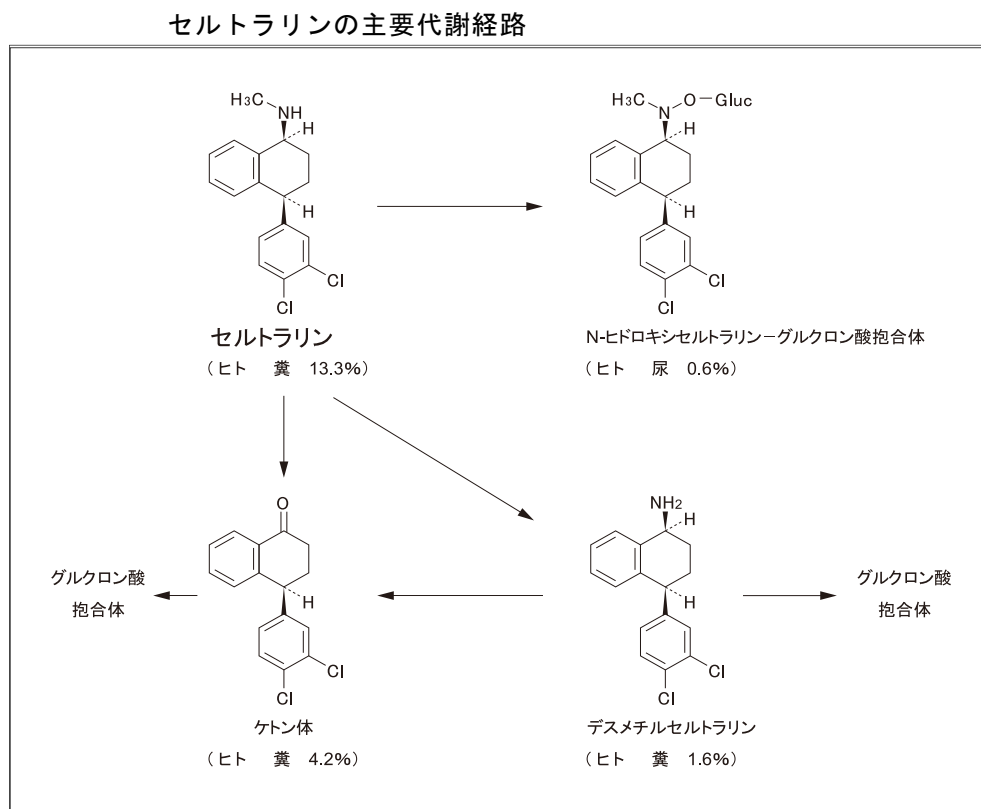
(6) 血漿蛋白結合率³⁰⁾

ヒト血清に 20、100 又は 500 ng/mL の濃度になるようセルトラリンを添加し、平衡透析法にて蛋白結合率を検討したところ、血清蛋白結合率はそれぞれ、98.4、98.6 及び 98.5% であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³¹⁾

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。



(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率^{31)、32)}

セルトラリンは肝代謝酵素 CYP2C19、CYP2C9、CYP2B6 及び CYP3A4 等で代謝される。

また、各種チトクロム P450 に対する阻害能が低いことが示唆されている (*in vitro*)。

各種チトクロム P450 に対する阻害定数 (K_i)

| 薬剤 | CYP に対する阻害定数 (K_i , $\mu\text{mol/L}$) | | | | |
|---------|--|--------|---------|----------|---------|
| | CYP1A2 | CYP2C9 | CYP2C19 | CYP2D6 | CYP3A4 |
| セルトラリン | 8.8~70 | | 2.0 | 0.7~22.7 | 23~>100 |
| パロキセチン | 5.5 | | 7.5 | 0.15~2.0 | 39~>100 |
| フルボキサミン | 0.2 | + | + | 0.15~8.2 | 10~60 |
| フルオキセチン | 4~>100 | | 5.2 | 0.07~3.5 | 60~83 |

+: K_i は求められていないが、阻害性が示唆された

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果を受ける。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率^{※)}

セルトラリンの主代謝物はデスマ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。*in vitro*におけるデスマチルセルトラリンのセロトニン取り込み阻害能はセルトラリンの1/8の効力であったが、脳内モノアミンに対する作用については、皮下投与では、線条体での細胞外セロトニン濃度に対し、セルトラリンの10倍用量でも作用を示さなかった。

※) 社内資料

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路³³⁾

尿中及び糞中

(2) 排泄率

健康成人男性（6例）にセルトラリン50、100及び200 mg^{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⁹⁾。健康成人男性（外国人、2例）に¹⁴C-標識セルトラリン50 mg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³³⁾。

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして1日25 mgを初期用量とし、1日100 mg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100 mgを超えない範囲で適宜増減する。

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

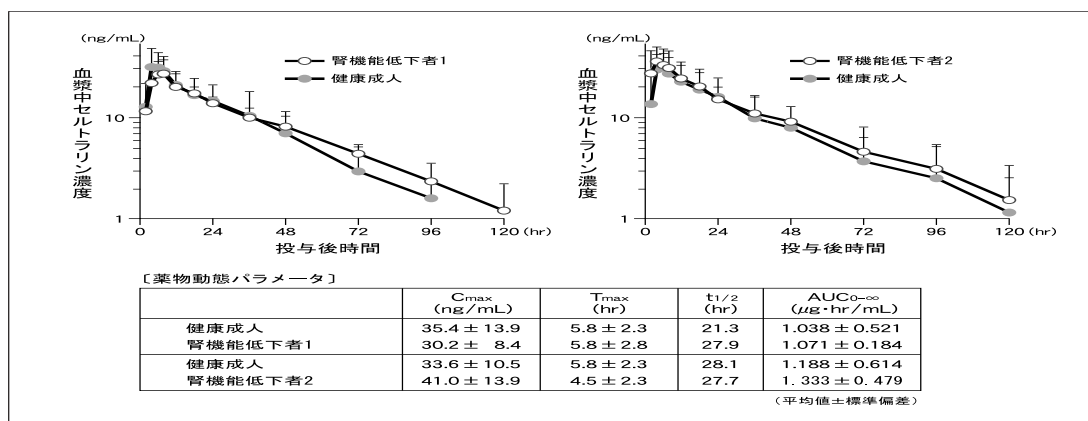
10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能低下者（参考：外国人データ）³⁴⁾

腎機能低下者 24 例（腎機能低下者 1：クレアチニンクリアランス 20～50 mL/min、腎機能低下者 2：クレアチニンクリアランス 20 mL/min 以下、各群 12 例）に本剤 100 mg を食後に単回経口投与し、本剤の血漿中濃度の推移について健康成人と比較した。その結果、本剤の血漿中濃度は腎機能の低下により高くなる傾向を示したが、その上昇の程度は小さく健康成人と比べ有意な差はみられなかった。

腎機能低下者及び健康成人に単回経口投与したときの血漿中セルトラリン濃度推移

腎機能低下者及び健康成人に単回経口投与したときの血漿中セルトラリン濃度推移



[薬物動態パラメータ]

| | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) | AUC _{0-∞} (μg·hr/mL) |
|----------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 健康成人 | 35.4 ± 13.9 | 5.8 ± 2.3 | 21.3 | 1.038 ± 0.521 |
| 腎機能低下者 1 | 30.2 ± 8.4 | 5.8 ± 2.8 | 27.9 | 1.071 ± 0.184 |
| 健康成人 | 33.6 ± 10.5 | 5.8 ± 2.3 | 28.1 | 1.188 ± 0.614 |
| 腎機能低下者 2 | 41.0 ± 13.9 | 4.5 ± 2.3 | 27.7 | 1.333 ± 0.479 |

(平均値±標準偏差)

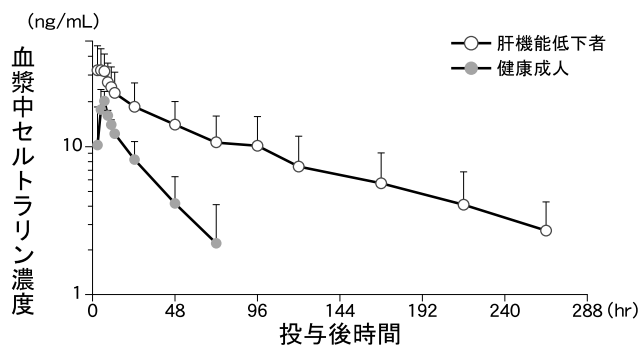
(2) 肝機能低下者（参考：外国人データ）³⁵⁾

肝硬変に由来する慢性非活動性肝不全による肝機能低下者（Child-Pugh 分類で A 及び B）10 例に本剤 100 mg を単回経口投与し、本剤の血漿中濃度の推移について健康成人と比較した。その結果、血漿中濃度推移は健康成人と比較して C_{max} は約 1.7 倍、AUC_{0-∞} は 4.4 倍増加し、t_{1/2} は 2.3 倍延長した。

また、本剤 50 mg を肝機能低下者（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の、本剤の血漿中濃度推移は健康成人と比較して C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ はともに約 3 倍増加し、t_{1/2} は 1.7 倍延長した。

注) 肝機能障害患者 血中濃度半減期が延長し、AUC 及び C_{max} が增大することがある。

肝機能低下者及び健康成人に単回経口投与したときの血漿中セルトラリン濃度推移



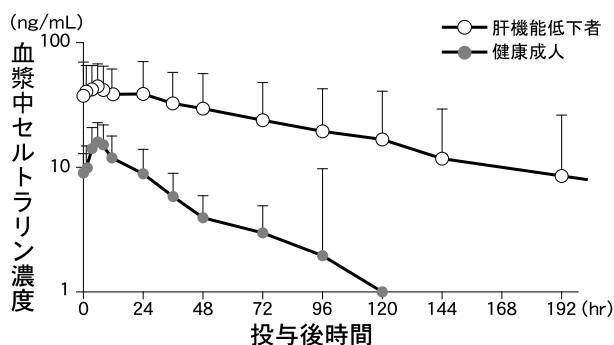
[薬物動態パラメータ]

| | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$) |
|--------|----------------------|-------------------|-------------------|---|
| 肝機能低下者 | $34.4 \pm 13.0^*$ | 4.0 ± 1.9 | 51.8^{**} | $2.724 \pm 1.515^*$ |
| 健康成人 | 20.4 ± 6.9 | 5.4 ± 1.0 | 22.2 | 0.615 ± 0.246 |

(平均値±標準偏差、n=10)

*p=0.074、**p=0.0016：健康成人と比較し有意差あり、分散分析

肝機能低下者及び健康成人に21日間反復経口投与したときの血漿中セルトラリン濃度推移



[薬物動態パラメータ]

| | 健康成人 (n=10) | | 肝機能低下者 (n=10) | |
|--|---------------------|---------------|---------------------|---------------|
| | 1日目 | 21日目 | 1日目 | 21日目 |
| AUC_{0-24} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$) | 89 ± 37 | 255 ± 125 | 165 ± 73 | 821 ± 495 |
| C_{max} (ng/mL) | 7 ± 2 | 15 ± 7 | 11 ± 5 | 42 ± 24 |
| T_{max} (hr) | 8.2 ± 5.7 | 6 ± 0.9 | 5.4 ± 3.1 | 5.4 ± 2.5 |
| k_{e1} (hr^{-1}) | 0.0262 ± 0.0070 | | 0.0157 ± 0.0880 | |
| $t_{1/2}$ (hr) | 26.5 | | 44.1 | |

(平均値±標準偏差)

(3) 高齢者

1) 高齢うつ病患者による試験^{10)、15)}

高齢うつ病患者（65歳以上、男性5例、女性8例）に本剤を初期投与量25 mg/日から最高75 mg/日まで漸増投与可能とした反復経口投与試験により、最終投与前及び最終投与後（最長投与期間は6週間）4日目まで24時間毎の血漿中セルトラリン濃度を測定した。その結果、高齢うつ病患者における $t_{1/2}$ は男性で30.7時間、女性で35.7時間であり、高齢うつ病患者では健康成人男性（23.4時間）に比較して $t_{1/2}$ が長くなる傾向が認められた。

2) 健康高齢者による試験（参考：外国人データ）^{36)、37)}

健康高齢者（65歳以上の男女各11例）及び健康成人男女（18～45歳の男女各11例）に本剤を1日1回、30日間反復経口投与（50 mg×3日間、100 mg×3日間、150 mg×3日間、200 mg×21日間の順に増量^{注)}）した時の最終投与後の血漿中セルトラリン濃度及び薬物動態パラメータを測定した。その結果、健康成人男性の C_{max} は117.5 ng/mLであり、健康高齢者（男性135.4 ng/mL、女性147.1 ng/mL）及び健康成人女性（165.6 ng/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。

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして1日25 mgを初期用量とし、1日100 mg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100 mgを超えない範囲で適宜増減する。

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。

11. その他

該当資料なし

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 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]

<解説>

2.1 一般的な注意事項として設定した。

本剤に対して過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、重篤な過敏症を起こす可能性があるため、既往歴のある患者への投与は禁忌とした。

2.2 SSRI、SNRI 共通の注意事項である。

MAO 阻害剤（モノアミン酸化酵素阻害剤）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。併用により、発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることがあるため、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 日間以上の間隔をあけること。

「VIII-7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

2.3 本剤と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³⁸⁾。ピモジドは QT 延長を引き起こすことがあるので、本剤との併用は禁忌とした。

「VIII-7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

<解説>

〈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、薬物療法の開始早期及び投与量の変更時に患者の状態や病態の変化に注意して観察する必要がある。
- 8.2 本剤を含むSSRI及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）を服用した後、興奮、攻撃性、易刺激性等の副作用を来した副作用報告の中には、自殺関連事象のみならず他人に対して危害を加えた等の症例が含まれていることから、自殺念慮、自殺企図に加えて、他害行為についての注意喚起を行うこととした。また、これらに関わる前駆症状（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）を記載した。
本剤服用中に、これらの症状の発現もしくは増悪が観察された場合は、服薬量を増量することなく、患者の状態を観察しながら徐々に減量し中止するなど、適切な処置を行うこと。

- 8.3 薬剤の大量服薬は自殺の方法の一つであり、うつ病患者では処方された薬剤を自殺目的で大量服用する可能性がある。したがって、自殺傾向が認められる患者に本剤を処方する際は、1 回分の処方日数を最小限にとどめるよう注意すること。
- 8.4 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患者のみならず、患者のご家族等にも説明し、自殺傾向や他害行為を早期発見することが必要である。主治医と緊密に連絡を取り合い、早急に対応することが望まれることから本項を設定した。
- 8.5 承認時までの国内臨床試験において、傾眠 15.2% (225/1478 例)、浮動性めまい 5.0% (74/1478 例)、体位性めまい 0.9% (14/1478 例) の副作用が報告されている。したがって、本剤投与中の患者では自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際、十分注意させることが望ましいことから本項を設定した。
- 8.6 本剤の投与中止（突然の中止）により不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛及び悪心等の離脱症状があらわれることが報告されている。また英国の医薬品安全性委員会へ報告された離脱症状の報告件数は 44 件（報告／処方比＝35.22、処方 100 万あたり件数）であることが、英国の実施調査からの推計値として報告されている³⁹⁾。
SSRI の離脱症状は主に精神神経症状であり、発現時期は SSRI の中断から 2～5 日目が最も頻度が高いと考えられる⁴⁰⁾。発症機序は解明されていないが、SSRI の長期投与によりセロトニン受容体の脱感作（down-regulation）が生じている状態で、急激な SSRI の中断により一過性のセロトニン欠乏状態が生じるのではないかという説が機序のひとつとして唱えられている⁴¹⁾。したがって、これら症状の発現の危険性を軽減するため、本剤の服用を中止する際には徐々に減量する必要がある。
離脱症状が発現した場合には、中止前の用量にて投与を再開することを検討し、症状が軽減した後、患者の状態を観察しながら緩やかに減量すること。
- 〈外傷後ストレス障害〉
- 8.7 外傷後ストレス障害の症状の持続期間は様々であり、12 ヶ月以上症状が残存する患者が存在する一方で、成人患者の約半数が発症後 3 ヶ月以内に回復に至るとの報告もあることから、定期的な観察及び投与について、注意喚起を行うこととした。

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 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。

<解説>

9.1.1 承認時までの国内臨床試験において 0.1% (2/1478 例) に躁病の副作用が認められており、海外臨床試験においては、本剤が投与された患者の約 0.4% に躁病・躁状態の発現が認められている。また、躁うつ病患者への投与により自殺企図があらわれることがある。従って、躁うつ病患者へ本剤を投与する場合には、慎重に投与する必要がある。

9.1.2 自殺企図の既往歴は最も重要な自殺の危険因子であり、この危険因子を有する患者は同様の行動を繰り返す傾向が強く、自殺企図の既往のない一般人口に比較し少なくとも数十倍高いと報告されている⁴²⁾。このようなリスクを有する患者に対して本剤を含む抗うつ剤での治療を行う場合には、患者の精神状態等を観察するなど十分に注意する必要がある。

9.1.3 及び 9.1.4 精神症状を増悪させることがあるため、慎重に投与する必要がある。
SSRI 及び SNRI 共通の注意である。

9.1.5 承認時までの国内臨床試験において、痙攣発作の副作用は認められていないが、海外において痙攣の副作用が報告されているため、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は慎重に投与する必要がある。

9.1.6 2012 年 12 月、ニュージーランドの規制当局 MEDSAFE (Medicines and Medical Devices Safety Authority) は、抗うつ薬 (三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、SSRI、SNRI、MAO 阻害薬等) と QT 延長/torsades de pointes のリスクに関するレビュー結果をまとめ、ニュージーランドで承認されている全ての種類の抗うつ薬は、QT 延長のリスクとある程度関連があると結論づけた。この評価を受け、本剤の CCDS* (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) の改訂を行い、本邦においても、CCDS との整合性及び国内報告症例の集積状況に基づき、注意喚起を行うこととした。

*CCDS : 安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国本社が作成する文書

9.1.7 SSRI に代表されるセロトニン再取り込み阻害作用を有する薬剤は、血小板におけるセロトニンの取り込みを阻害することにより、血小板が正常な凝固に必要なセロトニンを血液から得る能力を阻害する可能性があると考えられている⁴³⁾。海外における複数の検討において、SSRI を服用していた患者では消化管出血のリスクが高まり、NSAIDs やアスピリンを併用していた場合にはさらにそのリスクが高まることが報告されている^{44)、45)}。承認時までの国内臨床試験においては、脳出血 0.1% (1/1478 例)、鼻出血 0.1% (2/1478 例)、月経過多 0.1% (2/1478 例)、血尿増悪 0.1% (1/1478 例) が報告されている。以上の成績から、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では鼻出血、胃腸出血、血尿等が生じることがあるので、慎重に投与する必要がある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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]

<解説>

9.3 海外の臨床試験において、慢性非活動性肝不全患者 (Child-Pugh 分類 A 及び B、10 例) に本剤 100 mg を単回経口投与したところ、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 倍に延長した。また、本剤 50 mg を肝機能障害患者 (改訂 Child-Pugh 分類 A 及び B、10 例) に 21 日間反復経口投与したところ、単回投与時と同様の傾向が認められた。従って、肝機能障害の患者では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ため肝機能障害患者へ投与する場合には慎重に投与する必要がある³⁵⁾。(「VII-10. (2) 肝機能低下者 (参考：外国人データ)」の項参照)

(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 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^{46)、47)}。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⁴⁷⁾。

<解説>

9.5 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。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のみ投与すること。

9.5.1 国内外の市販後において、妊娠末期に本剤あるいは他の SSRI、SNRI が投与された婦人が出産した新生児に、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。

9.5.2 海外において、妊娠中に本剤を含む SSRI を投与された婦人が出産した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN ; Persistent pulmonary hypertension of the newborn) のリスクが増加したとの報告がある^{46)、47)}。

(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²⁹⁾。[16.3.2 参照]

<解説>

9.6 海外において、大うつ病を伴う授乳婦 26 例に本剤 25~200 mg^{注)} を 1 日 1 回、14 日間以上反復経口投与したところ、いずれの授乳婦の乳汁においても本剤が検出され、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本剤が確認された²⁹⁾。以上のことから、授乳中の女性への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。(「VII-5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg 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 100 mg を超えない範囲で適宜増減する。

(7) 小児等

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歳の双相性障害 (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¹³⁾ (海外において本剤は小児双相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¹⁴⁾ (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)

<解説>

9.7.1 承認時までに、国内において低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はない。

9.7.2 海外で実施された臨床試験において、小児に対する以下の報告がある。

本剤によるプラセボ対照二重盲検比較試験⁴⁸⁾

6歳から17歳の双相性障害外来患者376例を対象に、本剤50～200 mg/日^{注)} (189例) 又はプラセボ (187例) を10週間投与し、自殺関連事象の発現頻度を2つの二重盲検比較試験にて検討した。

これらの試験において自殺既遂例は認められず、その他の自殺に関連する有害事象は本剤群で自殺企図2例 (1.1%)、自殺念慮3例 (1.6%)、プラセボ群では自殺企図2例 (1.1%) であった。

なお、これらの事象と本剤との因果関係を示唆する傾向は認められず、関連性は明らかではない。

小児双相性障害を対象とした外国プラセボ対照二重盲検比較試験における 自殺関連の有害事象発現頻度

| | 本剤 | プラセボ |
|------|--------------|--------------|
| 自殺既遂 | 0/189 (0%) | 0/184 (0%) |
| 自殺企図 | 2/189 (1.1%) | 2/184 (1.1%) |
| 自殺念慮 | 3/189 (1.6%) | 0/184 (0%) |

9.7.3 6～17歳の外傷後ストレス障害患者を対象とした外国臨床試験の結果⁴⁹⁾に基づき追記した。

注) 国内における本剤の用法及び用量: 通常、成人にはセルトラリンとして1日25 mgを初期用量とし、1日100 mg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100 mgを超えない範囲で適宜増減する。

(8) 高齢者

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]

<解説>

「VII-10. (3) 高齢者」の項参照

7. 相互作用

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³¹⁾。[16.4 参照]

<解説>

本剤の代謝には CYP2C19、CYP2C9、CYP2B6 及び CYP3A4 など少なくとも 4 種の肝代謝酵素が関与しており、多代謝経路を示す³¹⁾。

(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 |
|---|---|------------------------------------|
| 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、11.1.1 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 ³⁸⁾ 。 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 |

<解説>

MAO 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すると考えられる。パーキンソン病患者 4568 例を対象とした Parkinson Study Group の調査では、セレギリンと SSRI 等の抗うつ剤を併用した患者の 11 例 (0.24%) にセロトニン症候群の発症が認められ、詳細情報が得られた症例のうち 1 例 (72 歳、男性) が本剤 50 mg/日を服用していたことが報告されている⁵⁰⁾。

また、海外で抗うつ剤として使用されている MAO 阻害剤 tranylcypromine (本邦未承認) と本剤の併用において、副作用が発現したとの報告もある⁵¹⁾。

以上より、互いの薬剤の影響を避けるため、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は、14 日間以上の間隔をおくこと。

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)

本剤は、「併用禁忌」の項に「MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフピー)」と記載し注意喚起している。本セレギリン塩酸塩に加え新たな選択的 MAO-B 阻害剤ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト) とサフィナミドメシル酸塩 (エクフィナ) が発売され、同添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項にて、SSRI としてセルトラリン塩酸塩が記載されたことを受け、本剤においても注意喚起を行うこととした。

ピモジド

海外において健康成人 15 例を対象に、ピモジド 2 mg を単独経口投与した時と、本剤 (50 mg/日から開始し 200 mg/日^{注)}まで増量) を 21 日間反復経口投与し、最終日にピモジド 2 mg/日を併用投与した時のピモジドの薬物動態を検討したところ、単独投与時に比べ併用投与時では C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 35%、37% 有意に上昇し、 $t_{1/2}$ は約 15% 延長したが T_{max} に影響は認められなかった。また、QT 間隔の延長 (15%以上) については全例で認められず、最高でも 8.8%であった³⁸⁾。しかしながら本剤とピモジドの併用により QT 延長を引き起こすことがあるため本項を設定した。

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg 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 100 mg を超えない範囲で適宜増減する。

ピモジドの薬物動態に及ぼす本剤の影響

| | 単独投与時 | 併用投与時 | パラメータの比 (併用/単独投与時、90%信頼区間) | p 値 |
|---|---------------|---------------|-------------------------------|--------|
| C_{max} (ng/mL) | 1.13±0.36 | 1.52±0.43 | 135% (123-148%) | 0.0001 |
| $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) | 0.0334±0.0159 | 0.0459±0.0217 | 137% (120-157%) | 0.0012 |
| T_{max} (hr) | 6.7±1.6 | 7.1±1.3 | 0.4 (-0.2-1.0) | 0.2711 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 27.2±12.3 | 31.3±13.2 | 4.1 (0.4-7.8) | 0.0729 |

(平均値±標準偏差)

(2) 併用注意とその理由

| 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|---|
| 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 ⁵²⁾ 。 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 ⁵³⁾ 。 | 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 ⁵⁴⁾ 。 | 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。 |

<解説>

メチレンブルー

相互作用相手薬（メチレンブルー静注 50 mg）で、「相互作用：併用注意」の項に本剤が記載されていること、また類薬（フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩、ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、ベンラファキシン塩酸塩等）でも同様に「併用注意」の項で注意喚起されていることから、相互作用相手薬及び類薬の記載状況等を踏まえ、メチレンブルーに関する記載を追記し注意喚起を行うこととした。

リネゾリド

併用により錯乱、協調運動障害、血圧上昇等のセロトニン症候群の症状が発現したとの文献報告がある⁵⁵⁾。

5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬

本剤は、セロトニン再取り込み阻害作用を有することから、5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬との併用により、相互に作用が増強してセロトニン濃度が上昇し、薬力学的な相互作用を引き起こす可能性があるため併用注意とした。

海外においては、スマトリプタンとの併用により反射亢進、協調運動障害、不安、興奮等があらわれたとの報告がある⁵⁶⁾。

スマトリプタン併用時にセロトニン症候群が認められた症例（海外）⁵⁶⁾

| 性（年齢） | セロトニン作動薬 | 神経学的徴候 |
|--------|--------------------------|---|
| 女（40代） | メチセルギド リチウム セルトラリン | 興奮、情動不安、運動麻痺、ミオクロヌス、振戦、片側バリエム、反射亢進、運動失調、構音障害、散瞳 |
| 女（40代） | セルトラリン | 混乱、見当識障害、不安、興奮、運動麻痺、協調運動障害、反射亢進、頻脈 |

トラマドール、メサドン、ペンタゾシン

本剤との併用によりセロトニン作用が増強する可能性があることから、これらの薬剤を「併用注意」とした。

レトリプトファンを含有する製剤、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

レトリプトファンはセロトニンの前駆物質であり、体内に取り込まれたトリプトファンは血中及び脳内で濃度調節するよう常に維持されている。脳内に移行したトリプトファンはセロトニンに変換されるため本剤との併用により脳内セロトニン濃度が上昇するおそれがある⁵⁷⁾。また、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し、セロトニン作用が増強されるおそれがある⁵⁸⁾ ため、併用注意とした。

炭酸リチウム

海外において健康成人男性 20 例を対象に、リチウムの薬物動態に及ぼす本剤の影響を検討した。20 例を 2 群に分け、両投与群にリチウム 300 mg を 1 日 2 回 8 日間反復経口投与し、9 日目は朝投与のみとした。また、8 日目の夜（9 日目のリチウムの朝投与 10 時間前）に本剤 100 mg 又はプラセボを軽食とともに投与し、さらにこの投与から 8 時間後に同群に対し本剤 100 mg 又はプラセボを投与した。その結果、リチウムを反復経口投与し、投与 8 日目及び 9 日目に本剤を併用投与したときの、朝投与前の血清中リチウムレベルの変動は 0.01 mEq/L (1.4%) に過ぎず、腎クリアランスの変動においても 0.11 L/hr (6.9%) にとどまった。この変動はプラセボ併用時の変動（血清リチウム：7.8%、腎クリアランス：8.8%）と同程度であり、本剤はリチウムの薬物動態に影響しないことが確認された。また、安全性においては、本剤併用時にみられた有害事象はいずれも軽度あるいは中等度であり、投与に起因する臨床検査値異常、血圧変動及び心電図の異常は確認されなかった⁵⁹⁾。しかしながら、他の SSRI と炭酸リチウムとの併用によりセロトニン症候群が発現したとの報告があること⁶⁰⁾、炭酸リチウムはシナプスにおけるセロトニンを含む脳内モノアミンの動態に影響を及ぼすため、本剤との併用により相互に作用を増強させ、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ため併用注意とした。

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などの三環系抗うつ剤はCYP2D6で代謝されるため、本剤と併用することにより、これらの薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇して作用が増強されるおそれがあるため併用注意とした。

なお、イミプラミンの薬物動態に及ぼす本剤の影響を確認した以下の報告がある。

イミプラミンの薬物動態に及ぼすセルトラリンの影響⁶¹⁾

外国人健康成人男性6例にイミプラミン50 mgを投与し、3時間後にセルトラリン150 mg^{注)}を単回投与、さらに8日間併用投与をした時の薬物動態パラメータを検討した。その結果セルトラリンの併用によりイミプラミンの C_{max} は39%、 $AUC_{0-\infty}$ は68%の有意な増加が認められた。

イミプラミンの薬物動態に及ぼすセルトラリンの影響

| | イミプラミン単独 (n=6) | イミプラミン+セルトラリン 単回投与 (n=6) | イミプラミン+セルトラリン 8日間投与 (n=6) |
|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|------------------------------|
| $t_{1/2}$ (hr) | 21.1 ± 5.4 | 20.5 ± 4.3 | 20.7 ± 3.9 |
| C_{max} (ng/mL) | 24.5 ± 12.3 | 30.2 ± 15.7* | 34.1 ± 13.1* |
| T_{max} (hr) | 3.8 ± 1.2 | 3.0 ± 0.6 | 4.3 ± 1.4 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL) | 427 ± 184 | 547 ± 276 | 718 ± 327* |

* $p < 0.05$ (イミプラミン単独との比較)

(平均値 ± 標準偏差)

ワルファリン⁵²⁾

海外臨床試験において、健康成人男性15例(解析対象12例)を対象に、本剤(50 mg/日から開始し200 mg/日^{注)}まで増量)又はプラセボを26日間反復経口投与し、これらの投与前及び投与22日目にワルファリン0.75 mg/kgを単回経口投与したところ、本剤とワルファリンの併用時ではプラセボとワルファリンの併用時に比べ、プロトロンビン反応時間曲線下面積(AUC_{0-120})及びワルファリンの血漿蛋白結合率に有意な変化が認められたが、いずれも差はわずかだった。

安全性については、本剤群で数例の副作用が認められたが、いずれも軽度又は中程度であった。薬力学及び安全性においても両剤の併用は特に問題ないことが示唆された。しかしながら、ワルファリンは治療域が狭いことからワルファリンを投与中の患者に、本剤の投与を開始もしくは中止する場合には、プロトロンビン時間を慎重にモニターすること。

注) 国内における本剤の用法及び用量: 通常、成人にはセルトラリンとして1日25 mgを初期用量とし、1日100 mg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100 mgを超えない範囲で適宜増減する。

ワルファリンのプロトロンビン時間及び血漿蛋白結合に対する本剤の影響

| | 本剤 (n=6) | | | プラセボ (n=6) | | |
|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
| | 併用前 | 併用時 | 変化量 | 併用前 | 併用時 | 変化量 |
| AUC ₀₋₁₂₀ (sec・hr) | 1826±242 | 1971±319 | 145±119 | 1758±108 | 1741±144 | -17±83* |
| 非結合率 (%) | 0.90± 0.10 | 0.93± 0.07 | 0.03± 0.06 | 0.91± 0.11 | 0.86± 0.12 | -0.05±0.04* |

*本剤群とプラセボ群で有意差あり (p=0.02 : t 検定)

(平均値±標準偏差)

出血傾向が増強する薬剤

「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

血糖降下薬 トルブタミド⁵³⁾

海外臨床試験において、健康成人男性 25 例（解析対象 23 例）を対象に、本剤（50 mg/日から開始し 200 mg/日^{注)}まで増量）又はプラセボを 22 日間反復経口投与し、これらの投与開始 7 日前及び投与 22 日目にトルブタミド 1000 mg を静脈内投与したところ、本剤の反復投与によるトルブタミドの血漿蛋白結合率の変化はみられなかったが、トルブタミドの CL に軽度の低下が認められた。

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg 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 100 mg を超えない範囲で適宜増減する。

トルブタミドの薬物動態に及ぼす本剤の影響

| 薬剤投与 | | CL (mL/min) | Vd (L) | k _{e1} (hr ⁻¹) | t _{1/2} (hr) | 血漿蛋白 結合率 (%) |
|----------------|-------------------------|----------------|-----------|--|--------------------------|--------------------|
| 本剤 (n=11) | 投与開始 7 日前 (トルブタミド単独) | 17.7 | 10.2 | 0.100 | 6.9 | 97.6 |
| | 投与 22 日目 (トルブタミド併用) | 14.9* | 10.8 | 0.081* | 8.6 | 97.6 |
| プラセボ (n=12) | 投与開始 7 日前 (トルブタミド単独) | 21.0 | 10.5 | 0.113 | 6.2 | 97.6 |
| | 投与 22 日目 (トルブタミド併用) | 21.0 | 10.7 | 0.112 | 6.2 | 97.5 |

(平均値)

*本剤又はプラセボとトルブタミドの併用前後（投与開始 7 日前と投与 22 日目）での薬物動態パラメータの差について、本剤併用群とプラセボ併用群で有意差あり (p<0.01 : 分散分析)

シメチジン⁵⁴⁾

海外臨床試験において健康成人男性を本剤とシメチジン併用及び本剤とプラセボ併用の2群（各群6例）に分け、クロスオーバー法にてシメチジンの本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。第1群には、シメチジン800 mgを1日1回8日間反復経口投与（投与2日目に本剤100 mgを単回併用投与）し、7日間の休薬期間後、プラセボを8日間反復経口投与（投与2日目に本剤100 mgを単回併用投与）し、各併用時の本剤の薬物動態を検討した。また第2群はシメチジンとプラセボの順序を逆にして投与した結果、プラセボ併用時に比べシメチジン併用時では、本剤のAUC_{0-∞}が約50%、C_{max}は約25%増大し、t_{1/2}は約25%延長した。

セルトラリンの薬物動態に及ぼすシメチジンの影響

| 併用薬 | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | AUC _{0-∞} (μg・hr/mL) | k _{e1} (hr ⁻¹) | t _{1/2} (hr) |
|-------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------|--|--------------------------|
| シメチジン | 26.2±5.4 | 14.0±3.2 | 1.1613±0.3691 | 0.0246±0.0047 | 28.2 |
| プラセボ | 21.2±4.1 | 14.5±3.5 | 0.7762±0.2354 | 0.0311±0.0065 | 22.3 |

(平均値±標準偏差)

アルコール（飲酒）⁶²⁾

本剤投与後にアルコール（0.5 g/kg）を投与した際、精神運動機能への相乗作用は認められていないが、他の抗うつ剤においてアルコールを併用した際、作用の増強が報告されている。以上のことから、本剤投与中は飲酒を避けさせること。

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 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]

<解説>

11.1.1 セロトニン症候群

SSRI、SNRI 共通の注意事項である。

承認時までの国内臨床試験における副作用として、セロトニン症候群は報告されていない。しかしながら海外において、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、自律神経不安定等の副作用が認められていることから、注意を喚起するため記載した。

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。

また、セロトニン症候群は脳内のセロトニン活性の亢進により発症すると考えられているため、本剤と脳内セロトニン濃度を高める薬剤とを併用する場合は、特に注意すること。（「VIII-7. 相互作用」の項参照）

海外で報告された症例を以下に示す。

低用量セルトラリン投与後のセロトニン症候群（海外、43歳、女性）⁶³⁾

高血圧治療のためヒドロクロチアジド服用中の中等度から重度の精神遅滞の43歳女性で、職場解雇を機にうつ病になりセルトラリン1日25mgの服用を開始した。投与開始3日目（服用回数は2回）動悸、胸痛のため救急室を受診したところ、心電図及び臨床検査値に異常は認められず48時間にわたる治療により臨床症状は改善された。セルトラリンを中止し点滴にて水分補給を行ったところ、2日目には食事、歩行も可能となったため退院した。

[参考]

*セロトニン症候群の診断基準⁶⁴⁾

1982年から1990年までに発表された12論文38例をもとにSternbachは以下の診断基準を挙げている。

A) セロトニン作動薬の追加投与や投薬量の増加と一致して、次の症状の少なくとも3つを認める。

1) 精神状態の変化 [錯乱、軽躁状態]、2) 興奮、3) ミオクロヌス、4) 反射亢進、5) 発汗、6) 悪寒、7) 振戦、8) 下痢、9) 協調運動障害、10) 発熱

B) 他の病因（例えば感染、代謝疾患、物質乱用やその離脱）が否定されること。

C) 上に挙げた臨床症状の出現前に抗精神病剤が投与されたりその用量が増量されていないこと。

*セロトニン症候群の発現機序

抗うつ剤の投与中に発現する副作用であり、セロトニン作動性の抗うつ剤によって脳内のセロトニン活性が亢進した結果発症すると考えられている。

11.1.2 悪性症候群

SSRI、SNRI 共通の注意事項である。

承認時までの国内臨床試験における副作用として、悪性症候群は報告されていない。

しかしながら海外において、悪性症候群の副作用が認められていることから、注意を喚起するため記載した。

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。

なお、悪性症候群は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。

[参考]

*** 悪性症候群の診断基準⁶⁵⁾**

代表的な Caroff らの診断基準は、以下の 5 項目全てを同時に満たすことが必要とされている。

- 1) 発症前 7 日以内の抗精神病剤による治療（持効性製剤の場合では 2~4 週間）
- 2) 高熱（38 度以上）
- 3) 筋強剛
- 4) 意識障害、頻脈、頻呼吸あるいは低酸素症、発汗あるいは流涎、振戦、尿失禁、CK（CPK）上昇あるいはミオグロビン尿、白血球増加、代謝性アシドーシスのうち 5 項目
- 5) 他の薬物性、全身性、精神神経疾患の除外

*** 悪性症候群の発現機序⁶⁶⁾**

様々な仮説があり明確な機序は不明であるが、ドパミン受容体遮断説によると、黒質線条体におけるドパミン受容体遮断作用が筋強剛の原因となり、視床下部におけるドパミン受容体の遮断が中枢性体温調節の障害と自律神経系の障害を引き起こし、脳幹網様体におけるドパミン受容体の遮断は無動や意識障害レベルの障害を引き起こす可能性があると考えられている。

*** 悪性症候群とセロトニン症候群の比較⁶⁷⁾**

両症候群の臨床症状は非常に類似しており、その鑑別が問題になることがある。以下に示す臨床症状などを総合し両症候群の鑑別を行う。

悪性症候群とセロトニン症候群の比較

| | 悪性症候群 | セロトニン症候群 |
|---------------|-----------------------|----------|
| 原因 | ドパミン拮抗薬 ドパミン作動薬の中断 | セロトニン作動薬 |
| 高熱 (>38℃) | >90% | 46% |
| 意識障害 | >90% | 54% |
| 不安・焦燥 | 少ない | 頻度多い |
| 筋強剛 | >90% | 49% |
| 自律神経症状 | >90% | 50~90% |
| 反射亢進 | まれ | 55% |
| ミオクロヌス | まれ | 57% |
| 血清 CK（CPK）の上昇 | >90% | 18% |
| 白血球増加 | >90% | 13% |

11. 1. 3 痙攣、昏睡

承認時までの国内の臨床試験において、痙攣、昏睡の副作用は報告されていない。

しかしながら海外において、痙攣、昏睡が認められていることから、注意を喚起するため記載した。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. 4 肝機能障害

承認時までの国内の臨床試験において、AST（GOT）上昇 3. 3%（41/1253 例）、ALT（GPT）上昇 4. 3%（54/1255 例）、γ-GTP 上昇 3. 6%（45/1244 例）等が報告されたが、いずれも重篤な症状は認められなかった。

しかしながら海外において、肝不全、肝炎、黄疸などの重篤な肝機能障害が認められていることから、注意を喚起するため記載した。

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)

SSRI、SNRI 共通の注意事項である。

承認時までの国内臨床試験における副作用として、SIADH は報告されていないが、海外において低ナトリウム血症等を伴う SIADH が認められていることから、注意を喚起するため記載した。

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。

海外で報告された症例を以下に示す。

低ナトリウム血症を伴う濃縮尿が認められた症例 (海外、78 歳、女性)⁶⁸⁾

慢性的な下痢が認められたため検査入院となった症例で、レボチロキシン及び総合ビタミン剤を入院前に服用していた。入院時の血清ナトリウム値は 134 mEq/L であり生理食塩水、カリウム及びマグネシウム置換による脱水治療を開始したが、入院 2 日目にうつ病状態が認められたためセルトラリン 50 mg/日の服用を開始した。入院 3 日目の血清ナトリウム値は 136 mEq/L であったが、5 日目には 119 mEq/L に低下、ミオクロヌスを伴う脳症となった。低ナトリウム血症を伴う濃縮尿を認めたが、起立性低血圧、浮腫、脱水を伴わないことから SIADH と診断された。入院 6 日目にセルトラリン投与を中止し、3%塩化ナトリウム及びデメクロサイクリンの投与を開始したところ、ミオクロヌス及び脳症に速やかな改善が認められた。入院 9 日目には血清ナトリウム値は 138 mEq/L まで正常化し、セルトラリン中止後 12 日目には著明な改善が確認できたため退院となった。

他の抗うつ剤併用中の大うつ病患者で認められた症例 (海外、77 歳、女性)⁶⁹⁾

大うつ病の既往歴を有する女性患者にて、フルオキセチン 20 mg/日の投与開始後 12 日目に低ナトリウム血症及び精神状態の変化が認められ入院した。入院時の血清ナトリウム値が 104 mEq/L であったため、フルオキセチンの投与を中止し水分を制限したところ低ナトリウム血症は改善し退院したが、うつ病が増悪したためセルトラリン 50 mg/日の服用を開始し、4 日後に再入院した。入院中の内分泌検査より前述の低ナトリウム血症は薬物誘発性によるものと考えられたため、継続していた水分制限を中止したところ、セルトラリン投与開始後 14 日目に血清ナトリウム濃度、血漿浸透圧及び尿浸透圧が低下したため、セルトラリン投与を中止し水分制限を再開した。3 日以内に臨床検査値は基準値になり、その後入院中に変化は認められなかった。

[参考]

* SIADH の症状及び診断基準⁷⁰⁾

通常、血清ナトリウム濃度は抗利尿ホルモン (ADH) により調節されているが、血清ナトリウム濃度が低値にも関わらず、生理的な濃度を超えて不適切に ADH が分泌され、希釈尿の生成が困難になって低ナトリウム血症が続く状態を SIADH と呼ぶ。

症状は①低ナトリウム血症 (135 mEq/L 以下)、②低浸透圧血症、③臨床的には脱水症状がない、④尿中へのナトリウム排泄持続 (20 mEq/L 以上)、⑤一定の尿浸透圧 (100 mOsm/kg 以上)、⑥腎機能・副腎機能正常の各項を主徴とする。

11.1.5 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)

承認時までの国内臨床試験における副作用として、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) は報告されていない。

しかしながら海外において、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) が認められていることから、注意を喚起するため記載した。

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。

海外で報告された症例を以下に示す。

セルトラリン服用中に Stevens-Johnson 症候群を認めた症例 (海外、96 歳、女性)⁷¹⁾

セルトラリン及びアルギニン投与 3 週間後、発疹が認められたため他の抗うつ剤に変薬。体温は 37°C で皮膚発疹が顔、体軀、手足とその近位部に認められ、表皮分離を伴わない紅斑・紫斑が出現、ニコルスキー徴候はネガティブであった。口腔内の侵食と結膜炎で苦痛を訴えた。皮膚生検の組織学的検査では表皮壊死、直接免疫蛍光測定は陰性、血液細胞数に異常は認められなかった。セルトラリン、アルギニン中止後 7 日目には皮膚発疹は消失した。

11.1.6 アナフィラキシー

承認時までの国内臨床試験において、アナフィラキシーの副作用は報告されていない。

しかしながら海外において、アナフィラキシー (呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等) が認められていることから、注意を喚起するため記載した。

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。

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

承認時までの国内臨床試験における副作用として、QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) は報告されていない。

しかしながらニュージーランドの規制当局 MEDSAFE (Medicines and Medical Devices Safety Authority) が、ニュージーランドで承認されている全ての種類の抗うつ薬は、QT 延長のリスクとある程度関連があると結論づけたことから、本剤の CCDS* (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) の改訂を行い、本邦においても、CCDS との整合性及び国内報告症例の集積状況に基づき、注意喚起を行うこととした。

*CCDS : 安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国本社が作成する文書

(2) その他の副作用

| 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、A1-P 増加、総ビリルビン増加、直接ビリルビン増加 | |
| 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 |

<解説>

承認時までのうつ病・うつ状態患者及びパニック障害患者を対象とした国内臨床試験において、本剤が投与された総症例 1478 例中 881 例 (59.6%) に 2075 件の副作用が発現した。主な副作用は、悪心 (18.9%)、傾眠 (15.2%)、口内乾燥 (9.3%)、頭痛 (7.8%)、下痢 (6.4%)、浮動性めまい (5.0%) 等であった。

詳細な情報については、「VIII-8 ◆副作用頻度一覧表等」を参照。

また、副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

[泌尿器・生殖器：性機能障害]

SSRI は国内外において射精障害、持続勃起症、オルガズム障害 (男女共)、性欲減退 (男女共) 等の性機能障害を引き起こす可能性が示唆されている^{72~74)}。一方で、性機能障害はうつ病・うつ状態や不安障害といった精神疾患をはじめ、糖尿病などの身体疾患などによっても生じる可能性がある。したがって、本剤を投与する前にはその時点における性機能障害の有無や原因並びにその症状について確認し、患者に対しては、性機能障害は原疾患によっても抗うつ剤によっても生じる可能性があることを説明の上、性機能に変化が生じた場合は医師に伝えるよう説明すること。また、本剤の投与開始後は、性機能の変化を定期的に評価し、本剤によって性機能障害が生じた場合は、他の副作用と同様、用量を調節するなど適切な対処を行うこと。

[筋・骨格系：開口障害]

本剤との関連性があるとされた海外症例に基づき CCDS* (Company Core Data Sheet：企業中核データシート) の改訂を行い、本邦においても、CCDS との整合性に基づき開口障害を追記し注意喚起を行うこととした。なお、海外症例の詳細は不明であった。

また、国内においては 2016 年 10 月 20 日までに、非重篤な症例 1 件が報告されているが、詳細な情報はなく、本剤との関連性を特定することは困難であった。

*CCDS：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国本社が作成する文書

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧表（承認時）

| | うつ病・うつ状態 | パニック障害 | 合計 |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 評価対象例数 | 965 | 513 | 1478 |
| 発現例数（%） | 497（51.5） | 384（74.9） | 881（59.6） |
| 発現件数 | 1090 | 985 | 2075 |

| 副作用の種類 | 発現件数（%） | | | |
|--------|---------|-----------|-----------|-----------|
| 精神障害 | 不眠症 | 13（1.3） | 18（3.5） | 31（2.1） |
| | 錯乱状態 | 9（0.9） | 11（2.1） | 20（1.4） |
| | 初期不眠症 | 2（0.2） | 13（2.5） | 15（1.0） |
| | 易刺激性 | 12（1.2） | | 12（0.8） |
| | 中期不眠症 | | 11（2.1） | 11（0.7） |
| | 早朝覚醒 | 3（0.3） | 6（1.2） | 9（0.6） |
| | 睡眠障害 | 2（0.2） | 6（1.2） | 8（0.5） |
| | リビドー減退 | | 5（1.0） | 5（0.3） |
| | 不安 | 3（0.3） | 1（0.2） | 4（0.3） |
| | うつ病 | 1（0.1） | 3（0.6） | 4（0.3） |
| | 易興奮性 | 3（0.3） | | 3（0.2） |
| | 落ち着きのなさ | 2（0.2） | 1（0.2） | 3（0.2） |
| | 躁病 | 2（0.2） | | 2（0.1） |
| | 自殺既遂 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| | 譫妄 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| | 幻視 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| パニック発作 | 1（0.1） | | 1（0.1） | |
| 神経系障害 | 傾眠 | 119（12.3） | 106（20.7） | 225（15.2） |
| | 頭痛 | 66（6.8） | 49（9.6） | 115（7.8） |
| | 浮動性めまい | 35（3.6） | 39（7.6） | 74（5.0） |
| | 振戦 | 25（2.6） | 12（2.3） | 37（2.5） |
| | 感覚減退 | 9（0.9） | 10（1.9） | 19（1.3） |
| | 体位性めまい | 11（1.1） | 3（0.6） | 14（0.9） |
| | 味覚異常 | 5（0.5） | 5（1.0） | 10（0.7） |
| | 注意力障害 | | 5（1.0） | 5（0.3） |
| | アカシジア | 2（0.2） | 2（0.4） | 4（0.3） |
| | 記憶障害 | 1（0.1） | 2（0.4） | 3（0.2） |
| | 精神的機能障害 | 2（0.2） | | 2（0.1） |
| | 会話障害 | 2（0.2） | | 2（0.1） |
| | 昏迷 | 2（0.2） | | 2（0.1） |
| | 異常感覚 | 1（0.1） | 1（0.2） | 2（0.1） |
| | ジスキネジー | 1（0.1） | 1（0.2） | 2（0.1） |
| | 健忘 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| | 失調 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| | 脳出血 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| | 構音障害 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| | 錐体外路疾患 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| 反射亢進 | 1（0.1） | | 1（0.1） | |
| 間代性痙攣 | 1（0.1） | | 1（0.1） | |
| 胃腸障害 | 悪心 | 127（13.2） | 152（29.6） | 279（18.9） |
| | 口内乾燥 | 98（10.2） | 39（7.6） | 137（9.3） |
| | 下痢 | 48（5.0） | 47（9.2） | 95（6.4） |
| | 胃不快感 | 41（4.2） | 31（6.0） | 72（4.9） |
| | 便秘 | 40（4.1） | 16（3.1） | 56（3.8） |
| | 嘔吐 | 23（2.4） | 9（1.8） | 32（2.2） |
| | 上腹部痛 | 14（1.5） | 16（3.1） | 30（2.0） |
| | 軟便 | 9（0.9） | 13（2.5） | 22（1.5） |
| | 腹部膨満 | 7（0.7） | 13（2.5） | 20（1.4） |
| | 消化不良 | 10（1.0） | 5（1.0） | 15（1.0） |
| | 腹痛 | 6（0.6） | 8（1.6） | 14（0.9） |
| | 消化器不調 | 5（0.5） | 9（1.8） | 14（0.9） |
| | 腹部不快感 | 4（0.4） | 3（0.6） | 7（0.5） |
| | 胃腸障害 | | 7（1.4） | 7（0.5） |
| | 便秘増悪 | 5（0.5） | | 5（0.3） |
| | 口の感覚鈍麻 | 2（0.2） | | 2（0.1） |
| | 口腔内不快感 | | 2（0.4） | 2（0.1） |
| | 流涎過多 | | 2（0.4） | 2（0.1） |
| | 嚥下障害 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| | 口唇乾燥 | 1（0.1） | | 1（0.1） |

| 副作用の種類 | 発現件数（%） | | | |
|--------------|----------|---------|---------|---------|
| 全身障害及び投与局所様態 | 倦怠感 | 32（3.3） | 34（6.6） | 66（4.5） |
| | 熱感 | 8（0.8） | 3（0.6） | 11（0.7） |
| | 無力症 | 7（0.7） | 3（0.6） | 10（0.7） |
| | 異常感 | 3（0.3） | 6（1.2） | 9（0.6） |
| | 胸痛 | 3（0.3） | 5（1.0） | 8（0.5） |
| | 発熱 | 4（0.4） | | 4（0.3） |
| | 胸部圧迫感 | 3（0.3） | 1（0.2） | 4（0.3） |
| | 疲労 | 3（0.3） | 1（0.2） | 4（0.3） |
| | 悪寒 | 2（0.2） | 1（0.2） | 3（0.2） |
| | 不快感 | 2（0.2） | | 2（0.1） |
| | 胸部不快感 | 1（0.1） | 1（0.2） | 2（0.1） |
| | 浮腫 | 1（0.1） | 1（0.2） | 2（0.1） |
| | 冷感 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 多汗 | 17（1.8） | 17（3.3） | 34（2.3） |
| | 寝汗 | 6（0.6） | 17（3.3） | 23（1.6） |
| | 発疹 | 14（1.5） | 3（0.6） | 17（1.2） |
| | 冷汗 | 2（0.2） | | 2（0.1） |
| 蕁麻疹 | | 1（0.2） | 1（0.1） | |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | 鼻閉 | 2（0.2） | | 2（0.1） |
| | 息詰まり感 | 1（0.1） | 1（0.2） | 2（0.1） |
| | 鼻出血 | 1（0.1） | 1（0.2） | 2（0.1） |
| | 呼吸困難 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 背部痛 | 3（0.3） | 1（0.2） | 4（0.3） |
| | 筋痙攣 | 1（0.1） | 1（0.2） | 2（0.1） |
| | 筋固縮 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| | 顎関節痛 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| | 筋緊張 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| 耳及び迷路障害 | 回転性めまい | 7（0.7） | 7（1.4） | 14（0.9） |
| | 耳鳴 | 3（0.3） | 6（1.2） | 9（0.6） |
| | 耳閉感 | 1（0.1） | 2（0.4） | 3（0.2） |
| | 聴覚過敏 | 1（0.1） | 1（0.2） | 2（0.1） |
| 眼障害 | 調節障害 | 6（0.6） | 1（0.2） | 7（0.5） |
| | 霧視 | 2（0.2） | 3（0.6） | 5（0.3） |
| | 眼瞼下垂 | 1（0.1） | 1（0.2） | 2（0.1） |
| | 羞明 | | 2（0.4） | 2（0.1） |
| | 視力低下 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| 眼瞼浮腫 | | 1（0.2） | 1（0.1） | |
| 生殖系及び乳房障害 | 不規則月経 | 2（0.2） | 1（0.2） | 3（0.2） |
| | 射精遅延 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| 心臓障害 | 動悸 | 19（2.0） | 8（1.6） | 27（1.8） |
| | 頻脈 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| 血管障害 | ほてり | 5（0.5） | 8（1.6） | 13（0.9） |
| | 起立性低血圧 | 6（0.6） | | 6（0.4） |
| | 高血圧性クリーゼ | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| 臨床検査 | 血圧低下 | 4（0.4） | 1（0.2） | 5（0.3） |
| | 血圧上昇 | 2（0.2） | | 2（0.1） |
| 腎及び尿路障害 | 排尿困難 | 10（1.0） | 2（0.4） | 12（0.8） |
| | 頻尿 | 7（0.7） | 1（0.2） | 8（0.5） |
| | 尿閉 | 2（0.2） | 2（0.4） | 4（0.3） |
| | 乏尿 | 2（0.2） | | 2（0.1） |
| | 尿流量減少 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| | 血尿増悪 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| 代謝及び栄養障害 | 食欲不振 | 13（1.3） | 34（6.6） | 47（3.2） |
| | 食欲減退 | 12（1.2） | 30（5.8） | 42（2.8） |
| | 拒食 | 1（0.1） | | 1（0.1） |
| 飢餓 | | 1（0.2） | 1（0.1） | |

いずれかの試験で発現率が1%以上の事象を記載した。

臨床検査値の異常変動一覧表(承認時)

| | うつ病・ うつ状態 | パニック 障害 | 合計 |
|----------|--------------|------------|------------|
| 評価対象例数 | 798 | 465 | 1263 |
| 発現例数 (%) | 231 (28.9) | 99 (21.3) | 330 (26.1) |
| 発現件数 | 498 | 143 | 641 |

| 検査項目 | | 発現件数 (%) | | |
|----------|-------|-----------------------|-----------------|------------------|
| 赤血球数 | 増加 | 5/787 (0.6) | 1/463 (0.2) | 6/1250 (0.5) |
| | 減少 | 9/787 (1.1) | 0/463 | 9/1250 (0.7) |
| 血色素量 | 増加 | 5/786 (0.6) | 1/463 (0.2) | 6/1249 (0.5) |
| | 減少 | 11/786 (1.4) | 1/463 (0.2) | 12/1249 (1.0) |
| ヘマトクリット値 | 増加 | 5/786 (0.6) | 1/463 (0.2) | 6/1249 (0.5) |
| | 減少 | 10/786 (1.3) | 0/463 | 10/1249 (0.8) |
| 白血球数 | 増加 | 17/787 (2.2) | 4/464 (0.9) | 21/1251 (1.7) |
| | 減少 | 9/787 (1.1) | 2/464 (0.4) | 11/1251 (0.9) |
| 好酸球 | 増加 | 11/742 (1.5) | 5/451 (1.1) | 16/1193 (1.3) |
| | 減少 | 5/742 (0.7) | 0/451 | 5/1193 (0.4) |
| 好塩基球 | 増加 | 5/742 (0.7) | 3/452 (0.7) | 8/1194 (0.7) |
| | 減少 | | | |
| 好中球 | 増加 | 10/745 (1.3) | 2/453 (0.4) | 12/1198 (1.0) |
| | 減少 | 7/745 (0.9) | 1/453 (0.2) | 8/1198 (0.7) |
| リンパ球 | 増加 | 5/745 (0.7) | 2/453 (0.4) | 7/1198 (0.6) |
| | 減少 | 18/745 (2.4) | 13/453 (2.9) | 31/1198 (2.6) |
| 単球 | 増加 | 10/745 (1.3) | 3/453 (0.7) | 13/1198 (1.1) |
| | 減少 | 2/745 (0.3) | 0/453 | 2/1198 (0.2) |
| 異型リンパ球 | 増加 | 1/ 40 (2.5) | | 1/ 40 (2.5) |
| | 減少 | | | |
| 血小板数 | 増加 | 3/770 (0.4) | 0/459 | 3/1229 (0.2) |
| | 減少 | 7/770 (0.9) | 0/459 | 7/1229 (0.6) |
| 血液生化学的検査 | 総蛋白 | 上昇 4/779 (0.5) | 1/457 (0.2) | 5/1236 (0.4) |
| | | 低下 12/779 (1.5) | 2/457 (0.4) | 14/1236 (1.1) |
| | アルブミン | 上昇 0/564 | 1/441 (0.2) | 1/1005 (0.1) |
| | | 低下 4/564 (0.7) | 0/441 | 4/1005 (0.4) |

| 検査項目 | | 発現件数 (%) | | |
|-----------|-----|-----------------|-----------------|------------------|
| ALT (GPT) | 上昇 | 47/791 (5.9) | 7/464 (1.5) | 54/1255 (4.3) |
| | 低下 | 3/791 (0.4) | 1/464 (0.2) | 4/1255 (0.3) |
| LDH | 上昇 | 19/777 (2.4) | 0/463 | 19/1240 (1.5) |
| | 低下 | 2/777 (0.3) | 1/463 (0.2) | 3/1240 (0.2) |
| LAP | 上昇 | 1/ 29 (3.4) | | 1/ 29 (3.4) |
| Al-P | 上昇 | 9/776 (1.2) | 0/463 | 9/1239 (0.7) |
| | 低下 | 1/776 (0.1) | 0/463 | 1/1239 (0.1) |
| γ-GTP | 上昇 | 35/782 (4.5) | 10/462 (2.2) | 45/1244 (3.6) |
| | 低下 | 4/782 (0.5) | 0/462 | 4/1244 (0.3) |
| 総コレステロール | 上昇 | 28/770 (3.6) | 11/462 (2.4) | 39/1232 (3.2) |
| | 低下 | 4/770 (0.5) | 1/462 (0.2) | 5/1232 (0.4) |
| BUN | 上昇 | 10/784 (1.3) | 1/461 (0.2) | 11/1245 (0.9) |
| | 低下 | 2/784 (0.3) | 0/461 | 2/1245 (0.2) |
| クレアチニン | 上昇 | 1/775 (0.1) | 0/461 | 1/1236 (0.1) |
| | 低下 | 3/775 (0.4) | 0/461 | 3/1236 (0.2) |
| 尿酸 | 上昇 | 8/762 (1.0) | 2/459 (0.4) | 10/1221 (0.8) |
| | 低下 | 4/762 (0.5) | 0/459 | 4/1221 (0.3) |
| 血糖 | 上昇 | 1/ 1 (100) | | 1/ 1 (100) |
| Na | 低下 | 1/763 (0.1) | 1/461 (0.2) | 2/1224 (0.2) |
| | | | | |
| K | 上昇 | 7/766 (0.9) | 2/461 (0.4) | 9/1227 (0.7) |
| | 低下 | 3/766 (0.4) | 1/461 (0.2) | 4/1227 (0.3) |
| Cl | 上昇 | 5/755 (0.7) | 0/461 | 5/1216 (0.4) |
| | 低下 | 1/755 (0.1) | 0/461 | 1/1216 (0.1) |
| 尿糖 | 陽性化 | 15/730 (2.1) | 4/452 (0.9) | 19/1182 (1.6) |

| | | | | |
|-----------|----|-----------------|----------------|------------------|
| A/G | 低下 | 3/191 (1.6) | | 3/ 191 (1.6) |
| | 上昇 | 9/782 (1.2) | 1/459 (0.2) | 10/1241 (0.8) |
| 総ビリルビン | 低下 | 3/782 (0.4) | 0/459 | 3/1241 (0.2) |
| | 上昇 | 6/374 (1.6) | 1/ 71 (1.4) | 7/ 445 (1.6) |
| 直接ビリルビン | 低下 | 1/374 (0.3) | 0/ 71 | 1/ 445 (0.2) |
| | 上昇 | 36/789 (4.6) | 5/464 (1.1) | 41/1253 (3.3) |
| AST (GOT) | 低下 | 1/789 (0.1) | 0/464 | 1/1253 (0.1) |

| | | | | | |
|---|-----------|-----|-----------------|------------------|-------------------|
| 査 | 尿蛋白 | 陽性化 | 12/730 (1.6) | 11/452 (2.4) | 23/1182 (1.9) |
| | 尿ウロビリノーゲン | 陽性化 | 1/385 (0.3) | 0/ 73 | 1/ 458 (0.2) |
| | 尿沈渣 | 陽性化 | 3/ 78 (3.8) | 0/ 61 | 3/ 139 (2.2) |
| | 尿潜血 | 陽性化 | 34/343 (9.9) | 40/377 (10.6) | 74/ 720 (10.3) |

使用成績調査とパニック障害に関する特定使用成績調査の副作用発現状況一覧表
(使用成績調査、特定使用成績調査)

短期使用（投与開始 16 週まで）の調査結果

| 副作用名 | |
|--------------|-------------|
| 調査症例数 | 3064 |
| 副作用発現症例数 (%) | 365 (11.91) |
| 副作用発現件数 | 455 |
| 内分泌障害 | 1 (0.03) |
| 抗利尿ホルモン不適合分泌 | 1 (0.03) |
| 代謝および栄養障害 | 15 (0.49) |
| 食欲減退 | 14 (0.46) |
| 食欲亢進 | 1 (0.03) |
| 精神障害 | 34 (1.11) |
| アクティベーション症候群 | 1 (0.03) |
| リビドー減退 | 1 (0.03) |
| 解離性障害 | 1 (0.03) |
| 気分変化 | 1 (0.03) |
| 激越 | 1 (0.03) |
| 幻覚 | 1 (0.03) |
| 幻視 | 1 (0.03) |
| 幻聴 | 1 (0.03) |
| 故意の自傷行為 | 1 (0.03) |
| 自殺既遂 | 1 (0.03) |
| 自殺念慮 | 1 (0.03) |
| 睡眠障害 | 1 (0.03) |
| 早朝覚醒型不眠症 | 1 (0.03) |
| 多幸気分 | 1 (0.03) |
| 不安 | 4 (0.13) |
| 不眠症 | 4 (0.13) |
| 妄想 | 1 (0.03) |
| 落ち着きのなさ | 2 (0.07) |
| 離脱症候群 | 1 (0.03) |
| 躁病 | 11 (0.36) |
| 神経系障害 | 88 (2.87) |
| アカンジア | 2 (0.07) |
| セロトニン症候群 | 2 (0.07) |
| パーキンソン病 | 1 (0.03) |
| 悪性症候群 | 1 (0.03) |
| 異常感覚 | 1 (0.03) |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.03) |
| 起立障害 | 1 (0.03) |
| 傾眠 | 39 (1.27) |
| 自律神経失調 | 1 (0.03) |
| 振戦 | 6 (0.20) |
| 錐体外路障害 | 3 (0.10) |
| 精神運動亢進 | 1 (0.03) |
| 鎮静 | 5 (0.16) |
| 頭痛 | 14 (0.46) |
| 浮動性めまい | 12 (0.39) |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.03) |
| 耳鳴 | 1 (0.03) |
| 心臓障害 | 8 (0.26) |
| 心室性期外収縮 | 1 (0.03) |
| 動悸 | 7 (0.23) |
| 血管障害 | 4 (0.13) |
| ほてり | 1 (0.03) |
| 起立性低血圧 | 1 (0.03) |
| 低血圧 | 2 (0.07) |

| 副作用名 | |
|--------------------|------------|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (0.10) |
| 呼吸困難 | 3 (0.10) |
| 胃腸障害 | 206 (6.72) |
| 悪心 | 118 (3.85) |
| 胃炎 | 5 (0.16) |
| 胃腸障害 | 1 (0.03) |
| 下痢 | 39 (1.27) |
| 消化不良 | 4 (0.13) |
| 上腹部痛 | 3 (0.10) |
| 腹痛 | 1 (0.03) |
| 腹部不快感 | 16 (0.52) |
| 便秘 | 23 (0.75) |
| 流涎過多 | 1 (0.03) |
| 嘔吐 | 4 (0.13) |
| 肝胆道系障害 | 3 (0.10) |
| 肝機能異常 | 2 (0.07) |
| 急性肝炎 | 1 (0.03) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 17 (0.55) |
| そう痒症 | 2 (0.07) |
| アトピー性皮膚炎 | 1 (0.03) |
| 紅斑 | 1 (0.03) |
| 湿疹 | 2 (0.07) |
| 全身性皮疹 | 1 (0.03) |
| 多汗症 | 5 (0.16) |
| 発疹 | 4 (0.13) |
| 尋麻疹 | 2 (0.07) |
| 腎および尿路障害 | 6 (0.20) |
| 尿閉 | 2 (0.07) |
| 排尿困難 | 4 (0.13) |
| 頻尿 | 1 (0.03) |
| 生殖系および乳房障害 | 9 (0.29) |
| 射精障害 | 1 (0.03) |
| 射精遅延 | 3 (0.10) |
| 射精不能 | 1 (0.03) |
| 性功能不全 | 2 (0.07) |
| 勃起不全 | 2 (0.07) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 36 (1.17) |
| 悪寒 | 2 (0.07) |
| 易刺激性 | 8 (0.26) |
| 異常感 | 4 (0.13) |
| 胸部不快感 | 3 (0.10) |
| 倦怠感 | 15 (0.49) |
| 口渇 | 3 (0.10) |
| 無力症 | 2 (0.07) |
| 臨床検査 | 5 (0.16) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.03) |
| 肝酵素上昇 | 1 (0.03) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (0.03) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.03) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.03) |
| 体重増加 | 1 (0.03) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.03) |
| 転倒 | 1 (0.03) |

MedDRA/J16.1のPTで集計した

長期使用に関する特定使用成績調査とパニック障害に関する
特定使用成績調査の副作用発現状況一覧表（特定使用成績調査）

長期使用（投与開始 16 週超から 52 週まで）の調査結果

| 副作用名 | |
|--------------|-------------|
| 調査症例数 | 1143 |
| 副作用発現症例数 (%) | 101 (8.84) |
| 副作用発現件数 | 121 |
| 代謝および栄養障害 | 7 (0.61) |
| 高尿酸血症 | 1 (0.09) |
| 食欲減退 | 5 (0.44) |
| 食欲亢進 | 1 (0.09) |
| 精神障害 | 11 (0.96) |
| 解離性障害 | 1 (0.09) |
| 自殺既遂 | 1 (0.09) |
| 睡眠障害 | 1 (0.09) |
| 早朝覚醒型不眠症 | 1 (0.09) |
| 不眠症 | 3 (0.26) |
| 躁病 | 4 (0.35) |
| 神経系障害 | 31 (2.71) |
| 傾眠 | 21 (1.84) |
| 錯感覚 | 1 (0.09) |
| 振戦 | 2 (0.17) |
| 頭痛 | 5 (0.44) |
| 浮動性めまい | 2 (0.17) |
| 眼障害 | 1 (0.09) |
| 視力障害 | 1 (0.09) |
| 心臓障害 | 2 (0.17) |
| 心室性期外収縮 | 1 (0.09) |
| 動悸 | 1 (0.09) |
| 血管障害 | 1 (0.09) |
| ほてり | 1 (0.09) |

| 副作用名 | |
|--------------------|------------|
| 胃腸障害 | 50 (4.37) |
| 悪心 | 18 (1.57) |
| 胃炎 | 1 (0.09) |
| 下痢 | 11 (0.96) |
| 消化不良 | 1 (0.09) |
| 腹部不快感 | 9 (0.79) |
| 便秘 | 10 (0.87) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (0.17) |
| 脱毛症 | 1 (0.09) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.09) |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.09) |
| 尿閉 | 1 (0.09) |
| 生殖系および乳房障害 | 5 (0.44) |
| 射精遅延 | 2 (0.17) |
| 性機能不全 | 1 (0.09) |
| 勃起不全 | 2 (0.17) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 8 (0.70) |
| 悪寒 | 1 (0.09) |
| 易刺激性 | 1 (0.09) |
| 倦怠感 | 5 (0.44) |
| 口渴 | 1 (0.09) |
| 臨床検査 | 2 (0.17) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.09) |
| 体重増加 | 1 (0.09) |

MedDRA/J16.1 の PT で集計した

治療期の有害事象の概要（製造販売後臨床試験）

| | 因果関係を問わない | | 因果関係を否定できない | |
|---------------------------|------------|------------|-------------|------------|
| | セルトラリン | パロキセチン | セルトラリン | パロキセチン |
| 安全性解析対象例数 | 147 | 151 | 147 | 151 |
| 有害事象発現例数 (%) | 117 (79.6) | 125 (82.8) | 100 (68.0) | 113 (74.8) |
| 有害事象発現件数 | 345 | 448 | 243 | 354 |
| 重篤な有害事象発現例数 ^{a)} | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 重度の有害事象発現例数 (%) | 3 (2.0) | 14 (9.3) | 3 (2.0) | 10 (6.6) |
| 有害事象による中止例数 (%) | 13 (8.8) | 19 (12.6) | 10 (6.8) | 12 (7.9) |
| 有害事象による減量又は一時中止例数 (%) | 13 (8.8) | 13 (8.6) | 13 (8.8) | 11 (7.3) |

a) 重篤な有害事象発現例数は安全性のデータベースの情報に基づき作成した。

治療期における因果関係を否定できない有害事象（発現率が3%以上の事象）（製造販売後臨床試験）

| 対象例数 | セルトラリン | | パロキセチン | |
|---------------|------------|--|------------|--|
| | 147 | | 151 | |
| 心臓障害 | 5 (3.4%) | | 9 (6.0%) | |
| 動悸 | 5 (3.4%) | | 7 (4.6%) | |
| 胃腸障害 | 64 (43.5%) | | 69 (45.7%) | |
| 腹部不快感 | 7 (4.8%) | | 5 (3.3%) | |
| 上腹部痛 | 8 (5.4%) | | 6 (4.0%) | |
| 便秘 | 5 (3.4%) | | 21 (13.9%) | |
| 下痢 | 22 (15.0%) | | 14 (9.3%) | |
| 口内乾燥 | 13 (8.8%) | | 9 (6.0%) | |
| 悪心 | 30 (20.4%) | | 41 (27.2%) | |
| 全身障害および投与局所様態 | 21 (14.3%) | | 33 (21.9%) | |
| 易刺激性 | 1 (0.7%) | | 7 (4.6%) | |
| 倦怠感 | 9 (6.1%) | | 14 (9.3%) | |
| 口渇 | 4 (2.7%) | | 7 (4.6%) | |
| 代謝および栄養障害 | 6 (4.1%) | | 8 (5.3%) | |
| 食欲減退 | 6 (4.1%) | | 8 (5.3%) | |
| 神経系障害 | 44 (29.9%) | | 75 (49.7%) | |
| 浮動性めまい | 9 (6.1%) | | 6 (4.0%) | |
| 頭痛 | 8 (5.4%) | | 21 (13.9%) | |
| 感覚鈍麻 | 2 (1.4%) | | 5 (3.3%) | |
| 傾眠 | 30 (20.4%) | | 53 (35.1%) | |
| 振戦 | 1 (0.7%) | | 8 (5.3%) | |
| 精神障害 | 14 (9.5%) | | 25 (16.6%) | |
| 不眠症 | 9 (6.1%) | | 16 (10.6%) | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 14 (9.5%) | | 16 (10.6%) | |
| 多汗症 | 5 (3.4%) | | 8 (5.3%) | |

漸減期の有害事象の概要（製造販売後臨床試験）

| | 因果関係を問わない | | 因果関係を否定できない | |
|---------------------------|-----------|-----------|-------------|-----------|
| | セルトラリン | パロキセチン | セルトラリン | パロキセチン |
| 安全性解析対象例数 | 125 | 115 | 125 | 115 |
| 有害事象発現例数 (%) | 70 (56.0) | 81 (70.4) | 58 (46.4) | 79 (68.7) |
| 有害事象発現件数 | 240 | 439 | 215 | 417 |
| 重篤な有害事象発現例数 ^{a)} | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 重度の有害事象発現例数 (%) | 10 (8.0) | 16 (13.9) | 10 (8.0) | 15 (13.0) |
| 有害事象による中止例数 (%) | 1 (0.8) | 4 (3.5) | 1 (0.8) | 3 (2.6) |
| 有害事象による減量又は一時中止例数 (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |

a) 重篤な有害事象発現例数は安全性のデータベースの情報に基づき作成した。試験終了後の発現例数を含む。

漸減期における因果関係を否定できない有害事象（発現率が3%以上の事象）（製造販売後臨床試験）

| 対象例数 | セルトラリン | | パロキセチン | | 対象例数 | セルトラリン | | パロキセチン | |
|----------|------------|------------|--------|-----|---------------|------------|------------|--------|-----|
| | 125 | 115 | 125 | 115 | | 125 | 115 | 125 | 115 |
| 心臓障害 | 6 (4.8%) | 13 (11.3%) | | | 全身障害および投与局所様態 | 23 (18.4%) | 44 (38.3%) | | |
| 動悸 | 1 (0.8%) | 4 (3.5%) | | | 無力症 | 5 (4.0%) | 12 (10.4%) | | |
| 頻脈 | 5 (4.0%) | 10 (8.7%) | | | 悪寒 | 5 (4.0%) | 16 (13.9%) | | |
| 耳および迷路障害 | 5 (4.0%) | 24 (20.9%) | | | 疲労 | 9 (7.2%) | 16 (13.9%) | | |
| 耳鳴 | 0 | 5 (4.3%) | | | びくびく感 | 6 (4.8%) | 14 (12.2%) | | |
| 回転性めまい | 5 (4.0%) | 19 (16.5%) | | | 易刺激性 | 7 (5.6%) | 16 (13.9%) | | |
| 胃腸障害 | 17 (13.6%) | 36 (31.3%) | | | 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (4.8%) | 10 (8.7%) | | |
| 下痢 | 9 (7.2%) | 12 (10.4%) | | | 筋肉痛 | 6 (4.8%) | 10 (8.7%) | | |
| 悪心 | 10 (8.0%) | 29 (25.2%) | | | | | | | |
| 嘔吐 | 3 (2.4%) | 8 (7.0%) | | | | | | | |

| 対象例数 | セルトラリン | | パロキセチン | |
|---------|------------|------------|------------|------------|
| | 125 | 115 | 125 | 115 |
| 神経系障害 | 45 (36.0%) | 65 (56.5%) | | |
| 泣き | 2 (1.6%) | 4 (3.5%) | | |
| 注意力障害 | 8 (6.4%) | 15 (13.0%) | | |
| 浮動性めまい | 36 (28.8%) | 55 (47.8%) | | |
| 頭痛 | 10 (8.0%) | 24 (20.9%) | | |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.8%) | 4 (3.5%) | | |
| ミオクローヌス | 4 (3.2%) | 6 (5.2%) | | |
| 錯感覚 | 4 (3.2%) | 11 (9.6%) | | |
| 傾眠 | 5 (4.0%) | 12 (10.4%) | | |
| 振戦 | 3 (2.4%) | 10 (8.7%) | | |
| | | | 対象例数 | |
| | | | 125 | 115 |
| | | | 26 (20.8%) | 38 (33.0%) |
| | | | 4 (3.2%) | 10 (8.7%) |
| | | | 15 (12.0%) | 19 (16.5%) |
| | | | 7 (5.6%) | 10 (8.7%) |
| | | | 7 (5.6%) | 15 (13.0%) |
| | | | 6 (4.8%) | 13 (11.3%) |
| | | | 2 (1.6%) | 5 (4.3%) |
| | | | 2 (1.6%) | 5 (4.3%) |
| | | | 11 (8.8%) | 10 (8.7%) |
| | | | 11 (8.8%) | 10 (8.7%) |

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

<解説>

本剤単独の過量投与と他剤との併用、本剤の過量投与と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ことから本項を改訂し、更なる注意喚起を行うこととした。過量投与による症状としては傾眠、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ている。

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

注) 国内における本剤の用法及び用量：通常、成人にはセルトラリンとして1日25 mgを初期用量とし、1日100 mg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100 mgを超えない範囲で適宜増減する。

11. 適用上の注意

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。

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、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^{75)、76)}。

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。

〈解説〉

15.1.1 海外で実施された 18 歳未満の大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対照とした、複数の抗うつ剤 (SSRI や SNRI 等) の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果より、プラセボを投与された患者と比較して、抗うつ剤を投与された患者で自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが高くなることが示唆された⁷⁷⁾。これらの検討結果に基づき、2004 年 10 月、米国食品医薬品局 (FDA) は米国で販売されている抗うつ剤の添付文書にその旨を記載し、注意喚起するよう指示を行った。

- 2004 年 10 月の米国における添付文書改訂に関する情報は以下の URL 参照。
 FDA Public Health Advisory
 Suicidality in Children and Adolescents Being Treated With Antidepressant Medications
 October 15, 2004 (2020/1/8 アクセス)
<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm161679.htm>
- 参考文献 ⁷⁷⁾

さらに、FDA は、SSRI 及び SNRI 等に加えて他の抗うつ剤、及び成人にも検討対象を広げ、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短期プラセボ対照臨床試験の検討を行った。その結果、プラセボを投与された患者と比較して、24 歳以下の患者では抗うつ剤を投与された患者で自殺念慮や自殺企図の発現リスクが高くなることが示唆された。これらの検討結果に基づき、2007 年 5 月、FDA は米国で販売されている抗うつ剤の添付文書に 18~24 歳の患者に対する注意喚起を記載するよう指示を行った。なお、25 歳以上の患者における発現リスクの上昇は認められず、65 歳以上においては発現のリスクは低下することが示唆されている。

- 2007 年 5 月の米国における添付文書改訂に関する情報は以下の URL 参照。
 Antidepressant Use in Children, Adolescents, and Adults (2020/1/8 アクセス)
<https://wayback.archive-it.org/7993/20170405235826/https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm096273.htm>

15.1.2 骨折のリスク

2010 年 3 月、EMA (欧州医薬品庁) のファーマコヴィジランス諮問委員会 (Pharmacovigilance Working Party : PhVWP) の SSRI 及び三環系抗うつ剤と骨折のリスクについての評価報告書を受け、医薬品医療機器総合機構においても SSRI 及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤の骨折の評価が行われた。

その結果、海外の疫学調査において、50 歳以上の患者が SSRI 及び三環系抗うつ剤を服用した場合、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、主に 50 歳以上の患者への投与については注意をするよう添付文書の「その他の注意」の項に、注意喚起を行うこととした。

EMA (欧州医薬品庁) のファーマコヴィジランス諮問委員会 (Pharmacovigilance Working Party : PhVWP) は、2010 年 3 月抗うつ剤と骨折リスクの増加について多くの論文を評価し、評価報告書を公開した。

Monthly report from the PhVWP March 2010 meeting (2020/1/8 アクセス)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/monthly-report-pharmacovigilance-working-party-phvwp-march-2010-plenary-meeting_en.pdf

15.1.3 精子への影響

海外で実施された本剤を含む SSRI を対象とした臨床試験 ⁷⁵⁾ 及びパロキセチンの臨床試験 ⁷⁶⁾ の結果を基に、注意喚起を行うこととした。

15.1.4 承認時までに国内及び海外において、本剤と無けいれん電撃療法などの修正型電気けいれん療法を含めた電気けいれん療法（ECT）との併用による有効性及び安全性の検討は行われていない。なお、海外の市販後有害事象報告において、本剤と ECT との併用による相互作用が示唆される報告はない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

一般薬理作用として、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、摘出平滑筋、体性神経系、水及び電解質代謝、血液凝固系及び血小板凝集に対する作用を検討した。次表に試験成績をまとめて示した。

1) 中枢神経系に対する作用^{※)}

| 試験項目 | 試験方法 | 試験動物 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験結果の概要 |
|--------|-------------|------|------|-----------------|---|
| 一般症状 | 多次元観察法 | マウス | 経口 | 32、100、320、1000 | 32、100 mg/kg：縮腫 100 mg/kg：尿量及び排糞数の増加 320、1000 mg/kg：呼吸数減少、流涎 1000 mg/kg：運動機能障害、投与3時間後までに5例中3例が呼吸不全と痙攣を伴い死亡 |
| 自発運動量 | 回転かご法 | マウス | 経口 | 30、100、300 | 作用なし |
| 睡眠延長作用 | ヘキソバルビタール睡眠 | マウス | 経口 | 30、100、300 | 30、100 mg/kg：作用なし 300 mg/kg：延長(1.9倍) |
| 抗痙攣作用 | 電撃痙攣 | マウス | 経口 | 30、100、300 | 作用なし |
| | ペンテトラゾール痙攣 | マウス | 経口 | 30、100、300 | 作用なし |
| | ストリキニーネ痙攣 | マウス | 経口 | 30、100、300 | 作用なし |
| 鎮痛作用 | 酢酸ライジング法 | マウス | 経口 | 30、100、300 | 作用なし |
| 協調運動 | 回転棒法 | マウス | 経口 | 30、100、300 | 作用なし |
| 懸垂能 | 懸垂法 | マウス | 経口 | 30、100、300 | 30、100 mg/kg：作用なし 300 mg/kg：筋弛緩(10例中4~6例) |
| 体温 | 正常体温(直腸温) | ラット | 経口 | 30、100、300 | 30、300 mg/kg：作用なし 100 mg/kg：軽度上昇 |
| 条件回避反応 | 音-電気刺激 | ラット | 経口 | 30、100、300 | 作用なし |

※) 社内資料

2) 呼吸・循環器系に対する作用^{※)}

| 試験項目 | 試験方法 | 試験動物 | 投与経路 | 投与量 | 試験結果の概要 |
|---------------|-------------------------|----------------|-----------------|--|---|
| 呼吸、血圧、心電図、心拍数 | 麻酔下 | イヌ | 静脈内 | 1、3、10 mg/kg | 1、3 mg/kg：呼吸数増加(3例中1~2例)、血圧軽度上昇、心拍数・心電図パラメータ及び波形には作用なし 10 mg/kg：呼吸数増加(68%)、血圧・心拍数・心電図パラメータ及び波形には作用なし |
| 血圧上昇に及ぼす影響 | ノルアドレナリン、両側頸動脈閉塞 | イヌ | 静脈内 | 1 mg/kg | 作用なし |
| 血圧下降に及ぼす影響 | アセチルコリン、イソプロテレノール、ヒスタミン | イヌ | 静脈内 | 1 mg/kg | 作用なし |
| 摘出右心房 | 収縮力 拍動数 | モルモット モルモット | <i>in vitro</i> | $10^{-7} \sim 10^{-5}$ mol/L $10^{-7} \sim 10^{-5}$ mol/L | $10^{-7} \sim 10^{-5}$ mol/L：作用なし $10^{-7} \sim 10^{-6}$ mol/L：作用なし 10^{-5} mol/L：拍動数軽度減少 |

※) 社内資料

3) 自律神経系に対する作用^{※)}

| 試験項目 | 試験方法 | 試験動物 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験結果の概要 |
|-------|-----------|------|-------|-------------|---|
| 瞳孔径 | 瞳孔径 | マウス | 経口 | 30、100、300 | 30、100 mg/kg：作用なし 300 mg/kg：散大(約2倍) |
| 唾液分泌 | 唾液量 | ラット | 十二指腸内 | 30、100、300 | 30、300 mg/kg：作用なし 100 mg/kg：増加(10~17倍) |
| 胃液分泌 | 胃液量、pH、酸度 | ラット | 十二指腸内 | 30、100、300 | 30 mg/kg：作用なし 100、300 mg/kg：胃液分泌抑制(40~50%)、pH上昇、総酸度及び酸分泌量、抑制(42~79%) |
| 胆汁分泌 | 胆汁量 | ラット | 十二指腸内 | 30、100、300 | 作用なし |
| 小腸輸送能 | 炭末輸送 | マウス | 経口 | 30、100、300 | 30、100 mg/kg：作用なし 300 mg/kg：軽度亢進 |
| 瞬膜収縮 | 交感神経刺激 | ネコ | 静脈内 | 1、3、10 | 1、3、10 mg/kg：軽度増強 |

※) 社内資料

4) 摘出平滑筋に対する作用※)

| 試験項目 | 試験方法 | 試験動物 | 投与経路 | 投与量 (mol/L) | 試験結果の概要 |
|---------------------|--|--------|-----------------|---------------------------------|---|
| 摘出回腸 | 自動運動 | ウサギ | <i>in vitro</i> | $10^{-7} \sim 3 \times 10^{-5}$ | $10^{-7} \sim 10^{-6}$ mol/L : 作用なし 10^{-5} mol/L : 軽度抑制 3×10^{-5} mol/L : 抑制(83%) |
| 摘出回腸 | アセチルコリン収縮 ヒスタミン収縮 セロトニン収縮 塩化バリウム収縮 | モルモット | <i>in vitro</i> | $10^{-7} \sim 10^{-5}$ | $10^{-7} \sim 10^{-6}$ mol/L : 作用なし 10^{-5} mol/L : 抑制(60~90%) |
| 摘出気管 | アセチルコリン収縮 | モルモット | <i>in vitro</i> | $10^{-7} \sim 10^{-5}$ | 作用なし |
| 摘出輸精管 | アドレナリン収縮 | モルモット | <i>in vitro</i> | $10^{-7} \sim 10^{-5}$ | $10^{-7} \sim 10^{-6}$ mol/L : 作用なし 10^{-5} mol/L : 軽度抑制 |
| 摘出子宮自動運動(非妊娠及び妊娠子宮) | 収縮力、収縮頻度 | 非妊娠ラット | <i>in vitro</i> | $10^{-7} \sim 10^{-5}$ | 10^{-7} mol/L : 作用なし 10^{-6} mol/L : 収縮頻度軽度増加 10^{-5} mol/L : 収縮力軽度抑制 |
| | | 妊娠ラット | <i>in vitro</i> | $10^{-7} \sim 10^{-5}$ | $10^{-7} \sim 10^{-6}$ mol/L : 作用なし 10^{-5} mol/L : 収縮力軽度抑制 |
| 摘出大動脈 | ノルアドレナリン収縮 高K ⁺ 収縮 Ca ²⁺ 収縮 セロトニン収縮 | ウサギ | <i>in vitro</i> | 10^{-5} | ノルアドレナリン、高K ⁺ 、Ca ²⁺ 収縮を抑制 |
| 摘出脳底動脈 | 静止時張力 高K ⁺ 収縮 | イヌ | <i>in vitro</i> | $10^{-7} \sim 10^{-5}$ | $10^{-7} \sim 10^{-6}$ mol/L : 作用なし 10^{-5} mol/L : 静止時張力軽度増強、高K ⁺ 収縮抑制(66%) |

※) 社内資料

5) 体性神経系に対する作用、水及び電解質代謝、血液凝固、線溶系に及ぼす影響※)

| 試験項目 | 試験方法 | 試験動物 | 投与経路 | 投与量 | 試験結果の概要 |
|---------------------|---------------------------|------|-----------------|------------------------------|---|
| 体性神経系に対する作用(神経-筋伝達) | 坐骨神経-腓腹筋 | ラット | 腹腔内 | 30、100、300 mg/kg | 30 mg/kg : 作用なし 100、300 mg/kg : 筋攣縮軽度増加 |
| 水及び電解質代謝に及ぼす影響 | 尿量(24時間値) 尿中電解質(24時間値) | ラット | 経口 | 30、100、300 mg/kg | 30、300 mg/kg : 作用なし 100 mg/kg : Na ⁺ 排泄軽度増加 |
| 血液凝固系に及ぼす影響 | プロトロンビン時間 | ラット | 経口 | 30、100、300 mg/kg | 作用なし |
| 血小板凝集に及ぼす影響 | トロンビン凝集 | ラット | <i>in vitro</i> | $10^{-7} \sim 10^{-5}$ mol/L | $10^{-7} \sim 10^{-6}$ mol/L : 作用なし 10^{-5} mol/L : 軽度抑制 |

※) 社内資料

<参考>代謝物の一般薬理作用※)

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

※) 社内資料

(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^{※)}

経口投与による LD₅₀ 値はマウスでは雄 548 mg/kg、雌 419 mg/kg、ラットでは雄 1591 mg/kg、雌 1327 mg/kg で、イヌでは経口投与による概略の致死量は 160 mg/kg 超であった。腹腔内投与による LD₅₀ 値は雄マウスでは 73 mg/kg、雄ラットでは 79 mg/kg であった。

※) 社内資料

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット経口 3 ヶ月毒性試験^{※)}

雌雄 SD 系ラットに 0 (対照)、10、40 及び 80 mg/kg/日 を 3 ヶ月間経口投与した結果、80 mg/kg/日 群で軽度の自発運動亢進、摂餌量減少、軽度の体重増加抑制 (雄)、肝細胞の軽度脂肪沈着が認められた。本剤投与群 (雌雄) では、肝実質量・相対重量値の増加、小葉中心性肝細胞の軽度肥大が認められたが薬物代謝酵素誘導に関連した変化であり、毒性学的な意義は低いと考えられ、本試験における無毒性量は 40 mg/kg/日 とみなされた。

※) 社内資料

2) ラット経口 3 ヶ月毒性及び回復試験^{※)}

雄 SD 系ラットに 0 (対照)、80 mg/kg/日 を 3 ヶ月間経口投与した結果、80 mg/kg/日 群でトリグリセリド及び血糖値の減少、肝実質量・相対重量値の増加、小葉中心性肝細胞の軽度肥大、肝細胞の脂肪沈着が認められた。また、電子顕微鏡所見で肝細胞質滑面小胞体の増生が観察され、cytochrome P-450 及び *O*-demethylase 活性の有意な上昇が認められた。休薬 2 ヶ月後には肝細胞の脂肪沈着以外は回復し、上昇した薬物代謝酵素活性 (cytochrome P-450 及び *O*-demethylase) も低下して対照群と差が認められず、回復性を有することが示された。

※) 社内資料

3) ラット経口 6 ヶ月毒性試験^{※)}

雌雄 Long-Evans 系ラットに 0 (対照)、10、20 及び 40 mg/kg/日 を 6 ヶ月間経口投与した結果、20 mg/kg/日 以上の群で血清 GPT (SGPT) の上昇、5' nucleotidase (5'NT) の軽度上昇 (雌)、肝実重量・相対重量値の増加 (20 mg/kg/日 群では雌のみ)、軽度な小葉中心性肝細胞肥大及び肝単細胞性空胞形成が認められた。さらに 40 mg/kg/日 群では軽度な体重増加抑制が認められた。本試験における無毒性量は肝薬物代謝酵素誘導に関連した変化以外に毒性変化が認められなかった 20 mg/kg/日 とみなされた。

※) 社内資料

4) イヌ経口3ヵ月毒性試験^{※)}

雌雄ビーグル犬に0(対照)、10、40及び80 mg/kg/日を3ヵ月間経口投与した結果、10 mg/kg/日以上群では、投与初期に自発運動の亢進及び散瞳が、40 mg/kg/日以上群では食思不振、体重の減少、ALPの上昇が認められた。また、80 mg/kg/日群でSGPTの軽度上昇及び肝実質量の軽度増加(雄)が認められた。

本試験における無毒性量は薬理作用に関連すると考えられる散瞳及び投与初期の中枢症状以外に毒性変化が認められなかった10 mg/kg/日とみなされた。

※) 社内資料

5) イヌ経口6ヵ月毒性試験^{※)}

雌雄ビーグル犬に0(対照)、10、30及び90 mg/kg/日を6ヵ月間経口投与した結果、10 mg/kg/日以上群で散瞳、30 mg/kg/日以上群でALPの上昇が認められ、90 mg/kg/日群では投与初期に体重減少、食思不振、自発運動の亢進、振戦、頭部及び体部のふるえ、痙攣、SGPTの上昇、肝実質量・相対重量値の増加が認められたが、病理組織学的所見では変化が認められず、電子顕微鏡による検査で肝細胞質滑面小胞体の増生が認められた。本試験における無毒性量は薬理作用に関連すると考えられる散瞳及び投与初期の中枢症状や薬物代謝酵素誘導に関連した作用以外に毒性変化が認められなかった30 mg/kg/日とみなされた。

※) 社内資料

6) イヌ経口12ヵ月毒性試験^{※)}

雌雄ビーグル犬に0(対照)、10、30及び90 mg/kg/日を12ヵ月間経口投与した結果、10 mg/kg/日以上群で投与初期に散瞳、舌舐め行動が認められ、30 mg/kg/日以上群では、投与初期に咀嚼行動、見当識障害、不安状態、しばしば軟便・水様便、嘔吐及びALPの軽度上昇が認められた。90 mg/kg/日群では流涎、首振り、軽度の体重増加抑制とSGPTの軽度上昇、肝相対重量値の軽度増加が認められた。30 mg/kg/日群ではケージ内旋回及び肝相対重量値の軽度増加(雌)が認められた。本試験における無毒性量は薬理作用に関連すると考えられる散瞳及び投与初期の中枢症状や肝薬物代謝酵素誘導に関連した作用以外に毒性変化が認められなかった30 mg/kg/日とみなされた。

※) 社内資料

(3) 遺伝毒性試験^{※)}

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウス・リンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト・リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた染色体異常試験を実施した結果、いずれも陰性であり、遺伝毒性は認められなかった。

※) 社内資料

(4) がん原性試験^{※)}

Long-Evans 系ラット及び ICR 系マウスに 10、20 及び 40 mg/kg/日を 24 ヶ月間経口投与した結果、ラットでは甲状腺濾胞細胞腺腫の増加傾向、マウスでは肝細胞腺腫の増加傾向が認められたが、これらは薬物代謝酵素誘導に関連した変化であるものと考えられた。ラット及びマウスにおいて認められた他の腫瘍は自然発生性とみなされ、発生頻度には対照群と投与群で差が認められなかった。以上の成績から、催腫瘍性はないと判断された。

※) 社内資料

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び一般生殖能試験^{※)}

雌雄 SD 系ラットに 0 (対照)、10、40 及び 80 mg/kg/日を経口投与した結果、親動物では 80 mg/kg/日の群で体重増加の軽度抑制 (雄) 及び受胎率の低下が認められた。F₁ 出生児では 40 mg/kg/日以上以上の群で生後 4 日生存率の低下がみられた。14 日齢胎児、F₂ 出生児では薬物に関連した変化は認められなかった。雌雄親動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は 40 mg/kg/日、14 日齢胎児における無毒性量は 80 mg/kg/日、F₁ 出生児における無毒性量は 10 mg/kg/日、F₂ 出生児における無毒性量は 80 mg/kg/日とみなされた。

※) 社内資料

2) ラット受胎能及び胎児毒性試験^{※)}

雌雄 SD 系ラットに 0 (対照)、10、20 及び 80 mg/kg/日を経口投与した結果、親動物では 10 mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制 (雌) が認められたが生殖能には影響がなかった。投与群雄と無処置群雌との交配でも生殖能に著変はなかった。F₁ 胎児では 10 mg/kg/日以上以上の群で体重の軽度減少が認められた。F₁ 出生児では 20 mg/kg/日以上以上の群で生後 1 日の体重低下、生後 4 日生存率の低下が認められ、10 mg/kg/日以上以上の群で自発運動の亢進、発達の早期獲得が認められた。F₂ 出生児では薬物に関連した変化は認められなかった。雌雄親動物の一般毒性に対する無毒性量は 10 mg/kg/日未満、雌雄親動物の生殖能に対する無毒性量は 80 mg/kg/日、F₁ 胎児における無毒性量は 10 mg/kg/日未満、F₁ 出生児に対する無毒性量は 10 mg/kg/日、F₂ 出生児における無毒性量は 80 mg/kg/日とみなされた。

※) 社内資料

3) ラット、ウサギ胎児器官形成期投与試験^{※)}

SD 系妊娠ラットに 0 (対照)、10、20 及び 80 mg/kg/日を経口投与した結果、母体の 20 mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制が認められた。胎児では 10 mg/kg/日以上以上の群で体重減少とそれに伴う軽度な骨化遅延が認められた。

ニュージーランドホワイト種妊娠ウサギに 0 (対照)、5、20 及び 40 mg/kg/日を経口投与した結果、40 mg/kg/日の群で母体の死亡、流産、摂餌量減少、体重増加抑制がみられ、胎児では軽度な骨化遅延が認められた。

催奇形作用はラット、ウサギともに認められなかった。母体の一般毒性に対する無毒性量はラット 10 mg/kg/日、ウサギ 20 mg/kg/日、母体の生殖能に対する無毒性量はラット 80 mg/kg/日、ウサギ 20 mg/kg/日、胎児に対する無毒性量はラット 10 mg/kg/日未満、ウサギ 20 mg/kg/日とみなされた。

※) 社内資料

4) ラット周産期及び授乳期投与試験^{※)}

SD 系妊娠ラットに 0 (対照)、10、20 及び 80 mg/kg/日を経口投与した結果、母体の 20 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制、摂餌量の減少、出生児では体重の低下、発育遅延 (正向反射、切歯萌出)、10 mg/kg/日以上の群で出生児生存率の低下が認められた。母体の一般毒性に対する無毒性量は 10 mg/kg/日、母体の生殖能に対する無毒性量は 80 mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 10 mg/kg/日未満とみなされた。

※) 社内資料

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性^{※)}

1) 依存性

アカゲサルを用いた静脈内自己投与試験 (訓練薬物: コカイン) 及び薬物弁別試験 (アンフェタミン及びペントバルビタール) を実施した結果、自己摂取行動の増加はみられず、またアンフェタミン及びペントバルビタールの代用にはならず、依存性は認められなかった。

2) 抗原性

モルモットを用いた抗原性試験 (全身性アナフィラキシー試験、同種 PCA 反応) 及びマウスを用いた抗原性試験 (IgE 型抗体産生試験) を行った結果、いずれも陰性であり、抗原性は認められなかった。

※) 社内資料

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

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

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. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：ジェイゾロフトを服用される患者さんとそのご家族の方へ

「X III-2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：

うつ病・うつ状態：パロキセチン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩、ミルナシプラン塩酸塩、トラゾドン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩等

パニ ッ ク 障 害：パロキセチン塩酸塩

外傷後ストレス障害：パロキセチン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1990年3月30日（英国）

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 |
|-------------------|------------|---------------|-------------|-------------|
| ジェイゾロフト錠 25 mg | 2006年4月20日 | 21800AMZ10353 | 2006年6月1日 | 2006年7月7日 |
| ジェイゾロフト錠 50 mg | 2006年4月20日 | 21800AMZ10354 | 2006年6月1日 | 2006年7月7日 |
| ジェイゾロフト錠 100 mg | 2014年2月17日 | 22600AMX00514 | 2014年5月30日 | 2014年8月20日 |
| ジェイゾロフトOD錠 25 mg | 2014年7月24日 | 22600AMX00868 | 2014年12月12日 | 2014年12月15日 |
| ジェイゾロフトOD錠 50 mg | 2014年7月24日 | 22600AMX00869 | 2014年12月12日 | 2014年12月15日 |
| ジェイゾロフトOD錠 100 mg | 2014年7月24日 | 22600AMX00870 | 2014年12月12日 | 2014年12月15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

2015年3月20日 「外傷後ストレス障害」の効能又は効果追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ジェイゾロフト錠 25 mg・錠 50 mg・錠 100 mg (ジェイゾロフト OD 錠を除く)

再審査結果通知日：2016年3月25日

再 審 査 結 果：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第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年：2006年4月20日～2014年4月19日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

8. 重要な基本的注意（抜粋）

〈効能共通〉

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。

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 (9桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|----------------------|---------------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| ジェイゾロフト 錠25 mg | 1179046F1028 | 1179046F1028 | 117253902 | 620003481 |
| ジェイゾロフト 錠50 mg | 1179046F2024 | 1179046F2024 | 117254602 | 620003482 |
| ジェイゾロフト 錠100 mg | 1179046F3020 | 1179046F3020 | 123566102 | 622356601 |
| ジェイゾロフト OD錠25 mg | 1179046F4027 | 1179046F4027 | 123669902 | 622366901 |
| ジェイゾロフト OD錠50 mg | 1179046F5023 | 1179046F5023 | 123670502 | 622367001 |
| ジェイゾロフト OD錠100 mg | 1179046F6020 | 1179046F6020 | 123671202 | 622367101 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Kamijima, K. et al. : Int Clin Psychopharmacol. 2006 ; 21 (1) : 1-9 (PMID : 16317311)
- 2) 西岡 豊:錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報 改訂4版
医薬ジャーナル社 : 321, 2005
- 3) 社内資料 : セルトラリンの PTSD に対する海外プラセボ対照二重盲検比較試験_4 試験の安全性に関する併合解析結果
- 4) Brady, K. et al. : JAMA 283 (14) : 1837-1844, 2000 (PMID : 10770145)
- 5) Davidson, J. R. T. et al. : Arch Gen Psychiatry 58 (5) : 485-592, 2001 (PMID : 11343529)
- 6) Friedman, M. J. et al. : J Clin Psychiatry 68 (5) : 711-720, 2007 (PMID : 17503980)
- 7) Londeborg, P. D. et al. : J Clin Psychiatry 62 (5) : 325-331, 2001 (PMID : 11411812)
- 8) Davidson, J. et al. : Am J Psychiatry 158 (12) : 1974-1981, 2001 (PMID : 11729012)
- 9) 上島 国利ほか : 神経精神薬理 19 (6) : 395-423, 1997
- 10) 上島 国利ほか : 神経精神薬理 19 (6) : 425-447, 1997
- 11) 社内資料 : 第Ⅲ相試験【うつ病・うつ状態 : 内科/心療内科領域】
- 12) 社内資料 : 第Ⅲ相試験【うつ病・うつ状態 : 精神科領域】
- 13) Kamijima, K. et al. : Int Clin Psychopharmacol 20 (5) : 265-273, 2005 (PMID : 16096517)
- 14) 久保 千春ほか : 臨床と研究 76 (7) : 1398, 1999
- 15) 上島 国利ほか : 神経精神薬理 19 (6) : 569-585, 1997
- 16) 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)
- 17) Sprouse, J. et al. : Neuropsychopharmacology 14 (4) : 225-231, 1996 (PMID : 8924190)
- 18) Koe, B. K. et al. : J Pharmacol Exp Ther 226 (3) : 686-700 (PMID : 6310078) , 1993
- 19) Koe, B. K. et al. : Psychopharmacology 100 (4) : 470-476, 1990 (PMID : 2138796)
- 20) 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))
- 21) Tadokoro, C. et al. : Psychopharmacology 130 (2) : 124-130, 1997 (PMID : 9106909)
- 22) Butler, J. et al. : Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 12 (5) : 585-594, 1988 (PMID : 3222448)
- 23) Kennett, G. A. et al. : Eur J Pharmacol 134 (3) : 265-274, 1987 (PMID : 2883013)
- 24) 山中 教造ほか : 神経精神薬理 19 (6) : 387-393, 1997
- 25) Kennedy, A. J. et al. : Psychopharmacology 113 (2) : 262-268, 1993 (PMID : 7855192)
- 26) 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)
- 27) 上島 国利ほか : 神経精神薬理 19 (6) : 461-470, 1997
- 28) Tremaine, L. M. et al. : Drug Metab Dispos 17 (5) : 542-550, 1989 (PMID : 2573498)
- 29) Stowe, Z. N. et al. : J Clin Psychiatry 64 (1) : 73-80, 2003 (PMID : 12590627)
- 30) 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))
- 31) Obach, R. S. et al. : Drug Metab Dispos 33 (2) : 262-270, 2005 (PMID : 15547048)
- 32) Hiemke, C. et al. : Pharmacol Ther 85 (1) : 11-28, 2000 (PMID : 10674711)
- 33) 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))
- 34) 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))
- 35) 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))
- 36) Warrington, S. J. : Int Clin Psychopharmacol 6 (Suppl. 2) : 11-21, 1991 (PMID : 1806626)

- 37) Ronfeld, R. A. et al. : Clin Pharmacokinet 32 (Suppl. 1) : 22-30, 1997 (PMID : 9068932)
- 38) Alderman, J. : Clin Ther 27 (7) : 1050-1063, 2005 (PMID : 16154484)
- 39) Young, A. H. et al. : Br J Psychiatry 170 : 288, 1997 (PMID : 9229040)
- 40) 福田 倫明 : 臨床精神薬理 7 (6) : 939, 2004
- 41) Schatzberg, A. F. et al. : J Clin Psychiatry 58 (Suppl. 7) : 23-27, 1997 (PMID : 9219490)
- 42) 高橋 祥友 : 神経科 6 (6) : 568, 2005
- 43) Meijer, W. E. et al. : Arch Intern Med 164 (21) : 2367-2370, 2004 (PMID : 15557417)
- 44) de Abajo, F. J. et al. : BMJ 319 (7217) : 1106-1109, 1999 (PMID : 10531103)
- 45) Dalton, S. O. et al. : Arch Intern Med 163 (1) : 59-64, 2003 (PMID : 12523917)
- 46) Chambers, C. D. et al. : N Engl J Med 354 (6) : 579-587, 2006 (PMID : 16467545)
- 47) Källén, B. et al. : Pharmacoepidemiol Drug Saf 17 (8) : 801-806, 2008 (PMID : 18314924)
- 48) Wagner, K. D. et al. : JAMA 290 (8) : 1033-1041, 2003 (PMID : 12941675)
- 49) Robb, A. S. et al. : J Child Adolesc Psychopharmacol 20 (6) : 463-471, 2010 (PMID : 21186964)
- 50) Richard, I. H. et al. : Neurology 48 (4) : 1070-1077, 1997 (PMID : 9109902)
- 51) Bhatara, V. S. et al. : Clin Pharm 12 (3) : 222-225, 1993 (PMID : 8491079)
- 52) Apseloff, G. et al. : Clin Pharmacokinet 32 (Suppl. 1) : 37-42, 1997 (PMID : 9068934)
- 53) Tremaine, L. M. et al. : Clin Pharmacokinet. 32 (Suppl. 1) : 31-36, 1997 (PMID : 9068933)
- 54) 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)
- 55) Clark, D. B. et al. : Pharmacotherapy 26 (2) : 269-276, 2006 (PMID : 16466332)
- 56) Mathew, N. T. et al. : Cephalgia 16 (5) : 323-327, 1996 (PMID : 8869767)
- 57) 高井 克治ほか: 代謝 26 (2) : 103, 1989
- 58) Hu, Z. et al. : Drugs 65 (9) : 1239-1282, 2005 (PMID : 15916450)
- 59) 社内資料
- 60) Fagiolini, A. et al. : J Clin Psychopharmacol 21 (5) : 474-478, 2001 (PMID : 11593071)
- 61) Kurtz, D. L. et al. : Clin Pharmacol Ther 62 (2) : 145-156, 1997 (PMID : 9284850)
- 62) Hindmarch, I. et al. : J Clin Psychiatry 51 (12 Suppl. B) : 34-36, 1999 (PMID : 2258380)
- 63) Bhanji, N. H. : Can J Psychiatry 45 (10) : 936-937, 2000 (PMID : 11190366)
- 64) Sternbach, H. : Am J Psychiatry 148 (6) : 705-713, 1991 (PMID : 2035713)
- 65) Caroff, S. N. et al. : Med Clin North Am 77 (1) : 185-202, 1993 (PMID : 8093494)
- 66) Velamoor, V. R. : Drug Saf 19 (1) : 73-82, 1998 (PMID : 9673859)
- 67) Mills, K. C. : Crit Care Clin 13 (4) : 763-783, 1997 (PMID : 9330840)
- 68) Bradley, M. E. : Pharmacotherapy 16 (4) : 680-683, 1996 (PMID : 8840376)
- 69) Steven, L. T. et al. : Am J Psychiatry 152 (5) : 809, 1995
- 70) 日本病院薬剤師会編: “抗利尿ホルモン不適合分泌症候群”
重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第1版 薬業時報社: 91, 1997
- 71) Jan, V. et al. : Acta Derm Venereol 79 (5) : 401, 1999 (PMID : 10494732)
- 72) 長田 賢一: 臨床精神薬理 7 (6) : 945, 2004
- 73) Clayton, A. H. et al. : J Clin Psychiatry 63 (4) : 357-366, 2002 (PMID : 12000211)
- 74) Aberg-Wistedt, A. et al. : J Clin Psychopharmacol 20 (6) : 645-652, 2000 (PMID : 11106136)
- 75) Safarinejad, M. R. : J Urol 180 (5) : 2124-2128, 2008 (PMID : 18804223)
- 76) Tanrikut, C. et al. : Fertil Steril 94 (3) : 1021-1026, 2010 (PMID : 19515367)
- 77) Hammad, T. A. et al. : Arch Gen Psychiatry 63 (3) : 332-339, 2006 (PMID : 16520440)

2. その他の参考文献

- 1) 倉田なおみ：内服薬 経管投与ハンドブック第2版：藤島 一郎 監修，じほう，2006

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2021年8月現在、うつ病、パニック障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害、社会不安障害、月経前不快気分障害等の効能が、日本を含む110以上の国と地域で承認されている。

日本の添付文書の「4. 効能又は効果」、「6. 用法及び用量」は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはセルトラリンとして1日25 mgを初期用量とし、1日100 mg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100 mgを超えない範囲で適宜増減する。

米国添付文書及び英国 SPC の概要

| | |
|-------|---|
| 国名 | 米国 |
| 販売名 | ZOLOFT |
| 会社名 | ファイザー社 (米国) |
| 剤形・含量 | セルトラリン塩酸塩を1錠中にセルトラリンとして25 mg、50 mg 又は100 mg 含有する錠剤 |
| 承認年 | 1991年 |
| 効能・効果 | 成人：大うつ病性障害、強迫性障害、パニック障害、外傷後ストレス障害 (PTSD)、 月経前不快気分障害 (PMDD)、社会不安障害 小児：強迫性障害 |
| 用法・用量 | ゾロフトは1日1回投与すること。 初期投与 成人への投与 大うつ病性障害及び強迫性障害 ゾロフトの投与は1日1回50 mgの用量とすること。効果不十分の場合、忍容性に応じて1週間に1日25～50 mg ずつ増量することが出来る (最大200 mg/日まで)。 パニック障害、外傷後ストレス障害及び社会不安障害 ゾロフトの投与は1日1回25 mgの用量から開始すること。効果不十分の場合、忍容性に応じて1週間に1日25～50 mg ずつ増量することが出来る (最大200 mg/日まで)。 月経前不快気分障害 成人女性におけるゾロフトの推奨開始用量は1日1回50 mgの用量で開始し、月経周期を通じて毎日投与又は月経周期の黄体期に限定し投与する。最高投与量は、毎日投与する場合は150 mg/日、黄体期にのみ投与する場合は100 mg/日である。月経周期の黄体期に100 mg/日を投与する場合は、各黄体期の最初の3日間は50 mg/日とする。 |

| | |
|-----------------------|--|
| <p>用法・用量 (続き)</p> | <p>小児（幼児及び未成年者）への投与 強迫性障害 ゾロフトの投与は、小児（年齢6～12歳）は1日1回25 mg、未成年者（年齢13～17歳）は1日1回50 mgの用量から開始すること（最大200 mg/日まで）。</p> <p>モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）への（あるいはMAOIからの）切り替え MAOIの中止後、ゾロフトの投与開始までは少なくとも14日間の間隔をあけること。さらに、ゾロフトを中止した後、MAOIの投与を開始するには少なくとも14日間の間隔をあけること。</p> <p>肝障害患者への投与 軽度の肝障害（Child Pughスコア5又は6）を有する患者の推奨開始用量と治療範囲は、それぞれ推奨される1日用量の半分である。 中等度（Child Pughスコア7～9）又は重度の肝障害（Child Pughスコア10～15）の患者へはゾロフトの使用は推奨されない。</p> |
|-----------------------|--|

(2021年7月)

| | |
|-------|--|
| 国名 | 英国 |
| 販売名 | LUSTRAL |
| 会社名 | ファイザー社 (英国) |
| 剤形・含量 | セルトラリン塩酸塩を1錠中にセルトラリンとして 50 mg 又は 100 mg を含有する錠剤 |
| 承認年 | 1990 年 |
| 効能・効果 | 成人：大うつ病（大うつ病の再発予防を含む）、強迫性障害、パニック障害（広場恐怖の有無を問わない）、外傷後ストレス障害（PTSD）、社会不安障害 小児：強迫性障害 |
| 用法・用量 | Lustral は 1 日 1 回投与とすること。 Lustral は食事の有無にかかわらず投与できる。 成人への投与 大うつ病及び強迫性障害 初期投与量は 1 日 50 mg であり、50 mg の単位で、少なくとも 1 週間以上の間隔を開け増量することができる。最大推奨用量は 200 mg/日である。 パニック障害、外傷後ストレス障害及び社会不安障害 初期投与量は 1 日 25 mg であり、1 週間後に 50 mg/日まで増量し、その後、50 mg の単位で数週間かけて増量することができる。最大推奨用量は 200 mg/日である。 小児への投与 6～17 歳の小児及び未成年者【強迫性障害】 6～12 歳： 25 mg/日である。1 週間後、50 mg/日に増量できる。 13～17 歳： 50 mg/日である。 必要に応じて 50 mg の単位で数週間かけて増量させてもよいが、投与量変更の間隔は 1 週間以上開けること。最大投与量は 200 mg/日である。 大人に比べて子供の低体重を考慮すること。 6 歳未満の患者における安全性及び有効性についてのデータはない。 高齢者への投与 高齢者への投与は血中ナトリウムレベルを低下させる危険性があるため、特に注意すること。700 例を超える高齢患者が Lustral の臨床試験に参加している。高齢者における有害事象の種類及び発現率は若年患者のものと同様である。 肝障害患者への投与 肝疾患のある患者への Lustral の投与は慎重に行うこと。肝障害患者に Lustral を投与する場合は、用量及び投与回数を減らすこと。重度の肝機能障害患者の臨床試験データは得られていないため、これらの患者に Lustral を投与してはならない。 |

(2021 年 3 月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。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。

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。[16.3.2 参照]

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------|---|
| 米国の添付文書 (2021年7月) | <p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>Overall, available published epidemiologic studies of pregnant women exposed to sertraline in the first trimester suggest no difference in major birth defect risk compared to the background rate for major birth defects in comparator populations. Some studies have reported increases for specific major birth defects; however, these study results are inconclusive. There are clinical considerations regarding neonates exposed to SSRIs and SNRIs, including ZOLOFT, during the third trimester of pregnancy.</p> <p>Although no teratogenicity was observed in animal reproduction studies, delayed fetal ossification was observed when sertraline was administered during the period of organogenesis at doses less than the maximum recommended human dose (MRHD) in rats and doses 3.1 times the MRHD in rabbits on a mg/m² basis in adolescents. When sertraline was administered to female rats during the last third of gestation, there was an increase in the number of stillborn pups and pup deaths during the first four days after birth at the MRHD.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. Advise a pregnant woman of possible risks to the fetus when prescribing ZOLOFT.</p> <p>ZOLOFT oral solution contains 12% alcohol and is not recommended during pregnancy because there is no known safe level of alcohol exposure during pregnancy.</p> |

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------------|---|
| 米国の添付文書 (2021年7月) 続き | <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i></p> <p>A prospective longitudinal study followed 201 pregnant women with a history of major depression who were euthymic taking antidepressants at the beginning of pregnancy. The women who discontinued antidepressants during pregnancy were more likely to experience a relapse of major depression than women who continued antidepressants. Consider the risks of untreated depression when discontinuing or changing treatment with antidepressant medication during pregnancy and postpartum.</p> <p><i>Fetal/Neonatal adverse reactions</i></p> <p>Exposure to SSRIs and SNRIs, including ZOLOFT in late pregnancy may lead to an increased risk for neonatal complications requiring prolonged hospitalization, respiratory support, and tube feeding, and/or persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). When treating a pregnant woman with ZOLOFT during the third trimester, carefully consider both the potential risks and benefits of treatment. Monitor neonates who were exposed to ZOLOFT in the third trimester of pregnancy for PPHN and drug discontinuation syndrome.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Human Data</u></p> <p><i>Third Trimester Exposure</i></p> <p>Neonates exposed to ZOLOFT and other SSRIs or SNRIs late in the third trimester have developed complications requiring prolonged hospitalization, respiratory support, and tube feeding. These findings are based on post-marketing reports. Such complications can arise immediately upon delivery. Reported clinical findings have included respiratory distress, cyanosis, apnea, seizures, temperature instability, feeding difficulty, vomiting, hypoglycemia, hypotonia, hypertonia, hyperreflexia, tremor, jitteriness, irritability, and constant crying. These features are consistent with either a direct toxic effect of SSRIs and SNRIs or, possibly, a drug discontinuation syndrome. In some cases, the clinical picture was consistent with serotonin syndrome.</p> <p>Exposure during late pregnancy to SSRIs may have an increased risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). PPHN occurs in 1–2 per 1,000 live births in the general population and is associated with substantial neonatal morbidity and mortality. In a retrospective case-control study of 377 women whose infants were born with PPHN and 836 women whose infants were born healthy, the risk for developing PPHN was approximately six-fold higher for infants exposed to SSRIs after the 20th week of gestation compared to infants who had not been exposed to antidepressants during pregnancy. A study of 831,324 infants born in Sweden in 1997–2005 found a PPHN risk ratio of 2.4 (95% CI 1.2–4.3) associated with patient-reported maternal use of SSRIs “in early pregnancy” and a PPHN risk ratio of 3.6 (95% CI 1.2–8.3) associated with a combination of patient-reported maternal use of SSRIs “in early pregnancy” and an antenatal SSRI prescription “in later pregnancy”.</p> <p><i>First Trimester Exposure</i></p> <p>The weight of evidence from epidemiologic studies of pregnant women exposed to sertraline in the first trimester suggest no difference in major birth defect risk compared to the background rate for major birth defects in pregnant women who were not exposed to sertraline. A meta-analysis of studies suggest no increase in the risk of total malformations (summary odds ratio=1.01, 95% CI=0.88–1.17) or cardiac malformations (summary odds ratio=0.93, 95% CI=0.70–1.23) among offspring of women with first trimester exposure to sertraline. An increased risk of congenital cardiac defects, specifically septal defects, the most common type of congenital heart defect, was observed in some published epidemiologic studies with first trimester sertraline exposure; however, most of these studies were limited by the use of comparison populations that did not allow for the control of confounders such as the underlying depression and associated conditions and behaviors, which may be factors associated with increased risk of these malformations.</p> |

| 出典 | 記載内容 |
|--|---|
| 米国の添付文書 (2021年7月) 続き | <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available data from published literature demonstrate low levels of sertraline and its metabolites in human milk [See Data]. There are no data on the effects of sertraline on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ZOLOFT and any potential adverse effects on the breastfed infant from the drug or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Data</u></p> <p>In a published pooled analysis of 53 mother-infant pairs, exclusively human milk-fed infants had an average of 2% (range 0% to 15%) of the sertraline serum levels measured in their mothers. No adverse reactions were observed in these infants.</p> |
| オーストラリアの 分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | <p>分類 : C (2021年8月)</p> <p><参考: 分類の概要> オーストラリアの分類</p> <p>C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.</p> |

(2) 小児に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国 SPC とは異なる。また、本邦では小児に対して承認されていない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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（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（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)

| 出典 | 記載内容 | | | | | | | | |
|----------------------------|--|-------------------|---------------|-------------------|---------------------------|-------|-----------|----------------------------|-------|
| 米国の添付文書 (2021年7月) | <p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>Pediatric Patients</p> <p>Recommended Daily Dosage of ZOLOFT in Patients with OCD</p> <table border="1"><thead><tr><th>Indication</th><th>Starting Dose</th><th>Therapeutic Range</th></tr></thead><tbody><tr><td>OCD (ages 6-12 years old)</td><td>25 mg</td><td rowspan="2">50-200 mg</td></tr><tr><td>OCD (ages 13-17 years old)</td><td>50 mg</td></tr></tbody></table> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and efficacy of ZOLOFT have been established in the treatment of OCD in pediatric patients aged 6 to 17. Safety and effectiveness in pediatric patients in patients with OCD below the age of 6 have not been established. Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients for indications other than OCD. Two placebo-controlled trials were conducted in pediatric patients with MDD, but the data were not sufficient to support an indication for use in pediatric patients.</p> | Indication | Starting Dose | Therapeutic Range | OCD (ages 6-12 years old) | 25 mg | 50-200 mg | OCD (ages 13-17 years old) | 50 mg |
| Indication | Starting Dose | Therapeutic Range | | | | | | | |
| OCD (ages 6-12 years old) | 25 mg | 50-200 mg | | | | | | | |
| OCD (ages 13-17 years old) | 50 mg | | | | | | | | |

| 出典 | 記載内容 |
|-------------------------|--|
| 英国の SPC (2021 年 3 月) | <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>Sertraline should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years, except for patients with obsessive compulsive disorder aged 6-17 years old. Suicide-related behaviours (suicide attempt and suicidal thoughts), and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger) were more frequently observed in clinical trials among children and adolescents treated with antidepressants compared to those treated with placebo. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken; the patient should be carefully monitored for appearance of suicidal symptoms. In addition only limited clinical evidence is available concerning, long-term safety data in children and adolescents including effects on growth, sexual maturation and cognitive and behavioural developments. A few cases of retarded growth and delayed puberty have been reported post-marketing. The clinical relevance and causality are yet unclear. Physicians must monitor paediatric patients on long term treatment for abnormalities in growth and development.</p> |

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。

(掲載根拠：「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する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉砕

ジェイゾロフト錠/OD 錠の粉砕時の安定性

<ジェイゾロフト錠 25 mg>

保存条件：①30℃75%RH、室内散光（遮光開栓ガラス瓶）

②30℃75%RH、室内散光（透明開栓ガラス瓶）

③30℃75%RH、室内散光（遮光密栓ガラス瓶）

④30℃75%RH、室内散光（透明密栓ガラス瓶）

測定時期：開始時、7日（168hr）、14日（336hr）、30日（720hr）

試験項目：外観（肉眼にて観察）、含量（定量法にて測定）水分（乾燥減量法にて測定）

試験回数：外観1回、含量・水分定量3回（結果は3回の平均値を示した）

試験結果：ジェイゾロフト錠 25 mg

| 保存条件 | 測定項目 | 測定時期 | | | |
|------|------------------------|----------------|--------------|----------------|--------------|
| | | 開始時 | 7日 | 14日 | 30日 |
| ① | 外観 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 |
| | 含量 (%) [対 開始時 (%)] | 100.6 [100] | 98.9 [98] | 100.3 [100] | 99.3 [99] |
| | 水分 (%) | 2.12 | 5.40 | 5.37 | 5.05 |
| ② | 外観 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 |
| | 含量 (%) [対 開始時 (%)] | 100.6 [100] | 97.1 [97] | 101.8 [101] | 99.2 [99] |
| | 水分 (%) | 2.12 | 5.44 | 5.50 | 5.09 |
| ③ | 外観 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 |
| | 含量 (%) [対 開始時 (%)] | 100.6 [100] | 98.2 [98] | 100.8 [100] | 99.5 [99] |
| | 水分 (%) | 2.12 | 3.23 | 3.29 | 3.14 |
| ④ | 外観 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 |
| | 含量 (%) [対 開始時 (%)] | 100.6 [100] | 98.5 [98] | 99.7 [99] | 98.6 [98] |
| | 水分 (%) | 2.12 | 3.28 | 3.47 | 3.11 |

注) 本剤を粉砕しての投与は弊社としては推奨していない。

<ジェイゾロフト OD錠 50 mg>

保存条件：①30°C75%RH、1000 lx（褐色開栓ガラス瓶）

②30°C75%RH、1000 lx（透明開栓ガラス瓶）

③30°C75%RH、1000 lx（褐色密栓ガラス瓶）

④30°C75%RH、1000 lx（透明密栓ガラス瓶）

測定時期：開始時、7日（168hr）、14日（336hr）、30日（720hr）

試験項目：外観、含量、水分、純度試験（類縁物質）

試験回数：外観1回、含量・水分定量・純度試験（類縁物質）3回（結果は3回の平均値を示した）。

試験結果：ジェイゾロフト OD錠 50 mg

| 保存条件 | 測定項目 | 測定時期 | | | |
|------|---------------------|----------------|--------------|----------------|----------------|
| | | 開始時 | 7日 | 14日 | 30日 |
| ① | 外観 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 |
| | 含量（%） [対 開始時（%）] | 100.7 [100] | 99.1 [98] | 101.2 [100] | 100.3 [100] |
| | 水分（%） | 2.19 | 5.65 | 5.67 | 5.68 |
| | 純度試験（類縁物質）（%） | — | — | — | <0.05 |
| ② | 外観 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 |
| | 含量（%） [対 開始時（%）] | 100.7 [100] | 98.6 [98] | 100.9 [100] | 100.4 [100] |
| | 水分（%） | 2.19 | 5.50 | 5.69 | 5.72 |
| | 純度試験（類縁物質）（%） | — | — | <0.05 | <0.05 |
| ③ | 外観 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 |
| | 含量（%） [対 開始時（%）] | 100.7 [100] | 98.5 [98] | 101.9 [101] | 99.1 [98] |
| | 水分（%） | 2.19 | 2.30 | 2.28 | 2.53 |
| | 純度試験（類縁物質）（%） | — | — | — | — |
| ④ | 外観 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 |
| | 含量（%） [対 開始時（%）] | 100.7 [100] | 99.6 [99] | 101.6 [101] | 100.1 [99] |
| | 水分（%） | 2.19 | 2.19 | 2.08 | 2.13 |
| | 純度試験（類縁物質）（%） | — | — | — | <0.05 |

注）本剤を粉碎しての投与は弊社としては推奨していない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 崩壊懸濁試験

| | | | | |
|---------------------------|--|-----|------|----------|
| 試験方法 | <p>「内服薬経管投与ハンドブック第2版」¹⁾ に準じて実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ディスペンサー内に薬剤を入れ 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。 ・5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転して攪拌し、崩壊・懸濁の状況を観察する。 ・5 分後に崩壊しない場合、更に 5 分間放置後、同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。 | | | |
| 試験結果 | 崩壊懸濁試験 ^{a)} | | | |
| | 剤形 | 5 分 | 10 分 | コーティング破壊 |
| | 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 OD 錠 25 mg | ○ | / | / |
| | ジェイゾロフト OD 錠 50mg | ○ | / | / |
| ジェイゾロフト OD 錠 100 mg | ○ | / | / | |
| a) 崩壊懸濁する場合を○、しない場合を×とした。 | | | | |

注) 本剤の簡易懸濁法での投与は弊社としては推奨していない。

2) 通過性試験

| | | | | |
|------|--|--------------------|---|------------------|
| 試験方法 | <p>「内服薬経管投与ハンドブック第2版」¹⁾ に準じて実施。</p> <ul style="list-style-type: none"> 崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管チューブの注入端より約 2～3 mL/秒の速度でサイズ 8Fr. (フレンチ)、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr. のチューブに注入し、通過性を観察する。 8Fr. チューブを通過した薬品については、再度懸濁液を作成し、18Fr. ガストロボタンフィーディングチューブに注入してその通過性を観察する。 また、薬を注入した後に適量の水を注入してチューブ・ガストロボタン内を洗う時、注入器内・チューブ・ガストロボタン内に薬が残存しているかどうかによりその通過性を観察する。 | | | |
| 試験結果 | 通過性試験 ^{a)} | | | 判定 ^{c)} |
| | 剤形 | チューブサイズ | 結果 | |
| | ジェイゾロフト錠 25mg | 8Fr. | 8Fr. :フラッシュ水 240mL でディスペンサー内に付着及びチューブ内に少し付着 | 不適 |
| | | 12Fr. | | |
| | | 14Fr. | 12～18Fr. :フラッシュ水 240mL でディスペンサー及びチューブ内に付着 | |
| | | 16Fr. | | |
| | | 18Fr. | | |
| | | ガストロ ^{b)} | | |
| | ジェイゾロフト錠 50mg | 8Fr. | 8Fr. :フラッシュ水 240mL でディスペンサー内に付着及びチューブ内に少し付着 | 不適 |
| | | 12Fr. | | |
| | | 14Fr. | 12～18Fr. :フラッシュ水 240mL でディスペンサー及びチューブ内に付着 | |
| | | 16Fr. | | |
| | | 18Fr. | | |
| | | ガストロ ^{b)} | | |
| | ジェイゾロフトOD錠 25 mg | 8Fr. | 8Fr. ～18Fr. :フラッシュ水 240mL でディスペンサー内に付着 | 不適 |
| | | 12Fr. | | |
| | | 14Fr. | 8Fr. 繰返し2回目及び18Fr. 繰返し2回目においてチューブ内にわずかに付着が認められた | |
| | | 16Fr. | | |
| | | 18Fr. | | |
| | | ガストロ ^{b)} | | |
| | ジェイゾロフトOD錠 50mg | 8Fr. | 8Fr. ～18Fr. :フラッシュ水 240mL でディスペンサー内に付着 | 不適 |
| | | 12Fr. | | |
| | | 14Fr. | 8Fr. 繰返し1回目及び14Fr. 繰返し1回目以外はチューブ内に付着が認められた | |
| | | 16Fr. | | |
| | | 18Fr. | | |
| | | ガストロ ^{b)} | | |

| | | | | |
|---|--------------------|---|---|----|
| ジェイゾロフト 0D錠 100 mg | 8Fr. | × | 8Fr.:チューブ先端に被験物質が詰まり フラッシュ水 240mL でディスペンサー及 びチューブ内に付着 | 不適 |
| | 12Fr. | × | | |
| | 14Fr. | × | | |
| | 16Fr. | × | | |
| | 18Fr. | × | 18Fr.:チューブ先端に被験物質が詰まっ たが, フラッシュ水は通過した | |
| | ガストロ ^{b)} | | | |
| a) 通過性の問題が無い場合を○問題がある場合を×とした。 b) ガストロボタンフィーディングチューブ c) 判定は「内服薬経管投与ハンドブック第2版」 ¹⁾ の経管投与可否判断基準による。 不適: 経管投与に適さない | | | | |

注) 本剤の簡易懸濁法での投与は弊社としては推奨していない。

2. その他の関連資料

- ・患者向け資料: ジェイゾロフトを服用される患者さんとその家族の方へ

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部

〒105-0001　東京都港区虎ノ門 5-11-2

フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売

ヴィアトリス製薬株式会社

〒105-0001　東京都港区虎ノ門 5-11-2

