

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）  
エスシタロプラムシュウ酸塩

**レクサプロ錠<sup>®</sup> 10mg**

**レクサプロ錠<sup>®</sup> 20mg**

**LEXAPRO<sup>®</sup> Tablets 10mg**

**LEXAPRO<sup>®</sup> Tablets 20mg**

剤形	フィルムコーティング錠
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	レクサプロ錠10mg：1錠中 エスシタロプラムシュウ酸塩12.77mg （エスシタロプラムとして10mg） レクサプロ錠20mg：1錠中 エスシタロプラムシュウ酸塩25.54mg （エスシタロプラムとして20mg）
一般名	和名：エスシタロプラムシュウ酸塩（JAN） 洋名：Escitalopram Oxalate（JAN）、escitalopram（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日： レクサプロ錠10mg：2011年 4月22日 レクサプロ錠20mg：2018年 11月22日 製造販売一部変更承認年月日： レクサプロ錠10mg：2015年 11月20日（効能・効果の追加） 薬価基準収載年月日： レクサプロ錠10mg：2011年 7月19日 レクサプロ錠20mg：2019年 5月29日 販売開始年月日： レクサプロ錠10mg：2011年 8月22日 レクサプロ錠20mg：2019年 6月 3日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社 プロモーション提携：吉富薬品株式会社 提携：H.Lundbeck A/S（デンマーク）
医療情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL 0120-189-522 03-5229-3906 FAX 03-5229-3955 受付時間 9：00～17：40（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.mochida.co.jp/">https://med.mochida.co.jp/</a>

本IFは2022年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987224151370

# 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—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

## 2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規制や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、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
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.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMPの概要.....	3
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 販売名.....	4
2. 一般名.....	4
3. 構造式又は示性式.....	4
4. 分子式及び分子量.....	4
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>
1. 物理化学的性質.....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>
1. 剤形.....	7
2. 製剤の組成.....	7
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7
4. 力価.....	7
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9
9. 溶出性.....	9
10. 容器・包装.....	9
11. 別途提供される資材類.....	9
12. その他.....	9
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>
1. 効能又は効果.....	10
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10
3. 用法及び用量.....	13
4. 用法及び用量に関連する注意.....	13
5. 臨床成績.....	20

<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>69</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	69
2. 薬理作用 .....	69
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>83</b>
1. 血中濃度の推移 .....	83
2. 薬物速度論的パラメータ .....	87
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	89
4. 吸収 .....	90
5. 分布 .....	90
6. 代謝 .....	93
7. 排泄 .....	96
8. トランスポーターに関する情報 .....	96
9. 透析等による除去率 .....	96
10. 特定の背景を有する患者 .....	97
11. その他 .....	99
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>100</b>
1. 警告内容とその理由 .....	100
2. 禁忌内容とその理由 .....	100
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	101
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	101
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	101
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	103
7. 相互作用 .....	110
8. 副作用 .....	115
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	130
10. 過量投与 .....	130
11. 適用上の注意 .....	130
12. その他の注意 .....	131
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>133</b>
1. 薬理試験 .....	133
2. 毒性試験 .....	137
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>142</b>
1. 規制区分 .....	142
2. 有効期間 .....	142
3. 包装状態での貯法 .....	142
4. 取扱い上の注意 .....	142
5. 患者向け資材 .....	142
6. 同一成分・同効薬 .....	142
7. 国際誕生年月日 .....	142
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 .....	143

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 .....	143
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	143
11. 再審査期間.....	143
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	143
13. 各種コード.....	143
14. 保険給付上の注意.....	143
<b>XI. 文献.....</b>	<b>144</b>
1. 引用文献 .....	144
2. その他の参考文献.....	146
<b>XII. 参考資料.....</b>	<b>147</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	147
2. 海外における臨床支援情報 .....	149
<b>XIII. 備考.....</b>	<b>151</b>
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 .....	151
2. その他の関連資料.....	151

---

## I. 概要に関する項目

---

### # 1. 開発の経緯

レキサプロ錠 10mg（一般名：エスシタロプラムシュウ酸塩）は、デンマークのルンドベック社が開発した SSRI である。ルンドベック社はエスシタロプラムの開発に先立ち、ラセミ体であるシタロプラム（国内未発売）を開発し、1989年にデンマークで承認された。その後シタロプラムの活性本体が S-エナンチオマーであることを見出し、光学分割した S-エナンチオマーがエスシタロプラムである。エスシタロプラムはセロトニントランスポーターへの選択性が高く、セロトニン以外の神経伝達系への影響が少ないと考えられる。

海外では、2001年にスウェーデンで初めて大うつ病性障害及びパニック障害<sup>注1)</sup>の適応症で承認された<sup>注2)</sup>その後、ヨーロッパ全土で承認され、2014年2月現在、米国、英国、カナダ、オーストラリアなど世界98の国と地域で承認され、2014年12月末までに、全世界で約3億5千万人以上に対して投与されたと推定<sup>注3)</sup>される。

持田製薬は、エスシタロプラムがうつ病の薬物治療において新たな選択肢を提供できる臨床的に意義のある薬剤と判断し、2001年より本邦での開発を開始した。国内の開発治験では、2008年から2010年に実施された第Ⅲ相試験で大うつ病性障害の外来患者を対象に10mgから20mgを1日1回投与した結果、プラセボに対する優越性及び既存薬に対する非劣性が検証された。また、長期投与試験においても安全性と有効性が示された。これらの結果より、エスシタロプラムの有効性と安全性が認められ、2011年4月に「うつ病・うつ状態」の効能・効果で承認された。

また、社会不安障害<sup>注4)</sup>の適応症は2003年2月にスウェーデンで初めて追加承認され、2014年2月現在、84の国と地域で承認されている。持田製薬は国内における適応追加を目的とし、2011年より開発を開始した。国内の開発治験では、10mgまたは20mgを1日1回、12週間投与するプラセボ対照試験と、20mg（可変用量）を1日1回、52週間投与する長期投与試験を実施した結果、社会不安障害に対する有効性及び安全性が認められ、2015年11月に承認された。

レキサプロ錠 20mg は、患者への利便性等を考慮して開発企画し、含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号）に基づき、溶出試験を実施し、2018年11月に承認取得した。

令和4年9月7日付 薬生薬審発0907第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知にて、「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（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。」との再審査結果が公示された。また、再審査にて製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断され、承認条件は解除された。

注1) 本邦で承認された効能・効果はうつ病・うつ状態、社会不安障害である。

注2) スウェーデンでは2010年に月経前不快気分障害の適応が追加されている。

注3) 全世界での販売実績をもとに平均投与量10mg、平均投与期間3ヵ月として投与患者数を推定した。

注4) 2008年に日本精神神経学会により社交不安障害と表記されることになったため、臨床試験は社交不安障害を対象として実施されたが、効能・効果にあわせて、社会不安障害と表記した。

### 2. 製品の治療学的特性

- 1) うつ病・うつ状態に対して優れた有効性を示した（国内・海外臨床試験）。(「V. 5. 臨床成績<うつ病・うつ状態>」の項参照)
- 2) うつ病の寛解を長期にわたって維持した（52週間、国内臨床試験）。(「V. 5. 臨床成績<うつ病・うつ状態> (4) 2) 安全性試験 長期投与試験」の項参照)
- 3) 社会不安障害に対する有効性を示した（国内・海外臨床試験）。(「V. 5. 臨床成績<社会不安障害>」の項参照)
- 4) 社会不安障害の寛解率において経時的な改善傾向が観察された（52週間、国内臨床試験）。

(「V. 5. 臨床成績<社会不安障害> (4) 2) 安全性試験 長期投与試験」の項参照)

- 5) セロトニントランスポータに高い選択性を有する (*in vitro*)。 (「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 6) 治療用量である 10mg/日から投与を開始できる。 (「V. 3. 用法および用量」の項参照)
- 7) 大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験 (4 試験)、社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験 (2 試験)、うつ病・うつ状態患者における製造販売後調査において、主な副作用として、傾眠、悪心、浮動性めまい、頭痛、口渇、倦怠感 等が報告されている。  
また、重大な副作用として、痙攣、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、セロトニン症候群、QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) が報告されている。 (「VIII. 8. 副作用」の項参照)

### 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料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

### # 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## # 6. RMP の概要

該当しない

### <参考>

#### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（令和3年9月6日再審査時）

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
痙攣 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH） セロトニン症候群 QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）	自殺行動/自殺念慮 敵意/攻撃性 離脱症状/反跳現象 糖尿病 妊婦への投与による児への影響（新生児遷延性肺高血圧症）	なし
1.2 有効性に関する検討事項		
使用実態下でのうつ病・うつ状態に対する有効性 長期投与時のうつ病・うつ状態に対する有効性 使用実態下での社会不安障害に対する有効性 長期投与時の社会不安障害に対する有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
患者向け資材（レクサプロ錠 10mg、20mg を服用される社交不安症（SAD）の患者さまとご家族の方へ）の作成、改訂、配布

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

レクサプロ錠 10mg

レクサプロ錠 20mg

#### (2) 洋名

LEXAPRO Tablets 10mg

LEXAPRO Tablets 20mg

#### (3) 名称の由来

シタロプラムから活性本体として光学分割されたエスシタロプラムであるレクサプロ (LEXAPRO) は、シタロプラムの販売名“CELEXA” (米国) とうつ病治療の新しいステージへの前進を意味する“PROCEED”を組み合わせて命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

エスシタロプラムシュウ酸塩 (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

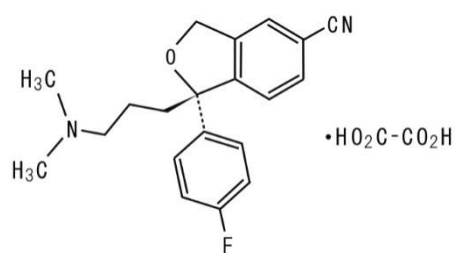
Escitalopram Oxalate (JAN) 、escitalopram (INN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O · C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量：414.43

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：MLD-55

---

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～淡黄色の粉末である。

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒における溶解性

メタノールに溶けやすく、水及びエタノール（95）にやや溶けにくい。

表Ⅲ-1 各温度の水に対する溶解度

温度（℃）	5	21	37
溶解度（mg 塩/mL）	19	32	106

表Ⅲ-2 有機溶媒に対する溶解性（塩として）

溶媒	溶解性
メタノール	溶けやすい
エタノール（95）	やや溶けにくい
アセトン	溶けにくい
酢酸エチル	極めて溶けにくい
ヘプタン	ほとんど溶けない

###### 2) 各種 pH 溶媒に対する溶解性

緩衝液 [生理的 pH 値（7.4 又はそれ以下）] に対する溶解度は 10mg 塩/mL 以上である。

##### (3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：149～150℃（示差走査熱量測定法）

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：9.5（微量滴定による）

##### (6) 分配係数

n-オクタノール/水 分配係数（logP）：3.4

n-オクタノール/緩衝液（pH7.4）分配係数（logD7.4）：1.3

##### (7) その他の主な示性値

比旋光度：+12.1° ～ +12.8°（25mg/mL メタノール）

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-3 有効成分の安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	密封した二重ポリエチレン袋/ HDPE ドラム (Blue/Gray)	60 ヶ月	規格に適合
			ポリエチレンレイフラットチューブ、 ポリエチレン袋/HDPE ドラム (Gray)		
			密封した二重帯電防止ポリエチレン袋/ HDPE ドラム (Blue/Gray)		
加速試験		40℃ 75%RH	密封した二重ポリエチレン袋/ HDPE ドラム (Blue/Gray)	12 ヶ月	規格に適合
苛酷試験	温度・湿度	30℃ 60%RH	ペトリ皿 (開放)	4 ヶ月	規格に適合
		40℃ 75%RH			
		60℃ 80%RH			
	光	25℃	ペトリ皿 (開放)	120 万 lx・ hr 以上及び 200W・ hr/m <sup>2</sup> 以上を 満たすまで	規格に適合

試験項目：性状（長期保存、加速、苛酷（光））、純度試験 類縁物質、水分（長期保存、加速）、鏡像異性体含量（苛酷）、含量  
HDPE：高密度ポリエチレン

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：シュウ酸塩の定性反応 (2)

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー（標準物質とのピーク保持時間の比較）

定 量 法：液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	レキサプロ錠 10mg	レキサプロ錠 20mg
性状	白色でだ円形の割線のあるフィルムコーティング錠	
外形 (mm)		
重量 (mg)	約 128	約 255

#### (3) 識別コード

販売名	レキサプロ錠 10mg	レキサプロ錠 20mg
識別コード	MO183	MO184
記載場所	錠剤・PTPシート	錠剤・PTPシート

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	レキサプロ錠 10mg	レキサプロ錠 20mg
有効成分	1錠中 エスシタロプラムシユウ酸塩 12.77mg (エスシタロプラムとして 10mg)	1錠中 エスシタロプラムシユウ酸塩 25.54mg (エスシタロプラムとして 20mg)
添加剤	タルク、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース・軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン	

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (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

製造時において、エスシタロプラムシュウ酸塩に由来する類縁物質はほとんど増加及び生成しないことが確認されている。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### レクサプロ錠 10mg

長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、36 ヶ月）、加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）及び苛酷試験（温度、湿度、光）の結果から、レクサプロ錠 10mg の貯法は室温保存とし、市場流通下において 36 ヶ月間安定である。

表Ⅳ-1 レクサプロ錠 10mg の安定性試験における条件及び安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃ 60%RH	PTP (CPP/COC) ボトル (HDPE)	36 ヶ月	規格に適合	
加速試験	40℃ 75%RH	PTP (CPP/COC) ボトル (HDPE)	6 ヶ月	規格に適合	
苛酷試験	温度	50℃	ガラス製気密容器	3 ヶ月	規格に適合
		60℃	ガラス製気密容器	3 ヶ月	規格に適合
	湿度	25℃ 75%RH	無包装	3 ヶ月	1 ヶ月まで変化なし 3 ヶ月で外観に変化 <sup>注)</sup>
		光	25℃ D65 蛍光ランプ 5000lx	無包装	10 日

試験項目：性状、確認試験、純度試験 類縁物質、製剤均一性 含量均一性試験、溶出性、含量、水分

CPP：無延伸ポリプロピレン、COC：環状オレフィンコポリマー、HDPE：高密度ポリエチレン

注) 一部フィルムコートのはがれ、錠剤の欠け

### レクサプロ錠 20mg

長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、継続中）、加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の安定性試験結果は、レクサプロ錠 10mg と同等であることから、レクサプロ錠 20mg の保存条件を室温、有効期間を 3 年と設定した。なお、長期保存試験については 36 ヶ月まで継続予定である。

表Ⅳ-2 レクサプロ錠 20mg の安定性試験における条件及び安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃ 60%RH	PTP (CPP/COC) ボトル (HDPE)	24 ヶ月 (継続中)	規格に適合	
加速試験	40℃ 75%RH	PTP (CPP/COC) ボトル (HDPE)	6 ヶ月	規格に適合	
苛酷試験	温度	40℃	ガラス製気密容器	3 ヶ月	規格に適合
		60℃	PTP (CPP/COC) ボトル (HDPE)	3 ヶ月	規格に適合
	湿度	25℃ 75%RH	PTP (CPP/COC) ボトル (HDPE) 無包装	3 ヶ月	規格に適合
		光	25℃ D65 蛍光ランプ 5000lx	無包装	10 日

試験項目：性状、確認試験、純度試験 類縁物質、製剤均一性 含量均一性試験、溶出性、含量、水分

CPP：無延伸ポリプロピレン、COC：環状オレフィンコポリマー、HDPE：高密度ポリエチレン

## 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）

該当資料なし

## 9. 溶出性

### レクサプロ錠 10mg

方法：日局「溶出試験法第2法（パドル法）」

条件：回転数 50rpm

試験液 900mL

結果：レクサプロ錠 10mg の有効成分は生理学的 pH 範囲において、速やかな溶出性を示した。

### レクサプロ錠 20mg

レクサプロ錠 20mg は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、レクサプロ錠 10mg を標準製剤としたときの溶出挙動を検討した。

方法：日局「溶出試験法第2法（パドル法）」

条件：回転数 50rpm

試験液 900mL

結果：レクサプロ錠 20mg は溶出挙動が標準製剤（レクサプロ錠 10mg）と同等であると判定された<sup>1)</sup>。

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

### (2) 包装

#### レクサプロ錠 10mg

P T P：28 錠（14 錠×2）、100 錠（10 錠×10）、140 錠（14 錠×10）、500 錠（10 錠×50）

ボトル：500 錠（バラ）

#### レクサプロ錠 20mg

P T P：100 錠（10 錠×10）

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP 包装：（片面）無延伸ポリプロピレン及び環状オレフィンコポリマー

（片面）アルミニウム箔

プラスチック容器：（ボトル）高密度ポリエチレン

（キャップ）ポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

該当資材なし

## 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、社会不安障害

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[8.1-8.4、9.1.3、9.1.4、15.1.1 参照]

〈うつ病・うつ状態〉

- 5.2 本剤を12歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。[9.7.2 参照]

〈社会不安障害〉

- 5.3 社会不安障害の診断は、DSM<sup>注)</sup>等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

注) DSM: American Psychiatric Association (米国精神医学会) の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (精神疾患の診断・統計マニュアル)

#### [解説]

##### 5.1 抗うつ剤共通の注意事項。

2007年5月、米国食品医薬品局(以下、FDA)による海外で実施された本剤を含む抗うつ剤のプラセボ対照臨床試験の検討結果により、抗うつ剤の投与により24歳以下の患者での自殺念慮や自殺企図の発現リスクの増加が報告された。これにより、全ての抗うつ剤製造会社に対し、本剤を含む抗うつ剤による24歳以下の患者での自殺念慮と自殺企図に対する警告を添付文書に追記する旨の措置が行われた。

なお、18歳未満の患者に対しては、既に2004年10月、FDAの措置により抗うつ剤の投与による自殺念慮および自殺企図の発現リスクの増加について、警告にて注意喚起するよう指示がなされていた。その後の成人患者に対する調査の結果から、24歳以下の患者においてもリスクの増加が認められたため、追加改訂された。

国内においても2007年10月に厚生労働省から全ての抗うつ剤製造会社に対し、改訂指示が出され、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項の記載が抗うつ剤共通の記載になった\*。

\*厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡(平成19年10月31日付)

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

本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)(塩酸セルトラリンを除く)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)及びノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)の小児等への投与の項においては、これまで、パロキセチン塩酸塩水和物の海外で実施された7歳~18歳における大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかった旨をこれらの製剤で「小児等への投与」の項に画一的に記載していた。

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

本剤では、海外において6~17歳の大うつ病性障害(DSM-IVにおける分類)患者を対象としたプラセボ対照試験が実施されたが、有効性は確認できなかった。有効性が認められなかった原因として、6~11歳でプラセボ効果が顕著であることが推察されている<sup>2)</sup>。

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

表V-1 有効性 [CDRS-R<sup>a)</sup>合計点の変化量(8週時、LOCF<sup>b)</sup>]

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

- a) CDRS-R : Children's Depression Rating Scale-Revised、小児のうつ病に関連する症状の有無及び程度を評価する尺度  
 b) LOCF : Last Observation Carried Forward、欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行なうこと

表V-2 有効性 [CDRS-R 合計点の変化量(8週時、OC<sup>c)</sup>]

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

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

〈結論〉

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

なお、海外で別途実施された12～17歳のうつ病性障害(DSM-IVにおける分類)患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験では本剤の有効性が確認されており、米国では、2009年3月に12～17歳のうつ病性障害に対する適応が承認された<sup>3)</sup>。

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

表V-3 有効性 [CDRS-R 合計点の変化量(8週時、LOCF<sup>a)</sup>]

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

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

〈結論〉

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

5.3 社会不安障害の診断は、DSM 等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、診断基準を満たす場合にのみ本剤を投与すること。

<DSM-Vにおける社交不安症/社交不安障害（社交恐怖）の診断基準>

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

▶該当すれば特定せよ

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

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはエスシタロプラムとして10mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行い、1日最高用量は20mgを超えないこととする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 肝機能障害患者、高齢者、遺伝的にCYP2C19の活性が欠損していることが判明している患者 (Poor Metabolizer) では、本剤の血中濃度が上昇し、QT延長等の副作用が発現しやすいおそれがあるため、10mgを上限とすることが望ましい。また、投与に際しては患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。[8.7、9.1.1、9.1.2、9.3、9.8、11.1.4、16.1.1、16.1.2、16.5、16.6.2-16.6.4 参照]

#### [解説]

7.1 本剤は個々の患者の状態を観察しながら投与量を調節することが必要である。患者の状態に応じた必要最小限を投与すること。

7.2 海外の軽度～中等度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験において、本剤20mg単回経口投与時の忍容性が良好であることが示された。また、高齢者については、国内外の高齢者臨床試験において、本剤10～20mg投与時の安全性に特別な懸念は認められなかった。さらに、本剤の主要代謝酵素であるCYP2C19の活性が欠損している患者<sup>a)</sup> (Poor Metabolizer) (以下、CYP2C19遺伝子型PM) については、大うつ病性障害患者を対象とした国内用量反応2試験併合成績および国内長期投与試験、社交不安障害患者を対象とした国内プラセボ対照試験および国内長期投与試験において、本剤10mg/日、20mg/日、または10～20mg/日投与時の安全性に特別な懸念は認められなかった。

QT延長については、大うつ病性障害患者を対象とした国内用量反応2試験併合成績および国内長期投与試験において、CYP2C19遺伝子型別のQTcF<sup>b)</sup>間隔の変化量、アウトライヤーの割合をICH-E14ガイドライン<sup>c)</sup>を参考に検討した結果、CYP2C19の活性が欠損していない患者<sup>a)</sup> (Extensive Metabolizer) (以下、CYP2C19遺伝子型EM) に比しCYP2C19遺伝子型PMはQT延長のリスクが高いと考えられたが、CYP2C19遺伝子型PMのQTcF<sup>b)</sup>間隔の変化量の平均値は、大うつ病性障害患者を対象とした国内用量反応2試験併合成績では、本剤10mg群で1.1～2.9msecと10msec未満、本剤20mg群で10.3～10.5msecと10msecをやや上回る程度であった。大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験においても2.6～15.4msecで国内用量反応2試験併合成績の変化量の平均値を大きく上回らなかった。なお、社交不安障害患者を対象とした国内プラセボ対照試験では、本剤10mg群で4.8～8.4msec、本剤20mg群で3.7～5.0msec、社交不安障害患者を対象とした国内長期投与試験では、0.1～8.4msecであった。

また、大うつ病性障害患者を対象とした国内用量反応2試験併合成績、国内長期投与試験および国内高齢者長期投与試験、社交不安障害患者を対象とした国内プラセボ対照試験および国内長期投与試験のいずれにおいても、CYP2C19遺伝子型PM (それぞれ78例、18例、4例、113例、21例) において、臨床的に問題となるQTcF<sup>b)</sup>間隔の測定値が500msecを超える、

あるいは変化量が 60msec を超える症例は認められなかった。一方、国内臨床試験（6 試験）において、1099 例中 8 例（0.7%）に QT 延長の副作用が報告されているが、いずれも CYP2C19 遺伝子型 EM であった。社交不安障害患者を対象とした国内プラセボ対照試験の 10mg 群で QTcF<sup>b)</sup> 間隔の測定値が 500msec を超えた症例が 1 例認められたが、変化量は 30msec 以下であった。変化量が 60msec を超えたものは認められなかった。

以上、本剤投与時の QT 延長の程度は臨床上、許容範囲であると考えられた。

しかしながら、国内外の臨床薬物動態試験の成績では、CYP2C19 遺伝子型 PM、高齢者、軽度～中等度の肝機能障害患者では血中濃度が上昇したことから、肝機能障害患者、高齢者、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者<sup>a)</sup> (Poor Metabolizer) では 10mg を上限とすることが望ましいと考え設定した。

また、国内臨床試験において、CYP2C19 遺伝子型 PM、高齢者において、臨床的に問題となる QT 延長（測定値で 500msec または変化量で 60msec を超える延長）および QT 延長の副作用は認められていないが、本剤の血漿中濃度と QT 延長の程度には相関が認められていること<sup>d)</sup> から、注意喚起が必要と考え、「QT 延長」等の副作用が発現しやすいおそれがあると設定した。

- a) 本剤は主に肝代謝酵素 CYP2C19 で代謝される。CYP2C19 には遺伝子多型が存在し、遺伝学的に CYP2C19PM の割合は、日本人で 18～23%、欧米人で 1～4%であると報告されている。  
また、CYP2C19 遺伝子については、現在、30 種類を超える変異型アレルの存在が知られているが、日本人の CYP2C19PM の変異型アレルは、*CYP2C19* \*2 及び *CYP2C19* \*3 がほぼ 100% を占め、その他の変異型アレルの発現頻度は 0.2～0.6% と極めて低いことが報告されている。  
本剤の CYP2C19 遺伝子型別の安全性評価は、変異型アレルをホモ又は複合ヘテロ接合体（\*2/\*2、\*2/\*3 及び \*3/\*3）として有する被験者を PM、それ以外の被験者を EM（\*1/\*1、\*1/\*2 及び \*1/\*3）と定義して解析している。
- b) QT 間隔（心電図の Q 波の開始点から T 波の終了点までの間隔）は、心拍数によって変動するため、心拍数の影響を抑えた値に補正して評価する。補正としては Bazett 法や Fridericia 法の補正式が汎用されているが、本剤の臨床試験成績を検討したところ、QTcB 間隔に比べ QTcF 間隔の方が心拍数の指標（RR 間隔）の影響が小さく、本剤の QT 間隔の評価には、QTcF 間隔\*が適切と考えられた。  
\*：QTcF 間隔は実測 QT 間隔を RR 間隔の三乗根で除した補正 QT 間隔である（Fridericia の式  $QTc = \text{実測 QT 間隔} / \text{RR 間隔}^{0.33}$ ）。
- c) ICH-E14 ガイドライン（非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価）
- d) 海外で実施された本剤の QT 間隔に及ぼす影響について検討した綿密な QT 試験（海外 Thorough QT 試験）において、本剤の血漿中濃度と QTc 間隔の変化量の関係は飽和曲線型で、プラトーに達した際の本剤の最大効果は 16.6msec と推察された。

#### ・国内薬物動態試験（CYP2C19 遺伝子型別の薬物動態）

国内の健康成人男性（CYP2C19EM、PM）に本剤 5mg、10mg 及び 20mg を単回経口投与、ならびに 10mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した結果、CYP2C19PM における AUC 及び  $t_{1/2}$  は、CYP2C19EM と比べて約 2 倍高値であった。

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

・大うつ病性障害患者を対象とした国内用量反応 2 試験併合成績 (CYP2C19 遺伝子型別の QTcF 間隔)

QTcF 間隔の各観察時期における開始時からの変化量の平均値は、CYP2C19PM では本剤 10mg 群、20mg 群で、それぞれ 1.1~2.9msec、10.3~10.5msec であり、本剤 10mg 群では 10msec 未満、20mg 群では 10msec をやや上回る程度であった。また、QTcF 間隔の測定値が 500msec を超えた症例、あるいは変化量が 60msec を超えた症例は認められなかった。

表 V-4 国内用量反応 2 試験併合成績における CYP2C19 遺伝子型<sup>a)</sup>別の QTcF 間隔の測定値 (msec)、変化量 (msec) 及び閾値<sup>b)</sup>を超えた症例

		CYP2C19 遺伝子型 <sup>a)</sup>					
		PM			EM		
		プラセボ群	エスタロプラム 10mg 群	エスタロプラム 20mg 群	プラセボ群	エスタロプラム 10mg 群	エスタロプラム 20mg 群
開始時		396.7±30.0	401.6±28.1	395.1±22.5	397.1±24.8	400.1±23.1	398.5±23.7
2 週時 <sup>c)</sup>		393.9±28.8	405.3±27.1	405.2±24.3	395.4±23.6	400.5±22.5	402.3±22.1
8 週時		394.2±24.8	403.6±27.5	403.2±21.4	397.4±24.5	401.9±22.2	403.3±24.3
観察期終了時		395.5±25.2	404.2±27.6	405.7±23.1	396.5±24.8	402.1±22.2	403.3±24.1
変化量	2 週時 <sup>c)</sup>	-1.4±13.4	1.8±18.4	10.3±16.0	-1.3±15.5	0.7±16.4	4.4±15.4
	8 週時	-0.8±16.4	1.1±18.9	10.5±13.3	-0.4±15.4	1.7±16.1	4.9±14.3
	観察期終了時 <sup>d)</sup>	-0.9±16.2	2.9±19.4	10.5±13.3	-0.6±15.3	2.2±15.7	5.0±14.3
プラセボ群との変化量の差	2 週時 <sup>c)</sup>	—	3.2	11.7	—	2.0	5.7
	8 週時	—	2.0	11.3	—	2.1	5.3
	観察期終了時 <sup>d)</sup>	—	3.7	11.4	—	2.9	5.6
測定値 450msec を超えた症例の割合		2.3 (1)	3.0 (1)	6.7 (3)	1.1 (2)	1.7 (3)	2.9 (5)
測定値 480msec を超えた症例の割合		0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)
測定値 500msec を超えた症例の割合		0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
変化量 30msec を超えた症例の割合		9.1 (4)	15.2 (5)	17.8 (8)	5.1 (9)	4.4 (8)	5.8 (10)
変化量 60msec を超えた症例の割合		0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現率 (%) (発現例数)

- 変異型アリルをホモ又は複合ヘテロ接合体 (\*2/\*2、\*2/\*3 及び\*3/\*3) として有する被験者を PM、それ以外の被験者を EM (\*1/\*1、\*1/\*2 及び\*1/\*3) とした
- ICH-E14 ガイドラインに記載されている臨床的に注目すべき QTc 間隔の閾値として、測定値 450msec、480msec、500msec を超える延長 (500msec を超える延長は特に懸念されるべき基準値)、ベースラインからの変化量 30msec、60msec を超える延長を設定した
- 2 週時のデータがない場合は 4 週時のデータを示す
- 8 週時のデータがない場合はそれ以前に投与終了したときのデータを採用

- ・大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験（CYP2C19 遺伝子型別の QTcF 間隔）  
本剤投与例（10～20mg/日）の各観察時期のスクリーニング期開始時からの変化量の平均値は、CYP2C19PM では 2.6～15.4msec であり、国内用量反応 2 試験併合成績の変化量の平均値を大きく上回らなかった。また、CYP2C19PM で QTcF 間隔の測定値が 500msec を超えた症例、あるいは変化量が 60msec を超えた症例は認められなかった。

表 V-5 国内長期投与試験における CYP2C19 遺伝子型別の QTcF 間隔の要約統計量

分類	変数	観察時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	p値 <sup>c)</sup>
PM <sup>a)</sup>	測定値 (msec)	スクリーニング時	18	381.29	20.292	333.6	383.80	422.7	
		2 週時	17	386.67	18.979	347.4	387.20	420.1	
		8 週時	14	388.74	24.103	341.9	396.10	421.3	
		24 週時	13	394.74	25.348	341.8	399.40	421.2	
		52 週時	11	392.45	24.603	348.7	388.10	429.8	
		最終観察時 <sup>d)</sup>	18	394.88	22.281	348.7	395.90	429.8	
	変化量 (msec)	2 週時	17	2.57	14.753	-22.5	8.20	26.5	0.459
		8 週時	14	7.40	18.317	-20.8	7.35	35.3	0.168
		24 週時	13	14.41	20.165	-24.9	12.20	50.5	0.010
		52 週時	11	15.43	17.812	-5.6	17.20	42.9	0.032
最終観察時 <sup>d)</sup>		18	13.59	19.134	-13.1	14.15	50.5	0.012	
EM <sup>b)</sup>	測定値 (msec)	スクリーニング時	69	387.62	22.855	317.4	390.70	433.5	
		2 週時	69	390.01	23.594	334.8	392.50	453.7	
		8 週時	67	394.04	25.039	333.4	393.50	454.7	
		24 週時	62	395.13	29.980	326.1	394.95	520.9	
		52 週時	52	389.85	24.812	323.8	391.05	442.1	
		最終観察時 <sup>d)</sup>	69	392.98	29.281	323.8	393.50	520.9	
	変化量 (msec)	2 週時	69	2.39	13.151	-21.2	4.00	29.3	0.159
		8 週時	67	5.84	16.765	-32.0	3.90	56.8	0.009
		24 週時	62	6.61	20.075	-29.6	6.30	95.4	0.021
		52 週時	52	3.76	15.671	-26.5	3.50	40.6	0.144
最終観察時 <sup>d)</sup>		69	5.36	19.523	-27.2	3.70	95.4	0.065	

- a) 変異型アリルをホモ又は複合ヘテロ接合体 (\*2/\*2、\*2/\*3 及び\*3/\*3) として有する被験者  
b) 野生型アリルのホモ (\*1/\*1) 又は野生型アリルと変異型アリルのヘテロ接合体 (\*1/\*2 及び\*1/\*3) として有する被験者  
c) Wilcoxon 1 標本検定（変化量に関する群内の前後比較）  
d) 観察期のうち最終観察時点のデータを採用

表 V-6 国内長期投与試験における CYP2C19 遺伝子型<sup>a)</sup>別の QTcF 間隔の閾値<sup>b)</sup>を超えた症例

	CYP2C19 遺伝子型 <sup>a)</sup>	
	PM	EM
測定値 450msec を超えた症例の割合	0.0 (0)	4.3 (3)
測定値 480msec を超えた症例の割合	0.0 (0)	1.4 (1)
測定値 500msec を超えた症例の割合	0.0 (0)	1.4 (1 <sup>c)</sup> )
変化量 30msec を超えた症例の割合	33.3 (6)	10.1 (7)
変化量 60msec を超えた症例の割合	0.0 (0)	1.4 (1 <sup>c)</sup> )

発現率 (%) (発現例数)

- a) 変異型アリルをホモ又は複合ヘテロ接合体 (\*2/\*2、\*2/\*3 及び\*3/\*3) として有する被験者を PM、それ以外の被験者を EM (\*1/\*1、\*1/\*2 及び\*1/\*3) とした
- b) ICH-E14 ガイドラインに記載されている臨床的に注目すべき QTc 間隔の閾値として、測定値 450msec、480msec、500msec を超える延長 (500msec を超える延長は特に懸念されるべき基準値)、ベースラインからの変化量 30msec、60msec を超える延長を設定した
- c) 本試験で認められた QTcF の測定値 500msec、変化量 60msec を超えた症例は同一症例であり、測定値の最大値は 520.9msec、変化量の最大値は 95.4msec であった  
本症例は重篤な有害事象であるアルコール性肝炎、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少の発現例で、QTcF 間隔の延長が認められたのは、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少の発現時であった

- ・ 社交不安障害患者を対象とした国内プラセボ対照試験（CYP2C19 遺伝子別の QTcF 間隔）  
QTcF 間隔の各観察時期における開始時からの変化量の平均値は、CYP2C19 遺伝子型 PM では本剤 10mg 群、20mg 群で、それぞれ 4.8~8.4msec、3.7~5.0msec であった。また、QTcF 間隔の測定値が 500msec を超えた症例は EM で 1 例、PM で 0 例であった。変化量が 60msec を超えた症例は認められなかった。

表 V-7 社交不安障害患者を対象とした国内プラセボ対照試験における  
CYP2C19 遺伝子型別の QTcF 間隔の要約統計量

項目	CYP2C19 遺伝子型	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon1 標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon2 標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
QTcF (msec)	EM	プラセボ群	測定値	開始時	158	407.9	18.21	355	409.0	453	p=0.628 p=0.501 p=0.846		p=0.015 p=0.001 p=0.004
				2 週時	157	407.2	17.82	356	408.0	447			
		12 週時		139	407.4	18.14	367	408.0	470				
		終了時		158	407.5	17.73	367	407.5	470				
		変化量 a)	2 週時	157	-0.6	13.35	-47	-1.0	30				
			12 週時	139	-0.9	14.55	-35	0.0	32				
	本剤 10mg 群	測定値	開始時	164	408.4	19.24	357	408.5	486				
			2 週時	160	411.2	19.50	369	409.0	488				
	12 週時		149	410.6	18.99	364	409.0	471					
	終了時		164	410.7	20.65	364	409.0	486					
	変化量 a)	2 週時	160	2.8	13.49	-32	2.0	42					
		12 週時	149	2.4	14.77	-35	2.0	43					
本剤 20mg 群	測定値	開始時	152	408.0	18.72	359	409.5	453					
		2 週時	148	411.1	19.85	358	413.5	456					
12 週時		133	413.3	20.17	354	414.0	458						
終了時		152	413.0	20.04	354	412.0	458						
変化量 a)	2 週時	148	3.3	14.31	-48	2.0	40						
	12 週時	133	5.1	14.97	-46	6.0	46						
本剤 20mg 群	測定値	開始時	152	408.0	18.72	359	409.5	453					
		2 週時	148	411.1	19.85	358	413.5	456					
12 週時		133	413.3	20.17	354	414.0	458						
終了時		152	413.0	20.04	354	412.0	458						
変化量 a)	2 週時	148	3.3	14.31	-48	2.0	40						
	12 週時	133	5.1	14.97	-46	6.0	46						
PM	EM	プラセボ群	測定値	開始時	38	406.5	16.55	378	406.5	437	p=0.238 p=0.981 p=0.801		p=0.023 p=0.219 p=0.307
				2 週時	38	405.2	21.70	368	404.0	466			
		12 週時		36	405.3	20.58	360	403.5	440				
		終了時		38	406.7	21.21	360	407.5	448				
		変化量 a)	2 週時	38	-1.3	12.68	-21	-6.0	34				
			12 週時	36	-0.3	11.65	-23	1.0	21				
	本剤 10mg 群	測定値	開始時	34	407.8	16.63	367	410.0	437				
			2 週時	29	411.4	21.14	359	416.0	453				
	12 週時		28	413.7	20.40	370	417.0	441					
	終了時		34	412.5	19.43	370	415.0	441					
	変化量 a)	2 週時	29	5.8	14.46	-32	3.0	36					
		12 週時	28	8.4	16.10	-28	8.0	45					
本剤 20mg 群	測定値	開始時	41	411.5	16.11	371	412.0	443					
		2 週時	40	416.5	20.09	372	418.5	458					
12 週時		38	414.3	18.07	380	415.0	459						
終了時		41	415.2	18.71	380	416.0	459						
変化量 a)	2 週時	40	5.0	13.42	-21	3.0	38						
	12 週時	38	3.8	13.72	-21	4.5	31						
本剤 20mg 群	測定値	開始時	41	411.5	16.11	371	412.0	443					
		2 週時	40	416.5	20.09	372	418.5	458					
12 週時		38	414.3	18.07	380	415.0	459						
終了時		41	415.2	18.71	380	416.0	459						
変化量 a)	2 週時	40	5.0	13.42	-21	3.0	38						
	12 週時	38	3.8	13.72	-21	4.5	31						

a) 変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

表 V-8 社交不安障害患者を対象とした国内プラセボ対照試験における測定値が 500msec を超えた被験者の QTcF 間隔一覧

投与群	年齢 (歳) / 性別	CYP2C19 遺伝子型	項目	QTcF 間隔			
				開始時	2 週時	規定外 (4 週時)	終了時
本剤 10mg 群	24 女性	EM	測定値 (msec) 変化量 <sup>a)</sup> (msec)	486 -	488 2	507 21	486 0

a) 変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

- ・ 社交不安障害患者を対象とした国内長期投与試験 (CYP2C19 遺伝子型別の QTcF 間隔)  
QTcF 間隔の各観察時期における開始時からの変化量の平均値は、CYP2C19 遺伝子型 PM では 0.1 ~ 8.4 msec であった。また、QTcF 間隔の測定値が 500 msec を超えた症例は認められなかった。変化量が 60 msec を超えた症例は EM で 1 例、PM で 0 例であった。

表 V-9 社交不安障害患者を対象とした国内長期投与試験における CYP2C19 遺伝子別の QTcF 間隔の要約統計量

項目	測定日前日の処方量 <sup>a)</sup>	CYP2C19 遺伝子型	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon1 標本検定)
QTcF 間隔 (msec)	全体	EM	測定値	開始時	137	404.9	19.78	353	403.0	449	
				2週時	137	410.0	19.12	370	407.0	472	
				12週時	124	412.4	19.85	363	412.5	465	
				24週時	122	411.4	20.00	357	411.0	453	
				52週時	111	411.5	19.66	367	412.0	469	
				終了時	137	410.6	19.32	367	411.0	469	
		PM	変化量 <sup>b)</sup>	2週時	137	5.1	15.02	-42	6.0	52	p < 0.001
				12週時	124	7.0	15.36	-26	7.0	56	p < 0.001
				24週時	122	6.2	15.05	-26	5.0	52	p < 0.001
				52週時	111	6.0	15.11	-43	6.0	68	p < 0.001
				終了時	137	5.7	15.11	-43	6.0	68	p < 0.001
QTcF 間隔 (msec)	全体	EM	測定値	開始時	21	408.1	13.50	392	406.0	446	
				2週時	21	408.2	18.79	379	403.0	459	
				12週時	17	415.4	20.20	371	411.0	452	
				24週時	16	415.0	14.53	394	411.5	452	
				52週時	15	419.5	21.06	392	420.0	449	
				終了時	21	412.2	22.12	371	410.0	449	
		PM	変化量 <sup>b)</sup>	2週時	21	0.1	12.46	-26	1.0	28	p = 0.877
				12週時	17	5.0	11.78	-29	6.0	26	p = 0.033
				24週時	16	3.9	10.82	-12	6.5	25	p = 0.254
				52週時	15	8.4	16.01	-14	5.0	39	p = 0.095
				終了時	21	4.0	16.27	-29	1.0	39	p = 0.373

a) 測定日以前の治療薬の最終投与量

b) 変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

表 V-10 社交不安障害患者を対象とした国内長期投与試験における変化量が 60msec を超えた被験者の QTcF 間隔一覧

年齢 (歳) / 性別	CYP2C19 遺伝子型	項目	QTcF 間隔					
			開始時	2 週時	12 週時	24 週時	52 週時	規定外来院時
57 男性	EM	測定日前日の処方量 <sup>a)</sup>	-	20mg/日	20mg/日	20mg/日	20mg/日	20mg/日
		測定値 (msec)	401	430	441	429	469	418
		変化量 <sup>b)</sup> (msec)	-	29	40	28	68	17

a) 測定日以前の治療薬の最終投与量

b) 変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

## 5. 臨床成績

### <うつ病・うつ状態>

#### (1) 臨床データパッケージ

表 V-11 臨床データパッケージ

Phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第 I 相	日本人健康成人男性 36 例	○	◎	◎	単回及び反復投与の臨床薬物動態試験
第 II 相	日本人大うつ病性障害患者 298 例	◎	◎	◎	プラセボを対照とした用量反応試験 (8 週間投与)
第 III 相	日本人大うつ病性障害患者 484 例	◎	◎	○	パロキセチン、プラセボを対照とした有効性の用量反応非劣性試験 (8 週間投与)
第 III 相	日本人大うつ病性障害患者 92 例	◎	◎	○	安全性、有効性を検討した長期投与試験 (52 週間投与)
第 III 相	日本人大うつ病性障害患者 (高齢者) 22 例	◎	◎	◎	高齢者において安全性、有効性を検討した長期投与試験 (52 週間投与)

◎ : 評価資料 ○ : 非検討又は評価対象としない

#### (2) 臨床薬理試験

##### 忍容性試験 4)

表 V-12 単回/反復投与試験の概要

試験デザイン	ランダム化、プラセボ対照二重盲検、並行群間比較
対象	健康成人男性 36 例 (5mg/20mg 単回経口投与群 : エスシタロプラム投与 12 例及びプラセボ投与 6 例、10mg 単回/反復経口投与群 : エスシタロプラム投与 12 例及びプラセボ投与 6 例)
主な登録基準	・ 20 歳以上 40 歳未満の者 ・ Body Mass Index (BMI) が 18.5kg/m <sup>2</sup> 以上、25.0kg/m <sup>2</sup> 未満の者
投与方法	・ 5mg/20mg 単回経口投与群 : エスシタロプラム 5mg 又はプラセボを単回経口投与し、26 日間のウォッシュアウト期間後にエスシタロプラム 10mg を 2 錠又はプラセボを単回経口投与 ・ 10mg 単回/反復経口投与群 : エスシタロプラム 10mg 又はプラセボを単回経口投与し、20 日間のウォッシュアウト期間後にエスシタロプラム 10mg 又はプラセボを 1 日 1 回 21 日間反復経口投与
評価項目	安全性、薬物動態

#### 1) 単回投与試験

健康成人男性に、エスシタロプラム 5mg、10mg、20mg を単回経口投与したときの有害事象の発現率はそれぞれ 0% (0/12 例)、16.7% (2/12 例)、8.3% (1/12 例) であり、副作用の発現率はそれぞれ 0% (0/12 例)、8.3% (1/12 例)、8.3% (1/12 例) であった。10mg 単回経口投与の 1 例に発現した有害事象は、軽度の麦粒腫で、エスシタロプラムとの因果関係はないと判断された。10mg 単回経口投与の他の 1 例に発現した副作用は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数増加、好中球百分率増加、リンパ球百分率減少の 6 件であった。20mg 単回経口投与群の 1 例に発現した副作用は、白血球数減少の 1 件であった。いずれの副作用も程度は軽度であり、無処置で追跡調査時に回復した。その他に臨床検査値、バイタルサイン、心電図に大きな変化はなかった。死亡、その他の重篤な有害事象も認められなかった。エスシタロプラム 5~20mg 単回経口投与時の忍容性が認められた。

注 : レクサプロ錠 10mg の承認用法・用量は「通常、成人にはエスシタロプラムとして 10mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20mg を超えないこととする」。

## 2) 反復投与試験

健康成人男性に、エシタロプラム 10mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの有害事象及び副作用の発現率はいずれも 10.0% (1/10 例) であった。10mg 反復経口投与の 1 例に発現した副作用は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の 1 件であった。程度は軽度であり、無処置で追跡調査時に回復した。その他に臨床検査値、バイタルサイン、心電図に大きな変化はなかった。死亡、その他の重篤な有害事象も認められなかった。

なお、ウォッシュアウト期間中に有害事象が発現した 10mg 単回/反復経口投与の 2 例は、反復経口投与を中止した。

エシタロプラム 10mg 反復経口投与時の忍容性が認められた。

## (3) 用量反応探索試験

### 用量反応試験<sup>6)</sup>

表 V-13 用量反応試験の概要

試験デザイン	ランダム化、プラセボ対照二重盲検、多施設共同並行群間比較
対象	大うつ病性障害患者 298 例 (プラセボ群：101 例、エシタロプラム 10mg 群：96 例、エシタロプラム 20mg 群：101 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・DSM-IV-TR<sup>注1)</sup> による主診断が大うつ病性障害患者</li> <li>・スクリーニング期開始時に 2 週間以上、大うつ病エピソードが継続</li> <li>・スクリーニング期開始時及び終了時に、HAM-D17<sup>注2)</sup> 合計点が 18 点以上、SIGH-D<sup>注3)</sup> の第 1 項目 (抑うつ) が 2 点以上</li> <li>・20 歳以上 65 歳未満の外来患者</li> </ul>
投与方法	<p>本試験では、エシタロプラムの投与を行わない 1 週間のスクリーニング期の後、二重盲検下で 8 週間投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回、8 週間経口投与</li> <li>・エシタロプラム 10mg 群：エシタロプラム 10mg を 1 日 1 回、8 週間経口投与</li> <li>・エシタロプラム 20mg 群：エシタロプラム 10mg を 1 日 1 回、1 週間経口投与した 後、20mg を 1 日 1 回、7 週間経口投与 (計 8 週間投与)</li> </ul>
有効性評価項目	<p>主要評価項目：HAM-D17 合計点の変化量 (8 週時) (欠測値は LOCF<sup>注4)</sup> により代入)</p> <p>副次評価項目：MADRS 合計点の変化量、他</p>
安全性評価項目	有害事象、他

注 1) DSM-IV-TR : Diagnostic and Statistical manual for Mental Disorders 4th Edition Text Revision、米国精神医学会 (APA : American Psychiatric Association) が作成した「精神疾患の診断・統計マニュアル」

注 2) HAM-D17 : Hamilton Depression Rating Scale、ハミルトンうつ病評価尺度 (17 項目)

注 3) SIGH-D : Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rate Scale、構造化ハミルトンうつ病評価尺度

注 4) LOCF : Last Observation Carried Forward、欠測値にそれ以前の最終測定値を代入して解析

① HAM-D17 及び MADRS による評価

主要評価項目である HAM-D17 合計点の変化量及び副次評価項目である MADRS 合計点の変化量（それぞれ 8 週時、LOCF）において、プラセボ群、エスシタロプラム 10mg 群、エスシタロプラム 20mg 群の間に用量反応関係は認められなかった。

用量反応関係が認められなかった要因のひとつとして、用量反応試験のプラセボ群における MADRS 合計点の変化量（-15.9）が海外プラセボ対照比較 6 試験（-9.4~-13.6）に比べてより大きかったことから、両者の試験デザインの相違（大うつ病エピソードの持続期間の規定、スクリーニング期のプラセボ投与の有無、催眠鎮静薬・抗不安薬の併用規定の違い）が考えられた。

② 副作用

副作用はプラセボ群、エスシタロプラム 10mg 群、エスシタロプラム 20mg 群でそれぞれ 101 例中 61 例（60.4%）、96 例中 69 例（71.9%）、101 例中 82 例（81.2%）に認められ、その発現率には統計学的に有意な用量反応関係が認められた（Cochran-Armitage 検定、 $p=0.001$ ）。エスシタロプラム併合群<sup>注)</sup>（197 例）において、エスシタロプラム治療期及び後観察期に見られた発現率 5%以上の主な副作用は、悪心（32.0%）、傾眠（27.4%）、頭痛（12.2%）、口渇（9.6%）、下痢（9.1%）、倦怠感（7.6%）、浮動性めまい（5.6%）であった。重篤な副作用は、エスシタロプラム 10mg 群で 1 例（自傷行為、薬剤離脱症候群、企図的過量投与）、エスシタロプラム 20mg 群で 1 例（出血性胃潰瘍）に認められた。

注) エスシタロプラム 10mg 群と 20mg 群を合わせた群をエスシタロプラム併合群とした

③ 死亡

死亡は、プラセボ群及びエスシタロプラム 20mg 群にそれぞれ 1 例認められた。

プラセボ群の 1 例は投与開始 3 日目の自殺既遂であった。エスシタロプラム 20mg 群の 1 例は投与開始 26 日目の死亡（死因：凍死）であり、自殺あるいは事故死の両面が考えられたが、治験薬投与期間中の事象であるため、因果関係は否定できないと判断された。なお、本症例の CYP2C19 遺伝子型は PM（Poor Metabolizer）であった。

④ 血漿中濃度と QTc 間隔の変化量

最終評価時の血漿中エスシタロプラム濃度とベースラインからの QTc 間隔の変化量は以下の通りであり、血漿中エスシタロプラム濃度は QTcF 間隔の変化量および QTcB 間隔の変化量とそれぞれ有意に正相関した（ $p<0.001$  および  $p=0.034$ 、前値で調整した重回帰分析における血漿中エスシタロプラム濃度に関する偏回帰係数の検定）。

表 V-14 最終評価時の血漿中エスシタロプラム濃度と QTc 間隔の変化量（msec）<sup>注)</sup>

	血漿中エスシタロプラム濃度（ng/mL）							
	定量下限値 未満 (106 例)	≤16.2 (45 例)	16.2< ≤32.4 (60 例)	32.4< ≤48.7 (26 例)	48.7< ≤64.9 (22 例)	64.9< ≤81.1 (6 例)	81.1< ≤97.3 (6 例)	97.3<
QTcF 間隔 変化量	1.6±13.9	0.9±14.9	0.1±14.4	3.3±13.1	9.8±9.8	10.3±9.3	17.6±15.9	9.6±18.5
QTcB 間隔 変化量	1.9±16.7	-0.5±18.3	-1.3±15.5	3.3±17.0	10.3±14.7	11.0±8.9	19.0±19.0	-2.1±29.7

（平均値±標準偏差）

注) 心電図データおよび血漿中濃度データが得られない場合は解析対象としない。血漿中濃度データのうち検体異常または除外とされたデータは解析対象としない。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験<sup>6)</sup>

用量反応非劣性試験

表 V-15 用量反応非劣性試験の概要

試験デザイン	ランダム化、プラセボ・実薬対照二重盲検、多施設共同並行群間比較
対象	大うつ病性障害患者 484 例 (プラセボ群：124 例、エスシタロプラム 10mg 群：120 例、エスシタロプラム 20mg 群：119 例、パロキセチン群：121 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・DSM-IV-TR による主診断が大うつ病性障害患者</li> <li>・スクリーニング期開始時に 4 週間以上、大うつ病エピソードが継続</li> <li>・スクリーニング期開始時及び終了時に、MADRS 合計点が 22 点以上、CGI-S<sup>注1)</sup> が 4 点以上</li> <li>・前観察期終了時に大うつ病エピソードが続いている</li> <li>・20 歳以上 65 歳未満の外来患者</li> </ul>
主な除外基準	前観察期に MADRS 合計点が 25% 以上改善した患者又は CGI-S が 3 点以下になった患者
投与方法	<p>前観察期：全例にプラセボを 1 日 1 回夕食後に 1 週間投与</p> <p>観察期：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・エスシタロプラム 10mg 群：エスシタロプラム 10mg を 1 日 1 回夕食後に 8 週間投与</li> <li>・エスシタロプラム 20mg 群：エスシタロプラム 10mg を 1 日 1 回夕食後に 1 週間投与後、20mg を 1 日 1 回夕食後に 7 週間投与</li> <li>・パロキセチン群：パロキセチン 10mg を 1 日 1 回夕食後に 1 週間投与後、20mg を 1 日 1 回夕食後に 1 週間投与し、2 週、3 週、4 週時に 10mg/日ずつ適宜増減(最低用量 20mg/日、最高用量 40mg/日)して計 8 週間投与</li> <li>・プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回夕食後に 8 週間投与</li> </ul> <p>後観察期：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・エスシタロプラム 10mg 群、20mg 群及びプラセボ群：プラセボを 1~3 週間投与</li> <li>・パロキセチン群：1 週ごとに 10mg/日ずつ漸減</li> </ul>
投与スケジュール	<p>The diagram illustrates the treatment schedule over a 13-week period. It is divided into four main phases: Screening (weeks -2 to -1), Pre-observation (week 0), Observation (weeks 1 to 8), and Post-observation (weeks 9 to 13). All groups start with a 1-week pre-observation period on placebo. The observation period (weeks 1-8) shows the following treatments: Escitalopram 10mg group (10mg then 20mg), Escitalopram 20mg group (10mg then 20mg), Paroxetine group (10mg, 20mg, 30mg, 40mg), and Placebo group (placebo). The post-observation period (weeks 9-13) shows the continuation of placebo for all groups.</p>
有効性評価項目	<p>主要評価項目：MADRS 合計点の変化量 (8 週時) (欠測値は LOCF により代入)</p> <p>副次評価項目：MADRS 合計点での反応率<sup>注2)</sup>、寛解率<sup>注3)</sup> HAM-D17 合計点の変化量、他</p>
安全性評価項目	有害事象、他

注 1) CGI-S : Clinical Global Impression-Severity Scale、臨床全般重症度

注 2) 開始時から合計点が 50% 以上減少した患者割合

注 3) MADRS 合計点が 10 点以下の患者割合

① MADRS による評価

[主要評価項目] MADRS 合計点の変化量 (8 週時、LOCF)

プラセボ群、エスシタロプラム併合群の MADRS 合計点の変化量 (8 週時、LOCF) の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ  $-10.7 \pm 9.5$ 、 $-13.7 \pm 9.4$  で、プラセボ群に対するエスシタロプラム併合群の優越性が検証された ( $p=0.006$ 、共分散分析)。

また、パロキセチン群の MADRS 合計点の変化量の平均値 ± 標準偏差は、 $-14.2 \pm 9.9$  であった。エスシタロプラム併合群とパロキセチン群の前観察期終了時の値で調整した変化量の平均値の差 (95%信頼区間) は  $0.5$  ( $-1.6 \sim 2.6$ ) で、95%信頼区間の上限値 (2.6) は非劣性限界値 (3.2) より下回ったことから、パロキセチン群に対するエスシタロプラム併合群の非劣性が検証された。また、プラセボ群、エスシタロプラム 10mg 群及び 20mg 群の MADRS 合計点の変化量 (8 週時、LOCF) の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ  $-10.7 \pm 9.5$ 、 $-13.7 \pm 10.0$ 、 $-13.6 \pm 8.8$  で、3 群間の MADRS 合計点の変化量に統計学的に有意な用量反応関係が認められた ( $p=0.023$ 、前観察期終了時の値で調整した重回帰分析における投与量に関する偏重回帰係数の検定)。

表 V-16 8 週時の MADRS 合計点及び変化量 (FAS 解析対象、LOCF)

投与群	例数	MADRS 合計点		変化量					
		開始時 <sup>注 a)</sup>	8 週時 <sup>a)</sup>	8 週時 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	p 値 <sup>c)</sup>	パロキセチン群との差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	p 値 <sup>d)</sup>	
プラセボ群	124	29.0 ± 5.6	18.3 ± 10.1	-10.7 ± 9.5	—	—	—	—	
エスシタロプラム	10mg 群	120	29.4 ± 5.8	15.6 ± 11.0	-13.7 ± 10.0	-3.0 (-5.4 ~ -0.5)	0.018	0.3 (-2.2 ~ 2.8)	0.796
	20mg 群	119	29.8 ± 6.0	16.2 ± 10.1	-13.6 ± 8.8	-2.7 (-5.0 ~ -0.4)	0.021	0.6 (-1.7 ~ 3.0)	0.612
	併合群	239	29.6 ± 5.9	15.9 ± 10.5	-13.7 ± 9.4	-2.8 (-4.9 ~ -0.8)	0.006	0.5 (-1.6 ~ 2.6)	0.652
パロキセチン群	121	29.8 ± 5.9	15.6 ± 10.0	-14.2 ± 9.9	-3.2 (-5.6 ~ -0.8)	0.009	—	—	

注) 前観察期終了時

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 最小二乗平均

c) 開始時の値を共変量とした共分散分析におけるプラセボ群に対する p 値

d) 開始時の値を共変量とした共分散分析におけるパロキセチン群に対する p 値

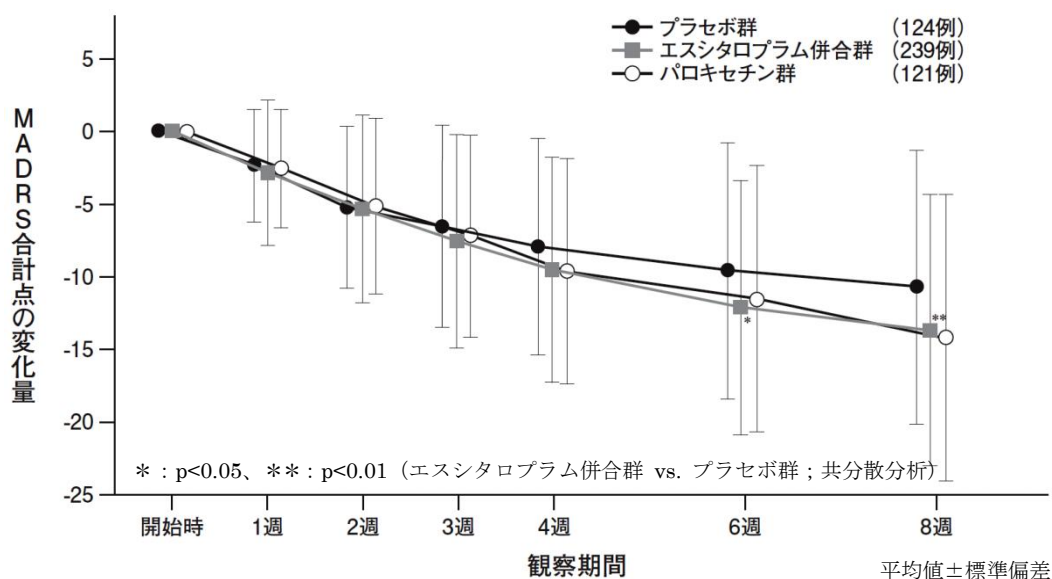


図 V-1 MADRS 合計点の変化量の推移 (FAS 解析対象、LOCF)

[副次評価項目] MADRS 合計点での反応率、寛解率

エスシタロプラム併合群の MADRS 合計点での反応率 (開始時から合計点が 50%以上減少した患者割合) はプラセボ群に比べて大きかった ( $p=0.036$ ) が、寛解率 (合計点が 10 点以下の患者割合) はプラセボ群に比べて統計学的に有意な差は認められなかった ( $p=0.078$ )。また、エスシタロプラム併合群の MADRS 合計点での反応率及び寛解率は、いずれもパロキセチン群と同程度であった (それぞれ  $p=0.247$  及び  $0.577$ )。

表 V-17 8 週時の MADRS 合計点での反応率 (FAS 解析対象、LOCF)

投与群	例数	反応例数	反応率 (%)	反応率の差 (エスシタロプラム併合群との差)	95%信頼区間	p 値 <sup>a)</sup>
プラセボ群	124	45	36.3	11.8	1.3~22.4	0.036
エスシタロプラム併合群	239	115	48.1	—	—	—
パロキセチン群	121	64	52.9	-4.8	-15.7~6.1	0.247

a) CMH 検定 (前観察期終了時の値で調整した MADRS 合計点での反応率のエスシタロプラム併合群との比較)

表 V-18 8 週時の MADRS 合計点での寛解率 (FAS 解析対象、LOCF)

投与群	例数	寛解例数	寛解率 (%)	寛解率の差 (エスシタロプラム併合群との差)	95%信頼区間	p 値 <sup>a)</sup>
プラセボ群	124	32	25.8	8.9	-0.9~18.7	0.078
エスシタロプラム併合群	239	83	34.7	—	—	—
パロキセチン群	121	43	35.5	-0.8	-11.3~9.6	0.577

a) CMH 検定 (前観察期終了時の値で調整した MADRS 合計点での寛解率のエスシタロプラム併合群との比較)

② HAM-D17による評価

〔副次評価項目〕HAM-D17 合計点の変化量

プラセボ群、エスシタロプラム併合群の HAM-D17 合計点の変化量の平均値±標準偏差は、それぞれ-7.1±6.5、-8.5±6.9 で、エスシタロプラム併合群の変化量はプラセボ群に比べて有意に大きかった (p=0.037、共分散分析)。また、パロキセチン群の HAM-D17 合計点の変化量の平均値±標準偏差は、-8.9±6.7 で、エスシタロプラム併合群との間に統計学的な有意差はなかった (p=0.560、共分散分析)。

表 V-19 8 週時の HAM-D17 合計点及び変化量 (FAS 解析対象、LOCF)

投与群	例数	HAM-D17 合計点		変化量				
		開始時 <sup>注1,a)</sup>	8 週時 <sup>注2,a)</sup>	8 週時 <sup>注2,a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	p 値 <sup>c)</sup>	パロキセチン群との差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	p 値 <sup>d)</sup>
プラセボ群	124	20.0±4.2	13.0±6.7	-7.1±6.5	—	—	—	—
エスシタロプラム	10mg 群	120	19.8±5.2	11.2±7.6	-8.5±7.3 (-3.3~0.1)	0.066	0.4 (-1.4~2.1)	0.672
	20mg 群	119	20.1±4.7	11.6±6.9	-8.5±6.4 (-3.0~0.1)	0.073	0.5 (-1.1~2.1)	0.561
	併合群	239	20.0±4.9	11.4±7.3	-8.5±6.9 (-2.9~-0.1)	0.037	0.4 (-1.0~1.9)	0.560
パロキセチン群	121	19.7±4.8	10.9±7.0	-8.9±6.7	N.C.	N.C.	—	—

N.C. : Not calculated、計算値なし

注 1) 前観察期終了時

注 2) 8 週時の解析対象例数 (プラセボ群 122 例、エスシタロプラム 10mg 群 118 例、エスシタロプラム 20mg 群 119 例、エスシタロプラム併合群 237 例、パロキセチン群 120 例)

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均

c) 開始時の値を共変量とした共分散分析におけるプラセボ群に対する p 値

d) 開始時の値を共変量とした共分散分析におけるパロキセチン群に対する p 値

〔副次評価項目〕HAM-D17 合計点での反応率

エスシタロプラム併合群の HAM-D17 合計点での反応率 (開始時から合計点が 50%以上減少した患者割合) 及び寛解率 (合計点が 7 点以下の患者割合) はプラセボ群に比べて大きく、パロキセチン群と同程度であった。

表 V-20 8 週時の HAM-D17 合計点での反応率 (FAS 解析対象、LOCF)

投与群	例数	反応例数	反応率 (%)	反応率の差 (エスシタロプラム併合群との差)	95%信頼区間	p 値 <sup>a)</sup>
プラセボ群	122	43	35.2	14.1	3.5~24.7	0.008
エスシタロプラム併合群	237	117	49.4	—	—	—
パロキセチン群	120	60	50.0	-0.6	-11.6~10.3	0.926

a) CMH 検定 (前観察期終了時の値で調整した HAM-D17 合計点での反応率のエスシタロプラム併合群との比較)

表 V-21 8 週時の HAM-D17 合計点での寛解率 (FAS 解析対象、LOCF)

投与群	例数	寛解例数	寛解率 (%)	寛解率の差 (エスシタロプラム併合群との差)	95%信頼区間	p 値 <sup>a)</sup>
プラセボ群	122	29	23.8	11.7	2.0~21.4	0.018
エスシタロプラム併合群	237	84	35.4	—	—	—
パロキセチン群	120	42	35.0	0.4	-10.0~10.9	0.831

a) CMH 検定 (前観察期終了時の値で調整した HAM-D17 合計点での寛解率のエスシタロプラム併合群との比較)

### ③ 副作用

観察期及び後観察期の副作用は、エシタロプラム 10mg 群 120 例中 76 例 (63.3%)、エシタロプラム 20mg 群 119 例中 90 例 (75.6%)、エシタロプラム併合群 239 例中 166 例 (69.5%)、パロキセチン群 121 例中 86 例 (71.1%)、プラセボ群 124 例中 64 例 (51.6%) に認められた。いずれかの群で 5%以上発現した副作用は以下の通りであった。重篤な副作用は、エシタロプラム 10mg 群でうつ病・自殺企図 1 例 (0.8%)、パロキセチン群で自殺念慮 1 例 (0.8%) に認められたが、エシタロプラム 20mg 群及びプラセボ群では認められなかった。投与中止に至った副作用は、エシタロプラム 10mg 群で 5 例 (4.2%) に 8 件 (自律神経失調、腹部不快感、心室性期外収縮、心電図 QT 延長、胸部不快感、頭痛、嘔吐、肝機能異常)、エシタロプラム 20mg 群で 5 例 (4.2%) に 11 件 (腹部不快感、食欲減退、呼吸障害、頭痛、冷汗、動悸、悪心、双極 1 型障害、浮動性めまい、無力症、入眠時幻覚)、パロキセチン群で 3 例 (2.5%) に 9 件 (頭痛、倦怠感、傾眠が各 2 件等)、プラセボ群で 3 例 (2.4%) に 3 件 (疼痛、易刺激性、椎間板突出) 認められた。

表 V-22 用量反応非劣性試験における副作用一覧 (いずれかの群で発現率 5%以上)

副作用名 <sup>注)</sup>	エシタロプラム 10mg 群 (120 例)			エシタロプラム 20mg 群 (119 例)			エシタロプラム 併合群 (239 例)			パロキセチン群 (121 例)		プラセボ群 (124 例)			
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	
傾眠	18	15.0	19	24	20.2	24	42	17.6	43	31	25.6	31	12	9.7	13
悪心	16	13.3	18	25	21.0	28	41	17.2	46	21	17.4	24	14	11.3	14
浮動性 めまい	11	9.2	11	12	10.1	14	23	9.6	25	12	9.9	13	6	4.8	6
口渇	9	7.5	9	9	7.6	9	18	7.5	18	5	4.1	5	4	3.2	4
腹部不快感	11	9.2	12	3	2.5	3	14	5.9	15	7	5.8	8	2	1.6	2
頭痛	9	7.5	9	3	2.5	3	12	5.0	12	7	5.8	8	7	5.6	7
射精障害*	3	4.7	3	2	4.0	2	5	4.4	5	4	7.3	4	0		
倦怠感	4	3.3	4	6	5.0	7	10	4.2	11	8	6.6	8	2	1.6	2
便秘	2	1.7	2	8	6.7	8	10	4.2	10	8	6.6	8	5	4.0	6
あくび	4	3.3	4	6	5.0	6	10	4.2	10	5	4.1	5	2	1.6	2
下痢	3	2.5	3	6	5.0	6	9	3.8	9	4	3.3	5	5	4.0	5
嘔吐	2	1.7	3	5	4.2	7	7	2.9	10	6	5.0	6	0		
感覚鈍麻	4	3.3	4	1	0.8	1	5	2.1	5	6	5.0	6	1	0.8	3
アラニン・ア ミノトランス フェラーゼ 増加	1	0.8	1	2	1.7	2	3	1.3	3	8	6.6	8	6	4.8	6

注) MedDRA/J V16.0 の基本語を用いて表示

※：男性のみを母数に用いた

### ④ 死亡

死亡は認められなかった。

### ⑤ 離脱症状

後観察期のエスシタロプラム群及びパロキセチン群の投与内容は異なり、エスシタロプラム群では漸減することなく投与を終了したが、パロキセチン群では 20mg/日以上投与した場合、10mg/日ずつ漸減した上で投与を終了した。

離脱症状として知られている事象（めまい感、ふらつき、失神しそうな感覚、嘔気、嘔吐、頭痛、視覚障害、不安、ショック様の感覚、感覚異常、振戦、疲労、不眠、易刺激性、歩行の不安定さ、下痢）に関連した副作用の発現率はプラセボ群で 8.1%（10/124 例）、エスシタロプラム併合群で 12.6%（30/238 例）、パロキセチン群で 15.7%（19/121 例）であり、主な副作用はエスシタロプラム併合群で浮動性めまい（6.3%）、悪心（1.7%）、異常感、体位性めまい、嘔吐、頭痛（各 1.3%）、パロキセチン群で浮動性めまい（8.3%）、悪心（4.1%）、体位性めまい、嘔吐（各 3.3%）であった。いずれの副作用でも重度の事象はなく、全てが軽度又は中等度であった。離脱症状として知られている事象に関連した副作用は全て消失した。

表 V-23 離脱症状として知られている事象に関連した副作用

副作用名 <sup>注</sup>	エスシタロプラム 10mg 群 (119 例)			エスシタロプラム 20mg 群 (119 例)			エスシタロプラム 併合群 (238 例)			パロキセチン群 (121 例)			プラセボ群 (124 例)		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
離脱症状関連 の副作用全体	14	11.8	14	16	13.4	23	30	12.6	37	19	15.7	32	10	8.1	11
浮動性めまい	5	4.2	5	10	8.4	10	15	6.3	15	10	8.3	11	4	3.2	4
悪心	2	1.7	2	2	1.7	3	4	1.7	5	5	4.1	5	4	3.2	4
異常感	2	1.7	2	1	0.8	2	3	1.3	4	0			0		
体位性めまい	1	0.8	1	2	1.7	2	3	1.3	3	4	3.3	4	0		
嘔吐	1	0.8	1	2	1.7	2	3	1.3	3	4	3.3	4	0		
頭痛	2	1.7	2	1	0.8	1	3	1.3	3	1	0.8	1	0		
下痢	0			2	1.7	2	2	0.8	2	2	1.7	2	1	0.8	1
易刺激性	0			1	0.8	1	1	0.4	1	3	2.5	3	1	0.8	1
倦怠感	1	0.8	1	0			1	0.4	1	1	0.8	1	0		
緊張性頭痛	0			0			0			1	0.8	1	0		
初期不眠症	0			0			0			0			1	0.8	1

注) MedDRA/ J V16.0 の基本語を用いて表示

【参考】海外データ  
プラセボ対照二重盲検比較試験

表 V-24 プラセボ対照二重盲検比較試験の概要

試験デザイン	ランダム化、プラセボ対照二重盲検、多施設共同並行群間比較
対象	大うつ病性障害患者
主な登録基準	・ DSM-IVによる主診断が大うつ病性障害患者 ・ スクリーニング時及びベースライン時の MADRS 合計点が 22 点以上 40 点以下 ・ 18 歳以上 65 歳以下の外来患者
投与方法	プラセボを 1 日 1 回投与する前観察期を 1 週間設け、その後、エシタロプラム 10mg 及びプラセボを 1 日 1 回、8 週間経口投与
主要評価項目	MADRS 合計点の変化量 (8 週時) (欠測値は LOCF により代入)
副次評価項目	MADRS 合計点の変化量 (各評価時)

① MADRS 合計点の変化量

8 週時における変化量の平均値は、エシタロプラム群-16.3、プラセボ群-13.6 であり、統計学的に有意な差が認められた (共分散分析)。また、投与 2 週時以降において、エシタロプラム群の変化量はプラセボ群に比べて有意に大きかった。

表 V-25 8 週時の MADRS 合計点及び変化量 (FAS 解析対象、LOCF)

項目	測定時期	エシタロプラム群 (188 例)	プラセボ群 (189 例)	p 値 <sup>d)</sup>
合計点	開始時 <sup>a)</sup>	29.2±4.2	28.7±3.7	—
	8 週時 <sup>a)</sup>	14.3±9.1	16.7±9.1	—
変化量	8 週時 <sup>b)</sup>	-16.3	-13.6	—
	プラセボ群との差 <sup>c)</sup>	-2.7±0.85	—	0.002

a) 平均値±標準偏差、 b) 平均値、 c) 最小二乗平均±標準誤差、 d) 共分散分析

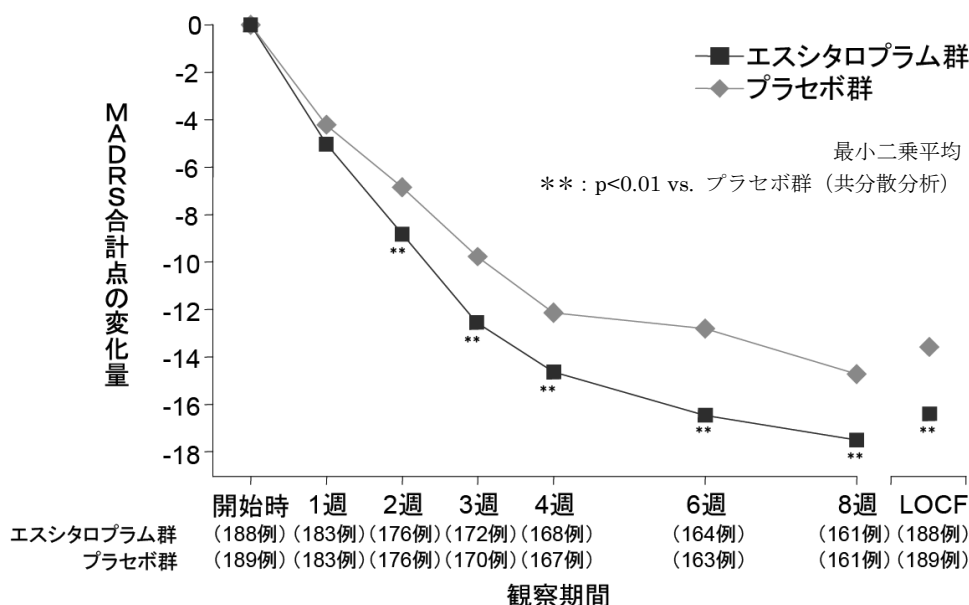


図 V-2 MADRS 合計点の変化量の推移 (FAS 解析対象、OC<sup>注)</sup>)

注) OC : Observed Cases、欠測値を他の値で補うことなく実測の値のみを用いて解析する

[Wade, A., et al. : Int Clin Psychopharmacol 17, 95-102 (2002)]

2) 安全性試験  
長期投与試験<sup>8)</sup>

表 V-26 長期投与試験の概要

試験デザイン	非盲検、多施設共同、長期投与
対象	大うつ病性障害患者 92 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ DSM-IV-TR による主診断が大うつ病性障害患者</li> <li>・ スクリーニング期開始時に 2 週間以上、大うつ病エピソードが継続</li> <li>・ スクリーニング期開始時及び終了時に、MADRS 合計点が 22 点以上</li> <li>・ 20 歳以上 65 歳未満の外来患者</li> </ul>
投与方法	エシタロプラムの投与を行わない 1 週間のスクリーニング期の後、エシタロプラム 10mg を 1 日 1 回、1 週間経口投与した後に、エシタロプラム 10mg 又は 20mg (適宜増減) を 1 日 1 回、51 週間経口投与 (計 52 週間投与) した。
有効性評価項目	MADRS 合計点での寛解率、反応率 MADRS 合計点の変化量、他
安全性評価項目	有害事象、他

① MADRS による評価

MADRS 合計点での寛解率 (合計点が 10 点以下の患者割合)、反応率 (開始時から合計点が 50%以上減少した患者割合)、合計点の変化量を指標としたときの有効性は 52 週まで維持された。

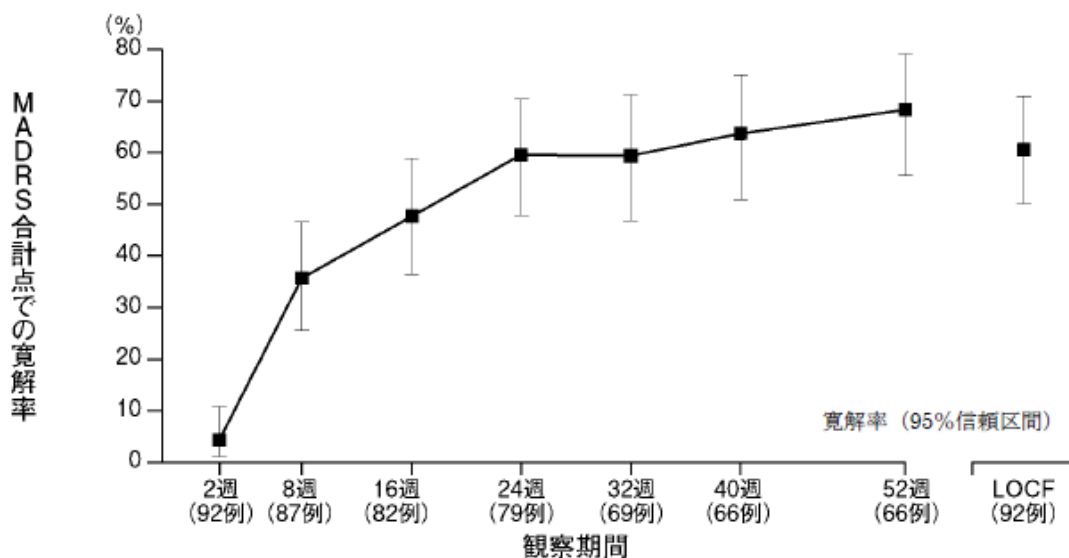


図 V-3 MADRS 合計点での寛解率の推移 (FAS 解析対象、OC)

表 V-27 MADRS 合計点での寛解率、反応率 (FAS 解析対象、OC)

評価時期	開始時	8 週時	24 週時	52 週時	52 週時 (LOCF)
例数	92	87	79	66	92
MADRS 合計点での寛解率 <sup>a)</sup>	—	35.6% (25.6~46.6)	59.5% (47.9~70.4)	68.2% (55.6~79.1)	60.9% (50.1~70.9)
MADRS 合計点での反応率 <sup>a)</sup>	—	57.5% (46.4~68.0)	75.9% (65.0~84.9)	84.8% (73.9~92.5)	75.0% (64.9~83.4)
MADRS 合計点 <sup>b)</sup>	31.3±5.5	15.0±9.3	10.8±9.1	8.0±7.4	11.2±11.8

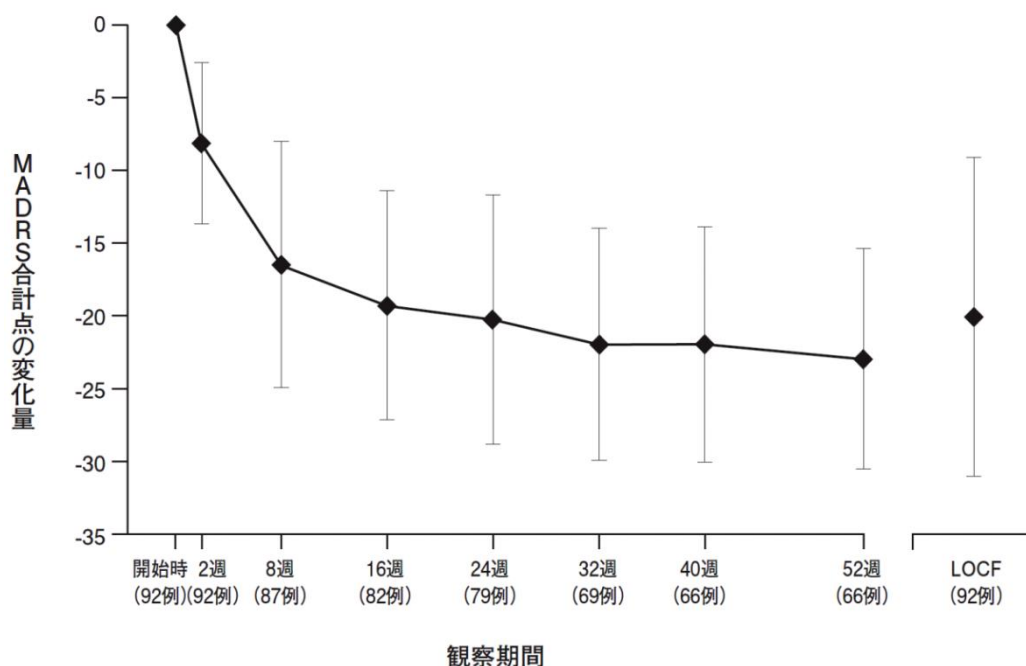
a) ( ) 内は 95%信頼区間

b) 平均値±標準偏差

8 週時と 52 週時の MADRS 合計点での寛解/非寛解別のクロス集計をしたところ、8 週時に寛解に至った患者の 87.0% (20/23 例) が 52 週時においても寛解を維持し、8 週時に寛解に至らなかった患者の 58.1% (25/43 例) が 52 週時には寛解に至った。

表 V-28 8 週時と 52 週時の MADRS 合計点での寛解/非寛解別のクロス集計結果 (FAS 解析対象、OC)

8 週時 \ 52 週時	寛解	非寛解	合計
寛解	20 例 (87.0%)	3 例 (13.0%)	23 例
非寛解	25 例 (58.1%)	18 例 (41.9%)	43 例
合計	45 例	21 例	66 例



平均値±標準偏差

図 V-4 MADRS 合計点の変化量の推移 (FAS 解析対象、OC)

## ② 副作用

観察期及び後観察期の副作用は 92 例中 74 例 (80.4%) に 281 件認められた。発現率 5%以上の主な副作用は、傾眠 (30.4%)、悪心 (23.9%)、頭痛 (19.6%)、浮動性めまい (15.2%)、倦怠感 (14.1%)、便秘 (12.0%)、口渇 (12.0%)、腹部不快感 (9.8%)、不眠症 (7.6%)、下痢 (5.4%)、射精遅延 (5.3%)、射精障害 (5.3%) であった。重篤な副作用は、エシタロプラム 20mg 増量例 75 例中 3 例 (4.0%) に 4 件 (血中カリウム減少が 2 件、血中ナトリウム減少、錯乱状態が各 1 件) 認められたが、エシタロプラム 10mg 維持例 (17 例) では認められなかった。投与中止に至った副作用は、エシタロプラム 10mg/日維持例で 3 例 (17.6%) に 4 件 (傾眠、躁病、悪心、倦怠感)、20mg/日増量例で 2 例 (2.7%) に 2 件 (尿中蛋白陽性、激越) 認められた。

表 V-29 国内長期投与試験における副作用一覧 (発現率 5%以上)

副作用名 <sup>注1)</sup>	エシタロプラム群 (92 例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
傾眠	28	30.4	30
悪心	22	23.9	23
頭痛	18	19.6	33
浮動性めまい	14	15.2	20
倦怠感	13	14.1	15
便秘	11	12.0	13
口渇	11	12.0	11
腹部不快感	9	9.8	11
不眠症	7	7.6	7
下痢	5	5.4	6
射精遅延 <sup>注2)</sup> [射精障害]	2	5.3	2
射精障害 <sup>注2)</sup> [射精障害]	2	5.3	2

注 1) MedDRA/J V16.0 の基本語を用いて表示

注 2) 成人男性対象 (38 例)

[ ] 内の表記は、添付文書で使用している副作用名

## ③ 死亡

死亡は認められなかった。

(5) 患者・病態別試験  
高齢者長期投与試験<sup>9)</sup>

表 V-30 高齢者長期投与試験の概要

試験デザイン	非盲検、多施設共同、長期投与
対象	高齢の大うつ病性障害患者 22 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ DSM-IV-TR による主診断が大うつ病性障害患者</li> <li>・ スクリーニング期開始時に 2 週間以上、大うつ病エピソードが継続</li> <li>・ スクリーニング期開始時及び終了時に、MADRS 合計点が 22 点以上</li> <li>・ 65 歳以上の外来患者</li> </ul>
投与方法	エシタロプラムの投与を行わない 1 週間のスクリーニング期の後、エシタロプラム 10mg を 1 日 1 回、1 週間経口投与した後に、エシタロプラム 10mg 又は 20mg (適宜増減) を 1 日 1 回、51 週間経口投与 (計 52 週間投与) した。
有効性評価項目	MADRS 合計点での寛解率、反応率 MADRS 合計点の変化量、他
安全性評価項目	有害事象、他

注：レキサプロ錠 10mg の承認用法・用量は「通常、成人にはエシタロプラムとして 10mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20mg を超えないこととする」。なお、肝機能障害患者、高齢者、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者 (Poor Metabolizer) では「V. 4. 用法及び用量に関する注意」の項を参照のこと。

① MADRS による評価

MADRS 合計点での寛解率 (合計点が 10 点以下の患者割合)、反応率 (開始時から合計点が 50%以上減少した患者割合)、合計点の変化量を指標としたときの有効性は 52 週まで維持された。

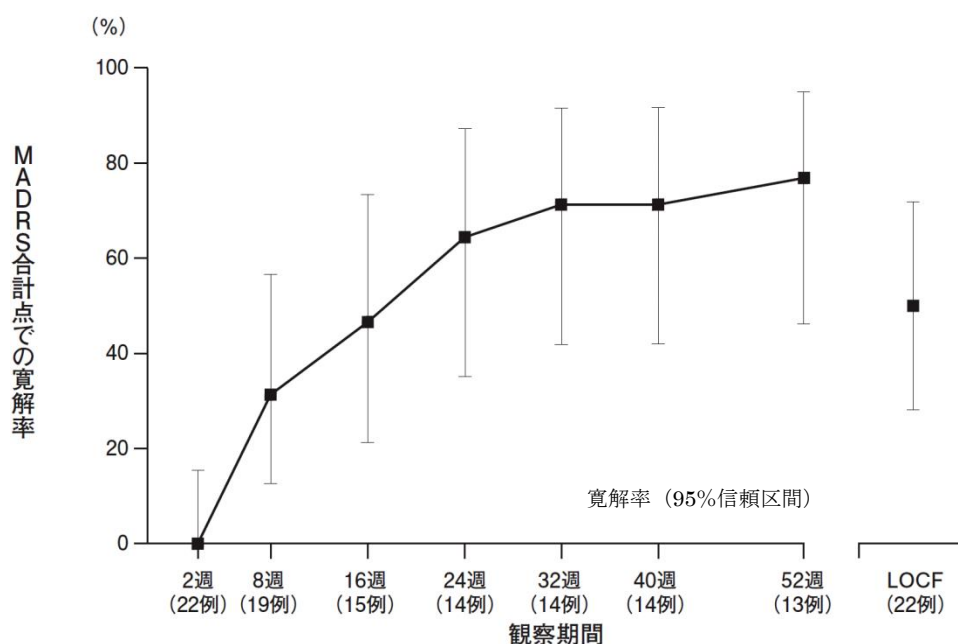


図 V-5 MADRS 合計点の寛解率の推移 (FAS 解析対象、OC)

表V-31 MADRS 合計点での寛解率、反応率 (FAS 解析対象、OC)

評価時期	開始時	8 週時	24 週時	52 週時	52 週時 (LOCF)
例数	22	19	14	13	22
MADRS 合計点での寛解率 <sup>a)</sup>	—	31.6% (12.6~56.6)	64.3% (35.1~87.2)	76.9% (46.2~95.0)	50.0% (28.2~71.8)
MADRS 合計点での反応率 <sup>a)</sup>	—	42.1% (20.3~66.5)	78.6% (49.2~95.3)	100% (75.3~100)	63.6% (40.7~82.8)
MADRS 合計点 <sup>b)</sup>	31.4±8.6	17.1±9.9	11.5±8.5	7.4±6.4	16.1±14.1

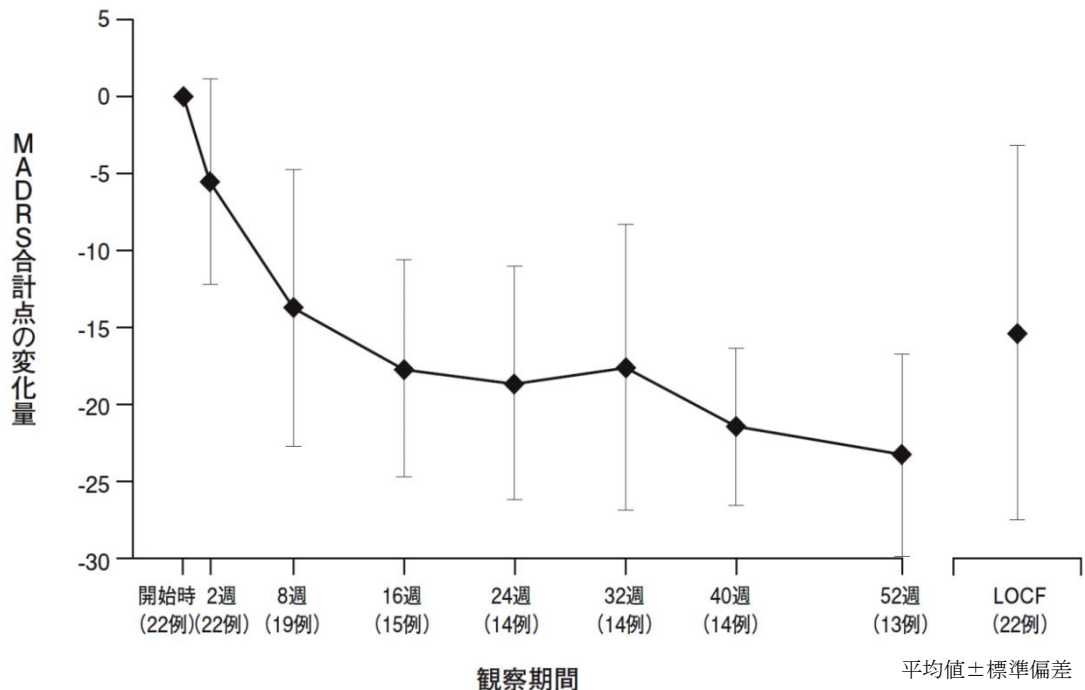
a) ( ) 内は 95%信頼区間

b) 平均値±標準偏差

8 週時と 52 週時の MADRS 合計点での寛解/非寛解別のクロス集計をしたところ、8 週時に寛解に至ったすべての患者 (5/5 例) が 52 週時においても寛解を維持し、8 週時に寛解に至らなかった患者の 62.5% (5/8 例) が 52 週時には寛解に至った。

表V-32 8 週時と 52 週時の MADRS 合計点での寛解/非寛解別のクロス集計結果 (FAS 解析対象、OC)

52 週時 \ 8 週時	寛解	非寛解	合計
寛解	5 例 (100%)	0 例 (0%)	5 例
非寛解	5 例 (62.5%)	3 例 (37.5%)	8 例
合計	10 例	3 例	13 例



図V-6 MADRS 合計点の変化量の推移 (FAS 解析対象、OC)

## ② 副作用

観察期及び後観察期の副作用は 22 例中 18 例 (81.8%) に 48 件認められた。発現率 5%以上の主な副作用は、口渇、傾眠、悪心 (各 22.7%)、体位性めまい、頭痛、下痢、排尿困難、尿中蛋白陽性 (各 9.1%) であった。重篤な副作用は、エシタロプラム 20mg 増量例 16 例中 3 例 (18.8%) に 4 件 (突然死、食欲不振、体重減少、自殺念慮) 認められたが、エシタロプラム 10mg 維持例 (6 例) では認められなかった。投与中止に至った副作用は、エシタロプラム 10mg/日維持例で 1 例 (16.7%) に 1 件 (悪心) 認められたが、20mg/日増量例では認められなかった。

表 V-33 高齢者長期投与試験における副作用一覧  
(発現率 5%以上)

副作用名 <sup>注)</sup>	エシタロプラム群 (22 例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
口渇	5	22.7	6
傾眠	5	22.7	5
悪心	5	22.7	5
体位性めまい	2	9.1	2
頭痛	2	9.1	2
下痢	2	9.1	2
排尿困難	2	9.1	2
尿中蛋白陽性	2	9.1	2

注) MedDRA/J V16.0 の基本語を用いて表示

## ③ 死亡

死亡は 1 例 (4.5%) に認められ、その内容は突然死 (医師記載名は原因不明の突然死) であり、原因の特定困難な自然死であることが推察されたが、8 週間以上服薬した後に起きた事象であるため、因果関係は否定できないと判断された。なお、本症例の CYP2C19 遺伝子型は PM (Poor Metabolizer) であった。

## # (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

#### 使用成績調査 A の調査概要

目的	本剤が投与された「うつ病・うつ状態」の患者を対象に、①未知の副作用（特に重要な副作用）を検出すること、②使用実態下における副作用の発生状況を把握すること、③安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因を検討することを目的に調査を行う。
重点調査項目	消化器系有害事象、中枢神経系有害事象、自殺関連有害事象、他害行為に関連する有害事象、性機能障害に関連する有害事象、出血関連有害事象、離脱症状、心血管系有害事象の発現状況 性別・年齢、肝機能低下患者、腎機能低下患者、高齢者、妊婦、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者及び小児等における安全性及び有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	「うつ病・うつ状態」の患者のうち、本剤の投与が新たに開始された患者を対象とする。
実施期間	平成 24 年 1 月 ～ 平成 27 年 6 月
症例数	目標症例数 2,750 例 収集症例数 3,774 例 安全性解析対象症例数 3,498 例 有効性解析対象症例数 3,454 例
観察期間	観察期間は、投与期間 8 週間と、投与終了又は中止後の離脱症状等を確認するための経過観察期間 2 週間とする。なお 8 週間を超えて投与を継続する症例については、長期使用に関する特定使用成績調査 A（最長 52 週間投与）に移行する。

#### 特定使用成績調査 A—長期使用に関する調査—の調査概要

目的	使用成績調査 A の登録患者のうち、本剤を 8 週間を超えて最長 52 週間まで投与された「うつ病・うつ状態」の患者を対象に、長期使用時における①未知の副作用（特に重要な副作用）を検出すること、②使用実態下における副作用の発生状況を把握すること、③安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因を検討することを目的に調査を行う。
重点調査項目	消化器系有害事象、中枢神経系有害事象、自殺関連有害事象、他害行為に関連する有害事象、性機能障害に関連する有害事象、出血関連有害事象、離脱症状、心血管系有害事象の発現状況 性別・年齢、肝機能低下患者、腎機能低下患者、高齢者、妊婦、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者及び小児等における安全性及び有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	使用成績調査 A において、8 週間を超えて投与を継続し、長期使用に関する特定使用成績調査 A（最長 52 週間投与）に移行する患者を対象とする。
実施期間	平成 24 年 1 月 ～ 平成 27 年 6 月
症例数	目標症例数 550 例 収集症例数 2,450 例 安全性解析対象症例数 2,447 例 有効性解析対象症例数 2,422 例
観察期間	観察期間は、投与期間最長 52 週間と、投与終了または中止後の離脱症状等を確認するための経過観察期間 2 週間とする。

### 使用成績調査 B (HAM-D・QOL) の調査概要

目的	本剤が投与された「うつ病・うつ状態」の患者を対象に、①未知の副作用（特に重要な副作用）を検出すること、②使用実態下における副作用の発生状況を把握すること、③安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因を検討することを目的に調査を行う。なお、有効性については HAM-D 及び QOL についても評価する。
重点調査項目	消化器系有害事象、中枢神経系有害事象、自殺関連有害事象、他害行為に関連する有害事象、性機能障害に関連する有害事象、出血関連有害事象、離脱症状、心血管系有害事象の発現状況 性別・年齢、肝機能低下患者、腎機能低下患者、高齢者、妊婦、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者及び小児等における安全性及び有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	「うつ病・うつ状態」の患者のうち、本剤の投与が新たに開始された患者を対象とする。
実施期間	平成 24 年 1 月 ～ 平成 27 年 6 月
症例数	目標症例数 250 例 収集症例数 406 例 安全性解析対象症例数 368 例 有効性解析対象症例数 365 例
観察期間	観察期間は、投与期間 8 週間と、投与終了または中止後の離脱症状等を確認するための経過観察期間 2 週間とする。なお、8 週間を超えて投与を継続する症例については、長期使用に関する特定使用成績調査 B（最長 52 週間投与）に移行する。

### 特定使用成績調査 B (HAM-D・QOL) —長期使用に関する調査— の調査概要

目的	使用成績調査 B (HAM-D・QOL) の登録患者のうち、本剤を 8 週間を超えて最長 52 週間まで投与された「うつ病・うつ状態」の患者を対象に、長期使用時における①未知の副作用（特に重要な副作用）を検出すること、②使用実態下における副作用の発生状況を把握すること、③安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因を検討することを目的に調査を行う。なお、有効性については HAM-D 及び QOL についても評価する。
重点調査項目	消化器系有害事象、中枢神経系有害事象、自殺関連有害事象、他害行為に関連する有害事象、性機能障害に関連する有害事象、出血関連有害事象、離脱症状、心血管系有害事象の発現状況 性別・年齢、肝機能低下患者、腎機能低下患者、高齢者、妊婦、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者及び小児等における安全性及び有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	使用成績調査 B (HAM-D・QOL) において、8 週間を超えて投与を継続し、長期使用に関する特定使用成績調査 B（最長 52 週間投与）に移行する患者を対象とする。
実施期間	平成 24 年 1 月 ～ 平成 27 年 6 月
症例数	目標症例数 50 例 収集症例数 265 例 安全性解析対象症例数 264 例 有効性解析対象症例数 261 例
観察期間	観察期間は、投与期間最長 52 週間と、投与終了または中止後の離脱症状等を確認するための経過観察期間 2 週間とする。

## 【安全性】

### 使用成績調査 A

本調査の副作用発現割合は 13.2% (461/3,498 例) であり、承認時までの大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験 (4 試験) の副作用発現割合 74.4% (409/550 例) と比較して高くはなかった。発現した主な副作用は、悪心 153 例 (4.4%)、傾眠 92 例 (2.6%)、倦怠感 31 例 (0.9%)、浮動性めまい及び下痢各 20 例 (0.6%) であり、承認時までと同様の傾向であった。

### 特定使用成績調査 A—長期使用に関する調査—

本調査の副作用発現割合は 6.1% (157/2,557 例<sup>1)</sup>) であり、発現した主な副作用は傾眠 24 例 (0.9%)、躁病 15 例 (0.6%)、悪心 13 例 (0.5%) であり、躁病を除いては使用成績調査 A と比較して高くなる傾向はみられなかった (使用成績調査 A における躁病の発現割合は 0.2%)。なお、躁病を発現した症例の多くは、原疾患が双極性障害の患者であった。

### 使用成績調査 B (HAM-D・QOL)

本調査の副作用発現割合は 17.4% (64/368 例) で、発現した主な副作用は悪心 26 例 (7.1%)、食欲減退 8 例 (2.2%)、不眠症及び下痢各 6 例 (1.6%)、浮動性めまい及び傾眠各 5 例 (1.4%)、頭痛及び倦怠感各 3 例 (0.8%) であった。

### 特定使用成績調査 B (HAM-D・QOL) —長期使用に関する調査—

本調査の副作用発現割合は 12.9% (36/278 例<sup>2)</sup>) であり、使用成績調査 B (HAM-D・QOL) と比較して高くなる傾向はみられなかった。また、発現した主な副作用は悪心 6 例 (2.2%)、傾眠及び下痢各 5 例 (1.8%)、食欲減退及び頭痛各 3 例 (1.1%) であり、使用成績調査 B (HAM-D・QOL) と同様であった。

重点調査項目については、上記 4 調査を併合し、安全性解析対象症例 3,866 例を対象に検討した。承認時の副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について临床上の懸念となる事項はなかった。

1) 母数には、52 週時の調査票が回収されなかった症例 (110 例) も含む。

2) 母数には、52 週時の調査票が回収されなかった症例 (17 例) も含む。

### 【有効性】

臨床的全般改善度（CGI-I）及び臨床全般重症度（CGI-S）については、4 調査を併合して検討した結果を示す。また、HAM-D 及び QOL については、使用成績調査 B（HAM-D・QOL）と特定使用成績調査 B（HAM-D・QOL）－長期使用に関する調査－を併合して検討した結果を示す。

**臨床全般改善度（CGI-I）：**有効性解析対象症例 3,819 例を対象とし、調査担当医師が CGI-I を「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「やや悪化」、「悪化」及び「重篤に悪化」の 7 段階で評価し、「中等度改善」以上の症例割合を改善率として算出した。投与 52 週までの最終評価時（52 週以前に投与を中止した症例は中止時点を最終評価時とする）の改善率は 52.8%（2,005/3,796 例）であった（CGI-I 最終評価値がない症例等 23 例を除く）。

**臨床全般重症度（CGI-S）：**有効性解析対象症例 3,819 例を対象とした。

本調査では、CGI-S は、本剤投与開始後速やかに低下し、8 週以降は平均値 3.0 以下で推移した。

**HAM-D：**有効性解析対象症例 365 例を対象とし、うつ病の重症度の評価尺度である HAM-D を用いて評価した（HAM-D 合計評点を評価された症例は 357 例）。

本調査では、HAM-D 合計評点は、本剤投与開始後徐々に低下し、24 週以降は平均値 10 未満で推移した。

**QOL（SF-8 下位尺度）：**有効性解析対象症例 365 例を対象とし、QOL の推移を SF-8 下位尺度を用いて評価した。その結果、投与開始時の SF-8 スコアの平均値は、「体の痛み」（SF-8 スコア：46.03）以外の 7 項目では 30 点台（32.64～37.37 点）であったが、最終評価時では 40 点台（42.18～46.40 点）に上昇した。また、QOL（SF-8 下位尺度）の推移では、いずれの項目においても本剤投与後に改善傾向を示しており、投与期間が長くなるに従って、国民標準値（SF-8 スコア：50.00）に近づく傾向が認められた。

**重点調査項目：**性別・年齢、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、高齢者、妊婦、小児における有効性について、CGI-I の改善率を用いて検討したが、特段の問題は認められなかった。

（再審査報告書より記載）

## 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

該当資料なし

<社会不安障害>

(1) 臨床データパッケージ

表 V-34 臨床データパッケージ

Phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅲ相	日本人社会不安障害患者 587 例	◎	◎	○	有効性、安全性を検討したプラセボ対照試験 (12 週間投与)
第Ⅲ相	日本人社会不安障害患者 158 例	◎	◎	○	安全性、有効性を検討した長期投与試験 (52 週間投与)
第Ⅲ相	外国人社会不安障害患者 839 例	○	○	○	有効性、安全性を検討したパロキセチン、プラセボ対照固定用量試験 (24 週間投与)
第Ⅲ相	外国人社会不安障害患者 358 例	○	○	○	有効性、安全性を検討したプラセボ対照可変用量試験 (12 週間投与)
第Ⅲ相	外国人社会不安障害患者 517 例	○	○	○	安全性、再燃予防効果を検討したプラセボ対照試験 (24 週間投与)

◎：評価資料      ○：非検討又は評価対象としない

(2) 臨床薬理試験

該当しない

(3) 用量反応探索試験

該当しない

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験<sup>10)</sup>  
プラセボ対照試験

表 V-35 プラセボ対照試験の概要

試験デザイン	ランダム化、プラセボ対照二重盲検、多施設共同並行群間比較
対象	社会不安障害患者 587 例 (プラセボ群：196 例、エスシタロプラム 10mg 群：198 例、エスシタロプラム 20mg 群：193 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>DSM-IV-TR による主診断が社会不安障害で、かつ、全般性社会不安障害患者</li> <li>スクリーニング期開始時に LSAS-J 合計点が 60 点以上、かつ CGI-S が 4 点以上</li> <li>スクリーニング期開始時に LSAS-J において恐怖感/不安感もしくは回避行動を示す対象となる状況が 4 項目以上あり、そのうち 2 項目以上が社交状況に該当</li> <li>18 歳以上 65 歳未満の外来患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>前観察期に LSAS-J 合計点が 25%以上改善した患者又は CGI-S の評価が 2 段階以上改善した患者</li> <li>MADRS 合計点が 15 点以上である患者</li> </ul>
投与方法	<p>前観察期：全例にプラセボを 1 日 1 回夕食後に 1 週間投与 1 日 1 回</p> <p>観察期：  <ul style="list-style-type: none"> <li>エスシタロプラム 10mg 群：エスシタロプラム 10mg を 1 日 1 回夕食後に 12 週間投与</li> <li>エスシタロプラム 20mg 群：エスシタロプラム 10mg を 1 日 1 回夕食後に 1 週間投与後、20mg を 1 日 1 回夕食後に 11 週間投与</li> <li>プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回夕食後に 12 週間投与</li> </ul> </p> <p>後観察期：投与なし</p>
投与スケジュール	<p>The diagram illustrates the study timeline from week -2 to 14. Key events include:         <ul style="list-style-type: none"> <li>Week -2: Primary registration (一次登録)</li> <li>Week -1: Secondary registration (二次登録)</li> <li>Week 0: Pre-observation period (1 week) (前観察期) with randomization (ランダム化) and forced titration (強制増量).</li> <li>Week 0-12: Observation period (12 weeks) (観察期) for the 10mg and 20mg groups, and placebo for the placebo group.</li> <li>Week 12-14: Post-observation period (2 weeks) (後観察期).</li> </ul> </p>
有効性評価項目	<p>主要評価項目：LSAS-J 合計点の変化量 (12 週時) (欠測値は LOCF により代入)</p> <p>副次評価項目：LSAS-J 合計点での反応<sup>注1)</sup>の有無 (12 週時) LSAS-J サブスケール合計点の変化量 (12 週時) CGI-S の変化量 (12 週時) CGI-I<sup>注2)</sup> とその反応<sup>注3)</sup>の有無 (12 週時)</p>
安全性評価項目	有害事象、他
解析計画	<p>主要評価項目である LSAS-J 合計点の変化量 (12 週時、LOCF) については、ANCOVA を用いて投与群を因子、ベースラインの LSAS-J 合計点を共変量として投与群間の比較を行う。なお、エスシタロプラム 10mg 群においてプラセボ群に対する優越性が検証された場合に限りエスシタロプラム 20mg 群とプラセボ群の比較を行う。あわせて LSAS-J 合計点の変化量の推移を解析する。また、感度分析として、LSAS-J 合計点の変化量 (12 週時) について OC 及び MMRM による解析を行い、LSAS-J 合計点の変化量の推移 (OC) を解析する。さらにサブグループ解析として、LSAS-J 合計点の変化量におけるベースラインの重症度別、SSRI 又は SNRI による治療歴の有無別、社会不安障害以外の精神障害の併存症の有無別の解析を行う。</p>

注 1) 開始時から合計点が 30%以上減少

注 2) CGI-I : Clinical Global Impression-Improvement Scale、臨床全般改善度

注 3) 「著明改善」または「中等度改善」

① LSAS-J 合計点による評価

[主要評価項目] 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (FAS 解析、LOCF)

プラセボ群、エシタロプラム 10mg 群およびエシタロプラム 20mg 群の LSAS-J 合計点の変化量 (12 週時、LOCF) の平均値±標準偏差は、それぞれ-23.1±21.41、-26.9±23.35 および-32.6±25.57 であった。プラセボ群に対するエシタロプラム 10mg 群の LSAS-J 合計点の変化量の差 [95%信頼区間] は、-3.9 [-8.3, 0.6] であり、統計学的に有意な差は認められなかった (共分散分析、p=0.089)。すなわち、本試験では、エシタロプラム 10mg 群、エシタロプラム 20mg 群の順でプラセボ群に対する優越性を検証する閉検定手順を計画していたため、エシタロプラム 20mg 群の仮説の検証は行わなかった。

しかし、事後的に多重性を考慮しない解析を実施したところ、プラセボ群とエシタロプラム 20mg 群の LSAS-J 合計点の変化量の差 [95%信頼区間] は-9.8 [-14.5, -5.2] であり、統計学的に有意な差が認められた (共分散分析、p<0.001)。また、エシタロプラム 10mg 群とエシタロプラム 20mg 群の LSAS-J 合計点の変化量の平均値の差 [95%信頼区間] は-5.9 [-10.7, -1.0] であり、統計学的に有意な差が認められた (共分散分析、p=0.017)。

さらに、投与量および開始時の LSAS-J 合計点を説明変数とした重回帰分析により、統計学的に有意な用量反応関係が認められた (p<0.001)。

表 V-36 12 週時の LSAS-J 合計点とその変化量 (FAS 解析対象、LOCF)

投与群 (例数)	LSAS-J 合計点		変化量				
	開始時 <sup>注 a)</sup>	12 週時 <sup>a)</sup>	12 週時 <sup>a)</sup>	プラセボ群 との差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	p 値 <sup>c)</sup>	10mg 群 との差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	p 値 <sup>c)</sup>
プラセボ群 (196)	95.3±18.48	72.2±27.44	-23.1±21.41	—	—	—	—
エ シ タ ロ プ ラ ム 10mg 群 (198)	94.5±18.17	67.6±29.01	-26.9±23.35	-3.9 (-8.3~0.6)	0.089	—	—
20mg 群 (193)	93.4±17.79	60.7±27.98	-32.6±25.57	-9.8 (-14.5~-5.2)	<0.001 <sup>d)</sup>	-5.9 (-10.7~-1.0)	0.017

注) 前観察期終了時

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均

c) 開始時の値を共変数とした共分散分析

d) 事後的に実施した多重性を考慮しない解析

主要評価項目である 12 週時の LSAS-J 合計点の変化量 (LOCF により欠足値を代入) で、プラセボ群に対するエスシタロプラム 10mg 群の優越性が検証できなかったことから、中止例の影響について解析した。プラセボ群、エスシタロプラム 10mg 群およびエスシタロプラム 20mg 群の全体の中止例 (中止率) はそれぞれ 21 例 (10.7%)、20 例 (10.1%) および 22 例 (11.4%) であった。一方、投与開始から 1 週間以内 (実薬群はどちらも 1 日 10mg) の中止例 (中止率) はそれぞれ 1 例 (0.5%)、9 例 (4.5%) および 5 例 (2.6%) で、エスシタロプラム 10mg 群の中止率が一番高かった。

表 V-37 プラセボ対照試験における中止例

投与群 (例数)	全体		1 週間以内				
	中止例数	中止率 (%)	中止例数	中止率 (%)	投与量 (mg/日)	中止例の LSAS-J 合計点 の変化量	
プラセボ群 (196)	21	10.7	1	0.5	—	2.0	
エ ス シ タ ロ プ ラ ム	10mg 群 (198)	20	10.1	9	4.5	10	2.4±8.35
	20mg 群 (193)	22	11.4	5	2.6	10	1.8±6.02

1 週間以内の実薬投与では薬効が十分に発揮できない恐れがあるため、1 週間以内の中止例を除外して解析を行ったところ、プラセボ群に対するエスシタロプラム 10mg 群およびエスシタロプラム 20mg 群の 12 週時の LSAS-J 合計点の変化量 (LOCF) の差 [95%信頼区間] は、それぞれ -5.1 [-9.6, -0.7] および -10.6 [-15.2, -5.9] であり、統計学的に有意な差が認められた (共分散分析、 $p=0.023$ 、 $p<0.0001$ )。

前述のように、投与開始 1 週間以内はエスシタロプラム 10mg 群と 20mg 群の投与量が等しい (10mg/日) にもかかわらずエスシタロプラム 10mg 群での中止例が偶発的に最も多く発生し、薬効が発揮される前の値が LOCF によって補完されたことにより、有効性が過小評価された可能性が考えられた。

表 V-38 12 週時の LSAS-J 合計点の変化量 (1 週間以内中止例除外対象、LOCF)

投与群 (例数)	LSAS-J 合計点の変化量			
	12 週時 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	p 値 <sup>c)</sup>	
プラセボ群 (195)	-23.3±21.39	—	—	
エ ス シ タ ロ プ ラ ム	10mg 群 (189)	-28.3±22.91	-5.1 (-9.6~-0.7)	0.023
	20mg 群 (188)	-33.5±25.25	-10.6 (-15.2~-5.9)	<0.0001

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均

c) 開始時の値を共変量とした共分散分析

[感度分析] 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (FAS 解析)

感度分析を目的とした MMRM 解析および OC による解析を行った。MMRM 解析の結果、プラセボ群とエシタロプラム 10mg 群およびプラセボ群とエシタロプラム 20mg 群の LSAS-J 合計点の変化量 (12 週時) の平均値の差 (調整済) [95%信頼区間] は、 $-5.0$  [ $-9.5, -0.5$ ] および  $-10.6$  [ $-15.4, -5.9$ ] であり、いずれも統計学的に有意な差が認められた ( $p=0.028$  および  $p<0.001$ )。また、OC による共分散分析の結果、プラセボ群とエシタロプラム 10mg 群およびプラセボ群とエシタロプラム 20mg 群の変化量の差 [95%信頼区間] は、それぞれ  $-4.9$  [ $-9.5, -0.3$ ] および  $-10.1$  [ $-15.0, -5.3$ ] であり、いずれも統計学的に有意な差が認められた ( $p=0.035$  および  $p<0.001$ )。

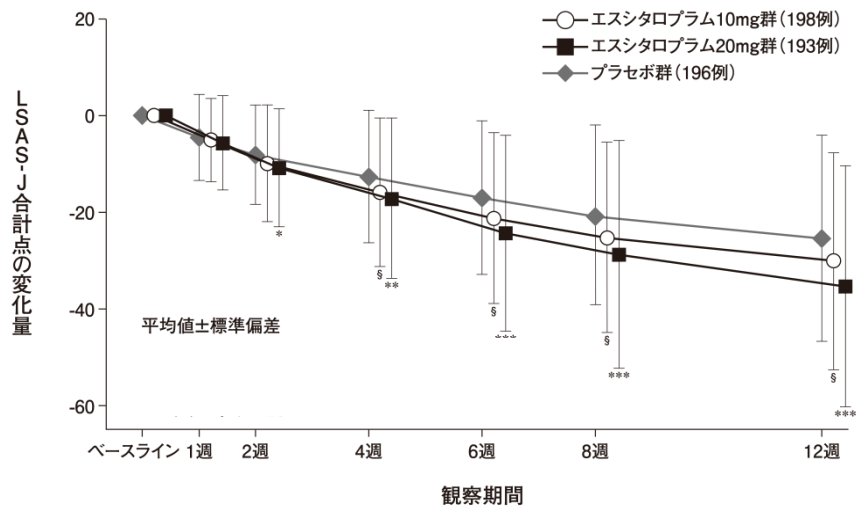
表 V-39 12 週時の LSAS-J 合計点の変化量 (FAS 解析対象)

	投与群 (例数)	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	p 値 <sup>b)</sup>	10mg 群との差 (95%信頼区間)	p 値 <sup>c)</sup>
MMRM 解析	プラセボ群 (196)	—	—	—	—
	エ ス シ タ ロ プ ラ ム 10mg 群 (198)	$-5.0^b$ ( $-9.5 \sim -0.5$ )	0.028	—	—
	20mg 群 (193)	$-10.6^b$ ( $-15.4 \sim -5.9$ )	$<0.001$	—	—
OC、共分散分析	プラセボ群 (175)	—	—	—	—
	エ ス シ タ ロ プ ラ ム 10mg 群 (177)	$-4.9^a$ ( $-9.5 \sim -0.3$ )	0.035	—	—
	20mg 群 (171)	$-10.1^a$ ( $-15.0 \sim -5.3$ )	$<0.001$	$-5.1^a$ ( $-10.1 \sim -0.2$ )	0.042

a) 最小二乗平均

b) MMRM 解析による推定変化量

c) 開始時の値を共変量とした共分散分析



§ : p<0.05 (エスチロプラム 10mg 群 vs. プラセボ群; 共分散分析†)  
 \* : p<0.05、\*\* : p<0.01、\*\*\* : p<0.001 (エスチロプラム 20mg 群 vs. プラセボ群; 共分散分析†)  
 † : 投与群を因子、ベースラインのLSAS-J合計点を共変量とした

図V-7 LSAS-J合計点の変化量の推移 (FAS解析対象、OC)

[副次評価項目] 12週時LSAS-J合計点での反応率 (FAS解析、OC)

LSAS-J合計点 (12週時、OC)での反応率 (開始時から合計点が30%以上減少した被験者割合) [95%信頼区間]は、プラセボ群、エスチロプラム10mg群およびエスチロプラム20mg群で、それぞれ46.3% [38.7, 54.0]、52.0% [44.4, 59.5] および57.9% [50.1, 65.4]であった。プラセボ群とエスチロプラム10mg群の反応率の差 [95%信頼区間]は、5.7% [-4.7, 16.1]であり、統計学的に有意な差は認められなかった (Fisherの正確検定、p=0.289)。一方、プラセボ群とエスチロプラム20mg群の反応率の差 [95%信頼区間]は、11.6% [1.2, 22.1]であり、プラセボ群とエスチロプラム20mg群の間で統計学的に有意な差が認められた (Fisherの正確検定、p=0.032)。

表V-40 12週時のLSAS-J合計点での反応率 (FAS解析対象、OC)

投与群	例数	反応例数 <sup>a)</sup>	反応率 (%) (95%信頼区間)	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	p値 <sup>b)</sup>
プラセボ群	175	81	46.3 (38.7~54.0)	—	—
エスチロプラム	10mg群	92	52.0 (44.4~59.5)	5.7 (-4.7~16.1)	0.289
	20mg群	171	99 (50.1~65.4)	11.6 (1.2~22.1)	0.032

a) LSAS-J合計点が開始時から30%以上減少した被験者

b) Fisherの正確検定

[副次評価項目] 12週時 LSAS-J サブスケール合計点の変化量 (FAS 解析、OC)  
 LSAS-J 恐怖感/不安感サブスケール合計点 (12週時、OC) の変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群、エシタロプラム 10mg 群およびエシタロプラム 20mg 群で、それぞれ  $-12.5 \pm 10.78$ 、 $-15.1 \pm 10.99$  および  $-17.5 \pm 12.94$  であった。プラセボ群とエシタロプラム 10mg 群の平均値の差 [95%信頼区間] は、それぞれ  $-2.6$  [ $-4.9, -0.3$ ] および  $-5.1$  [ $-7.6, -2.6$ ] であり、プラセボ群とエシタロプラム 10mg 群およびエシタロプラム 20mg 群の間で統計学的に有意な差が認められた (共分散分析、 $p=0.025$  および  $p<0.001$ )。

表 V-41 12週時の LSAS-J 恐怖感/不安感サブスケール合計点とその変化量  
 (FAS 解析対象、OC)

投与群	例数	LSAS-J 恐怖感/不安感 サブスケール合計点		変化量		
		開始時 <sup>注 a)</sup>	12週時 <sup>a)</sup>	12週時 <sup>a)</sup>	プラセボ群 との差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	p 値 <sup>c)</sup>
プラセボ群	175	51.4±9.10	38.6±13.45	-12.5±10.78	—	—
エシ タロ プラ ム	10mg 群	51.1±9.30	35.6±14.05	-15.1±10.99	-2.6 (-4.9~-0.3)	0.025
	20mg 群	50.5±8.86	33.0±14.51	-17.5±12.94	-5.1 (-7.6~-2.6)	<0.001

注) 前観察期終了時

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均

c) 開始時の値を共変量とした共分散分析

LSAS-J 回避サブスケール合計点（12 週時、OC）の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、エスシタロプラム 10mg 群およびエスシタロプラム 20mg 群で、それぞれ $-12.8 \pm 11.26$ 、 $-15.0 \pm 12.14$  および $-17.8 \pm 12.83$  であった。プラセボ群とエスシタロプラム 10mg 群の平均値の差 [95%信頼区間] は $-2.3$  [ $-4.8, 0.1$ ] であり、プラセボ群とエスシタロプラム 10mg 群の間で統計学的に有意な差は認められなかった（共分散分析、 $p=0.057$ ）。一方、プラセボ群とエスシタロプラム 20mg 群の平均値の差 [95%信頼区間] は、 $-5.1$  [ $-7.6, -2.6$ ] であり、プラセボ群とエスシタロプラム 20mg 群の間で統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、 $p<0.001$ ）。

表 V-42 12 週時の LSAS-J 回避サブスケール合計点とその変化量（FAS 解析対象、OC）

投与群	例数	LSAS-J 回避サブスケール合計点		変化量		
		開始時 <sup>注, a)</sup>	12 週時 <sup>a)</sup>	12 週時 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	p 値 <sup>c)</sup>
プラセボ群	175	43.9±10.66	30.7±13.97	-12.8±11.26	—	—
エスシタロプラム	10mg 群	43.4±10.45	27.8±14.19	-15.0±12.14	-2.3 (-4.8~0.1)	0.057
	20mg 群	42.8±10.48	25.4±14.29	-17.8±12.83	-5.1 (-7.6~-2.6)	<0.001

注) 前観察期終了時

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均

c) 開始時の値を共変量とした共分散分析

## ② CGI-S による評価

[副次評価項目] 12 週時 CGI-S の変化量（FAS 解析、OC）

プラセボ群、エスシタロプラム 10mg 群およびエスシタロプラム 20mg 群の CGI-S の変化量（12 週時、OC）の平均値±標準偏差は、それぞれ $-1.1 \pm 1.08$ 、 $-1.3 \pm 1.18$  および $-1.5 \pm 1.24$  であった。プラセボ群に対するエスシタロプラム 10mg 群の CGI-S の変化量の差 [95%信頼区間] は、 $-0.2$  [ $-0.4, 0.0$ ] であり、統計学的に有意な差は認められなかった（共分散分析、 $p=0.083$ ）。一方、プラセボ群とエスシタロプラム 20mg 群の平均値の差 [95%信頼区間] は、 $-0.4$  [ $-0.6, -0.2$ ] であり、プラセボ群とエスシタロプラム 20mg 群の間で統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、 $p<0.001$ ）。

表 V-43 12 週時の CGI-S の変化量（FAS 解析対象、OC）

投与群	例数	CGI-S		変化量		
		開始時 <sup>注, a)</sup>	12 週時 <sup>a)</sup>	12 週時 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	p 値 <sup>c)</sup>
プラセボ群	175	4.8±0.78	3.7±1.00	-1.1±1.08	—	—
エスシタロプラム	10mg 群	4.8±0.85	3.5±1.24	-1.3±1.18	-0.2 (-0.4~0.0)	0.083
	20mg 群	4.9±0.81	3.4±1.21	-1.5±1.24	-0.4 (-0.6~-0.2)	<0.001

注) 前観察期終了時

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均

c) 開始時の値を共変量とした共分散分析

③ CGI-I による評価

[副次評価項目] 12 週時 CGI-I 合計点 (FAS 解析、OC)

プラセボ群、エスシタロプラム 10mg 群およびエスシタロプラム 20mg 群の CGI-I (12 週時、OC) の平均値±標準偏差は、それぞれ 2.7±1.06、2.4±1.00 および 2.3±1.07 であった。プラセボ群に対するエスシタロプラム 10mg 群およびエスシタロプラム 20mg 群の CGI-I の平均値の差 [95%信頼区間] は、-0.3 [-0.5, -0.1] および -0.5 [-0.7, -0.2] であり、プラセボ群とエスシタロプラム 10mg 群およびエスシタロプラム 20mg 群の間で統計学的に有意な差が認められた (分散分析、p=0.013 および p<0.001)。

表 V-44 12 週時の CGI-I (FAS 解析対象、OC)

投与群	例数	CGI-I			
		12 週時 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	p 値 <sup>c)</sup>	
プラセボ群	175	2.7±1.06	—	—	
エスシタロプラム	10mg 群	177	2.4±1.00	-0.3 (-0.5~-0.1)	0.013
	20mg 群	171	2.3±1.07	-0.5 (-0.7~-0.2)	<0.001

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均

c) 分散分析

[副次評価項目] 12 週時 CGI-I での反応率 (FAS 解析、OC)

プラセボ群、エスシタロプラム 10mg 群およびエスシタロプラム 20mg 群の CGI-I での反応率 [95%信頼区間] (12 週時、OC) は、それぞれ 41.7% [34.3, 49.4]、53.7% [46.0, 61.2] および 60.2% [52.5, 67.6] であった。プラセボ群に対するエスシタロプラム 10mg 群およびエスシタロプラム 20mg 群の CGI-I での反応率の差 [95%信頼区間] は、12.0% [1.6, 22.3] および 18.5% [8.2, 28.9] であり、プラセボ群とエスシタロプラム 10mg 群およびエスシタロプラム 20mg 群の間で統計学的に有意な差が認められた (Fisher の正確検定、p=0.026 および p<0.001)。

表 V-45 12 週時の CGI-I での反応率 (FAS 解析対象、OC)

投与群	例数	CGI-I <sup>a)</sup> (12 週時)										反応率 (%)	プラセボ群との差 <sup>c)</sup> (95%信頼区間)	p 値 <sup>d)</sup>
		1	2	3	4	5	6	7	反応例数 <sup>b)</sup>					
プラセボ群	175	28	45	53	48	1	0	0	73	41.7	—	—		
エスシタロプラム	10mg 群	177	36	59	51	31	0	0	0	95	53.7	12.0 (1.6~22.3)	0.026	
	20mg 群	171	52	51	41	26	1	0	0	103	60.2	18.5 (8.2~28.9)	<0.001	

a) 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

b) 「1. 著明改善」または「2. 中等度改善」の患者

c) 最小二乗平均

d) Fisher の正確検定におけるプラセボ群に対する p 値

【有効性に関する補足データ（サブグループ解析）】

事後的に、重症度\*、前治療（SSRI または SNRI）の有無および社会不安障害以外の精神障害併存の有無についてサブグループ解析を行った結果を以下に示した。

重症例の集団、SSRI または SNRI による治療歴ありの集団および社会不安障害以外の精神障害の併存症ありの集団では、エスシタロプラム 10mg 群およびエスシタロプラム 20mg 群いずれもプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。重症例および社会不安障害以外の精神障害の併存症ありの集団では、エスシタロプラム 10mg 群の変化量はプラセボ群よりも小さかったこと、SSRI または SNRI による治療歴ありの集団ではエスシタロプラム 10mg 群の変化量はプラセボ群とほぼ同程度であったことから、これらの患者集団ではエスシタロプラム 10mg/日の有効性が小さくなる可能性が考えられた。

\*：開始時 LSAS-J 合計点が 100 点以上かつ CGI-S が 6 点以上の被験者を重症例と定義した。

表 V-46 12 週時の LSAS-J 合計点の変化量（FAS 解析対象、LOCF）  
（サブグループ解析：開始時の重症度）

投与群		LSAS-J 合計点の変化量					
		非重症例			重症例		
		例数	12 週時 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	例数	12 週時 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)
プラセボ群		164	-22.4±20.28	—	32	-27.0±26.49	—
エ ス シ タ ロ プ ラ ム	10mg 群	160	-27.6±23.33	-5.4 (-10.2~-0.7)	38	-24.1±23.51	2.9 (-9.1~14.9)
	20mg 群	160	-31.9±24.69	-9.9 (-14.8~-4.9)	33	-36.2±29.63	-9.9 (-24.0~4.2)

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均

表 V-47 12 週時の LSAS-J 合計点の変化量（FAS 解析対象、LOCF）  
（サブグループ解析：SSRI または SNRI による治療歴の有無）

投与群		LSAS-J 合計点の変化量					
		なし			あり		
		例数	12 週時 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	例数	12 週時 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)
プラセボ群		131	-23.0±20.33	—	65	-23.4±23.61	—
エ ス シ タ ロ プ ラ ム	10mg 群	120	-29.2±24.84	-6.2 (-11.8~-0.6)	78	-23.4±20.49	-0.2 (-7.6~7.1)
	20mg 群	128	-34.0±25.94	-11.3 (-17.0~-5.7)	65	-29.9±24.77	-6.9 (-15.3~1.5)

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均

表V-48 12週時のLSAS-J合計点の変化量（FAS解析対象、LOCF）  
（サブグループ解析：社会不安障害以外の精神障害の併存症の有無）

投与群	LSAS-J合計点の変化量					
	なし			あり		
	例数	12週時 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	例数	12週時 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)
プラセボ群	168	-22.2±21.37	—	28	-28.5±21.23	—
エ ス シ タ ロ プ ラ ム	10mg群	162	-27.7±23.86	36	-23.7±20.89	4.2 (-6.6~15.1)
	20mg群	154	-33.3±25.15	39	-30.1±27.36	-1.7 (-14.2~10.7)

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均

#### ④ 副作用

観察期及び後観察期の副作用は、エスシタロプラム 10mg 群 198 例中 102 例（51.5%）、エスシタロプラム 20mg 群 193 例中 111 例（57.5%）、プラセボ群 196 例中 56 例（28.6%）に認められた。いずれかの群で 2%以上発現した副作用は以下の通りであった。重篤な副作用は、エスシタロプラム 10mg 群で痙攣が 1 例（0.5%）、エスシタロプラム 20mg 群で糖尿病が 1 例（0.5%）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。投与中止に至った副作用は、エスシタロプラム 10mg 群 10 例（5.1%）に 17 件（頭痛が 3 件、悪心、上腹部痛、浮動性めまいが各 2 件等）、エスシタロプラム 20mg 群 10 例（5.2%）に 11 件（悪心が 2 件、躁病、心電図 QT 延長、嘔吐、浮動性めまい、動悸、易刺激性、糖尿病、倦怠感、傾眠が各 1 例）、プラセボ群 6 例（3.1%）に 7 件（不安が 2 件、社交恐怖症、不眠症、うつ病、自殺念慮、頭痛が各 1 件）認められた。死亡は認められなかった。

表V-49 プラセボ対照試験における副作用一覧（いずれかの群で発現率 2%以上）

副作用名 <sup>注)</sup>	エスシタロプラム 10mg 群 (198 例)			エスシタロプラム 20mg 群 (193 例)			プラセボ群 (196 例)		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
傾眠	37	18.7	37	43	22.3	44	15	7.7	16
悪心	29	14.6	31	34	17.6	39	8	4.1	8
浮動性めまい	17	8.6	17	18	9.3	19	4	2.0	4
腹部不快感	4	2.0	4	11	5.7	11	3	1.5	3
頭痛	12	6.1	12	10	5.2	12	11	5.6	14
倦怠感	7	3.5	7	9	4.7	9	2	1.0	2
不眠症	5	2.5	5	5	2.6	5	3	1.5	3
食欲減退	4	2.0	4	5	2.6	5	0		
多汗症	1	0.5	1	5	2.6	5	0		
射精障害 <sup>※</sup>	5	5.8	5	2	2.3	2	0		
口渇	6	3.0	6	4	2.1	4	4	2.0	4
回転性めまい	4	2.0	4	3	1.6	3	0		
下痢	9	4.5	9	2	1.0	2	1	0.5	1
便秘	5	2.5	5	2	1.0	2	0		
中期不眠症	4	2.0	4	0			0		

注) MedDRA/J V16.0 の基本語を用いて表示

※：男性のみを母数に用いた

【参考】海外データ<sup>1)</sup>  
 プラセボ対照二重盲検比較試験（固定用量）

表 V-50 プラセボ対照二重盲検比較試験（固定用量）の概要

試験デザイン	ランダム化、プラセボ対照二重盲検、多施設共同並行群間比較（固定用量）
対象	社会不安障害患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ DSM-IVによる主診断が社会不安障害患者</li> <li>・ ベースライン時の LSAS 合計点が 70 点以上</li> <li>・ ベースライン時に、恐怖感/不安感もしくは回避行動を示す社交状況に関する項目が 4 項目以上該当</li> <li>・ 5 点以上の障害を示す SDISS<sup>*1)</sup> サブスケールが 1 項目以上該当</li> <li>・ 18 歳以上 65 歳以下の外来患者</li> </ul>
投与方法	プラセボを 1 日 1 回投与する前観察期を 1 週間設け、その後、エスシタロプラム 5mg、10mg、20mg、パロキセチン 20mg、またはプラセボを 1 日 1 回、24 週間経口投与、続いてプラセボを 1 日 1 回、2 週間経口投与
有効性評価項目	主要評価項目 LSAS 合計点の変化量（12 週時）（欠測値は LOCF により代入） 副次評価項目 LSAS 合計点の変化量（各評価時） LSAS 合計点での反応率（合計点がベースライン時から 50%以上減少した被験者割合） LSAS 恐怖/不安サブスケールの変化量 LSAS 回避サブスケールの変化量 CGI-S の変化量 CGI-S での寛解率（CGI-S が「正常と病的状態の境界の状態」以上の被験者割合） CGI-I CGI-I での反応率（CGI-I が「中等度改善」以上の被験者割合） SDISS 仕事スコアの変化量 SDISS 社会生活スコアの変化量 SDISS 家族生活スコアの変化量
安全性評価項目	投与開始後に新たに発現もしくは悪化した有害事象（TEAE：treatment emergent adverse event） 一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査） バイタルサイン（血圧、脈拍）および体重 心電図 DESS 43 合計点 <sup>*2)</sup> に基づいた退薬症状の評価

\*1) SDISS：Sheehan Disability Scale、Sheehan 機能障害評価尺度

\*2) 退薬症状である神経過敏・不安、気分の高揚、易刺激性・イライラ、突然の気分の増悪等の 43 項目について、新たに発現または悪化した場合を 1 点とし、退薬症候を評価する指標

注：レキサプロ錠 10mg の承認用法・用量は「通常、成人にはエスシタロプラムとして 10mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20mg を超えないこととする」。

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

① LSAS 合計点による評価

LSAS 合計点の変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群-29.5±2.0、エスシタロプラム 5mg 群-38.7±2.0、エスシタロプラム 10mg 群-34.6±2.0、エスシタロプラム 20mg 群-39.8±2.0、パロキセチン群-39.3±2.0 であり、エスシタロプラム 5mg 群、エスシタロプラム 20mg 群およびパロキセチン群の変化量は、プラセボ群より大きかった（共分散分析、 $p=0.001$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ ）。エスシタロプラム 10mg 群とプラセボ群の変化量には、統計学的に有意な差はなかった（共分散分析、 $p=0.059$ ）。

表 V-51 12 週時の LSAS 合計点及び変化量（FAS 解析対象、LOCF）

投与群	例数	LSAS 合計点		変化量			
		開始時 <sup>注 a)</sup>	12 週時 <sup>a)</sup>	12 週時 <sup>b,c)</sup>	プラセボ群との差 <sup>d)</sup>	p 値 <sup>d)</sup>	
プラセボ群	165	96.0±14.5	67.4±26.8	-29.5±2.0	—	—	
エスシタロプラム	5mg 群	166	94.3±16.3	56.8±29.0	-38.7±2.0	-9.2	0.001
	10mg 群	164	92.4±14.9	59.4±26.8	-34.6±2.0	-5.1	0.059
	20mg 群	163	94.0±14.0	55.4±28.8	-39.8±2.0	-10.3	<0.001
パロキセチン 20mg 群	167	94.1±14.9	56.2±31.0	-39.3±2.0	-9.8	<0.001	

注) 前観察期終了時

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均±標準誤差

c) 医療機関と開始時値で調整した値

d) 投与群および医療機関を因子、開始時値を共変量とした共分散分析

LSAS 合計点の変化量（24 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群-34.0±2.2、エスシタロプラム 5mg 群-44.5±2.2、エスシタロプラム 10mg 群-41.5±2.2、エスシタロプラム 20mg 群-49.1±2.2、パロキセチン群-45.9±2.2 であり、エスシタロプラム 5mg 群、エスシタロプラム 10mg 群、エスシタロプラム 20mg 群およびパロキセチン群の変化量は、いずれもプラセボ群より大きかった（共分散分析、 $p<0.001$ 、 $p=0.012$ 、 $p<0.001$  および  $p<0.001$ ）。

表 V-52 24 週時の LSAS 合計点及び変化量（FAS 解析対象、LOCF）

投与群	例数	LSAS 合計点		変化量			
		開始時 <sup>注a)</sup>	24 週時 <sup>a)</sup>	24 週時 <sup>b,c)</sup>	プラセボ群との差 <sup>d)</sup>	p 値 <sup>d)</sup>	
プラセボ群	165	96.0±14.5	62.7±30.2	-34.0±2.2	—	—	
エスシタロプラム	5mg 群	166	94.3±16.3	50.9±30.6	-44.5±2.2	-10.5	<0.001
	10mg 群	164	92.4±14.9	52.6±29.1	-41.5±2.2	-7.5	0.012
	20mg 群	163	94.0±14.0	46.2±31.6	-49.1±2.2	-15.1	<0.001
パロキセチン 20mg 群	167	94.1±14.9	49.6±32.4	-45.9±2.2	-11.8	<0.001	

注) 前観察期終了時

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均±標準誤差

c) 医療機関と開始時値で調整した値

d) 投与群および医療機関を因子、開始時値を共変量とした共分散分析

## ② その他の評価

各評価時期の LSAS 合計点の変化量（OC）については、エスシタロプラム 5mg 群は 2～24 週時および 26 週時において、エスシタロプラム 10mg 群は 4 週時以降において、エスシタロプラム 20mg 群およびパロキセチン群は 2 週時以降においてプラセボ群より大きかった。エスシタロプラム 5mg 群、エスシタロプラム 20mg 群およびパロキセチン群の LSAS 合計点での反応率、LSAS サブスケール（恐怖／不安、回避）、CGI-S の変化量、CGI-S での寛解率、CGI-I での反応率、SDISS（仕事、社会生活、家族生活スコア）の変化量（12 週時および 24 週時、LOCF）はプラセボ群より大きく、CGI-I（12 週時および 24 週時、LOCF）はプラセボ群より小さかった。一方、エスシタロプラム 10mg 群については、12 週時の LSAS サブスケール（恐怖／不安）、CGI-S の変化量、CGI-S での寛解率、CGI-I での反応率、SDISS（仕事、家族生活スコア）の変化量、24 週時の LSAS 合計点での反応率、LSAS サブスケール（恐怖／不安、回避）、CGI-S の変化量、CGI-S での寛解率、SDISS（仕事、社会生活、家族生活スコア）の変化量（LOCF）はプラセボ群より大きかったが、12 週時の LSAS 合計点での反応率、LSAS サブスケール（回避）、CGI-I、SDISS（社会生活スコア）の変化量、24 週時の CGI-I、CGI-I での反応率にプラセボとの統計学的に有意な差は認められなかった。

### ③ 副作用

観察期及び後観察期の副作用は、プラセボ群では 65 例 (39.2%)、エシタロプラム 5mg 群では 88 例 (52.7%)、エシタロプラム 10mg 群では 101 例 (60.5%)、エシタロプラム 20mg 群では 106 例 (62.4%)、パロキセチン群では 119 例 (70.4%) に認められた。いずれかの群で 5%以上発現した副作用は以下の通りであった。重篤な副作用は、エシタロプラム 5mg 群、パロキセチン 群には認められず、プラセボ群に 1 例 (0.6%)、エシタロプラム 10mg 群に 1 例 (0.6%)、エシタロプラム 20mg 群に 4 例 (2.4%) 認められた。

表 V-53 プラセボ対照試験における副作用一覧 (いずれかの群で発現率 5%以上)

副作用名 <sup>注)</sup>	エシタロプラム						パロキセチン群 (169 例)		プラセボ群 (166 例)	
	5mg 群 (167 例)		10mg 群 (167 例)		20mg 群 (170 例)		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)				
悪心	28	16.8	33	19.8	48	28.2	46	27.2	14	8.4
下痢	11	6.6	9	5.4	13	7.6	5	3.0	5	3.0
口内乾燥	7	4.2	7	4.2	8	4.7	13	7.7	11	6.6
便秘	1	0.6	2	1.2	2	1.2	9	5.3	0	
頭痛	21	12.6	28	16.8	33	19.4	20	11.8	16	9.6
傾眠	7	4.2	15	9.0	11	6.5	9	5.3	2	1.2
浮動性めまい	6	3.6	10	6.0	15	8.8	18	10.7	8	4.8
不眠症	12	7.2	10	6.0	8	4.7	10	5.9	10	6.0
リビドー減退	4	2.4	4	2.4	10	5.9	14	8.3	2	1.2
疲労	19	11.4	18	10.8	21	12.4	27	16.0	13	7.8
多汗症	9	5.4	17	10.2	18	10.6	20	11.8	3	1.8
体重増加	10	6.0	5	3.0	13	7.6	10	5.9	3	1.8
あくび	2	1.2	3	1.8	14	8.2	6	3.6	0	
射精遅延 <sup>※</sup>	1	1.2	3	4.2	5	6.3	6	7.7	1	1.2
射精不能 <sup>※</sup>	0		1	1.4	4	5.0	2	2.6	0	
勃起不全 <sup>※</sup>	0		4	5.6	3	3.8	4	5.1	2	2.5

注) MedDRA/J V16.0 の基本語を用いて表示

※: 男性のみを母数に用いた

【参考】海外データ 12)

プラセボ対照二重盲検比較試験（可変用量）

表 V-54 プラセボ対照二重盲検比較試験（可変用量）の概要

試験デザイン	ランダム化、プラセボ対照二重盲検、多施設共同並行群間比較（可変用量）
対象	社会不安障害患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ DSM-IVによる主診断が社会不安障害患者</li> <li>・ 開始時の LSAS 合計点が 70 点以上、かつ、CGI-S が 4 点以上</li> <li>・ 開始時の LSAS に、恐怖感/不安感もしくは回避行動を示す社交状況に関する項目が 4 項目以上該当</li> <li>・ スクリーニング時およびベースライン時の LSAS に、恐れおよび回避行動のスコアが 2 点以上である項目が 4 項目以上該当</li> <li>・ 18 歳以上 65 歳以下の外来患者</li> </ul>
投与方法	前観察期としてプラセボを 1 日 1 回 1 週間経口投与した後、観察期としてプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与、またはエスシタロプラム 10mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与した後、適宜増減（4、6、8 週時）により 1 日 1 回エスシタロプラム 10~20mg を 8 週間経口投与
有効性評価項目	<p>主要評価項目</p> <p>LSAS 合計点の変化量（12 週時）（欠測値は LOCF により代入）</p> <p>副次評価項目</p> <p>LSAS 合計点の変化量（各評価時）</p> <p>LSAS 恐怖/不安サブスケールの変化量</p> <p>LSAS 回避サブスケールの変化量</p> <p>CGI-S の変化量</p> <p>CGI-I</p> <p>CGI-I での反応率（CGI-I が「中等度改善」以上の被験者割合）</p> <p>SDISS 仕事スコアの変化量</p> <p>SDISS 社会生活スコアの変化量</p> <p>SDISS 家族生活スコアの変化量</p>
安全性評価項目	<p>投与開始後に新たに発現もしくは悪化した有害事象（TEAE：treatment emergent adverse event）</p> <p>一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）</p> <p>バイタルサイン（血圧、脈拍）および体重</p> <p>心電図</p>

① LSAS 合計点による評価

LSAS 合計点の変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均は、プラセボ群およびエスシタロプラム群で、それぞれ-27.2、-34.5 であった。プラセボ群とエスシタロプラム群の変化量の差は -7.3 であり、エスシタロプラム群の変化量は、プラセボ群より大きかった（共分散分析、 $p=0.005$ ）。

表 V-55 12 週時の LSAS 合計点及び変化量（FAS 解析対象、LOCF）

投与群	例数	LSAS 合計点		変化量		
		開始時 <sup>注 a)</sup>	12 週時 <sup>a)</sup>	12 週時 <sup>b)</sup>	プラセボ群との差 <sup>c)</sup>	p 値 <sup>d)</sup>
プラセボ群	176	95.4±16.4	68.8±29.7	-27.2	—	—
エスシタロプラム群	177	96.3±17.4	62.2±30.7	-34.5	-7.3	0.005

注) 前観察期終了時

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均

c) 医療機関と開始時値で調整した値

d) 投与群および医療機関を因子、開始時値を共変量とした共分散分析

## ② その他の評価

プラセボ群およびエスシタロプラム群の値は、LSAS 恐怖／不安サブスケールの変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均は、それぞれ-12.7、-16.9（ $p=0.001$ 、ANCOVA）、LSAS 回避サブスケールの変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均は、それぞれ-14.5、-17.6（ $p=0.028$ 、ANCOVA）、CGI-S の変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均は、それぞれ-1.0、-1.3（ $p=0.010$ 、ANCOVA）、CGI-I での反応率（12 週時、LOCF）は、それぞれ 38.6%（68/176 例）、54.2%（96/177 例）（ $p=0.004$ 、Fisher の正確検定）、SDISS 仕事スコアの変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均は、それぞれ-1.9、-2.6（ $p=0.009$ 、ANCOVA）、SDISS 社会生活スコアの変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均は、それぞれ-2.1、-2.7（ $p=0.020$ 、ANCOVA）、であり、いずれも、エスシタロプラム群の値はプラセボ群の値より大きかった。

プラセボ群およびエスシタロプラム群の CGI-I（12 週時、LOCF）の最小二乗平均は、それぞれ 2.9、2.5（ $p=0.001$ 、ANOVA）、であり、エスシタロプラム群の値はプラセボ群の値より小さかった。

表 V-56 その他の評価項目

評価項目	プラセボ群	エスシタロプラム群	p 値
LSAS 恐怖／不安サブスケールの変化量	-12.7	-16.9	0.001
LSAS 回避サブスケールの変化量	-14.5	-17.6	0.028
CGI-S の変化量	-1.0	-1.3	0.010
CGI-I での反応率	38.6%	54.2%	0.004
SDISS 仕事スコアの変化量	-1.9	-2.6	0.009
SDISS 社会生活スコアの変化量	-2.1	-2.7	0.020
CGI-I	2.9	2.5	0.001

## ③ 副作用

観察期の有害事象は、プラセボ群およびエスシタロプラム群で、それぞれ 177 例中 103 例（58.2%）、181 例中 136 例（75.1%）、副作用はそれぞれ 66 例（37.3%）、100 例（55.2%）に認められた。どちらかの群で 5%以上発現した副作用は以下の通りであった。重篤な有害事象は、プラセボ群およびエスシタロプラム群で、それぞれ 3 例（1.7%）、1 例（0.6%）に認められ、いずれの事象も副作用とは判断されなかった。

表 V-57 プラセボ対照試験における副作用一覧（どちらかの群で発現率 5%以上）

副作用名 <sup>注)</sup>	エスシタロプラム群 (181 例)		プラセボ群 (177 例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
頭痛	41	22.7	34	19.2
傾眠	13	7.2	7	4.0
浮動性めまい	12	6.6	6	3.4
悪心	38	21.0	19	10.7
下痢	15	8.3	6	3.4
不眠症	16	8.8	7	4.0
疲労	23	12.7	11	6.2
多汗症	9	5.0	2	1.1
射精遅延 <sup>※</sup>	6	5.9	0	

注) MedDRA/ J V16.0 の基本語を用いて表示

※：男性のみを母数に用いた

【参考】海外データ 13)  
 プラセボ対照再燃予防試験

表 V-58 プラセボ対照再燃予防試験の概要

試験デザイン	ランダム化、二重盲検、多施設共同並行群間比較（固定用量）
対象	社会不安障害患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ DSM-IVによる主診断が社会不安障害患者</li> <li>・ 開始時の LSAS 合計点が 70 点以上</li> <li>・ 開始時の LSAS に、恐怖感/不安感もしくは回避行動を示す社交状況に関する項目が 4 項目以上該当</li> <li>・ 5 点以上の障害を示す SDISS サブスケールが 1 項目以上該当</li> <li>・ 18 歳以上 80 歳以下の外来患者（オーストリアは 19 歳以上 80 歳以下）</li> </ul>
投与方法	非盲検期としてエスシタロプラム 10mg を 1 日 1 回 2 週間経口投与した後、二重盲検期として適宜増量により 1 日 1 回エスシタロプラム 10~20mg を 10 週間経口投与、その後、プラセボ、またはこれまでと同量のエスシタロプラムを 1 日 1 回 24 週間経口投与
有効性評価項目	<p>主要評価項目</p> <p>二重盲検期における再燃（LSAS 合計点が非盲検期 12 週時から 10 点以上増加、もしくは効果不十分による中止）までの期間</p> <p>副次評価項目</p> <p>LSAS 合計点の変化量</p> <p>LSAS 恐怖/不安サブスケールの変化量</p> <p>LSAS 回避サブスケールの変化量</p> <p>CGI-S の変化量</p> <p>CGI-I（非盲検期のみ）</p> <p>SDISS 仕事スコアの変化量</p> <p>SDISS 社会生活スコアの変化量</p> <p>SDISS 家族生活スコアの変化量</p>
安全性評価項目	<p>投与開始後に新たに発現もしくは悪化した有害事象（TEAE：treatment emergent adverse event）</p> <p>一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）</p> <p>バイタルサイン（血圧、脈拍）および体重</p> <p>心電図</p> <p>DESS 43 合計点に基づいた退薬症状の評価</p>

① 再燃に関する評価

[主要評価項目] 二重盲検期における再燃までの期間の中央値

エシタロプラム群の再燃までの期間の中央値は 407 日でプラセボ群 144 日に比し長く、エシタロプラム群の再燃割合は 22.1% (42/190 例) でプラセボ群 50.3% (91/181 例) に比し統計学的に有意に低かった (Log-rank 検定、 $p<0.001$ )。また、プラセボ群のエシタロプラム群に対する再燃に関するハザード比の推定値は 2.8 であった (Cox 比例ハザードモデル、 $p<0.001$ )

表 V-59 非盲検期の LSAS 合計点及び変化量 (FAS 解析対象、LOCF)

投与群	例数	再燃割合 (%)	p 値 <sup>a)</sup>	再燃までの期間 <sup>b)</sup> (中央値)	プラセボ群の MLD-55 群に対する再燃ハザード比 (95%信頼区間)	p 値 <sup>c)</sup>
プラセボ群	181	50.3	—	144 日	—	—
エシタロプラム群	190	22.1	<0.001	407 日	2.8 (2.0~4.1)	<0.001

a) Log-rank 検定

b) 再燃例は再燃までの期間、非再燃例は観察期間

c) Cox 比例ハザードモデル

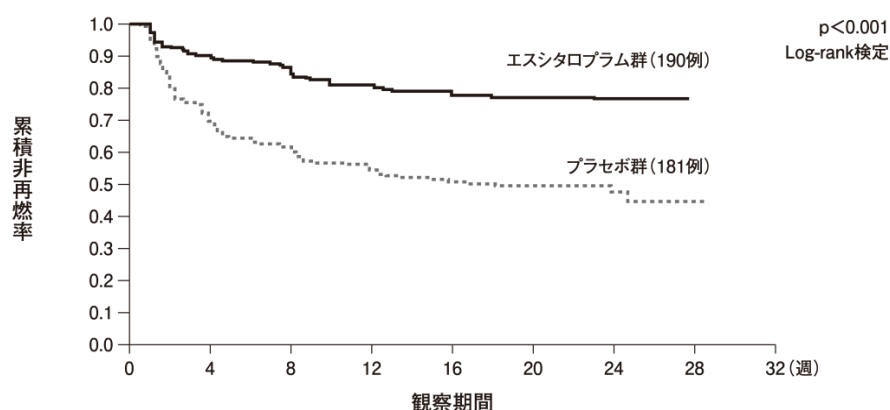


図 V-8 再燃までの期間 (Kaplan-Meier 曲線)

② その他の評価 [副次評価項目]

非盲検期の LSAS 合計点の平均値±標準偏差 (安全性解析対象、OC) は、開始時  $94.8 \pm 15.3$  (517 例)、12 週時  $48.3 \pm 23.9$  (427 例) であった。LSAS 恐怖/不安サブスケールの平均値±標準偏差 (安全性解析対象、OC) は、開始時  $48.8 \pm 7.7$  (512 例)、12 週時  $26.3 \pm 12.4$  (427 例) であった。LSAS 回避サブスケールの平均値±標準偏差 (安全性解析対象、OC) は、開始時  $46.1 \pm 8.7$  (513 例)、12 週時  $22.0 \pm 12.5$  (427 例) であった。CGI-S の平均値±標準偏差 (安全性解析対象、OC) は開始時  $5.0 \pm 0.8$  (517 例)、12 週時  $2.9 \pm 1.2$  (431 例) であった。12 週時の CGI-I (安全性解析対象、OC) の平均値±標準偏差は  $1.9 \pm 0.8$  (431 例) であった。SDISS 仕事スコアの平均値±標準偏差 (安全性解析対象、OC) は、開始時  $6.8 \pm 2.1$  (517 例)、12 週時  $3.3 \pm 2.3$  (426 例) であった。SDISS 社会生活スコアの平均値±標準偏差 (安全性解析対象、OC) は、開始時  $7.3 \pm 1.6$  (517 例)、12 週時  $3.3 \pm 2.2$  (426 例) であった。SDISS 家族生活スコアの平均値±標準偏差 (安全性解析対象、OC) は、開始時  $5.0 \pm 2.5$  (517 例)、12 週時  $2.3 \pm 2.2$  (426 例) であった。

### ③ 副作用

非盲検期の有害事象は 517 例中 388 例 (75.0%)、副作用は 301 例 (58.2%) に認められた。どちらかの群で 5%以上発現した副作用は以下の通りであった。重篤な副作用は 517 例中 2 例 (0.4%) に認められた。非盲検治療期における中止例は、517 例中 86 例 (16.6%) にみられた。そのうち、有害事象による中止は 48 例 (9.3%) であった。

表 V-60 プラセボ対照再燃予防試験における  
副作用一覧 (非盲検期、発現率 5%以上)

副作用名 <sup>注)</sup>	非盲検期	
	エシタロプラム群 (517 例)	
	発現例数	発現率 (%)
悪心	110	21.3
口内乾燥	37	7.2
下痢	28	5.4
頭痛	86	16.6
浮動性めまい	37	7.2
傾眠	30	5.8
疲労	91	17.6
多汗症	43	8.3

注) MedDRA/J V16.0 の基本語を用いて表示

二重盲検期の有害事象は、プラセボ群およびエシタロプラム群でそれぞれ、181 例中 130 例 (71.8%)、190 例中 119 例 (62.6%)、副作用はそれぞれ 75 例 (41.4%)、58 例 (30.5%) に認められた。重篤な有害事象は、プラセボ群およびエシタロプラム群でそれぞれ、3 例 (1.7%)、3 例 (1.6%)、重篤な副作用はそれぞれ、1 例 (0.6%)、1 例 (0.5%) に認められた。二重盲検治療期における中止例は、エシタロプラム群 190 例中 25 例 (13.2%)、プラセボ群 181 例中 15 例 (8.3%) であった。そのうち有害事象による中止例は、それぞれ 5 例 (2.6%)、6 例 (3.3%) であった。

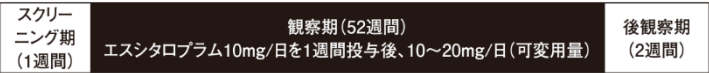
表 V-61 プラセボ対照再燃予防試験における副作用一覧  
(二重盲検期、どちらかの群で発現率 5%以上)

副作用名 <sup>注)</sup>	二重盲検期			
	エシタロプラム群 (190 例)		プラセボ群 (181 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
浮動性めまい	4	2.1	31	17.1
頭痛	16	8.4	10	5.5
不眠症	4	2.1	12	6.6
疲労	11	5.8	12	6.6
易刺激性	2	1.1	12	6.6
悪心	4	2.1	10	5.5
多汗症	9	4.7	17	9.4

注) MedDRA/J V16.0 の基本語を用いて表示

2) 安全性試験  
長期投与試験<sup>14)</sup>

表 V-62 長期投与試験の概要

試験デザイン	非盲検、多施設共同、可変用量、長期投与
対象	社会不安障害患者 158 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ DSM-IV-TR による主診断が社会不安障害で、かつ、全般性社会不安障害患者</li> <li>・ スクリーニング期開始時に LSAS-J 合計点が 60 点以上、CGI-S が 4 点以上</li> <li>・ スクリーニング期開始時に LSAS-J において恐怖感/不安感もしくは回避行動を示す対象となる状況が 4 項目以上あり、そのうち 2 項目以上が社交状況</li> <li>・ 18 歳以上 65 歳未満の外来患者</li> </ul>
主な除外基準	・ MADRS 合計点が 15 点以上である患者
投与方法	スクリーニング期：投与なし 観察期：エスタロプラム 10mg を 1 日 1 回夕食後に 1 週間経口投与後、エスタロプラム 10mg または 20mg（適宜増減）を 1 日 1 回夕食後に 51 週間経口投与（計 52 週間投与） 後観察期：投与なし
投与スケジュール	 <p>スクリーニング期 (1週間)   観察期 (52週間) エスタロプラム10mg/日を1週間投与後、10~20mg/日(可変用量)   後観察期 (2週間)</p>
有効性評価項目	<p>主要評価項目：なし</p> <p>副次評価項目：LSAS-J 合計点での寛解<sup>注1)</sup>の有無（投与期 52 週時） LSAS-J 合計点での反応<sup>注2)</sup>の有無（投与期 52 週時） LSAS-J 合計点の変化量（投与期 52 週時） SATS<sup>注3)</sup> 合計点の変化量（投与期 52 週時） CGI-S の変化量（投与期 52 週時） CGI-I（投与期 52 週時） SDISS 合計点の変化量（投与期 52 週時）</p>
安全性評価項目	<p>主要評価項目：有害事象の有無（投与期および後観察期）</p> <p>副次評価項目：副作用の有無（投与期および後観察期） 有害事象および副作用の有無（投与期） 有害事象および副作用の有無（後観察期）</p>

注 1) 合計点が 30 点以下

注 2) 期開始時から 30%以上減少

注 3) SATS : Social Anxiety/Taijin-kyofu Scale、社交不安/対人恐怖評価尺度

① LSAS-Jによる評価

投与期 12 週時、24 週時および 52 週時の LSAS-J 合計点の変化量 (OC) の平均値±標準偏差は、それぞれ  $-26.6 \pm 21.51$ 、 $-35.6 \pm 27.20$  および  $-44.8 \pm 28.78$  であった。

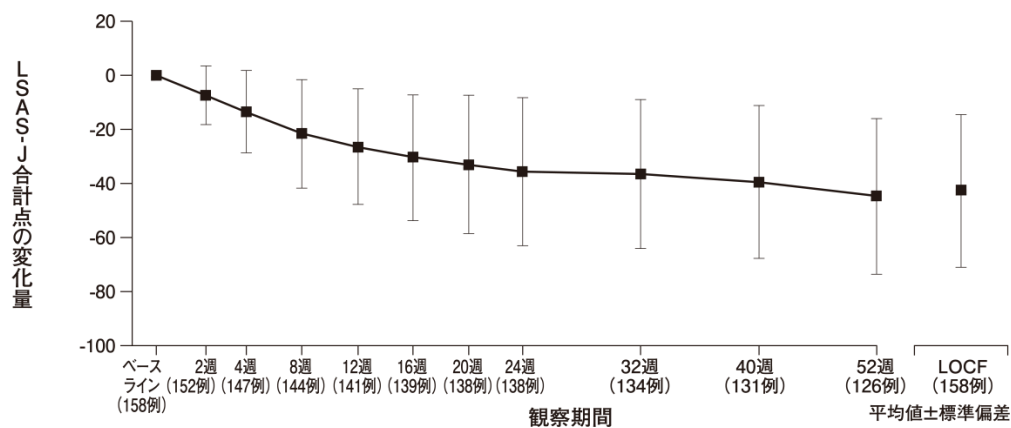


図 V-9 LSAS-J 合計点の変化量の推移 (FAS 解析対象、OC)

投与期 12 週時、24 週時および 52 週時の LSAS-J 合計点における寛解率 [95%信頼区間] (OC) は、それぞれ 5.0% (7/141 例) [2.0, 10.0]、18.1% (25/138 例) [12.1, 25.6] および 27.0% (34/126 例) [19.5, 35.6] であった。

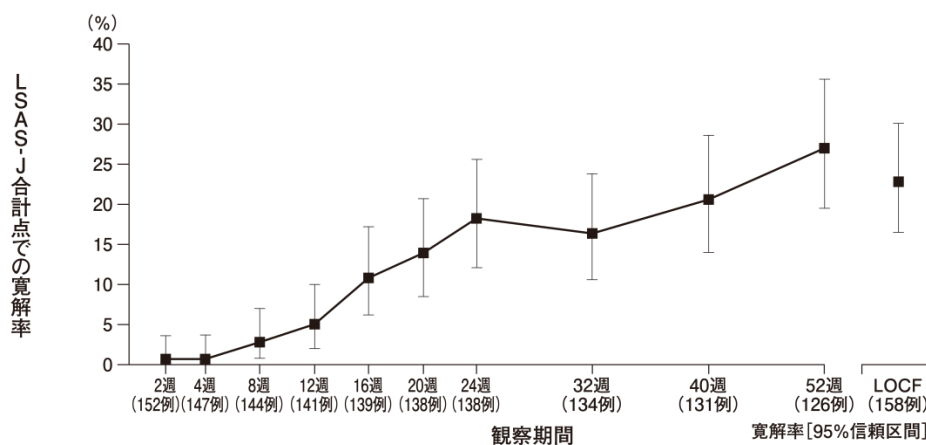


図 V-10 LSAS-J 合計点での寛解率の推移 (FAS 解析対象、OC)

投与期 12 週時、24 週時および 52 週時の LSAS-J 合計点における反応率[95%信頼区間] (OC) は、それぞれ 39.0% (55/141 例) [30.9, 47.6]、55.8% (77/138 例) [47.1, 64.2] および 69.0% (87/126 例) [60.2, 77.0] であった。

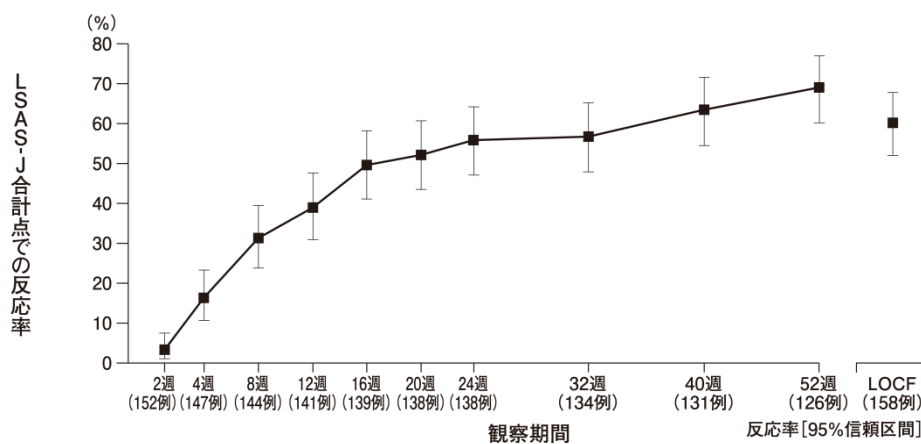


図 V-11 LSAS-J 合計点での反応率の推移 (FAS 解析対象、OC)

表 V-63 LSAS-J 合計点での寛解率、反応率 (FAS 解析対象、OC)

評価時期	開始時	12 週時	24 週時	52 週時
例数	158	141	138	126
LSAS-J 合計点での寛解率 <sup>a)</sup>	—	5.0% (2.0~10.0)	18.1% (12.1~25.6)	27.0% (19.5~35.6)
LSAS-J 合計点での反応率 <sup>a)</sup>	—	39.0% (30.9~47.6)	55.8% (47.1~64.2)	69.0% (60.2~77.0)
LSAS-J 合計点 <sup>b)</sup>	95.3±19.52	69.0±25.11	59.9±28.72	49.9±27.99

a) ( ) 内は 95% 信頼区間

b) 平均値±標準偏差

② SATS による評価

投与期 12 週時、24 週時および 52 週時の SATS 合計点の変化量の平均値±標準偏差（OC）は、それぞれ $-5.4 \pm 5.67$ 、 $-7.7 \pm 6.73$  および $-11.2 \pm 7.57$  であった。

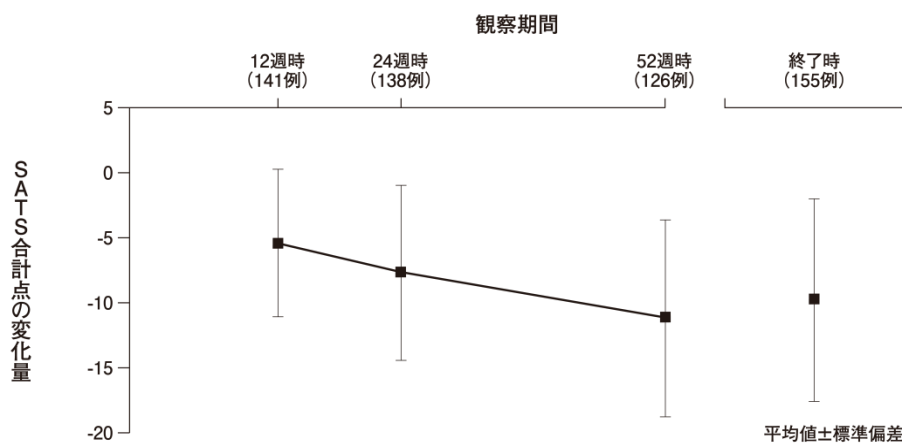


図 V-12 SATS 合計点の変化量の推移（FAS 解析対象、OC）

③ CGI-S による評価

投与期 12 週時、24 週時および 52 週時の CGI-S の変化量の平均値±標準偏差（OC）は、それぞれ $-1.1 \pm 1.12$ 、 $-1.6 \pm 1.26$  および $-2.2 \pm 1.28$  であった。

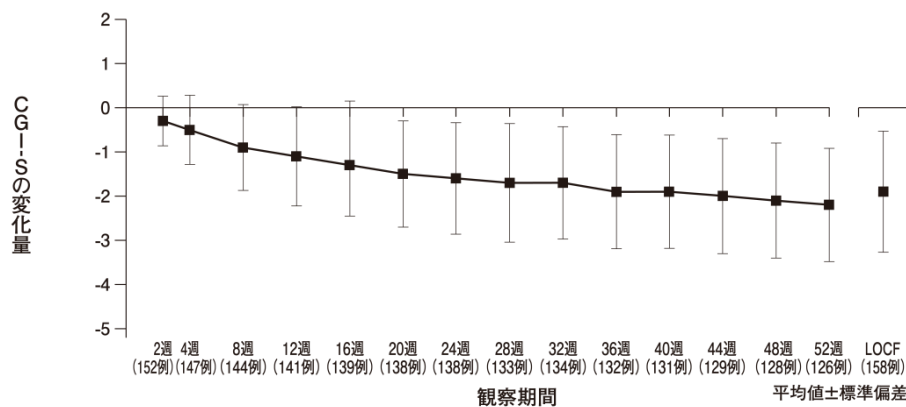


図 V-13 CGI-S の変化量の推移（FAS 解析対象、OC）

④ CGI-I による評価

投与期 12 週時、24 週時および 52 週時の CGI-I の平均値±標準偏差 (OC) は、それぞれ 2.8 ±1.0、2.4±1.0 および 1.9±0.9 であった。

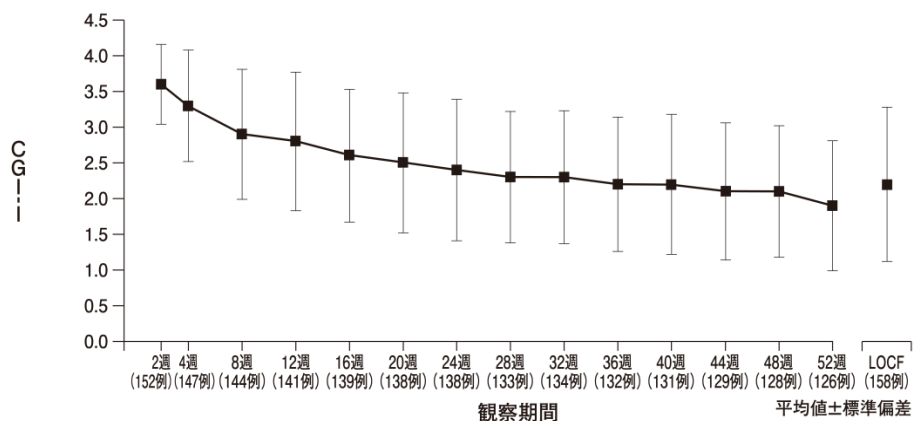


図 V-14 CGI-I の推移 (FAS 解析対象、OC)

⑤ SDISS による評価

投与期 12 週時、24 週時および 52 週時の SDISS 合計点の変化量の平均値±標準偏差 (OC) は、それぞれ -3.1±4.85、-3.6±5.97 および -5.0±6.06 であった。

投与期 12 週時、24 週時および 52 週時の SDISS (仕事/学業) の変化量の平均値±標準偏差 (OC) は、それぞれ -1.3±2.28、-1.6±2.57 および -2.2±2.62 であった。

投与期 12 週時、24 週時および 52 週時の SDISS (社会生活) の変化量の平均値±標準偏差 (OC) は、それぞれ -1.1±2.10、-1.3±2.36 および -1.9±2.38 であった。

投与期 12 週時、24 週時および 52 週時の SDISS (家族内のコミュニケーションや役割) の変化量の平均値±標準偏差 (OC) は、それぞれ -0.6±1.92、-0.8±2.27 および -0.9±2.17 であった。

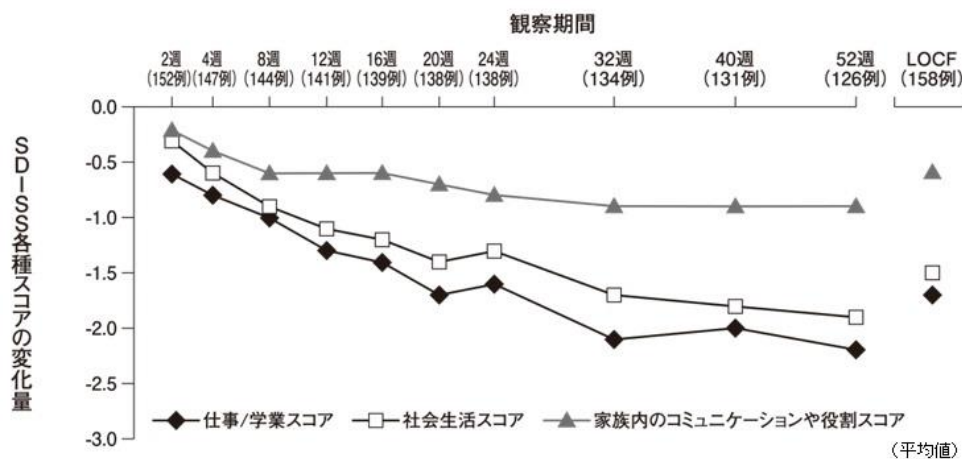


図 V-15 SDISS サブスケールの変化量の推移 (FAS 解析対象、OC)

## ⑥ 副作用

観察期および後観察期における有害事象は 158 例中 133 例 (84.2%) に 481 件、副作用は 158 例中 95 例 (60.1%) に 222 件認められた。ほとんどの有害事象が軽度または中等度であり、重度の有害事象の発現率は 0.6% (1/158 例) であったが、重度の副作用は認められなかった。観察期における有害事象は 158 例中 131 例 (82.9%) に 451 件、副作用は、158 例中 91 例 (57.6%) に 202 件認められた。

観察期 12 週までに発現した副作用は 158 例中 83 例 (52.5%) に 157 件、13~24 週は 141 例中 15 例 (10.6%) に 24 件、25~36 週は 137 例中 8 例 (5.8%) に 8 件、37~48 週は 133 例中 6 例 (4.5%) に 7 件および 49 週以降は 128 例中 4 例 (3.1%) に 6 件認められた。後観察期の副作用は 153 例中 11 例 (7.2%) に 20 件認められた。

試験期間を通して、重篤な副作用は認められなかった。試験期間中に、投与中止に至った副作用は 9 例 (5.7%) に 16 件認められた。2 例以上発現した副作用は、傾眠 (3 例 3 件) および悪心 (2 例 2 件) であった。

表 V-63 国内長期投与試験における副作用一覧  
(観察期、発現率 2%以上)

副作用名 <sup>注1)</sup>	エストロプラム群 (158 例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
傾眠	39	24.7	43
悪心	30	19.0	34
頭痛	8	5.1	10
倦怠感	8	5.1	9
下痢	7	4.4	7
腹部不快感	6	3.8	7
上腹部痛	6	3.8	8
射精障害 <sup>注2)</sup>	3	3.8	3
口渇	6	3.8	7
初期不眠症	4	2.5	4
不眠症	4	2.5	4

注 1) MedDRA/J V16.0 の基本語を用いて表示

注 2) 男性被験者対象

表 V-64 国内長期投与試験における副作用一覧  
(後観察期、発現率 2%以上)

副作用名 <sup>注1)</sup>	エストロプラム群 (153 例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
浮動性めまい	8	5.2	8
悪心	6	3.9	6
頭痛	5	3.3	5

注 1) MedDRA/J V16.0 の基本語を用いて表示

## ⑦ 死亡

死亡は認められなかった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

# (6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（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

特定使用成績調査 A の調査概要

目的	日常の診療下において、本剤が投与された「社会不安障害」の患者を対象に、①使用実態下における副作用の発現状況を把握すること、②安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を検討することにより、本剤の安全性及び有効性に関する情報の検出及び確認を行う。
安全性検討事項	痙攣、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、セロトニン症候群、QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）、自殺行動/自殺念慮、敵意/攻撃性、離脱症状/反跳現象、糖尿病、妊婦への投与による児への影響（新生児遷延性肺高血圧症）
有効性に関する検討事項	使用実態下での社会不安障害に対する有効性 長期投与時の社会不安障害に対する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	「社会不安障害」の患者のうち、本剤の投与が新たに開始された患者を対象とする。使用目的にかかわらず、過去に本剤が投与された患者は対象外とする。
実施期間	平成 28 年 1 月～令和元年 7 月
症例数	目標症例数 1,000 例（特定使用成績調査 A と B の合計例数として） 収集症例数 854 例 安全性解析対象症例数 761 例 有効性解析対象症例数 761 例
観察期間	原則として、投与開始日から最終投与日まで（最長 52 週間）を投与期間とし、投与 52 週までに投与を中止した場合は、最終投与日から 2 週間を離脱症状の確認のための経過観察期間とする。投与期間から経過観察期間までを観察期間とする。

特定使用成績調査 B (LSAS-J・QOL) の調査概要

目的	本調査は日常の診療下において、本剤が投与された「社会不安障害」の患者を対象に、①使用実態下における副作用の発現状況を把握すること、②安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を検討することにより、本剤の安全性及び有効性に関する情報の検出及び確認を行う。なお、有効性については LSAS-J (Liebowitz Social Anxiety Scale 日本語版) 及び QOL についても評価する。
安全性検討事項	痙攣、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、セロトニン症候群、QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、自殺行動/自殺念慮、敵意/攻撃性、離脱症状/反跳現象、糖尿病、妊婦への投与による児への影響 (新生児遷延性肺高血圧症)
有効性に関する検討事項	使用実態下での社会不安障害に対する有効性 長期投与時の社会不安障害に対する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	「社会不安障害」の患者のうち、本剤の投与が新たに開始された患者を対象とする。使用目的にかかわらず、過去に本剤が投与された患者は対象外とする。
実施期間	平成 28 年 1 月～令和元年 7 月
症例数	目標症例数①150 例 [LSAS-J 評価対象症例] ②1,000 例 (特定使用成績調査 A と B の合計例数として) 収集症例数 442 例 安全性解析対象症例数 416 例 有効性解析対象症例数 416 例
観察期間	原則として、投与開始日から最終投与日まで (最長 52 週間) を投与期間とし、投与 52 週までに投与を中止した場合は、最終投与日から 2 週間を離脱症状の確認のための経過観察期間とする。投与期間から経過観察期間までを観察期間とする。

### 【安全性】

#### 特定使用成績調査 A 及び特定使用成績調査 B (LSAS-J・QOL)

本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査 A 及び特定使用成績調査 B (LSAS-J・QOL) における発現状況は、承認時の副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上的懸念となる事項はなかった。

### 【有効性】

臨床的全般改善度 (CGI-I) 及び臨床全般重症度 (CGI-S) については、2 調査を併合して検討した結果を示す。また、LSAS-J 及び QOL については、特定使用成績調査 B (LSAS-J・QOL) の症例を対象に検討した結果を示す。

**臨床全般改善度 (CGI-I) :** 有効性解析対象症例 1,177 例を対象とし、調査担当医師が CGI-I を「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「やや悪化」、「悪化」及び「重篤に悪化」の 7 段階で評価し、「中等度改善」以上の症例割合を改善率として算出した。投与 52 週までの最終評価時 (52 週以前に投与を中止した症例は中止時点を最終評価時とする) の改善率は 51.8% (605/1,168 例) であった (CGI-I 最終評価値がない症例等 9 例を除く)。

**臨床全般重症度 (CGI-S) :** 有効性解析対象症例 1,177 例を対象とした。

本調査では、CGI-S は、本剤投与開始後、速やかに低下し、36 週以降は平均値 3.0 以下で推移した。

**LSAS-J 合計点 :** 有効性解析対象症例 416 例を対象とし、LSAS-J (24 項目で構成され、社会的状況について恐怖や不安の程度と回避の程度を 0~3 の 4 段階で評価し、その合計点で評価) を用いて、社会不安障害の重症度や治療効果を評価した (LSAS-J 合計点を評価された症例は 406 例)。投与 52 週後の LSAS-J 合計点 (平均値±標準偏差、以下同様) は、51.7±34.91 点で、投与開始時からの変化量は-40.9±35.75 点であった。

**QOL (SF-8 下位尺度) :** 有効性解析対象症例 416 例を対象とし、QOL の推移について SF-8 下位尺度を用いて評価した。その結果、投与開始時の SF-8 スコアの平均値は、「身体機能」(SF-8 スコア : 41.25) 及び「体の痛み」(SF-8 スコア : 50.36) 以外の 6 項目では 30 点台 (34.61~38.98 点) であったが、投与 52 週時までの最終評価時では 40 点台 (43.70~48.73 点) に上昇した。また、すべての項目について、投与期間が長くなるに従って、国民標準値 (SF-8 スコア : 50.00) に近づく傾向が認められた。

**重点調査項目 :** 性別・年齢、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、高齢者、妊婦、小児における有効性について、CGI-I の改善率を用いて検討した結果、特段の問題は認められなかった。

(再審査報告書より記載)

## 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

該当資料なし

## (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

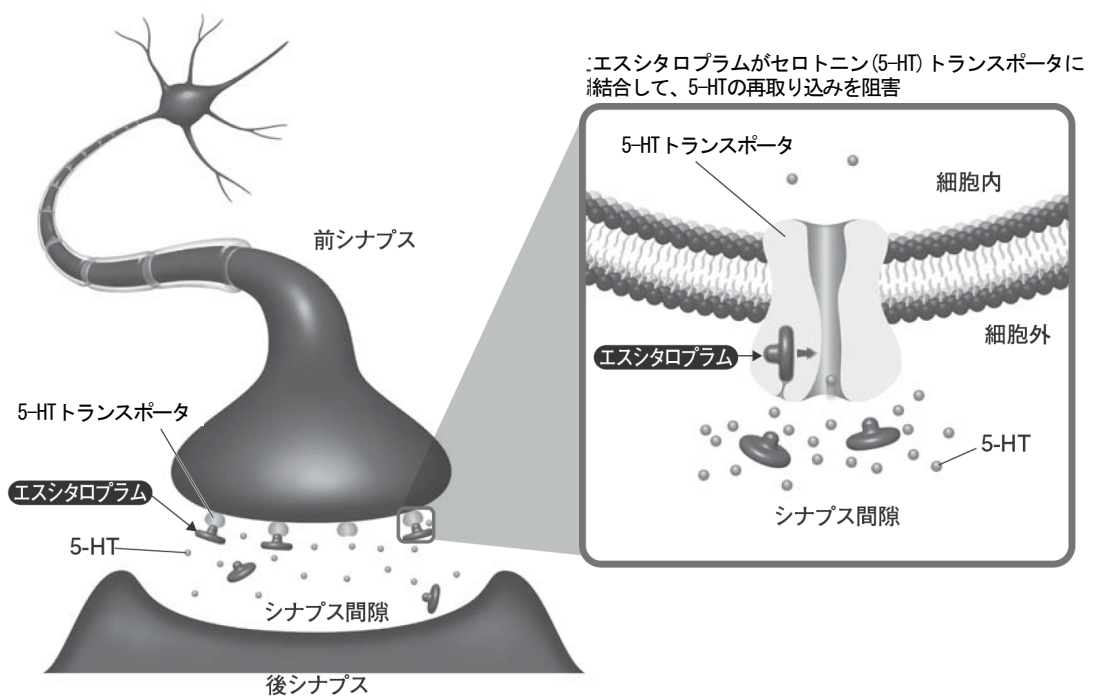
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

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



図VI-1 エスシタロプラムの作用機序

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) セロトニン再取り込み阻害作用<sup>15)</sup>

#### ・脳シナプトソームへのモノアミン取り込み阻害作用及びその選択性 (*in vitro*)

雄性 Wistar 系ラットの脳よりシナプトソーム画分を調製し、<sup>[3H]</sup> 5-HT、<sup>[3H]</sup> ノルアドレナリン (NA) あるいは <sup>[3H]</sup> ドパミン (DA) をリガンドとしたときの SSRI によるリガンド取り込み阻害作用を検討した。

エスシタロプラムの 5-HT、NA 及び DA 取り込みを 50% 阻害する濃度 (IC<sub>50</sub> 値) は、それぞれ 2.1nmol/L、2500nmol/L 及び 65000nmol/L であることから、エスシタロプラムの選択的な 5-HT 取り込み阻害作用が示された。

表 VI-1 ラット脳シナプトソームにおけるモノアミン取り込み阻害作用

薬物	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)			NA/5-HT 比率	DA/5-HT 比率
	5-HT	NA	DA		
エスシタロプラム	2.1	2500	65000	1200	31000
フルボキサミン	3.8	620	42000	160	11000
パロキセチン	0.29	81	5100	280	18000
セルトラリン	0.19	160	48	840	250

結果は、8 実験から得られた IC<sub>50</sub> 値の対数平均値で示す

### 2) 脳内 5-HT トランスポータに及ぼす影響

エスシタロプラムは、5-HT トランスポータの高親和性結合部位 (プライマリーサイト) に結合し 5-HT 取り込みを阻害する<sup>16)</sup>。

#### ・5-HT トランスポータに対する結合親和性 (*in vitro*)<sup>17,18)</sup>

ヒト 5-HT トランスポータを発現させた COS-1 細胞を用い、ヒト 5-HT トランスポータに選択的な結合性を示す <sup>[125I]</sup> RTI-55<sup>注)</sup> (100pmol/L) をリガンドとし、エスシタロプラムの 5-HT トランスポータに対する結合親和性を検討した。その結果、エスシタロプラムの 5-HT トランスポータに対する結合能 (K<sub>i</sub> 値) は 3.9nmol/L であった。

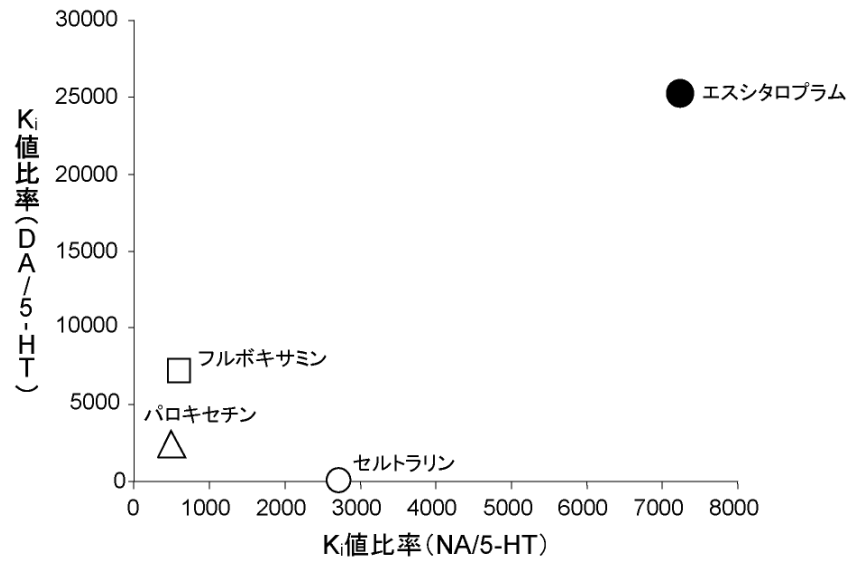
注) RTI-55 : β-carbomethoxy-3β-(4-iodopheny)tropane、コカイン類似物質

表 VI-2 ヒト 5-HT トランスポータに対する結合親和性

薬物	結合親和性
	リガンド : <sup>[125I]</sup> -RTI-55 K <sub>i</sub> 値 (nmol/L)
エスシタロプラム	3.9±2.2
シタロプラム	7.6±2.9
シタロプラムの R-エナンチオマー	161±67

結合親和性の検討は triplicate で少なくとも 3 回実施し、その平均値±標準偏差で示す

また、ヒトモノアミントランスポータを発現させた HEK-293 細胞及び MDCK 細胞から調製された細胞膜画分を用いた検討では、エスシタロプラムの 5-HT トランスポータに対する選択性 (結合親和性定数 (K<sub>i</sub>) の比率) は、NA トランスポータ及び DA トランスポータと比べて各々 7100 倍及び 24000 倍であった。



図VI-2 5-HTトランスポーターに対する結合能についての選択性

5-HTトランスポーター (SERT) と NA トランスポーター (NAT) あるいは DA トランスポーター (DAT) についての K<sub>i</sub> 値の比率 (NAT/SERT 又は DAT/SERT) を示した。

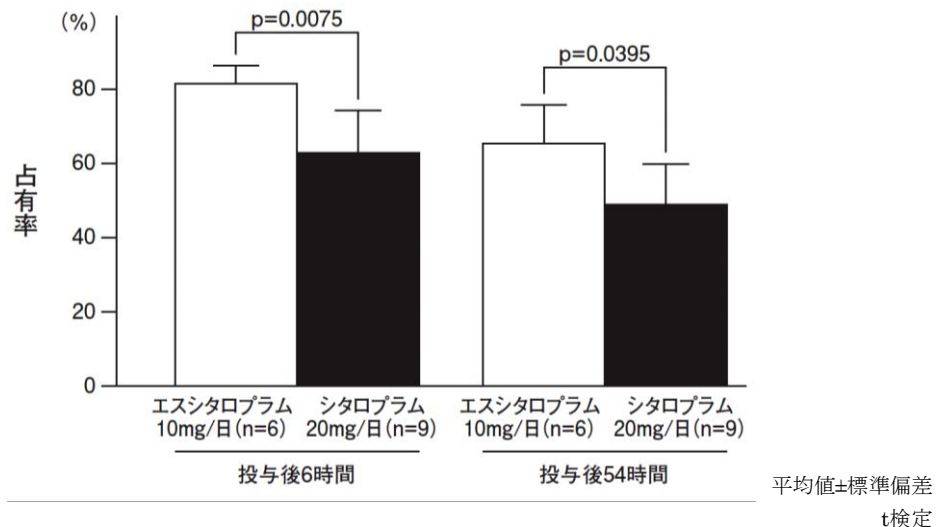
### 3) 5-HT トランスポーター占有率 (海外データ) <sup>19)</sup>

健康男性 (20~47 歳) にエスシタロプラム 10mg (6 例) あるいはエスシタロプラムのラセミ体であるシタロプラム 20mg (9 例) を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、最終回投与後 6 及び 54 時間に <sup>123</sup>I]ADAM <sup>注1)</sup> を用いた SPECT <sup>注2)</sup> を施行し、中脳-視床下部領域における放射能をもとに、5-HT トランスポーター占有率を算出した。さらに、エスシタロプラムあるいはシタロプラムの血漿中濃度と 5-HT トランスポーター占有率を用い、最大 5-HT トランスポーター占有率を推定した。

エスシタロプラム 10mg の最終回投与後 6 及び 54 時間の 5-HT トランスポーター占有率の平均値は、それぞれ 81.5%、63.3%であった。また、エスシタロプラムの最大 5-HT トランスポーター占有率は 89.6%であった。

注 1) ADAM : 2-((2-((dimethylamino)methyl)phenyl)thio)-5-iodophenylamine

注 2) SPECT : single photon emission computed tomography、単一光子放射断層撮影法



図VI-3 最終回投与後 6 及び 54 時間の 5-HT トランスポーター占有率

#### 4) 抗うつ作用

エスシタロプラムは、マウス強制水泳モデルにおける無動時間を短縮し、ラット慢性緩和ストレスモデルにおいてショ糖溶液摂取量の減少を改善した<sup>20,21,22,23</sup>。また、ラット社会的ストレスモデルにおいて、単回投与では居住ラットの侵入ラットに対する攻撃行動を減少させ、反復投与では逆に攻撃行動を増加させた<sup>24</sup>。

以上の結果から、抗うつ薬の薬効評価に用いたいずれの動物モデルにおいても既存の SSRI と同様に有効性を示すことが確認された。

##### ① 強制水泳モデルにおける無動時間に及ぼす影響 (マウス)<sup>20,21</sup>

強制水泳モデルでは、うつ状態の指標として、動物の水泳中の行動静止 (無動状態) が用いられ、三環系抗うつ薬及び SSRI が無動時間を短縮することが報告されている。

雄性 NMRI/BOM 系マウス (体重 18~20g) に溶媒、エスシタロプラムを単回皮下投与し、投与後 30 分に 6 分間強制水泳を負荷し、負荷開始後 3~6 分の無動時間を測定した。

エスシタロプラムは、3.9~15.9mg/kg の用量により、投与量の増加に伴って無動時間を短縮させ、ED<sub>50</sub> 値は 12.0mg/kg (95%信頼区間: 7.1~20mg/kg) であった。

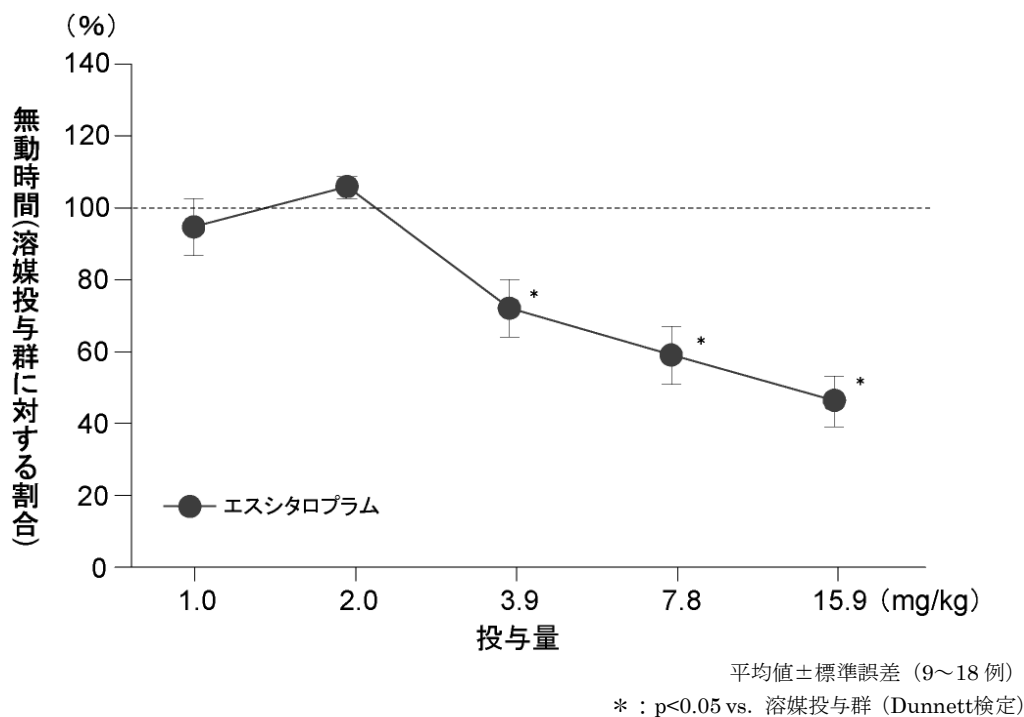
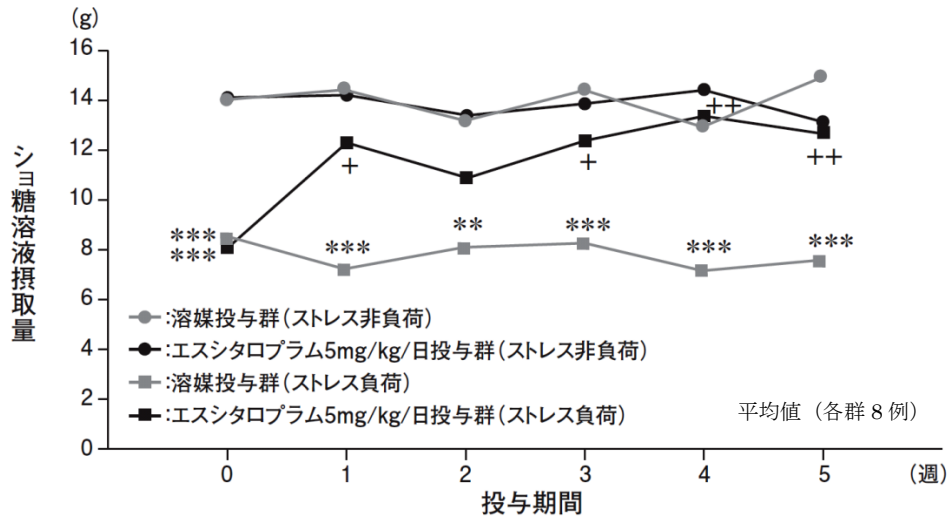


図 VI-4 マウス強制水泳モデルにおける無動時間に及ぼす影響

② 慢性緩和ストレスモデルにおけるシヨ糖溶液の摂取量に及ぼす影響（ラット）<sup>22,23)</sup>

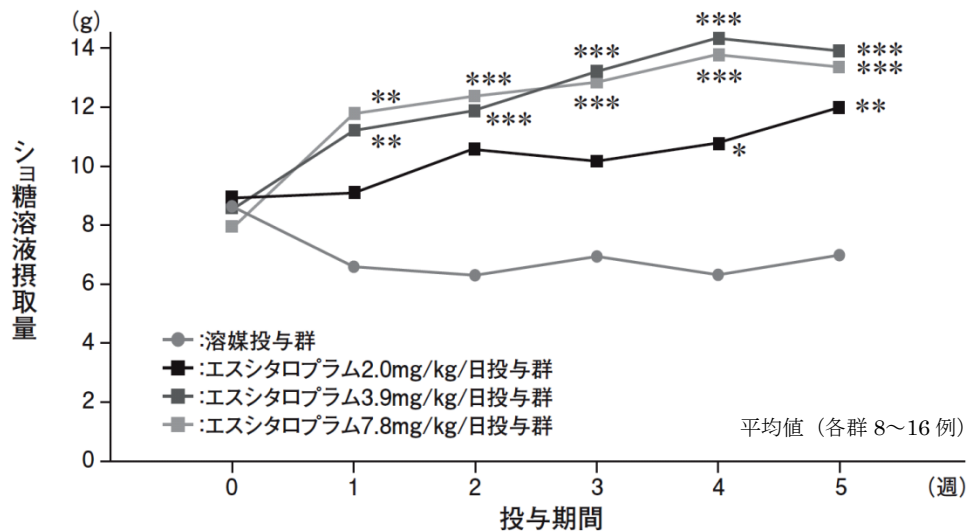
ラットを慢性緩和ストレス刺激下（給餌・給水の制限、傾斜ケージでの飼育、湿気を帯びた床敷きでの飼育など）で長期間飼育することによりストレス性の快樂欠乏状態の指標であるシヨ糖溶液の摂取量が減少するが、三環系抗うつ薬及び SSRI の反復投与によりシヨ糖溶液の摂取量が回復する。

エスシタロプラムは、ラット慢性緩和ストレスモデルにおいて、5mg/kg/日あるいは 2.0～7.8mg/kg/日の反復投与（腹腔内投与）により、ストレス負荷により低下したシヨ糖溶液摂取量をストレス非負荷動物と同程度まで改善した。



\*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001 vs. エスシタロプラム投与のストレス非負荷群 (Fisher の最小有意差検定)  
+ : p<0.05, ++ : p<0.01 vs. ストレス負荷群 (0 週) (Fisher の最小有意差検定)

図VI-5 ラット慢性緩和ストレスモデルにおけるシヨ糖溶液摂取量に及ぼす影響 (1)



\* : p<0.05, \*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001 vs. 溶媒投与群 (Tukey の多重比較検定)

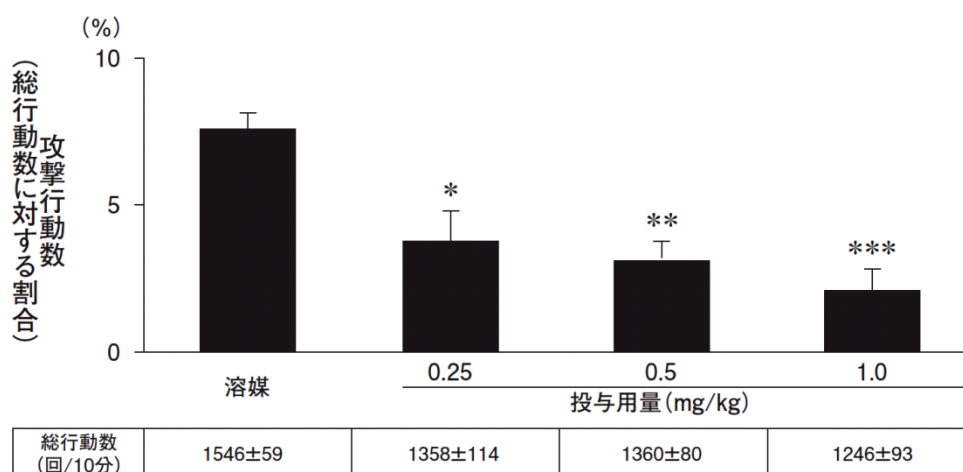
図VI-6 ラット慢性緩和ストレスモデルにおけるシヨ糖溶液摂取量に及ぼす影響 (2)

### ③ 社会的ストレスモデルにおける居住ラットの行動様式に及ぼす影響（ラット）<sup>24)</sup>

社会的ストレスを負荷したラットでは、うつ病患者の非言語行動と類似した行動変化を示す。本モデルにおいて、SSRI の単回投与による攻撃行動の減少には脳内 5-HT 濃度の上昇による 5-HT 神経の自己抑制性 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の賦活化が関与し、一方、反復投与による攻撃行動の増加には 5-HT 神経の自己抑制性 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の脱感作が関与すると考えられる。

雄性 Wistar 系ラット（居住ラット）を観察日の 3 日前から単独飼育したケージ内に別の雄性 Wistar 系ラット（侵入ラット）を入れて社会的ストレスを負荷した後、居住ラット行動（詮索行動、探索行動、攻撃行動、服従行動、逃避行動、維持行動、性行動及び頭部/体の震えの 8 項目）の回数を 10 分間測定し、各行動の総行動数に対する割合を算出した。

単回皮下投与の試験では、ラット（体重 295～417g）にエスシタロプラムを皮下投与し、30 分後から居住ラットの行動観察を行った。エスシタロプラムの 1.0mg/kg を投与しても総行動数に影響は認められず、総行動数に対する攻撃行動数の割合は 0.25mg/kg 以上で用量の増加に伴って減少した。攻撃行動数を 50%抑制するエスシタロプラムの用量は 0.26mg/kg であった。

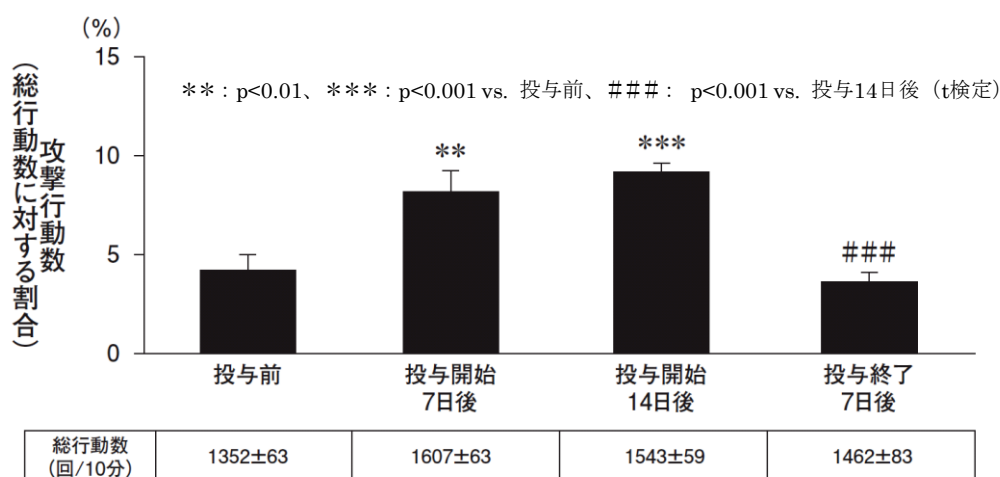


平均値±標準誤差（各群 8 例）

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01、\*\*\* : p<0.001 vs. 溶媒投与群 (t 検定)

図 VI-7 ラットの攻撃行動に及ぼす影響（単回投与）

反復皮下投与の試験では、ラット（体重 318～409g）にエスシタロプラムを浸透圧ポンプを用いて 14 日間にわたって持続皮下投与し、投与開始後 7 日、14 日及び投与終了後 7 日に侵入ラットに対する居住ラットの行動を観察した。エスシタロプラムは投与開始後 7 日、14 日及び投与終了後 7 日のいずれにおいても総行動数に影響を及ぼさなかった。エスシタロプラムは投与開始後 7 及び 14 日において、総行動数に対する攻撃行動の割合を増加させ、増加した攻撃行動の割合は投与終了後 7 日までに投与前値とほぼ同程度に回復した。



平均値±標準誤差(各群 8 例)

エスシタロプラム 0.5mg/kg/日を 14 日間反復投与した。

図VI-8 ラットの攻撃行動に及ぼす影響 (反復投与)

#### 5) 脳内モノアミン神経機能に及ぼす影響

エスシタロプラムは 1-5-HTP<sup>注)</sup> 誘発行動を増強 (ED<sub>50</sub>=0.55mg/kg) したことより、*in vivo* においても脳内 5-HT 取り込みを阻害すると考えられた<sup>25)</sup>。

上記の 56 倍用量のエスシタロプラム (31mg/kg) は、テトラベナジンによる眼瞼下垂及びアポモルヒネによる噛み付き行動のいずれにも影響を及ぼさなかったため、エスシタロプラムは脳内 NA あるいは DA 神経機能には作用を示さないことが示唆された<sup>15,26)</sup>。

#### ① 1-5-HTP 誘発行動に及ぼす影響 (マウス)<sup>25)</sup>

マウスに 5-HT の前駆物質である 1-5-HTP を投与すると、シナプス間隙への 5-HT 放出が促進される。1-5-HTP を SSRI と併用すると、放出された 5-HT の取り込みが阻害されるため、脳内 5-HT 濃度がさらに上昇することにより異常行動が誘発される。エスシタロプラムが脳内で 5-HT 取り込み阻害作用を示すかを推定するため、エスシタロプラムを 1-5-HTP と併用し、1-5-HTP 誘発行動に及ぼす影響を検討した。

雄性 NMRI/BOM 系マウス (体重 18~25g) に、エスシタロプラム (0.13、0.24、0.49、1.0 及び 2.0mg/kg) を単回皮下投与し、その 30 分後に 1-5-HTP を 100mg/kg 皮下投与した。1-5-HTP の投与後 15 分から異常行動 (head weaving、振戦、後肢外転) の発現回数を 15 分間観察し、それぞれの異常行動の発現回数及び異常行動の総発現回数の最大値の 50% を惹起する用量 (ED<sub>50</sub> 値) を算出した。

エスシタロプラムは、用量の増加に伴って 1-5-HTP 誘発による異常行動の発現回数を増加させ、全症状の発現の ED<sub>50</sub> 値は 0.55mg/kg であった。

注) 1-5-HTP : 1-5-ヒドロキシトリプトファン

表VI-3 マウス 1-5-HTP 誘発行動に及ぼす影響

薬物	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg)			
	Head weaving	振戦	後肢外転	全症状
エスシタロプラム	0.28 (0.21~0.36)	0.49 (0.39~0.65)	1.2 (0.81~1.8)	0.55 (0.45~0.65)

1 群 5~10 例で実施した

( ) 内の数値は 95%信頼区間を示す。

② テトラベナジン及びアポモルヒネ誘発行動に及ぼす影響（マウス）<sup>15,26)</sup>

エスシタロプラムが脳内 NA 神経機能及び DA 神経機能に対して作用を示すか否かを推定するため、脳内カテコラミン枯渇作用を有するテトラベナジンにより誘発される眼瞼下垂、また、非選択的な DA 受容体アゴニストであるアポモルヒネにより誘発される嘔み付き行動を指標とし、エスシタロプラムの影響を検討した。

雄性 NMRI/BOM 系マウス(体重 18~25g)に、エスシタロプラム(0.49、2.0、7.8 及び 31mg/kg)を単回皮下投与し、その 30 分後にテトラベナジンを 40mg/kg 腹腔内投与した。テトラベナジンの投与後 30 分に眼瞼下垂の程度を観察してスコア化し、溶媒投与群のスコアの 50%となる薬物の用量 (ED<sub>50</sub>) を算出した。また、マウスにエスシタロプラム (1.0、2.0、3.9、7.8、15.6 及び 31mg/kg) を単回皮下投与した 15 分後にアポモルヒネを 10mg/kg 腹腔内投与し、1 時間後までの嘔み付き回数を測定し、嘔み付き回数の最大値の 50%を惹起する用量 (ED<sub>50</sub> 値) を算出した。

エスシタロプラムのテトラベナジン誘発眼瞼下垂及びアポモルヒネにより誘発した嘔み付き行動についての ED<sub>50</sub> 値は 31mg/kg よりも大きかった。

表VI-4 マウステトラベナジン誘発眼瞼下垂及びアポモルヒネ誘発嘔み付き行動に及ぼす影響

薬物	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	
	テトラベナジン誘発 眼瞼下垂 <sup>a)</sup>	アポモルヒネ誘発 嘔み付き行動 <sup>b)</sup>
エスシタロプラム	>31	>31

a) 3 例以上で実施

b) 6 例以上で実施

## 6) 脳内 5-HT 濃度に及ぼす影響<sup>27)</sup>

エシタロプラムは単回投与により脳内 5-HT 濃度を増加させ、その程度は反復投与により増強されると考えられた。

### ① 脳内 5-HT 濃度に及ぼす影響 (ラット、単回皮下投与)

エシタロプラムが脳内 5-HT 濃度を上昇させることを確認するため、エシタロプラム投与後のラット脳内 5-HT 濃度を測定した。

雄性 Sprague-Dawley 系ラット (体重 275~300g) を麻酔し、前頭皮質にガイドカニューレを挿入した。実験当日にマイクロダイアリスプローブを装着し Ringer 液を灌流した。エシタロプラムを単回皮下投与し、灌流液を 20 分間隔で採取して灌流液中の 5-HT 濃度を測定した。

エシタロプラムは 1.0~3.9mg/kg の用量範囲で、投与後 20 分からほぼ用量に依存して灌流液中の 5-HT 濃度を上昇させ、7.8mg/kg における灌流液中の 5-HT 濃度は 3.9mg/kg 投与時と同程度で推移した。

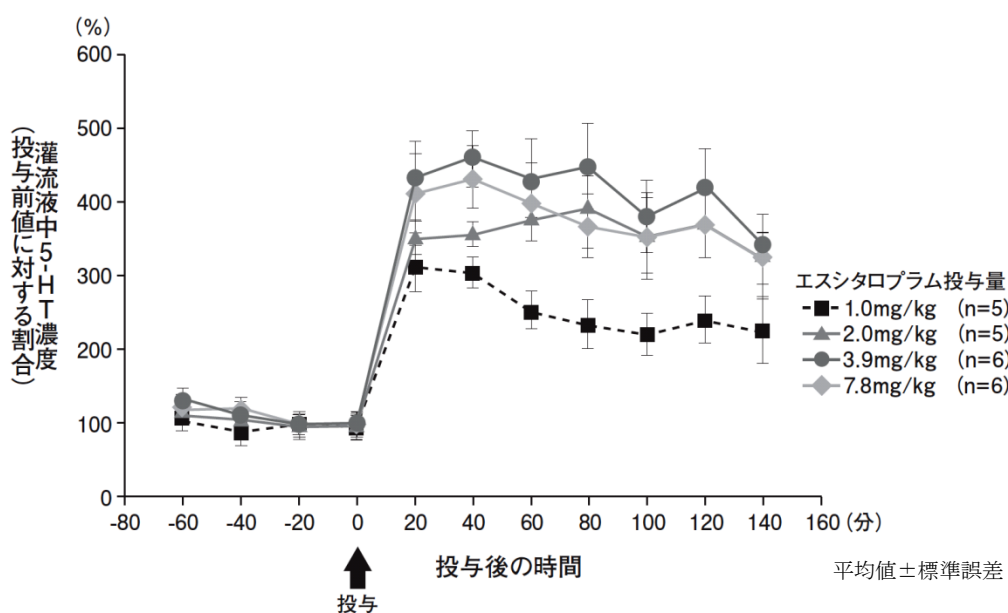


図 VI-9 脳内 5-HT 濃度に及ぼす影響

### ② 脳内 5-HT 濃度に及ぼす影響 (ラット、持続皮下投与)

エシタロプラム 10mg/kg/日を 13 日間持続皮下投与したラットでは、前頭前野の 5-HT 濃度が上昇し、その程度は同用量のエシタロプラムを 2 日間持続皮下投与したときと比べて大きかった。

## 7) 脳内 5-HT<sub>1A</sub> 受容体機能に及ぼす影響

SSRI の急性投与時には脳内 5-HT 濃度が上昇し、5-HT<sub>1A</sub> 受容体を介して 5-HT 神経の発火頻度が抑制されることが報告されている。一方、SSRI の反復投与時には持続的な脳内 5-HT 濃度の上昇による 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の脱感作で、5-HT 神経の発火頻度の回復及びシナプス間隙への 5-HT 放出量の増大が報告されている。

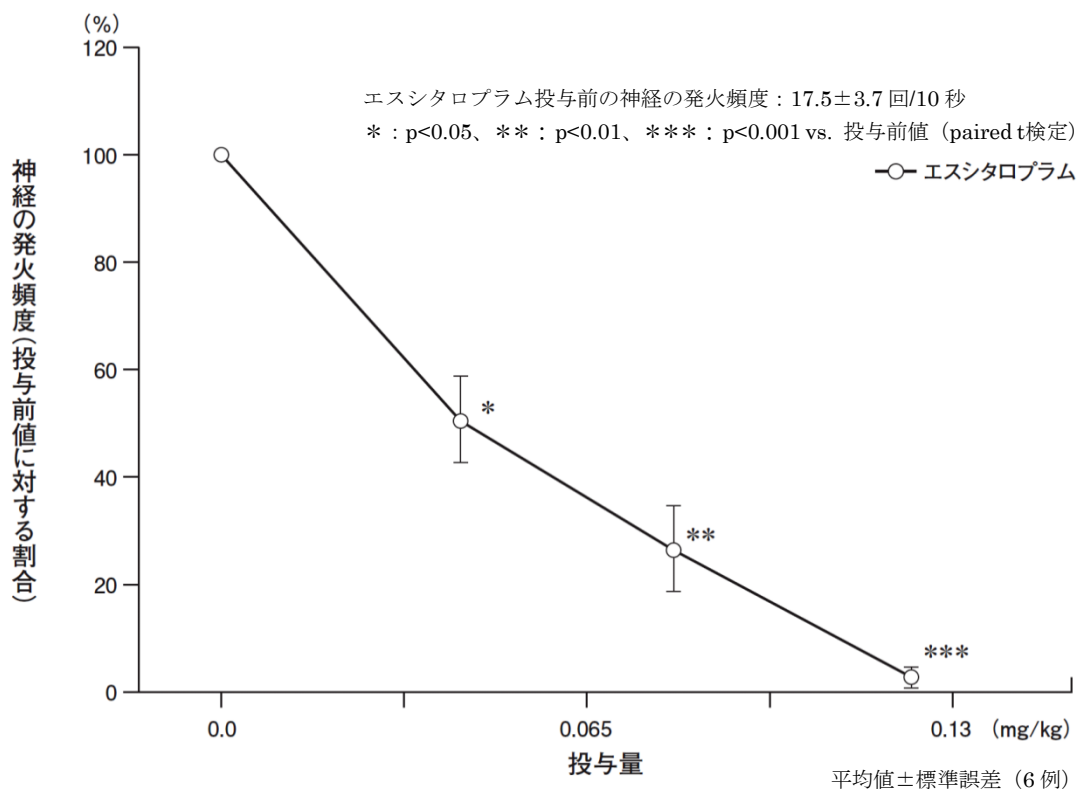
エスシタロプラム単回投与による背側縫線核の神経発火頻度の抑制、及び反復投与による神経発火頻度の回復を検討した。さらに、縫線核の神経発火頻度を指標として、5-HT<sub>1A</sub> 受容体アゴニストあるいはアンタゴニストを用いて、エスシタロプラムが 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の機能に及ぼす影響を検討した<sup>21,28,29</sup>。

エスシタロプラムの単回投与時には 5-HT<sub>1A</sub> 受容体を介した 5-HT 神経の神経発火頻度が抑制され、また、反復投与時には 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の脱感作により 5-HT 神経の神経発火頻度の回復が示唆された。

### ① 側縫線核の 5-HT 神経発火頻度に及ぼす影響 (ラット、単回投与)<sup>21,28,29</sup>

雄性 Sprague-Dawley 系ラット (体重 180~200g) を麻酔し、背側縫線核に電極を刺入して電位変化を記録し、神経発火の指標とした。神経発火の頻度が安定した後、エスシタロプラムを約 3 分間隔で用量を漸増しながら静脈内投与し、神経の発火頻度を測定した。

エスシタロプラムは、投与量の増加に伴って神経の発火頻度を減少させ、その ED<sub>50</sub> 値は 0.05mg/kg (95%信頼区間: 0.028~0.10mg/kg) であった。

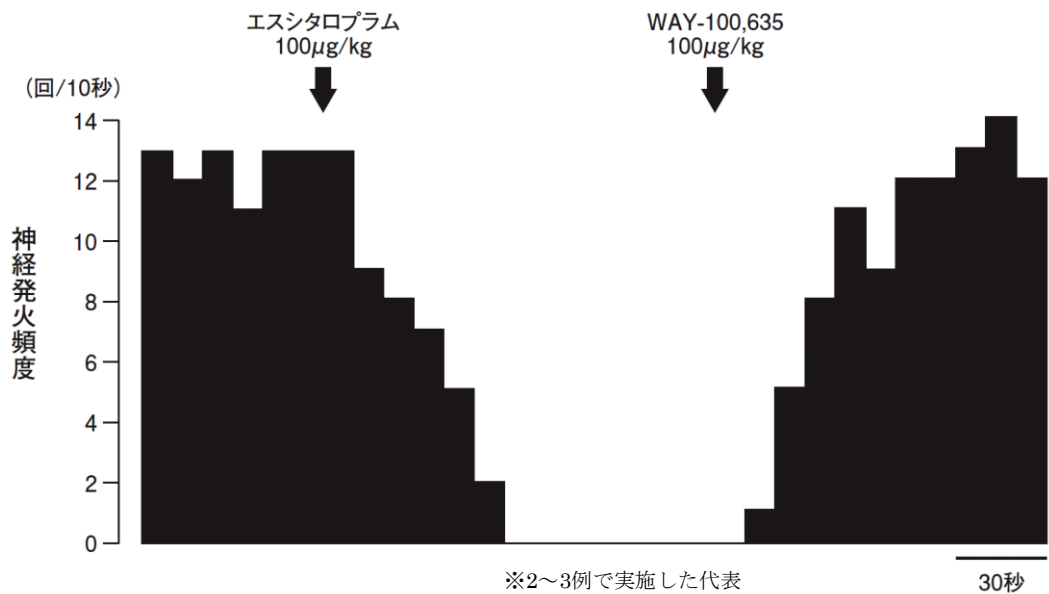


図VI-10 ラット背側縫線核の 5-HT 神経発火頻度に及ぼす影響 (単回投与)

エスシタロプラムによる縫線核の神経発火頻度の抑制が 5-HT<sub>1A</sub> 受容体を介したものの否かを推測するため、同じ試験方法を用い、エスシタロプラムを 5-HT<sub>1A</sub> 受容体アンタゴニストと併用し、神経発火頻度に及ぼす影響を検討した。

ラットに、エスシタロプラム (100 μg/kg) を急速静脈内投与したとき、神経の発火頻度が減少し、5-HT<sub>1A</sub> 受容体アンタゴニストである WAY-100,635 の静脈内投与 (100 μg/kg) により神経発火頻度の抑制が消失あるいは減弱した。

したがって、エスシタロプラムを単回投与したときの神経発火頻度の抑制は、5-HT<sub>1A</sub> 受容体を介して発現すると考えられた。

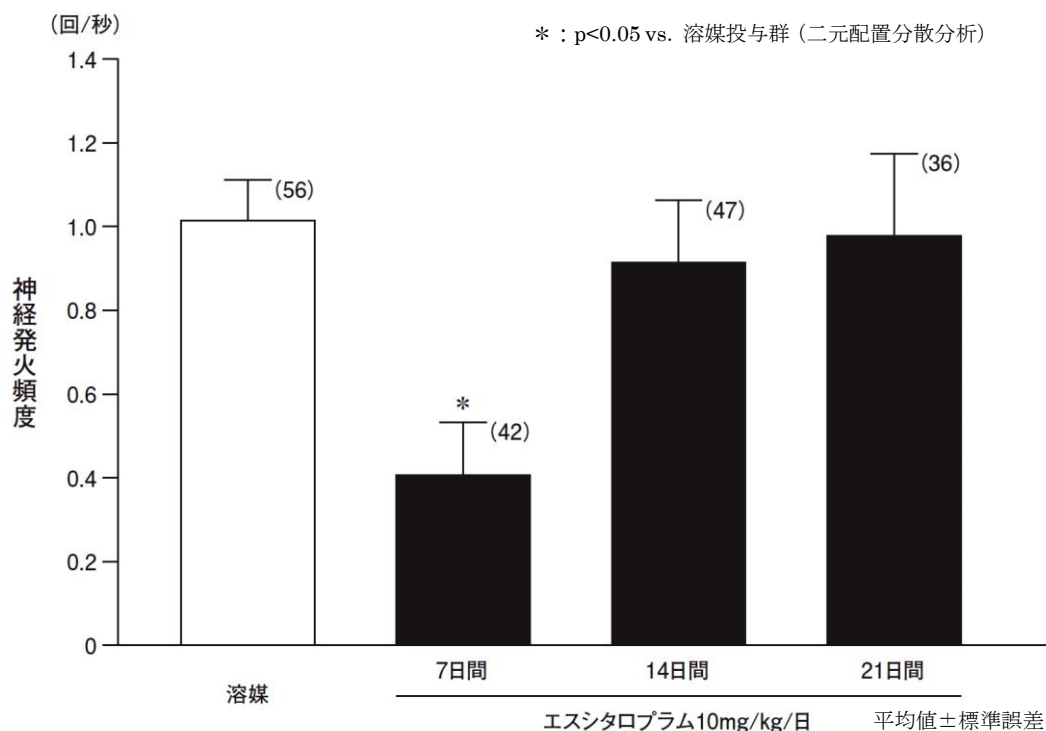


図VI-11 ラット背側縫線核の 5-HT 神経発火頻度の抑制に対する WAY-100,635 の影響

② 背側縫線核の 5-HT 神経発火頻度に及ぼす影響（ラット、反復投与）<sup>29)</sup>

雄性 Sprague-Dawley 系ラット（体重 250～300g）に、溶媒、エスシタロプラム（10mg/kg/日）を浸透圧ポンプを用いて持続皮下投与し、投与開始後 7、14 及び 21 日に麻酔下で背側縫線核に電極を刺入して神経の発火頻度を測定した。

エスシタロプラムを 7 日間反復投与したとき、神経発火頻度は溶媒投与群と比べて低値であり、神経発火頻度の抑制が認められたが、14 日間あるいは 21 日間反復投与したときの神経発火頻度は溶媒投与群とほぼ同程度で、神経発火頻度の回復が認められた。



溶媒投与群は、投与開始後 7、14 及び 21 日の結果をまとめて解析した  
( ) 内の数値は、6～7 例の動物より測定に用いたニューロン数を示す

図VI-12 ラット背側縫線核の 5-HT 神経発火頻度に及ぼす影響（反復投与）

8) 各種受容体及びトランスポータに対する結合能 (*in vitro*) 18,21,30

ヒト及び各種動物由来の受容体、イオンチャネルあるいはトランスポータ (計 144 種類) に選択的な放射性リガンドを用いてエスシタロプラムの結合能を検討した。

エスシタロプラムは $\sigma_1$ 受容体以外の各種神経伝達物質の受容体に対してほとんど結合性を示さなかった ( $IC_{50}$  値が 1000nmol/L よりも大きかった)。

一部の SSRI では 5-HT 取り込み阻害作用に加え $\sigma_1$ 受容体アゴニスト作用も抗うつ作用に寄与する可能性が示唆されているが、エスシタロプラムの $\sigma_1$ 受容体に対する  $K_i$  値 (平均値±標準偏差) は  $100 \pm 71$  nmol/L であり、 $\sigma_1$ 受容体に対する結合親和性と 5-HT 取り込み阻害濃度 ( $K_i$  値が 2.5nmol/L) との乖離が大きいため、エスシタロプラムが $\sigma_1$ 受容体を介して有効性及び安全性に寄与する可能性は少ないと考えられた。

表VI-5  $\sigma_1$ 受容体に対する結合能

薬物	$K_i$ 値 (nmol/L)
エスシタロプラム	100±71

平均値±標準偏差

表VI-6  $IC_{50}$  値が 1000nmol/L より大きい受容体及びトランスポータ

受容体
アデノシン: A <sub>1</sub> (ヒト)、A <sub>2A</sub> (ラット)、A <sub>2B</sub> (ヒト)、A <sub>3</sub> (ヒト)、トランスポータ (モルモット)
アンジオテンシンII: AT <sub>1</sub> (ヒト)、AT <sub>2</sub> (ヒト)
心房性ナトリウム利尿ペプチド (モルモット)
ベンゾジアゼピン: 中枢性 (ラット)、末梢性 (ラット)
ボンベジン (ラット)
ブラジキニン: B <sub>1</sub> (ウサギ)、B <sub>2</sub> (モルモット)
カルシトニン遺伝子関連ペプチド (ヒト)
カンナビノイド: CB <sub>1</sub> (ヒト)
コレシストキニン: CCK <sub>A</sub> (ヒト)、CCK <sub>B</sub> (マウス)
補体: C5a (ヒト)
コルチコトロピン放出因子: CRF <sub>1</sub> (ラット)
ドパミン: D <sub>1</sub> (ヒト)、D <sub>2</sub> (ヒト)、D <sub>3</sub> (ヒト)、D <sub>4A</sub> (ヒト)、D <sub>5</sub> (ヒト)
エンドセリン: ET <sub>A</sub> (ヒト)、ET <sub>B</sub> (ヒト)
ホルミルメチオニルロイシルフェニルアラニン (ヒト)
$\gamma$ アミノ酪酸: GABA <sub>A</sub> (ラット)、GABA <sub>B</sub> (ラット)、トランスポータ (ラット)
ガラニン: GAL <sub>1</sub> (ヒト)、GAL <sub>2</sub> (ヒト)
グルカゴン (ラット)
グルカゴン様ペプチド (ヒト)
グルタミン酸: AMPA (ラット)、カイニン酸 (ラット)、NMDA (ラット)
グリシン: ストリキニーネ感受性 (ラット)、ストリキニーネ非感受性 (ラット)
増殖因子: EGF (ヒト)、PDGF (マウス)、TGF $\beta$ (マウス)
サイトカイン: IL-1 $\alpha$ (ニワトリ)、IL-1 $\beta$ (マウス)、IL-2 (マウス)、IL-4 (サル)、IL-6 (ヒト)、IL-8A (ヒト)、IL-8B (ヒト)、TNF- $\alpha$ (ヒト)
ケモカイン: CCR <sub>1</sub> (ヒト)、CCR <sub>2</sub> (ヒト)、CCR <sub>3</sub> (ヒト)、CCR <sub>5</sub> (ヒト)
ヒスタミン: H <sub>1</sub> -中枢性 (モルモット)、H <sub>1</sub> -末梢性 (モルモット)、H <sub>2</sub> (モルモット)、H <sub>3</sub> (ラット)
イミダゾリン: I <sub>1</sub> (ラット)、I <sub>2</sub> -中枢性 (ラット)、I <sub>2</sub> -末梢性 (ラット)
イノシトール 3 リン酸 (ラット)
インスリン (ラット)
ロイコトリエン: LTB <sub>4</sub> (ヒト)、LTD <sub>4</sub> (ヒト)

(続き)

受容体
MAO 阻害作用 (モルモット)
黄体形成ホルモン放出ホルモン (ラット)
メラニン凝集ホルモン (ヒト)
グルココルチコイド (ヒト)
エストロゲン (ヒト)
プロゲステロン (ヒト)
テストステロン (ラット)
甲状腺ホルモン (ラット)
甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (ラット)
メラノコルチン : MC <sub>3</sub> (ヒト)、MC <sub>4</sub> (ヒト)、MC <sub>5</sub> (ヒト)
メラトニン : ML <sub>1</sub> (ニワトリ)、ML <sub>2</sub> (ハムスター)
モチリン (ヒト)
ムスカリン : M <sub>1</sub> (ヒト)、M <sub>2</sub> (ヒト)、M <sub>3</sub> (ヒト)、M <sub>4</sub> (ヒト)、M <sub>5</sub> (ヒト)
コリントランスポータ (ラット)
ニューロキニン : NK <sub>1</sub> (ヒト)、NK <sub>2</sub> (ヒト)、NK <sub>3</sub> (ヒト)
ニューロペプチド Y : Y <sub>1</sub> (ヒト)、Y <sub>2</sub> (ヒト)
ニューロテンシン : NT <sub>1</sub> (ヒト)
ニコチン : 神経性 (ラット)、筋肉性 (ヒト)
ノルアドレナリン : $\alpha_{1A}$ (ラット)、 $\alpha_{1B}$ (ラット)、 $\alpha_{2A}$ (ヒト)、 $\alpha_{2B}$ (ラット)、 $\alpha_{2C}$ (ヒト)、 $\beta$ (ラット)
オピオイド : $\delta$ (ヒト)、 $\kappa$ (ヒト)、 $\mu$ (ヒト)
オルファニン : ORL <sub>1</sub> (ヒト)
ウアバイン (イヌ)
オキシトシン (ラット)
下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド : PACAP <sub>sv-1</sub> (ヒト)
血小板活性化因子 (ウサギ)
フェンシクリジン (ラット)
プロスタグランジン : EP <sub>1</sub> (ヒト)、EP <sub>4</sub> (ヒト)、PGH <sub>2</sub> (ヒト)、PGI <sub>2</sub> (ヒト)
プリン : P <sub>2X</sub> (ラット)、P <sub>2Y</sub> (ラット)
ロリプラム (マウス)
5-HT : 5-HT <sub>1A</sub> (ヒト)、5-HT <sub>1B</sub> (ラット)、5-HT <sub>1D</sub> (ウシ)、5-HT <sub>2A</sub> (ヒト)、5-HT <sub>2B</sub> (ヒト)、5-HT <sub>2C</sub> (ヒト)、5-HT <sub>3</sub> (ヒト)、5-HT <sub>4e</sub> (ヒト)、5-HT <sub>5A</sub> (ヒト)、5-HT <sub>6</sub> (ヒト)、5-HT <sub>7</sub> (ヒト)
$\sigma_2$ (ラット)
ソマトスタチン : SST <sub>4</sub> (ヒト)
血管作動性小腸ペプチド : VIP <sub>1</sub> (ヒト)、VIP <sub>2</sub> (ヒト)
バソプレッシン : V <sub>1A</sub> (ヒト)、V <sub>1B</sub> (ラット)、V <sub>2</sub> (ヒト)
Ca チャネル : L 型-ジヒドロピリジン感受性 (ラット)、ジルチアゼム感受性 (ラット)、ベラパミル感受性 (ラット)、N 型 (ラット)
K チャネル : ATP 感受性 (ラット)、電位依存性 (ラット)、Ca 依存性 (ラット)
Na チャネル : サイト 1 (ラット)、サイト 2 (ラット)
Cl チャネル (ラット)

### (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

国内で実施した臨床試験及び海外で実施した臨床試験では、試料を前処理した後の血漿あるいは血清中濃度を、HPLC-蛍光法（光学分割なし）、LC-MS（光学分割なし）又は光学分割 LC-MS/MS 法により測定した。

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### 【参考】動物データ（マウス、ラット）<sup>20,21,24,25,27,28,29,31</sup>

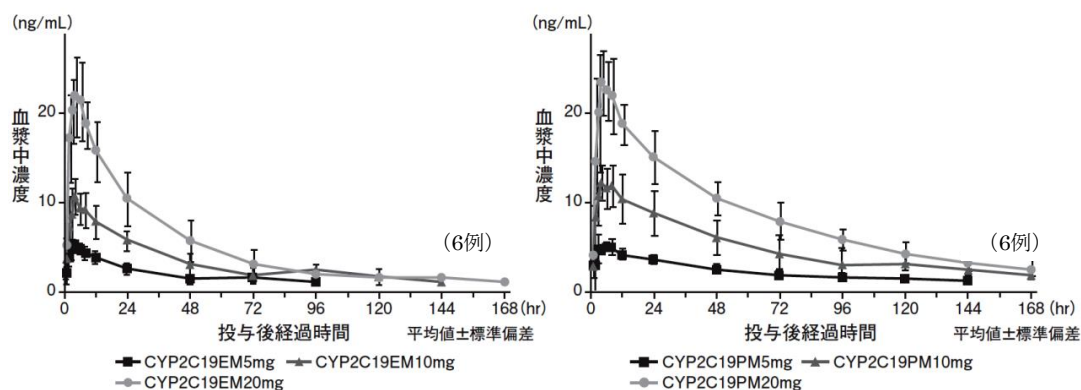
うつ病モデルにおける有効性の検討及び作用機序の検討試験 (*in vivo*) より、エスシタロプラムは、単回静脈内投与では 0.05mg/kg、単回皮下投与では 0.07～3.9mg/kg、また、持続皮下投与では 0.5～10mg/kg/日 でうつ病モデルにおける有効性ならびに脳内 5-HT 取り込み阻害に基づく作用を示した。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与<sup>4)</sup>

健康成人 (CYP2C19 の EM (Extensive Metabolizer) 及び PM (Poor Metabolizer) 各 6 例) に、絶食下でエスシタロプラム 5mg、10mg、20mg を単回経口投与した。

CYP2C19EM 群では投与後 3.8~4.3 時間で最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) に達し、消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 24.6~27.7 時間であり、 $C_{max}$  及び血中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) は投与量にほぼ比例して増加した。CYP2C19PM 群における最高血漿中濃度到達時間 ( $t_{max}$ ) 及び  $C_{max}$  は CYP2C19EM 群と同程度であったが、 $AUC_{0-\infty}$  及び  $t_{1/2}$  は CYP2C19EM 群の約 2 倍であった。



図VII-1 単回経口投与時における血漿中濃度推移 (健康成人)

表VII-1 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

CYP2C19 <sup>a)</sup> 遺伝子型	投与量 (mg)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	$V_d/F$ (L)
EM	5	5.7±0.8	3.8±1.3	183±70	24.6±9.9	29.8±8.1	970±147
	10	10.8±2.1	3.8±0.4	418±153	27.7±7.5	25.9±6.8	985±178
	20	23.0±4.3	4.3±1.4	807±282	27.4±7.2	26.9±7.3	1001±135
PM	5	5.5±0.6	4.2±1.5	384±109	55.8±16.4	14.1±4.9	1053±110
	10	12.9±2.3	4.8±1.8	885±384	51.2±16.9	13.5±6.4	872±121
	20	24.7±4.7	5.2±1.8	1595±356	55.3±8.7	13.1±2.8	1017±116

平均値±標準偏差 (6 例)

a) EM : CYP2C19\*1/\*1, CYP2C19\*1/\*2, CYP2C19\*1/\*3

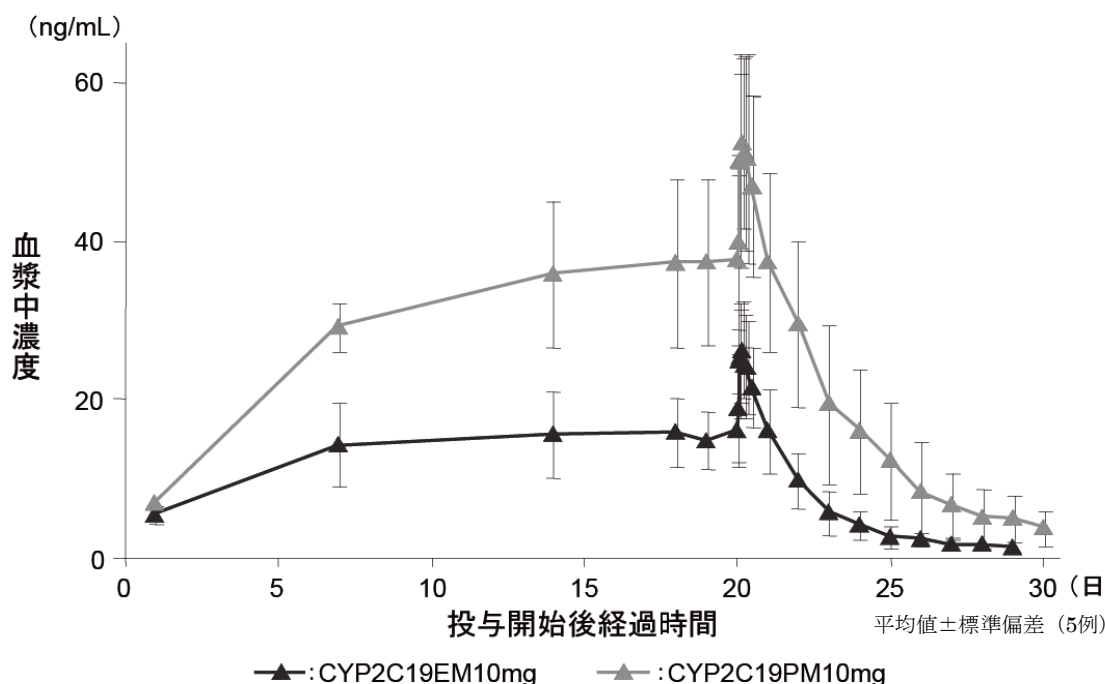
PM : CYP2C19\*2/\*2, CYP2C19\*2/\*3, CYP2C19\*3/\*3

注：レキサプロ錠 10mg の承認用法・用量は「通常、成人にはエスシタロプラムとして 10mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20mg を超えないこととする」。なお、肝機能障害患者、高齢者、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者 (Poor Metabolizer) では「V. 4. 用法及び用量に関する注意」の項を参照のこと。

## 2) 反復投与<sup>4)</sup>

健康成人（CYP2C19 の EM 及び PM 各 5 例）にエスタロプラム 10mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した。

CYP2C19EM 群、CYP2C19PM 群のいずれにおいても血漿中濃度は投与回数に従い徐々に上昇し、CYP2C19EM 群では投与 15 日目までに、CYP2C19PM 群では投与 19 日目までにほぼ定常状態に達した。CYP2C19PM 群の 21 日間反復投与後における  $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$  及び  $t_{1/2}$  のいずれも、CYP2C19EM 群に比べて約 2 倍高値であった。



図VII-2 反復経口投与時における血漿中濃度推移（健康成人）

表VII-2 反復経口投与時の薬物動態パラメータ（投与 21 日目）

CYP2C19 <sup>a)</sup> 遺伝子型	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{0-24}$ (ng· hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	$V_d/F$ (L)
EM	26.8±6.1	3.0±1.0	506±132	37.7±7.5	20.8±5.0	1102±213
PM	53.9±12.9	6.4±3.3	1094±266	57.8±14.7	9.7±2.8	774±154

平均値±標準偏差 (5例)

a) EM : CYP2C19\*1/\*1, CYP2C19\*1/\*2, CYP2C19\*1/\*3

PM : CYP2C19\*2/\*2, CYP2C19\*2/\*3, CYP2C19\*3/\*3

### (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（海外データ）<sup>32)</sup>

健康成人（17例）に絶食下又は高脂肪食（約1000キロカロリー）摂取後にエシタロプラム20mgを単回経口投与したとき、両群の血漿中エシタロプラムのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>に生物学的同等性が認められ、t<sub>max</sub>及びt<sub>1/2</sub>に有意差は認められなかった。

表Ⅶ-3 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
絶食下	21.1±4.7	4.4±1.1	623±225	23.4±6.1
高脂肪食摂取後	23.3±6.7	4.8±1.2	664±225	24.0±5.0
高脂肪食摂取後 vs. 絶食下	1.09 (1.00~1.18) <sup>a)</sup>	p=0.208 <sup>b)</sup>	1.06 (0.99~1.16) <sup>a)</sup>	p=0.374 <sup>b)</sup>

a) 各パラメータの対数変換値の平均値の差及び差の90%信頼区間の真数

平均値±標準偏差

b) 分散分析

注：レキサプロ錠10mgの承認用法・用量は「通常、成人にはエシタロプラムとして10mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行い、1日最高用量は20mgを超えないこととする」。

#### 2) 併用薬の影響（海外データ）<sup>33)</sup>

##### ① エシタロプラムを用いた試験の成績

###### ・デシプラミン（国内販売中止）

健康成人（20例）にエシタロプラムを反復経口投与（10mg/日を1週間、引き続き20mg/日を3週間）し、最終投与日（28日）にデシプラミン50mgを併用経口投与したとき、デシプラミンのC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ1.41倍、2.07倍に上昇した。

###### ・リトナビル

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

##### ② エシタロプラムのラセミ体であるシタロプラム（国内未発売）を用いた試験の成績

###### ・レボメプロマジン

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

###### ・トリアゾラム

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

・カルバマゼピン

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

・ケトコナゾール（経口剤は国内未発売）

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

・ジゴキシン

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

・リチウム

健康成人（8例）にシタロプラム40mgを1日1回10日間反復経口投与し、3日目から7日目までリチウム30mmolを1日1回5日間反復併用経口投与したとき、シタロプラム及びリチウムの薬物動態に影響は認められなかった。

上記以外の併用薬の影響

「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<sup>34)</sup>

1-コンパートメントモデルを選択した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス<sup>4)</sup>

健康成人（CYP2C19のEM及びPM各6例）に絶食下でエスシタロプラム5mg、10mg、20mgを単回経口投与したときの全身クリアランス（CL/F）はCYP2C19EM群で25.9～29.8L/hr、CYP2C19PM群で13.1～14.1L/hrであった。

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積<sup>4)</sup>

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

表Ⅶ-4 単回経口投与時における薬物動態パラメータ  
（国内健康成人）

CYP2C19 遺伝子型	投与量 (mg)	分布容積 ( $V_z/F$ ) (L)
EM	5	970±147
	10	985±178
	20	1001±135
PM	5	1053±110
	10	872±121
	20	1017±116

平均値±標準偏差（6例）

注：レキサプロ錠 10mg の承認用法・用量は「通常、成人にはエスシタロプラムとして 10mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20mg を超えないこととする」。なお、肝機能障害患者、高齢者、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）では「V. 4. 用法及び用量に関する注意」の項を参照のこと。

(6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析<sup>34)</sup>

#### (1) 解析方法

薬物動態モデルは、1-コンパートメントモデルを選択した。

#### (2) パラメータ変動要因

血漿中エスシタロプラムの経口投与時の全身クリアランス（CL/F）は CYP2C19 遺伝子型、年齢、クレアチニンクリアランス及び AST の臨床検査値、また、経口投与時の最終相分布容積（V<sub>z</sub>/F）は身長の影響を受けた。それ以外の背景要因（体重、性別、BMI、血清クレアチニン濃度、ALT の臨床検査値）は、エスシタロプラムの薬物動態に影響を与える因子として検出されなかった。

表Ⅶ-5 国内の大うつ病性障害患者における母集団薬物動態パラメータの  
平均値及び各背景要因の影響

母集団平均薬物動態 パラメータの推定値 <sup>注1)</sup> (95%信頼区間)		背景要因	(範囲)	背景要因の影響の程度 <sup>注2)</sup> (推定値)
経口投与時の 全身クリア ランス (CL/F)	20.7L/hr (19.5~21.9)	CYP2C19 遺伝子型	(PM)	-39% (12.5L/hr)
		年齢	(20~79 歳)	+6~-19% (21.9~16.8L/hr)
		クレアチニンク リアランス	(44.5~ 89.9mL/min)	-16~+46% (17.3~30.2L/hr)
		アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼの臨床検査 値 (AST)	(10~145IU/L)	+2~-38% (21.2~12.9L/hr)
経口投与時の 最終相分布容積 (V <sub>z</sub> /F)	972L (836~1108)	身長	(142~190cm)	-35~+45% (634~1407L)

注 1) CYP2C19 遺伝子型が EM、年齢が 34 歳、クレアチニンクリアランスが 109mL/min、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの臨床検査値が 18IU/L、身長が 163cm の場合の推定値

注 2) CYP2C19 遺伝子型が EM、年齢が 34 歳、クレアチニンクリアランスが 109mL/min、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの臨床検査値が 18IU/L、身長が 163cm の場合に対する比較

#### 4. 吸収

##### バイオアベイラビリティ（海外データ）<sup>35)</sup>

エスシタロプラムのラセミ体であるシタロプラム 40mg を健康成人 12 例に単回経口投与したときの絶対的生物学利用率は 79.5%であった。

##### 【参考】海外データ（一部国内データ）<sup>4,36,37,38,39,40)</sup>

国内及び海外の健康被験者に単回及び反復経口投与されたエスシタロプラムは、血中濃度が 3～6 時間で C<sub>max</sub> に到達することから、速やかに吸収されると考えられる。

##### 【参考】海外データ（一部国内データ）<sup>35)</sup>

海外健康成人にエスシタロプラム 10mg を単回持続静脈内投与したときの全身クリアランスを、国内及び海外健康成人にエスシタロプラム 5～30mg を単回経口投与したときの全身クリアランスで除して算出した生物学利用率は 75～125%と良好であったことから、消化管からの吸収が良好であると考えられる。

注：レキサプロ錠 10mg の承認用法・用量は「通常、成人にはエスシタロプラムとして 10mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20mg を超えないこととする」。

#### 5. 分布

種々の薬物動態試験の結果より、エスシタロプラムのラセミ体であるシタロプラムの薬物動態的特徴をエスシタロプラムに外挿することが可能と考えられたことから、エスシタロプラムの組織中への移行性はシタロプラムの試験で評価可能であると考えられた。

##### (1) 血液－脳関門通過性

「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

##### 【参考】*In vitro* 試験<sup>41)</sup>

以下の試験は、エスシタロプラムでは実施しておらず、シタロプラムの試験成績を外挿した。

- ・エスシタロプラムのラセミ体であるシタロプラムの脳移行に関して、ウシ脳微小血管内皮細胞単層膜を用いた輸送実験の報告では、シタロプラムは apical 側から basal 側へ温度依存的に輸送されることが示された。また、その輸送速度は 100  $\mu$  M 以上において飽和が認められた ( $K_m$ <sup>注)</sup> = 487  $\mu$  M)。したがって、シタロプラムは能動輸送によって脳内へ移行する可能性が示唆された。

注)  $K_m$ ：ミカエリス定数

「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

## (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### 【参考】動物データ（マウス、ラット）<sup>42,43)</sup>

以下の試験は、エスシタロプラムでは実施しておらず、シタロプラムの試験成績を外挿した。

妊娠マウス及びラットにエスシタロプラムのラセミ体である <sup>14</sup>C-シタロプラムを投与したとき、胎児への放射能の移行が認められたことから、シタロプラム及びその代謝物は、血液－胎盤関門を通過して胎児に移行すると考えられた。

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### 【参考】海外データ<sup>44)</sup>

エスシタロプラム 10～20mg を授乳中の産後うつ病女性患者 8 例（24～42 歳）に 1 日 1 回 23～240 日間反復経口投与したとき、エスシタロプラム及びデメチルシタロプラムの S-エナンチオマーの乳汁中濃度はいずれも女性患者の血漿中濃度の約 2.2 倍、この乳汁を摂取した乳児における摂取量はそれぞれ 7.6 及び 3.0 μg/kg/日であり、これは女性患者への体重補正した投与量の 5.3%に相当した。しかし、この観察期間中、いずれの乳児も正常な発達を示し、エスシタロプラムによる副作用は認められなかった。

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### 【参考】動物データ（ラット）<sup>45)</sup>

以下の試験は、エスシタロプラムでは実施しておらず、シタロプラムの試験成績を外挿した。

雄性の SD 系ラットにエスシタロプラムのラセミ体である <sup>14</sup>C-シタロプラム 4mg/kg を 1 日 1 回 1、7、14 及び 21 日間反復経口投与後 24 時間における組織中放射能濃度を測定した。組織中放射能濃度は、下垂体、肺、肝臓、小腸及び大腸では投与 21 回目までにほぼ定常状態に達したが、他の組織はいずれも投与 21 回目においても濃度の上昇が認められた。上昇率の最も高い組織は精巣及び動脈であり、それぞれ投与 21 回目には初回投与の 11 倍の放射能濃度を示した。その他の組織では初回投与の 2～4 倍の放射能濃度であった。

表Ⅶ-12 白色雄性ラットに<sup>14</sup>C-シタロプラム 4mg/kg を1日1回1、7、14、21日間  
反復経口投与したときの各回投与後24時間における組織中放射能濃度

組織	濃度 (μg eq./g tissue or mL)			
	1日目	7日目	14日目	21日目
血漿	0.08 (1.00)	0.12 (1.50)	0.11 (1.40)	0.17 (2.10)
血液	0.06 (1.00)	0.09 (1.57)	0.08 (1.43)	0.13 (2.29)
大脳	0.02 (1.00)	0.03 (2.00)	0.03 (2.00)	0.05 (3.00)
小脳	0.02 (1.00)	0.03 (2.00)	0.02 (1.50)	0.04 (2.50)
下垂体	0.34 (1.00)	1.39 (4.14)	1.62 (4.81)	1.12 (3.33)
眼球	0.05 (1.00)	0.09 (1.83)	0.08 (1.67)	0.14 (3.00)
ハーダー腺	1.34 (1.00)	1.87 (1.39)	2.08 (1.55)	3.09 (2.30)
甲状腺	0.12 (1.00)	0.30 (2.47)	0.22 (1.87)	0.28 (2.33)
下顎腺	0.14 (1.00)	0.21 (1.53)	0.36 (2.65)	0.53 (3.88)
舌下腺	0.13 (1.00)	0.22 (1.69)	0.22 (1.75)	0.34 (2.63)
食道	0.11 (1.00)	0.15 (1.36)	0.17 (1.50)	0.22 (1.93)
胸腺	0.10 (1.00)	0.15 (1.58)	0.16 (1.67)	0.22 (2.25)
心臓	0.08 (1.00)	0.13 (1.60)	0.14 (1.70)	0.19 (2.40)
気管	0.07 (1.00)	0.19 (2.67)	0.18 (2.44)	0.30 (4.22)
肺	0.41 (1.00)	0.65 (1.59)	0.77 (1.88)	0.83 (2.04)
肝臓	3.02 (1.00)	6.66 (2.21)	7.26 (2.41)	8.12 (2.69)
腎臓	0.42 (1.00)	0.58 (1.38)	0.62 (1.50)	1.09 (2.62)
副腎	0.22 (1.00)	0.43 (1.93)	0.42 (1.86)	0.76 (3.39)
脾臓	0.18 (1.00)	0.22 (1.27)	0.26 (1.50)	0.44 (2.50)
膵臓	0.16 (1.00)	0.28 (1.75)	0.28 (1.75)	0.43 (2.70)
腸間膜リンパ節	0.14 (1.00)	0.24 (1.67)	0.26 (1.83)	0.34 (2.33)
脂肪	0.13 (1.00)	0.30 (2.31)	0.31 (2.44)	0.41 (3.19)
褐色脂肪	0.14 (1.00)	0.26 (1.94)	0.25 (1.82)	0.42 (3.06)
骨格筋	0.05 (1.00)	0.08 (1.67)	0.07 (1.50)	0.11 (2.33)
皮膚	0.13 (1.00)	0.34 (2.63)	0.35 (2.75)	0.46 (3.63)
骨髄	0.08 (1.00)	0.13 (1.60)	0.13 (1.60)	0.20 (2.50)
動脈	0.04 (1.00)	0.21 (5.20)	0.30 (7.40)	0.42 (10.60)
精巣	0.39 (1.00)	2.15 (5.49)	2.51 (6.39)	4.23 (10.78)
精巣上体	0.42 (1.00)	0.62 (1.50)	0.74 (1.77)	1.22 (2.92)
精管	-	0.17	0.14	0.28
前立腺	0.14 (1.00)	0.18 (1.35)	0.19 (1.41)	0.26 (1.88)
膀胱	0.08 (1.00)	0.18 (2.30)	0.14 (1.80)	0.26 (3.20)
胃	0.14 (1.00)	0.21 (1.44)	0.26 (1.83)	0.32 (2.22)
小腸	0.13 (1.00)	0.27 (2.13)	0.41 (3.19)	0.42 (3.31)
大腸	0.25 (1.00)	0.91 (3.68)	0.91 (3.68)	0.65 (2.61)
血球移行率 (%)	18.8±2.7	19.7±6.4	14.3±12.0	29.0±3.9

濃度は平均値、血球移行率は平均値±標準偏差 (n=3) を示した

-: 実施せず

( ) 内の値は、同一組織における1日目の濃度との比率を示した

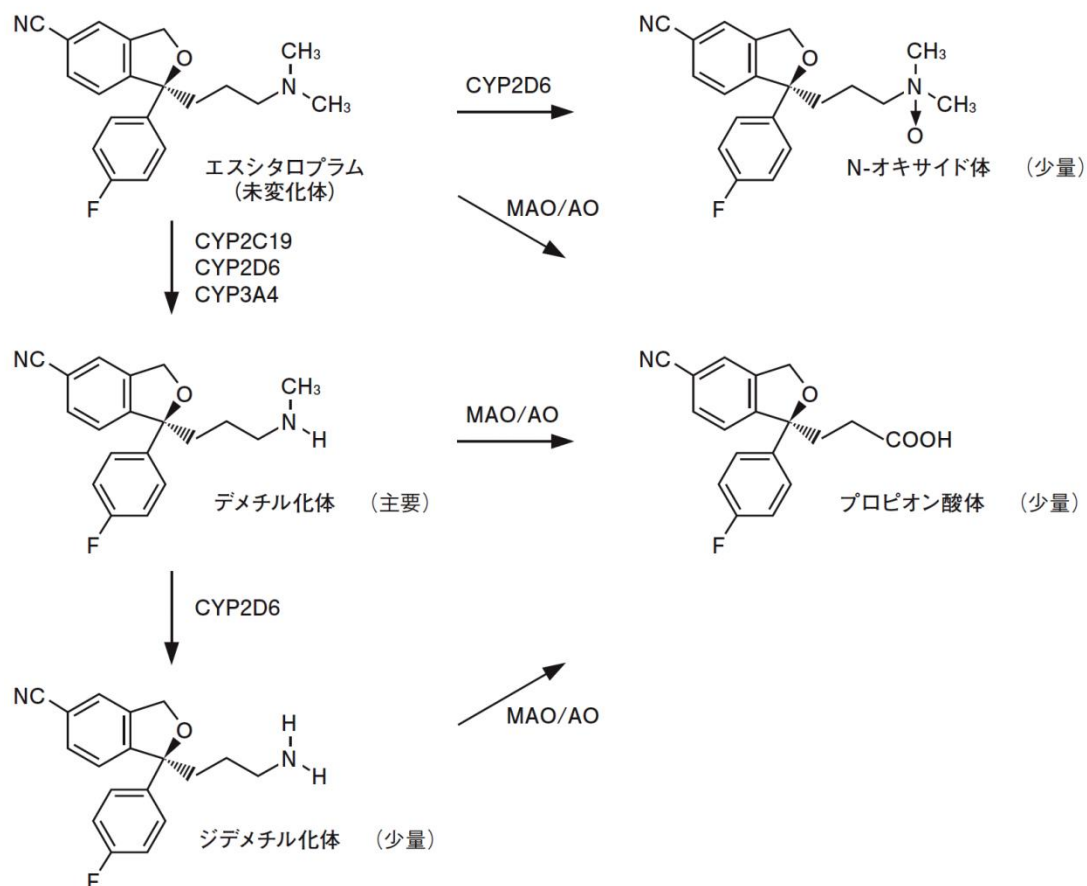
(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*) (海外データ) <sup>46)</sup>

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

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路 47,48,49,50)

エシタロプラムの主な代謝経路は、肝臓の CYP 酵素系によるデメチル化体、ジデメチル化体、N-オキサイド体への代謝であり、また、モノアミンオキシダーゼ (MAO) ならびにアルデヒド酸化酵素 (AO) によるプロピオン酸体への代謝も一部関与すると考えられる。エシタロプラムは、肝臓において代謝された後、そのまま、あるいはグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。ヒトにおける推定代謝経路を以下に示す。



図VII-3 エシタロプラムの推定代謝経路

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

#### 1) エシタロプラム代謝に関与する CYP 酵素 33,47,48,49,50)

ヒト CYP 発現系ミクロソームを用いて、エシタロプラムからデメチル化体、ジデメチル化体の生成を検討した。エシタロプラムからデメチル化体への代謝反応では、検討したヒト CYP 発現系のうち CYP2C19、2D6、3A4 において代謝物の生成が認められ、これらの固有クリアランスより算出したヒト肝ミクロソームの中でのデメチル化体生成に CYP2C19、2D6 及び 3A4 が関与する割合は、それぞれ 36.9、28.1 及び 34.9%であった。デメチル化体からジデメチル化体への代謝反応では、検討したヒト CYP 発現系のうち、CYP2D6 のみで代謝物の生成が認められた。

表Ⅶ-7 ヒト CYP2C19、2D6、3A4 発現系ミクロソームにおける  
 エスシタロプラム代謝の速度論的パラメータ

代謝反応	パラメータ	CYP 分子種		
		CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
エスシタロプラム →デメチル化体	固有クリアランス ( $V_{max}/K_m$ )	36.5	94.1	5.43
	代謝に関与する割合 (%)	36.9	28.1	34.9
デメチル化体 →ジデメチル化体	$V_{max}/K_m$	N.T.	34.5	N.T.

単位:  $V_{max}/K_m$  (nL/min/pmol of CYP)、CYP 存在比で補正した  $V_{max}/K_m$  (% of total)

N.T.: 測定していない

また、海外の薬物相互作用試験において、エスシタロプラム又はエスシタロプラムのラセミ体であるシタロプラム<sup>注)</sup>との併用時に、オメプラゾール (CYP2C19 阻害剤) は血清中エスシタロプラム濃度を上昇させたのに対し、リトナビル (CYP3A4 阻害剤) は血漿中エスシタロプラム濃度に影響せず、レボメプロマジン (CYP2D6 阻害剤) 及びケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤) は血清あるいは血漿中のシタロプラム濃度に影響しなかった。また、国内外の健康成人の血清あるいは血漿中エスシタロプラム濃度は、CYP2C19 の EM と PM 間で違いが認められたが、CYP2D6 の EM と PM 間では大きな違いはないと考えられた。

以上の成績より、エスシタロプラムからデメチル化体への代謝において、3つの CYP 分子種の関与する割合は、CYP2D6 及び CYP3A4 に比べ CYP2C19 の寄与が大きい可能性が示唆される。また、デメチル化体は CYP2D6 によりジデメチル化体へ代謝される。

注) 種々の薬物動態試験の結果から、エスシタロプラムのラセミ体であるシタロプラムの薬物動態的特徴をエスシタロプラムに外挿することが可能と考えられたことから、シタロプラムの試験を外挿した。

#### 【参考】CYP 阻害作用<sup>51)</sup>

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1、3A) に対するエスシタロプラム、その代謝物及びシタロプラムの R-エナンチオマーの阻害作用を検討した。エスシタロプラム及びそのデメチル化体は CYP2D6 に対してそれぞれ IC<sub>50</sub> 値 73 及び 78  $\mu$ mol/L で阻害が認められたが、他の分子種に対する阻害は認められなかった。

表Ⅶ-8 肝代謝酵素に及ぼす影響 (*in vitro*)

被験物質	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ mol/L、平均値、n=6)					
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A
エスシタロプラム	>250	>250	>250	73	>250	>100
エスシタロプラムの デメチル化体	>250	>250	>250	78	>250	>100
エスシタロプラムの ジデメチル化体	>250	25.7	12.1	121	>250	>100
シタロプラムの R-エナンチオマー	>250	>250	186	126	>250	>100

活性の指標とした酵素反応: フェナセチンの O-脱エチル化 (CYP1A2)、トルブタミドのメチル水酸化 (CYP2C9)、S-メフェニトインの 4'-水酸化 (CYP2C19)、デキストロメトर्फアンの O-脱メチル化 (CYP2D6)、クロルゾキサゾンの 6-水酸化 (CYP2E1)、トリアゾラムの  $\alpha$ -水酸化 (CYP3A)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

【参考】

「VII. 4. バイオアベイラビリティ（海外データ）」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率<sup>26)</sup>

エスシタロプラムのデメチル化体及びジデメチル化体の *in vitro* での 5-HT 取り込み阻害作用の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 9.9nmol/L 及び 40nmol/L で、エスシタロプラムの IC<sub>50</sub> 値 (2.1nmol/L) より高かった。また、エスシタロプラムのデメチル化体及びジデメチル化体の *in vivo* での 1-5-HTP 誘発行動増強作用 (ED<sub>50</sub> 値) はそれぞれ 25mg/kg 及び >29mg/kg で、エスシタロプラムの ED<sub>50</sub> 値 (0.55mg/kg) より高かった。また、ヒトにエスシタロプラムを反復投与したときのデメチル化体及びジデメチル化体の血中濃度は、エスシタロプラムの血中濃度と比べて、それぞれ約 1/7~1/3 及び約 1/34~1/16 であることから、これらの代謝物がエスシタロプラムの薬効に寄与する可能性は極めて低いと考えられた。

活性代謝物の速度論的パラメータ<sup>4)</sup>

健康成人にエスシタロプラム 10mg を単回又は反復経口投与したときの C<sub>max</sub> 及び AUC は、いずれもエスシタロプラム、デメチル化体、ジデメチル化体の順に高かった。

表VII-9 単回及び反復経口投与時（投与 21 日目）における活性代謝物の薬物動態パラメータ  
（国内健康成人）

投与方法	測定対象	CYP2C19 遺伝子型	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sup>a)</sup> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
単回 投与	エスシタロプラム	EM	11.2±2.2	3.8±0.4	437±163	28.9±7.6
		PM	13.2±2.4	5.0±2.0	898±428	51.7±18.9
	デメチル化体	EM	1.7±0.4	16.0±7.5	279±81 <sup>d)</sup>	106±41 <sup>d)</sup>
		PM	1.7 <sup>e)</sup>	9.0 <sup>e)</sup>	250 <sup>e)</sup>	94.7 <sup>e)</sup>
	ジデメチル化体	EM	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0
		PM	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0
反復 投与	エスシタロプラム	EM	26.8±6.1 (16.1±5.4) <sup>b)</sup>	3.0±1.0	506±132	37.7±7.5
		PM	53.9±12.9 (37.4±10.5) <sup>b)</sup>	6.4±3.3	1094±266	57.8±14.7
	デメチル化体	EM	9.3±1.1	10.0±4.5	198±27	57.6±11.1
		PM	7.5±1.4	8.0±4.2	160±28	71.6±16.0
	ジデメチル化体	EM	1.7±0.5	8.6±9.0	29.3±16.0	113 <sup>e)</sup>
		PM	1.6±0.5 <sup>d)</sup>	2.7±1.2 <sup>d)</sup>	21.9±20.8 <sup>d)</sup>	184 <sup>e)</sup>

平均値±標準偏差（5例）を示した

単回経口投与時の血漿中ジデメチル化体濃度はすべて定量下限未満 (<1.0ng/mL) であったため、薬物動態パラメータを算出できなかった

単回経口投与時の薬物動態パラメータは、反復経口投与試験の対象となった EM、PM 各 5 例の健康成人における単回経口投与時の薬物動態パラメータを示した

a) 単回経口投与時は AUC<sub>0-∞</sub>、反復経口投与時は AUC<sub>0-24</sub> を示した

b) C<sub>ss, min</sub> を示した

c) 2 例

d) 3 例

e) 1 例

## 7. 排泄

### 排泄部位及び経路<sup>4)</sup>

尿中排泄

### 排泄率<sup>4)</sup>

健康成人（CYP2C19 の EM 及び PM 各 6 例）にエシタロプラム 5mg、10mg、20mg を単回経口投与したとき、投与後 168 時間までのエシタロプラムの尿中排泄率は、CYP2C19EM 群では投与量の 12.9～13.2%、CYP2C19PM 群では 21.2～21.9%であった。

また、健康成人（CYP2C19 の EM 及び PM 各 5 例）にエシタロプラム 10mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、最終回投与後 24 時間までのエシタロプラムの尿中排泄率は、CYP2C19EM 群では投与量の 17.4%、CYP2C19PM 群では 30.7%であった。

表Ⅶ-10 単回経口投与後 168 時間までの尿中排泄率（国内健康成人）

CYP2C19 遺伝子型	投与量 (mg)	尿中排泄率（投与量に対する%）		
		エシタロプラム	デメチル化体	ジデメチル化体
EM	5	12.9±6.0	17.6±2.1	4.3±3.2
	10	13.2±6.7	14.6±2.7	3.7±2.4
	20	13.1±5.5	16.6±1.3	3.7±2.1
PM	5	21.9±4.8 (1.70 <sup>a)</sup> )	14.2±3.8	2.9±2.1
	10	21.2±5.9 (1.61 <sup>a)</sup> )	9.5±1.9	2.1±2.2
	20	21.7±5.2 (1.66 <sup>a)</sup> )	13.0±3.8	2.7±1.7

a) 同一用量の EM の値との比率を示した

平均値±標準偏差（6例）

表Ⅶ-11 反復経口投与時における最終回投与後 24 時間までの尿中排泄率  
（国内健康成人）

CYP2C19 遺伝子型	尿中排泄率（投与量に対する%）		
	エシタロプラム	デメチル化体	ジデメチル化体
EM	17.4±8.1	16.3±2.0	2.5±1.0
PM	30.7±9.6	8.7±2.6	1.3±0.7

平均値±標準偏差（5例）

注：レキサプロ錠 10mg の承認用法・用量は「通常、成人にはエシタロプラムとして 10mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20mg を超えないこととする」。なお、肝機能障害患者、高齢者、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）では「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照のこと。

## 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) 高齢者における薬物動態（海外データ）<sup>36,37)</sup>

エシタロプラム 10mg、20mg 及び 30mg を絶食下单回経口投与したときの健康高齢者（14例、65～73歳）における  $C_{max}$  は健康非高齢者（15例、19～35歳）と同程度であったが、AUC 及び  $t_{1/2}$  は非高齢者と比べてそれぞれ 1.29～1.35 倍、1.48～1.53 倍上昇あるいは延長した。また、エシタロプラム 10mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの健康高齢者（18例、64～80歳）におけるエシタロプラムの  $C_{max}$  及び AUC は、健康非高齢者（18例、23～35歳）のそれぞれ 1.34 倍、1.50 倍に上昇した。

大うつ病性障害患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果においても、年齢の上昇とともに経口投与時の全身クリアランスが低下することが示唆された。

表Ⅶ-12 単回経口投与時における薬物動態パラメータ  
（海外健康高齢者、健康非高齢者）

投与群 (例数)	用量 (mg)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
非高齢者 (15例)	10	9.1±2.7	4.1±1.5	296±114	25.0±7.0
	20	18.8±3.3	4.3±1.6	580±177	24.2±6.6
	30	27.4±5.5	3.4±1.0	874±315	24.9±6.8
高齢者 (14例)	10	8.3±2.1	5.2±1.1	398±178	37.4±9.8
	20	16.8±4.8	4.6±1.4	751±346	37.0±11.7
	30	25.6±5.7	5.5±2.4	1177±594	37.0±10.5

平均値±標準偏差

表Ⅶ-13 反復経口投与時における薬物動態パラメータ  
（海外健康高齢者、健康非高齢者）

投与群 (例数)	用量 (mg)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{0-24}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
非高齢者 (18例)	10	22.8±7.6	4.8±1.6	362±146	27.3±9.0
高齢者 (18例)	10	30.5±12.5	5.2±1.9	544±219	40.7±11.3
p 値 <sup>a)</sup>	—	0.023	0.446	0.005	0.001

a) 非高齢者 vs. 高齢者 (ANOVA 法)

平均値±標準偏差

注：レキサプロ錠 10mg の承認用法・用量は「通常、成人にはエシタロプラムとして 10mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20mg を超えないこととする」。なお、肝機能障害患者、高齢者、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者 (Poor Metabolizer) では「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照のこと。

2) 小児における薬物動態（海外データ）<sup>38)</sup>

海外の健康小児（12～17歳）にエシタロプラム 10mg を単回経口投与したとき、 $t_{max}$  及び  $t_{1/2}$  は健康成人の 0.64 倍及び 0.66 倍と有意に低い値を示した。しかしながら、 $C_{max}$ （成人の 1.26 倍）及び  $AUC_{0-\infty}$ （成人の 0.81 倍）には有意な差は認められなかったことから、小児の薬物動態は成人と大きくは異ならないと考えられた。

表Ⅶ-14 単回経口投与時における薬物動態パラメータ  
（海外健康小児、健康成人）

投与群 (例数)	用量 (mg)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
健康小児 (11 例)	10	13.1±2.8	2.9±0.5	312±105	19.0±6.4
健康成人 (12 例)	10	10.4±1.9	4.5±2.2	387±157	28.9±9.4
p 値 <sup>a)</sup>	—	0.062	0.025	0.206	0.028

平均値±標準偏差

a)  $t_{max}$  は Wilcoxon 順位和検定、その他のパラメータは体重を共変量とした共分散分析により算出（健康小児 vs. 健康成人）

3) 肝機能障害を有する患者における薬物動態（海外データ）<sup>52)</sup>

本剤20mgを軽度～中等度（Child-Pugh分類<sup>註)</sup>のAあるいはB）の肝機能障害患者8例に単回経口投与した時、肝機能障害の程度に応じてAUCが上昇し、軽度、中等度の肝機能障害患者におけるAUCは健康成人のそれぞれ1.37倍、1.61倍であった。一方、 $C_{max}$ および $t_{max}$ に関しては健康成人、軽度肝機能障害患者および中等度肝機能障害患者で明確な差は認められなかった。  
注) Child-Pugh分類：臨床的な肝機能評価の指標であり、グレードA～Cに分類される

表Ⅶ-15 単回経口投与時における薬物動態パラメータ（海外肝機能障害患者、健康成人）

投与群	用量 (mg)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	CL <sub>R</sub> (L/hr)
健康成人	20	25.3±4.2	2.3±0.5	857±224	36.3±11.3	24.8±6.0	4.4±1.5
軽度肝機能障害患者	20	20.3±4.4	2.4±0.7	1318±802	63.3±32.2	20.0±11.0	3.9±1.4
中等度肝機能障害患者	20	23.8±6.6	1.8±0.5	1429±520	66.4±25.8	16.1±6.7	3.6±1.8

平均値±標準偏差（8例）

表Ⅶ-16 単回経口投与時における  $C_{max}$  及び AUC の比較（海外肝機能障害患者、健康成人）

比較対象	用量 (mg)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
軽度肝機能障害患者 vs. 健康成人	20	0.79±0.12 (0.06)	1.37±0.21 (0.15)
中等度肝機能障害患者 vs. 健康成人	20	0.92±0.12 (0.49)	1.61±0.21 (0.04)

各パラメータの対数変換値の差の平均値±標準誤差の真数  
( ) 内は分散分析による p 値

注：レキサプロ錠 10mg の承認用法・用量は「通常、成人にはエシタロプラムとして 10mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20mg を超えないこととする」。なお、肝機能障害患者、高齢者、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）では「V. 4. 用法及び用量に関連する注意の項を参照のこと。

#### 4) 腎機能障害を有する患者における薬物動態

該当資料なし

##### 【参考】腎機能障害を有する患者におけるシタロプラムの薬物動態（海外データ）<sup>53)</sup>

海外の腎機能障害患者（糸球体濾過量：10～53mL/min）にエスシタロプラムのラセミ体であるシタロプラム<sup>注)</sup>を単回経口投与したとき、血中のシタロプラムの AUC<sub>0-∞</sub>及び t<sub>1/2</sub> は健康成人よりそれぞれ 24%及び 35%高値を示した。また、腎機能の低下と関連した経口投与時の全身クリアランス (CL/F) の低下が認められたものの、腎機能が 1/5 まで低下した場合においても、推定された全身クリアランスの低下は約 33%に過ぎなかった。

注) 種々の薬物動態試験の結果から、エスシタロプラムのラセミ体であるシタロプラムの薬物動態的特徴をエスシタロプラムに外挿することが可能と考えられたことから、シタロプラムの試験を外挿した。

表VII-17 シタロプラム 20mg 単回経口投与時における薬物動態パラメータ  
(海外腎機能障害患者、健康成人)

投与群 (例数)	用量 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr)	V <sub>d</sub> /F (L)
腎機能障害患者 (7例)	20	19.1±4.5	3.5±1.5	1032±253	49.5±13.2	20.4±4.8	1409±315
健康成人 (12例)	40 (20) <sup>a)</sup>	39.6±7.1 (19.8±3.6)	3.8±1.5	1660±306 (830±153)	36.8±3.7	24.6±4.2	1298±152
p 値 <sup>b)</sup>		0.71	0.66	0.04	0.04	0.052	0.41

a) 投与量で補正 (1/2 倍) した C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> を示した

平均値±標準偏差

b) 腎機能障害患者 vs. 健康成人 (t 検定)

#### 5) 大うつ病性障害患者における薬物動態<sup>34)</sup>

国内の大うつ病性障害患者にエスシタロプラムを反復経口投与したときの薬物動態を検討した。母集団薬物動態モデルを用いて推定した大うつ病性障害患者の経口投与時の全身クリアランス (CL/F) 及び最終相分布容積 (V<sub>d</sub>/F) はそれぞれ 20.7L/hr (95%信頼区間：19.5～21.9L/hr) 及び 972L (95%信頼区間：836～1108L) で、健康成人に反復経口投与したときの値と同程度であった。

#### 6) CYP2C19 遺伝子型の影響

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### 7) CYP2D6 遺伝子型の影響（海外データ）<sup>54)</sup>

エスシタロプラムを健康成人に経口投与あるいは静脈内投与したとき、CYP2D6PM における C<sub>max</sub> 及び AUC は、8 例中 7 例で CYP2D6EM と同程度であった。

注：レキサプロ錠 10mg の承認用法・用量は「通常、成人にはエスシタロプラムとして 10mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20mg を超えないこととする」。

## 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 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後 14 日間以内の患者 [10.1、11.1.3 参照]
- 2.3 ピモジドを投与中の患者 [10.1、11.1.4、16.7.2 参照]
- 2.4 QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）[心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心電図 QT 間隔の過度な延長を起こすことがある。] [8.7、11.1.4 参照]

#### [解説]

#### 2.1 医薬品全般に対する一般的な注意事項。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に投与した場合、重篤な過敏症があらわれるおそれがある。

本剤の成分については、「IV. 2. 製剤の組成」の項参照。

#### 2.2 モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO 阻害剤）はセロトニンの分解を阻害して、脳内のセロトニン濃度を上昇させるため、本剤との併用により作用が増強されると考えられる。

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

「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

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

「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

#### 2.4 2012 年 6 月 5 日付の厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（指示）に基づき記載した。

海外で実施された本剤のラセミ体であるシタロプラムの Thorough QT 試験<sup>a)</sup>の結果に基づいて、欧州医薬品庁（EMA）は 2011 年 10 月にシタロプラム含有医薬品の QT 延長に関する措置を実施した。

そのことを受け、EMA ではエスシタロプラムの QT 延長に関しても再評価を行い、QT 延長のリスクを最小化するため、2011 年 12 月にエスシタロプラムについてもシタロプラムと同様の措置を実施した。

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

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

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 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

- 8.1 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[5.1、8.2-8.4、9.1.3、9.1.4、15.1.1 参照]
- 8.2 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.3-9.1.6、15.1.1 参照]
- 8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.3、9.1.4、15.1.1 参照]
- 8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[5.1、8.1-8.3、9.1.3-9.1.6、15.1.1 参照]
- 8.5 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。
- 8.6 投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。
- 8.7 本剤投与により QT 延長がみられていることから、心血管系障害を有する患者に対しては、本剤の投与を開始する前に心血管系の状態に注意を払うこと。[2.4、7.2、9.1.1、11.1.4 参照]

#### [解説]

##### 8.1 抗うつ剤共通の注意事項\*\*。

国内外の臨床試験において、本剤投与群で認められた自殺念慮、自殺企図等の自殺関連事象の発現率はプラセボ群と大きな差は認められていないが、うつ病は自殺（自殺関連事象）のリスクを伴っていると考えられている。

したがって、症状の悪化、自殺行動、行動の変化等について、注意深く観察すること。特に、本剤の投与開始早期あるいは投与量の変更時（増量時、減量時）は、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

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

## 8.2 抗うつ剤共通の注意事項\*\*。

抗うつ剤の治療により、不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/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、これらの症状と基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為の関連性は明らかではないが、これらの症状は自殺関連事象等の前駆症状と考えられている。

したがって、これらの症状の増悪が観察された場合には、本剤の投与量を徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

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

## 8.3 抗うつ剤共通の注意事項\*。

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

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

## 8.4 抗うつ剤共通の注意事項\*\*。

患者の家族や保護者に対し、患者の状態を注意深く観察すること、処方医と緊密に連絡をとりあうように説明すること。また、自殺念慮、自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について説明を行い、これらの症状が認められた場合には、直ちに医師に連絡するように説明すること。

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

## 8.5 海外で実施された薬力学試験において、本剤は自動車運転能、精神運動能、認知能のいずれに対しても影響を示さなかった。しかしながら、国内外の臨床試験において、傾眠、浮動性めまい等の副作用が発現しており、判断力及び操作技術の低下の可能性が否定できないことから、本剤の投与中は自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意するよう説明すること。

## 8.6 SSRI 及び SNRI において、これらの薬剤の中止時（突然の中止時）に不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛、悪心等の離脱症状が報告されている。

本剤の大うつ病性障害患者を対象とした国内用量反応 2 試験併合成績において、離脱症状として知られている副作用\*<sup>1)</sup>の発現率は、本剤投与群及びプラセボ群で、それぞれ 11.0% (47/429 例) 及び 6.3% (14/223 例) であった。本剤投与群の主な副作用（上位 3 項目）は、浮動性めまい (4.4%)、頭痛、悪心（各 1.6%）であった。また、海外臨床試験、海外市販後においても本剤投与による離脱症状が認められた。

一般に、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛、悪心等の離脱症状は、軽度から中等度で自然治癒するが、一部の患者では、重度又は持続するおそれがある。

したがって、本剤の投与を中止する場合には、患者の状態を観察しながら、徐々に減量すること。

\*1 副作用名：めまい感、ふらつき、失神しそうな感覚、悪心（嘔気）、嘔吐、頭痛、視覚障害、不安、ショック様の感覚、感覚異常、振戦、疲労、不眠、易刺激性、歩行の不安定さ、下痢及び薬剤離脱症候群

## 8.7 2012 年 6 月 5 日付の厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（指示）に基づき記載した。

一般的に心血管系の障害を有する患者では、QT 延長がみられやすいことが知られている。本剤投与により、QT 延長が認められていることから、これらの患者に投与する場合は、QT 延長のリスクが増大するおそれがあるため、本剤の投与を開始する前に心血管系の状態に注意を払うこと。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 QT 延長を起こすリスクのある患者  
[7.2、8.7、10.2、11.1.4 参照]
- (1) 著明な徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者
- (2) うっ血性心不全の患者
- (3) 低カリウム血症の患者
- 9.1.2 CYP2C19 の活性が遺伝的に欠損している患者  
[7.2、16.1.1、16.1.2、16.5、16.6.4 参照]
- 9.1.3 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者  
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1-8.4、9.1.4、15.1.1 参照]
- 9.1.4 躁うつ病患者  
躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1-8.4、9.1.3、15.1.1 参照]
- 9.1.5 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者  
精神症状が増悪することがある。[8.2、8.4、9.1.6 参照]
- 9.1.6 衝動性が高い併存障害を有する患者  
精神症状が増悪することがある。[8.2、8.4、9.1.5 参照]
- 9.1.7 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者  
痙攣発作を起こすことがある。[11.1.1 参照]
- 9.1.8 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者  
出血傾向が増強するおそれがある。[10.2 参照]
- 9.1.9 閉塞隅角緑内障の患者  
眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。

#### [解説]

- 9.1.1 海外で実施された綿密な QT 試験 (Thorough QT 試験<sup>a)</sup>) において、本剤 10mg/日投与時の QTcNi 間隔の変化量 (平均値) は -2.9~3.7msec、プラセボ群との変化量の差の 90%信頼区間の上限値 (6.8msec) が事前に設定した基準値である 10msec を超えなかったため、本剤 10mg/日は QTcNi<sup>b)</sup>延長作用陰性<sup>c)</sup>と考えられた。一方、承認用量を超えた本剤 30mg/日投与時の QTcNi 間隔の変化量 (平均値) は 3.7~9.7msec で、プラセボ群との変化量の差の 90%信頼区間の上限値 (13.9msec) が 10msec を超えたことから、本剤 30mg/日は QTcNi 延長作用陽性<sup>d)</sup>と考えられた。

注：レキサプロ錠 10mg の承認用法・用量は「通常、成人にはエスシタロプラムとして 10mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20mg を超えないこととする」。

国内用量反応 2 試験併合成績において、本剤 10mg 及び 20mg 投与群の QTcF<sup>d)</sup>間隔の変化量の平均値 (最終観察時) はそれぞれ 2.3msec 及び 6.1msec で、いずれも 10msec を超えなかった。また、いずれの投与群においても臨床的に問題となる QT 延長 (QTcF 間隔の測定値が 500msec 又は変化量が 60msec を超える延長) は認められなかった。

国内長期投与試験において、QTcF 間隔の変化量の平均値は、2 週時 2.4msec、8 週時 6.1msec、24 週時 8.0msec、52 週時 5.8msec、最終観察時 7.1msec であった。

一方、ICH-E14 ガイドライン (非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価<sup>e)</sup>) では「QT/QTc 間隔を延長する医薬品の添付文書の記載において、催不整脈リスクを増大させることが知られている病態のリスト (例えば、うっ血性心不全、QT 延長症候群、低カリウム血症) の記載を配慮することが望ましい」とされていることから、不整脈又はその既往歴のある患者、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者、うっ血性心不全、低カリウム血症の患者に本剤を投与する場合には慎重に

投与するよう注意喚起を設定した。

また、2012年6月5日付の厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（指示）に基づき、著明な徐脈等を引き起こしている患者では、**torsades de pointes** 等の重篤な不整脈を起こすことが知られていることから、「著明な徐脈等」を追記した。

以下に、海外 Thorough QT 試験の成績を示す。

- a) 通常は健康成人を対象に実施され、医薬品開発の後期に、目標とする患者集団において、QT/QTc 間隔の延長作用を入念に調べる必要があるか否かを決定するために用いられる試験であり、薬剤に催不整脈性があることを示すことを目的とした試験ではない。Thorough QT 試験では、QT/QTc 間隔の延長の検出力の信頼性を高めるために、陽性対照として、規制当局が関心をもつ基準値である QT/QTc 間隔の平均値を 5msec 変化させる効果を有する薬剤を用い、本剤の Thorough QT 試験では陽性対照として、モキシフロキサシンを用いた
- b) QtcNi : Corrected QT interval using indivisual correction、個別の被験者データの心拍数補正法による QT 間隔データ
- c) ICH-E14 ガイドラインの綿密な QT 試験（Thorough QT 試験：QT/QTc 評価試験）の解釈（抜粋）

QT/QTc 評価試験が陰性とは、その薬剤の QTc 間隔への時間を一致させた平均効果の最大値に対する 95%片側信頼区間の上限が 10msec を下回る場合を指す。この定義は、被験薬の QT/QTc 間隔への作用の平均がおよそ 5msec を超えない（平均 QT/QTc 間隔の延長が 5msec 前後、あるいはそれ未満の薬剤は、torsades de pointes を引き起こさないようである）ことを合理的に保証するために選択されている。時間を一致させた差の最大値がこの基準値を超える場合、試験結果は陽性とされる。試験結果が陽性であれば、その後の医薬品の開発段階における評価方法には影響を与えるが、この試験結果はその薬剤が催不整脈性であることを意味するものではない。

- d) QTcF : Fridericia's corrected QT interval、Fridericia 補正法による QT 間隔データ
- e) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発 1023 第 1 号（平成 21 年 10 月 23 日付）

・海外 Thorough QT 試験 55)

海外の健康成人において、モキシフロキサシンを対照薬としたランダム化プラセボ対照二重盲検3期クロスオーバー法によるThorough QT試験を実施した。本剤の評価時の投与量は10mg/日、30mg/日（承認用量を超えた用量）とし、10mg/日を9日間投与した後、20mg/日を4日間、30mg/日を9日間投与しました。プラセボ群は22日間投与した。主要エンドポイントは、QTcNi間隔の投与前からの変化量（ $\Delta$ QTcNi間隔）についてのプラセボ投与時との差（ $\Delta\Delta$ QTcNi間隔）とした。

本剤10mg投与時（9日目、107例）の $\Delta$ QTcNi間隔（平均値）は-2.9~3.7msec、 $\Delta\Delta$ QTcNi間隔（平均値）の最大値は、投与後3時間の4.7msec（両側90%信頼区間の下限値、上限値：2.6, 6.8）で、両側90%信頼区間の上限値6.8msecが治験実施計画書で規定した値である10msecを超えなかったことから、本剤10mgはQTcNi延長作用陰性と考えられた。

一方、本剤30mg投与時（22日目、105例）の $\Delta$ QTcNi間隔（平均値）は3.7~9.7msec、 $\Delta\Delta$ QTcNi間隔（平均値）の最大値は投与後3時間の11.8msec（両側90%信頼区間の下限値、上限値：9.7, 13.9）で、両側90%信頼区間の上限値13.9msecが10msecを超えたことから、本剤30mgはQTcNi延長作用陽性と考えられた。また、QTc間隔の変化量と本剤の血漿中濃度に統計学的に有意な相関関係が認められた。

海外 Thorough QT 試験における本剤投与時の $\Delta$ QTcNi 間隔及び $\Delta\Delta$ QTcNi 間隔

投与薬剤	投与後の経過時間	$\Delta$ QTcNi 間隔の平均値 (msec)	$\Delta\Delta$ QTcNi 間隔の平均値 (90%信頼区間) (msec)
エシタロプラム 10mg	0 時間 (投与前)	-1.9	3.7 (1.6~5.8)
	2 時間	-2.9	3.1 (1.0~5.2)
	3 時間	1.4	4.7 (2.6~6.8)
	4 時間	3.7	4.7 (2.6~6.7)
	5 時間	3.7	3.9 (1.8~6.0)
	7 時間	2.6	4.6 (2.6~6.7)
	12 時間	2.1	2.7 (0.6~4.8)
	23 時間	2.3	3.8 (1.7~5.9)
エシタロプラム 30mg	0 時間 (投与前)	-0.5	5.7 (3.6~7.8)
	2 時間	3.7	9.1 (7.0~11.2)
	3 時間	8.7	11.8 (9.7~13.9)
	4 時間	9.7	10.6 (8.5~12.7)
	5 時間	8.6	8.4 (6.3~10.5)
	7 時間	8.3	9.9 (7.8~12.0)
	12 時間	5.0	7.6 (5.5~9.7)
	23 時間	6.7	7.2 (5.0~9.3)

QTcF のベースラインからの変化量（プラセボ補正）

薬剤	$\Delta\Delta$ QTcF 間隔の平均値 (90%信頼区間) (msec)
エシタロプラム 10mg/日	4.3 (2.2~ 6.4)
エシタロプラム 30mg/日	10.7 (8.6~12.8)
モキシフロキサシン 400mg/日	9.2 (7.7~10.7)

注：レキサプロ錠 10mg の承認用法・用量は「通常、成人にはエシタロプラムとして 10mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20mg を超えないこととする」。

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

9.1.3 抗うつ剤共通の注意事項\*。

本剤の国内外の臨床試験において本剤投与群で認められた自殺念慮、自殺企図等の自殺関連事象の発現率はプラセボ群と大きな差は認められていないが、うつ病は自殺(自殺関連事象)のリスクを伴っていると考えられている。

自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者は、他の患者に比べ自殺念慮、自殺企図があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には、十分に観察を行い慎重に投与すること。

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

9.1.4、9.1.5、9.1.6 抗うつ剤共通の注意事項。

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

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

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

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

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

9.1.7 本剤の国内臨床試験において、てんかん等の痙攣性疾患患者への投与例はないが、海外市販後において、重篤な痙攣をきたした症例が報告されていることから記載した。

てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者に本剤を投与する場合には、痙攣発作を起こすことがあるので、慎重に投与すること。

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

したがって、出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者に本剤を投与する場合には慎重に投与すること。

9.1.9 国内の副作用報告において「閉塞隅角緑内障」の発現あるいは悪化は報告されていないが、海外において副作用報告が集積されていること、本剤を含むSSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害剤)により閉塞隅角緑内障のリスクが上昇するとの文献報告があること、また、本剤の薬理学的作用等を踏まえて記載した。

閉塞隅角緑内障の患者に本剤を投与する場合には、眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがあるので、慎重に投与すること。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 高度の腎機能障害のある患者

本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1 参照]

#### [解説]

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

<腎機能障害患者におけるシタロプラムの薬物動態試験（海外データ）>

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」参照

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.2 参照]

#### [解説]

本剤は主として肝臓で代謝される。

肝機能障害のある患者に本剤を投与する場合には、クリアランスの低下を考慮して慎重に投与すること。

<肝機能障害患者における本剤の薬物動態試験（海外データ）>

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」参照

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

- 9.5.1 生殖発生毒性試験（ラット）において、臨床曝露量を超える高い曝露により胎児毒性（体重減少、骨化遅延）及び出生児の死亡率の増加が認められた。なお、動物実験（ラット）において、催奇形作用は認められていない。
- 9.5.2 本剤のラセミ体であるシタロプラムの生殖発生毒性試験（ラット）において、心血管系の異常を有する胎児数の増加が認められたが、再試験においては認められなかった。
- 9.5.3 妊娠末期に本剤あるいは他の SSRI、SNRI を投与された妊婦から出生した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が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、びくつき、易刺激性、持続性の泣きが報告されている。
- 9.5.4 海外の疫学調査において、妊娠中に本剤のラセミ体であるシタロプラムを含む他の SSRI を投与された妊婦から出生した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある<sup>56,57</sup>。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<sup>57</sup>。

#### 【解説】

- 9.5 国内外で妊婦又は妊娠している可能性のある婦人における適切かつ十分な対照をおいた臨床試験は実施されておらず、安全性は確立していないことから記載した。
- 9.5.1 生殖発生毒性試験（ラット）において、本剤投与による次世代動物への影響（母獣の体重増加量の減少又は体重減少による二次的な変化と考えられる胎児の体重減少に伴う骨化遅延（胎児の発育抑制）、出生児における死亡・喰殺児数の増加、離乳率の低下、体重増加量の減少及び摂餌量の減少）が認められたため、注意喚起を行う。なお、動物試験（ラット）において催奇形作用は認められていない。
- 9.5.2 本剤のラセミ体であるシタロプラムの生殖発生毒性試験（ラット）において、心臓中隔欠損を含む心血管系の異常を有する胎児数の増加が認められたが、再試験においては認められなかった。再現性がないことから、本剤の催奇形作用を示唆する内容ではないと考えられたが、ヒトへの使用にあたり重要な情報であると考えられたため、注意喚起する。
- 9.5.3 妊娠末期（特に第3トリメスター）に SSRI、SNRI を投与された場合、子宮での薬剤曝露により、出産後の新生児において離脱症状と同様の症状があらわれるとの報告がある。
- 9.5.4 本剤の海外市販後において、重篤な新生児遷延性肺高血圧症は報告されていないが、海外の2つの疫学調査において、本剤のラセミ体であるシタロプラムを含む他の SSRI による新生児遷延性肺高血圧症のリスク増加が報告されている<sup>56,57</sup>。そのうち、1つの疫学調査<sup>57</sup>では、34週以降に出生した新生児において、妊娠初期の SSRI への曝露で新生児遷延性肺高血圧症のリスク比が2.38（95%信頼区間1.19～4.25）と高値であり、妊娠後期の SSRI への曝露でもリスク比が3.57（95%信頼区間1.16～8.33）と高値を示した。本件について米国、欧州、国内\*において SSRI を対象とした措置が講じられていることから、本剤でも同様の注意喚起を行う。

\*：厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡（平成22年4月27日付）

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

#### [解説]

本剤のラセミ体であるシタロプラムの薬物動態試験において、<sup>14</sup>C-シタロプラムをマウス及びラットに投与した結果、胎児中及び乳汁中への放射能の移行が認められ、本剤についても同様であるものと推察された。また、本剤及びシタロプラムを投与したヒトにおいて、それぞれ未変化体及び代謝物（デメチル化体）が乳汁中に移行することが確認されている<sup>44, 58</sup>。したがって、本剤を授乳中の女性に投与する場合には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 海外で実施された6～17歳の大うつ病性障害（DSM-IVにおける分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において、6～11歳の患者で有効性が確認できなかったとの報告がある<sup>2</sup>。[5.2 参照]

#### [解説]

9.7.1 国内では小児等を対象とした臨床試験は実施されておらず、国内における使用経験はないため設定した。

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

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

本剤では、海外において6～17歳の大うつ病性障害（DSM-IVにおける分類）患者を対象としたプラセボ対照試験が実施されたが、有効性は確認できなかった。有効性が認められなかった原因として、6～11歳でプラセボ効果が顕著であることが推察されている<sup>2</sup>。

なお、海外で別途実施された12～17歳の大うつ病性障害（DSM-IVにおける分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験では本剤の有効性が確認されている。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

用量に留意して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。高齢者での薬物動態試験で、血中濃度が高い傾向が認められている。[7.2、16.6.3 参照]

#### [解説]

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

#### ・高齢者における本剤の薬物動態試験（海外データ）<sup>36,37)</sup>

本剤 10mg、20mg 及び 30mg を絶食下单回経口投与したときの高齢者（14 例、65～73 歳）における  $C_{max}$  は非高齢者（15 例、19～35 歳）と同程度であったが、AUC 及び  $t_{1/2}$  は非高齢者と比べてそれぞれ 1.29～1.35 倍、1.48～1.53 倍上昇あるいは延長した。また、本剤 10mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの高齢者（18 例、64～80 歳）における  $C_{max}$  及び AUC は、非高齢者（18 例、23～35 歳）のそれぞれ 1.34 倍、1.50 倍に上昇した。

注：レキサプロ錠 10mg の承認用法・用量は「通常、成人にはエスタロプラムとして 10mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20mg を超えないこととする」。なお、肝機能障害患者、高齢者、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）では「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照のこと。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

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

#### (1) 併用禁忌とその理由

##### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー ラサギリンメシル酸塩 アジレクト サフィナミドメシル酸塩 エクフィナ [2.2、11.1.3 参照]	セロトニン症候群があらわれることがある。MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 14 日間以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与後に MAO 阻害剤を投与する場合には、14 日間以上の間隔をあけること。	セロトニンの分解が阻害され、脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。
ピモジド オーラップ [2.3、11.1.4、16.7.2 参照]	本剤のラセミ体であるシタロプラムとピモジドとの併用により、QT 延長が発現したとの報告がある。	機序は不明である。

**【解説】**

本剤は主に肝代謝酵素 CYP2C19 で代謝され、CYP2D6 及び CYP3A4 も代謝に関与している。

**○モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤**

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

SSRI 投与中に MAO 阻害剤を併用した患者、SSRI の投与中止直後に MAO 阻害剤を投与した患者において、SSRI と MAO 阻害剤との相互作用と考えられる重篤な副作用（セロトニン症候群等）が報告されている。したがって、MAO 阻害剤を投与中の患者への本剤の投与は避けること。

また、MAO 阻害剤の投与中止後に本剤を投与する場合、あるいは本剤の投与中止後に MAO 阻害剤を投与する場合は 14 日間以上の間隔をあけること。

**○ピモジド**

海外の健康成人（26 例）を対象に本剤のラセミ体であるシタロプラム 40mg を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し、最終投与日（11 日）にピモジド 2mg を併用経口投与した薬物動態試験において、ピモジド単独又はピモジドとシタロプラムを併用したときの心電図への影響を検討した。その結果、ピモジドとシタロプラムを併用したときの QTc の変化（9.6～14.1msec、ベースラインの QTc：390.3～393.8msec）は、ピモジド単独投与時（2.1～2.3msec、ベースラインの QTc：389.0～393.1msec）と比べて有意な延長が認められた。

以上より、作用機序は不明であるが、本剤とピモジドの併用は禁忌とした。

なお、本試験において、血漿中ピモジド濃度に影響は認められなかった。

**(2) 併用注意とその理由**

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用薬 トリプタン系薬剤 スマトリプタンコハク酸塩 等、 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン前駆物質(L-トリプトファン) 含有製剤又は食品等 ترامドール塩酸塩 リネゾリド 炭酸リチウム セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 等 [11.1.3 参照]	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、セロトニン作用が増強することがある。
メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー） [11.1.3 参照]		メチルチオニウム塩化物水和物は MAO 阻害作用を有するため、セロトニン作用が増強される。

【解説】

○セロトニン作用薬

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

○メチルチオニウム塩化物水和物

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

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
三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 等 フェノチアジン系抗精神病剤 リスペリドン ブチロフェノン系抗精神病剤 ハロペリドール 抗不整脈剤 フレカイニド酢酸塩 プロパフェノン塩酸塩 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、これらの薬剤を減量するなど注意すること。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素である CYP2D6 を阻害することによると考えられる。
β遮断剤 メトプロロール酒石酸塩 [16.7.1 参照]	メトプロロールの血中濃度が上昇するおそれがあるので、メトプロロールを減量するなど注意すること。	
シメチジン [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	シメチジンが本剤の代謝酵素を阻害することによると考えられる。

【解説】

<CYP2D6 で代謝される薬剤>

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

### ○三環系抗うつ剤

海外の健康成人（20例）に本剤を反復経口投与（10mg/日を1週間、引き続き20mg/日を3週間）し、最終投与日（28日）にデシプラミン（国内販売中止）50mgを併用経口投与した薬物動態試験において、デシプラミンのC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ1.41倍、2.07倍に上昇した。

### ○ブチロフェノン系抗精神病剤（ハロペリドール）

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

### ○β遮断剤（メトプロロール）

海外の健康成人（15例）に本剤を反復経口投与（10mg/日を1週間、引き続き20mg/日を3週間）し、最終投与日（28日）にメトプロロール100mgを併用経口投与した薬物動態試験において、メトプロロールのC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ1.75倍、2.27倍に上昇した。

### ○シメチジン

シメチジンはCYP1A2、2C9、2D6、及び3A4など、ヒトCYP分子種に非特異的阻害作用を有する。海外の健康成人（16例）にシメチジン400mgを1日2回5日間反復経口投与し、4日目に本剤20mgを併用経口投与した薬物動態試験において、本剤のC<sub>max</sub>には影響は認められなかったが、AUCが1.72倍に上昇した。

シメチジンが本剤の代謝酵素を阻害することによると考えられ、本剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量する等、注意して投与すること。

## 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
オメプラゾール ランソプラゾール チクロピジン塩酸塩 [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	これらの薬剤が本剤の代謝酵素であるCYP2C19を阻害することによると考えられる。

### [解説]

#### <CYP2C19 阻害作用のある薬剤>

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

### ○オメプラゾール

海外の健康成人（16例）にオメプラゾール30mgを1日1回6日間反復経口投与し、5日目に本剤20mgを併用経口投与した薬物動態試験において、本剤のC<sub>max</sub>には影響は認められなかったが、AUCが1.51倍に上昇した。

## 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
ワルファリンカリウム [16.7.2 参照]	本剤のラセミ体であるシタロプラムとワルファリンとの併用により、ワルファリンのプロトロンビン時間が軽度延長（約 5%）したとの報告がある。 本剤の投与を開始もしくは中止する場合は、プロトロンビン時間を慎重にモニターすること。	機序は不明である。
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤 フェノチアジン系抗精神病剤 三環系抗うつ剤 アスピリン等の非ステロイド系 抗炎症剤 ワルファリンカリウム 等 [9.1.8 参照]	出血傾向が増強することがある。	SSRI の投与により血小板凝集能が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増強することがある。
アルコール（飲酒）	本剤服用中は飲酒を避けることが望ましい。	他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.1、11.1.4 参照]	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強するおそれがある。

### [解説]

#### ○ワルファリン

海外の健康成人（12 例）に本剤のラセミ体であるシタロプラム 40mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し、15 日目にワルファリン 25mg を併用経口投与したとき、*S*-ワルファリン及び *R*-ワルファリンの薬物動態に影響は認められなかった。一方、シタロプラムとワルファリン併用時のプロトロンビン時間の最大値（ $R_{max}$ ）、プロトロンビン時間-時間曲線下面積（ $AUC_{PT}$ ）はワルファリン単独投与時に比べ有意に増加したが、その増加の程度は軽度であった（ $R_{max}$ ：併用時 26.7sec、単独投与時 25.1sec、 $AUC_{PT}$ ：併用時 3260sec・hr、単独投与時 3098sec・hr）。

したがって、ワルファリン使用時に本剤の投与を開始もしくは中止する場合は、プロトロンビン時間を慎重にモニターすること。

#### ○出血傾向が増強する薬剤

他の SSRI に共通して、出血傾向が増強する薬剤（非定型抗精神病剤、フェノチアジン系抗精神病剤、三環系抗うつ剤、アスピリン、ワルファリン等）との併用により出血傾向を増強するおそれがあることが注意喚起されている。出血傾向の増強には、血小板凝集能の阻害が関与することが知られており、他の SSRI と同様に、本剤についても血小板凝集能を阻害するとの報告がある **59,60,61,62,63**）。

国内外の臨床試験において、出血関連の有害事象の発現率を検討した結果、本剤投与群の出血関連の有害事象の発現率はプラセボ群と差がなかった。しかしながら、本剤の投与により、血小板凝集能が阻害され、出血傾向が増強する薬剤との併用により、出血傾向が増強されるおそれがあるため、出血傾向が増強する薬剤を併用している患者に対して本剤を投与する場合には慎重に投与すること（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項（9）参照）。

○アルコール

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

○QT 延長を起こすことが知られている薬剤

併用により QT 延長作用が相加的に増強するおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣 (0.1%)

[9.1.7 参照]

[解説]

社会不安障害の効能・効果承認時までの重篤な痙攣の発現状況について検討したところ、社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験において 1 例、海外臨床試験において 1 例認められた。また、海外市販後における重篤な痙攣の報告例数が多いことから、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

参考：症例の概要（国内臨床試験<sup>10)</sup>）

性別 年齢	使用理由	1 日投与量 投与期間	経過	転帰
男性 23 歳	社会不安 障害	10mg 31 日間	<p><b>痙攣発作</b></p> <p>投与開始日 31 日目 本剤 10mg の投与が開始された。 自宅にて意識を失い倒れる。家族が発見し、総合病院へ搬送。搬送中、意識は戻るが、救急外来にて検査施行し、経過観察。 具体的な症状：顔面蒼白、口から泡をふく。 痙攣持続時間：5 分。 検査結果：CT 異常なし 頭部交通外傷（開頭手術の跡）を認める。 （19 年前に交通事故にて、その後、バルプロ酸ナトリウムを 10 年程度服薬） 点滴：酢酸リンゲル液 500 mL。 内服薬（頓用）：レベチラセタム（500mg）1 錠、バルプロ酸ナトリウム徐放剤（200mg）1 錠 T。 32 日目 症状回復のため、帰宅。 処方：バルプロ酸ナトリウム徐放剤（200mg）4 錠分 2 朝夕服用。</p>	回復

参考：症例の概要（海外文献 64）

性別 年齢	使用理由	1日投与量 投与期間	経過	転帰
男性 46歳	双極性 障害	30mg 数ヵ月間	<p><b>痙攣</b> 合併症：糖尿病、高脂血症、高血圧 併用薬：メトホルミン塩酸塩、インスリン グラルギン、インスリン リ スプロ、シンバスタチン、エナラプリルマレイン酸塩、ラモトリギン、ク ロナゼパム、パリペリドン (paliperidone) 本剤 30mg/日、併用薬（パリペリドンを除く）は数ヵ月間変更なく継続さ れていた。</p> <p>副作用発現 4 日前 発現日</p> <p>パリペリドンの投与が開始された。 救急車にて救急治療室（ER）に搬送された。家族によ ると、同日早朝、患者は強直性間代性痙攣発作を発 現した。本エピソードは 1～2 分間継続し、咬舌及び 尿失禁を伴った。 入院時、夜間に悪夢の経験だけ思い起こした。また、 胸部の粗動及び軽度の呼吸困難を発現した。 心電図検査の結果、心房細動が認められた。アスピリ ンとヘパリンの静注で治療された。 ST 部分及び T 波には顕著な変化は認められなかつ た。 ER 入院後 18 時間では血清クレアチンキナーゼ、MB アイソザイム、血圧は正常であった。胸痛はなく、他 の全ての臨床検査結果は正常であった。血清カリウム 3.4meq/L で、塩化カリウム 20meq が投与された。 ジルチアゼム 10mg が静脈内投与され心房細動から 正常洞調律となった。 心臓負荷試験、頭部 CT スキャン、脳の MRI 画像を 含むすべての心臓系、神経系検査の結果は正常であつ た。 30 日間の心臓系イベントのモニタリングを実施した 結果、モニタリング及び経過観察で心臓及び神経系は 正常で、それ以上の明らかな発作及び心房細動の原因 に関する情報はなかった。</p>	回復

注：レキサプロ錠 10mg の承認用法・用量は「通常、成人にはエスタロプラムとして 10mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20mg を超えないこととする」。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.2 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明)

低ナトリウム血症、頭痛、集中力の欠如、記憶障害、錯乱、幻覚、痙攣、失神等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

#### [解説]

国内承認時までの国内外の臨床試験における重篤な有害事象を検討した結果、抗利尿ホルモン不適合分泌及び低ナトリウム血症は認められなかったが、海外市販後では重篤な抗利尿ホルモン不適合分泌、低ナトリウム血症が報告されている。また、他の SSRI でも重大な副作用として注意喚起されている。したがって、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

#### 参考：症例の概要 (海外文献 65)

性別 年齢	使用理由	1日投与量 投与期間	経過	転帰
女性 75歳	うつ病	不明 5日間	<p>抗利尿ホルモン不適合分泌 合併症：高血圧 併用薬：アムロジピン、ヒドロクロロチアジド、アルプラゾラム、アセチルサリチル酸、エソメプラゾール (esomeprazole)、ドネペジル</p> <p>投与開始 7 日前 錯乱を引き起こし、救急治療室 (ER) を受診した。ER にて頭部 CT スキャンが実施され、軽度の萎縮が認められたが、それ以外は正常であった。臨床検査の結果は、血清ナトリウム 129mmol/L (正常値：135-145mmol/L) であった。脳の MRI より、中等度の小血管障害及び頭蓋内の末梢血管疾患が認められたが、高度の狭窄、腫瘍、急性の梗塞及び硬膜下血腫の所見は認められなかった。</p> <p>投与開始 6 日前 血清ナトリウムは 133mmol/L であり、この数値は 6 日間でわずかに変化した。</p> <p>投与開始日 本剤の服用が開始された。</p> <p>1 日目 ドネペジルの服用が開始された。</p> <p>6 日目 血清ナトリウムは 116mmol/L、血清浸透圧は 250mOsm/kg H<sub>2</sub>O、尿浸透圧は 318mOsm/kg H<sub>2</sub>O、尿中ナトリウムは 106mmol/L であった。</p> <p>本剤の服用が中止された。</p> <p>11 日目 血清ナトリウムは 139mmol/L まで上昇した。</p>	回復

抗利尿ホルモン不適合分泌の症状は、血清ナトリウム低下 (135mmol/L 未満)、尿浸透圧 (200mOsm/kg H<sub>2</sub>O 超)、尿中ナトリウム (20mmol/L 超)、血清浸透圧 (280mOsm/kg H<sub>2</sub>O 未満) を特徴とする。

## 11.1 重大な副作用

### 11.1.3 セロトニン症候群（頻度不明）

不安、焦燥、興奮、振戦、ミオクローヌス、高熱等のセロトニン症候群があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること。異常が認められた場合には投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。[2.2、10.1、10.2 参照]

#### [解説]

国内承認時までの国内外の臨床試験における重篤な有害事象を検討した結果、セロトニン症候群は認められなかったが、海外市販後において重篤なセロトニン症候群が報告されている。セロトニン症候群は脳内のセロトニン濃度が過剰に上昇した際に発現すると考えられており、本剤とセロトニン作用薬を併用する際は特に注意が必要である。したがって、異常が認められた場合には投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。

#### 参考：症例の概要（海外文献 66）

性別 年齢	使用理由	1日投与量 投与期間	経過	転帰
女性 24歳	うつ病	不明*	<p><b>セロトニン症候群</b> 併用薬：メタキサロン (metaxalone)、カリソプロドール (carisoprodol)、ジサイクロミン、ドロスピレノン/エチニルエストラジオールの合剤、イブプロフェン</p> <p>本剤投与開始 副作用発現 6週間前 発現日</p> <p>本剤（用量不明）の投与が開始された。 本剤の用量が 30mg/日（国内で承認された用法・用量外である）に増量された。 発熱、抑制不能のからだのゆれ及び数時間にわたる重度の下肢痛を訴え救急治療室（ER）を受診した。 ERでの体温は約 37.1℃、血圧は 151/82mmHg、脈拍は 129回/分、呼吸数は 24回/分及び酸素飽和度は 94%であった。グラスゴー昏睡尺度は 15であった。また、ER在室中に口腔体温が約 38.9℃まで急速に上昇した。 評価時に、汗をかき、震えていた。 検査の間、終始戦慄がみられ、流涎症、下痢及び筋固縮を引き起こしていた。 協調運動の障害及びミオクローヌスが認められたが、深部腱反射は正常であった。また、錯乱、激越、不安、易刺激性及び落ち着きのなさを呈していた。 セロトニン症候群の疑いと診断され集中治療室（ICU）へ入院した。 ICUでダントロレン 1mg/kg を 1回、フェンタニル 25μg/時（必要時）、アセトアミノフェン 650mg/4時間（必要時）、及びシプロヘプタジン 4mg/4時間を 24時間投与された。 一晩で状態は改善した。 経過観察では顕著な異常所見は認められず、症状は回復した。</p>	回復

\* 本剤の全投与期間は不明であるが、副作用発現時は 30mg/日を 6週間投与していた

注：レキサプロ錠 10mg の承認用法・用量は「通常、成人にはエスシタロプラムとして 10mg を 1日 1回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1週間以上の間隔をあけて行い、1日最高用量は 20mg を超えないこととする」。

**11.1 重大な副作用**  
**11.1.4 QT 延長（頻度不明）、心室頻拍（torsades de pointes を含む）（頻度不明）**  
 [2.3、2.4、7.2、8.7、9.1.1、10.1、10.2 参照]

**【解説】**

2012年6月5日付の厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（指示）に基づき記載した。海外で実施された本剤のラセミ体であるシタロプラムの Thorough QT 試験<sup>a)</sup>の結果に基づき、欧州医薬品庁（EMA）は2011年10月にシタロプラム含有医薬品の QT 延長に関する措置を実施した。

そのことを受け、EMA ではエスシタロプラムの QT 延長に関して再評価を行い、QT 延長のリスクを最小化するため、2011年12月にエスシタロプラムについてもシタロプラムと同様の措置を実施した。

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

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

なお、国内の市販後において、「心室頻拍」および「torsades de pointes」を発現した症例が報告されている。

**参考：症例の概要（国内市販後症例）**

性別 年齢	使用理由	副作用名	投与量 期間	発現日	経過	転帰
男性 30歳代	うつ病	心室性頻脈 急性心不全	10mg 3日	4日目	解離性大動脈瘤手術後の患者（慢性心不全状態：術後駆出率24%） <sup>*2</sup> 。本剤投与前の QTc 値：510msec <sup>*1</sup> 。 投与開始 投与4日目 中止7日後 本剤10mgを投与。 動悸を訴え、ECG施行、心室性頻脈を認めた。 除細動施行。徐々に呼吸困難強くなり、気管内挿管、人工呼吸器管理となる。本剤投与中止。 心室性頻脈、急性心不全回復。	回復
女性 90歳代 <sup>*2</sup>	うつ病	トルサード ポアント 心電図QT 延長	10mg 10日	5日目	合併症として大動脈弁狭窄症と発作性心房細動のある患者 <sup>*2</sup> （ベプリジル塩酸塩水和物 <sup>*2</sup> を使用）。 投与開始 投与5日目 投与11日目 中止13日後 本剤10mgを投与。 意識消失にて入院、その後、心停止にて、心臓マッサージし、回復（モニター心電図上、TdP）。QT延長は、ベプリジル塩酸塩水和物の為と判断し、投与中止。本剤は投与を継続。 心電図を測定したところ、547msecであった為、本剤を中止。 本剤中止13日後に467msecと改善。	回復
男性 40歳代	うつ病	心室細動 トルサード ポアント 薬物相互作用（ランソプラゾール）	10mg 1日	最終 投与 2日後	急性心筋梗塞で救急搬送された患者。薬剤溶出性ステントを留置。アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、ランソプラゾール <sup>*3</sup> 投与開始。比較的重い心筋梗塞、軽い心不全傾向あり <sup>*2</sup> 。心筋梗塞の影響によると思われる QT の延長あり <sup>*1</sup> 。糖尿病、高血圧を合併。 投与開始 投与翌日 中止2日後 精神的に不安定な状況が認められた為、本剤10mgを投与。 意欲低下の副作用が発現した為、本剤投与中止。 心室細動、TdP発現。硫酸マグネシウムの投与、ペーシング、カリウム補正実施。 その後TdP発現せず。	回復

\*1 QT延長のある患者は、【禁忌】である。

\*2 著明な徐脈等の不整脈のある患者、QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者、うつ病性心不全の患者、高齢者は【慎重投与】である。

\*3 ランソプラゾールは、本剤の代謝酵素であるCYP2C19を阻害することにより血中濃度を上昇させるおそれがあることから【併用注意】の薬剤である。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
全身症状	倦怠感	異常感	無力症、浮腫、熱感、発熱、悪寒、疲労、体重増加、体重減少	
過敏症			発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒	アナフィラキシー反応、血管浮腫
精神神経系	傾眠 (22.6%)、浮動性めまい、頭痛	あくび、不眠症、体位性めまい、感覚鈍麻、易刺激性 (いらいら感、焦燥)	アカシジア、睡眠障害、異常夢 (悪夢を含む)、激越、不安、錯乱状態、躁病、落ち着きのなさ、錯感覚 (ピリピリ感等)、振戦、リビド一減退、歯ざしり	パニック発作、精神運動不穏、失神、幻覚、神経過敏、離人症、ジスキネジー、運動障害、無オルガズム症
消化器	悪心 (20.7%)、口渇	腹部不快感、下痢、食欲減退、腹痛、嘔吐、便秘	腹部膨満、胃炎、食欲亢進、消化不良	
循環器		動悸	起立性低血圧、QT 延長	頻脈、徐脈
血液			赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、白血球増加、血小板増加、血小板減少、鼻出血	出血傾向 (斑状出血、消化管出血等)
肝臓		AST・ALT・Al-P・γ-GTP・ビリルビンの上昇等の肝機能検査値異常		肝炎
筋骨格系			関節痛、筋肉痛、肩こり、こわばり	
泌尿器・生殖器		排尿困難、尿蛋白陽性、射精障害	頻尿、尿閉、不正出血、勃起不全、射精遅延	持続勃起症、月経過多
その他		回転性めまい、耳鳴、多汗症	副鼻腔炎、味覚異常、脱毛、コレステロール上昇、血中ナトリウム低下、乳汁漏出、胸部不快感、寝汗、羞明、霧視、過換気、尿糖陽性	視覚異常、散瞳

【解説】

社会不安障害の効能・効果承認時までの国内臨床試験 (6 試験) において、安全性が評価された総症例 1099 例中、717 例 (65.2%) に、臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは傾眠、悪心、浮動性めまい、頭痛、口渇、倦怠感等であった (発現頻度は「VIII. 8. (2) ◆副作用頻度一覧表」の項参照)。また、製造販売後の自発報告等又は海外で報告された副作用 (「VIII. 8. (3) 海外臨床試験又は海外市販後の自発報告で報告された副作用」) のうち、国内臨床試験で認められなかった副作用を「頻度不明」の欄に記載した。

なお、「悪寒」(全身症状)、「胸部不快感」(その他)については、国内の市販後において、症例が集積されたことから自主改訂により記載した (2013 年 3 月)。

大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験及び社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験結果及び市販後の集積状況を踏まえ「消化不良」、「射精遅延」、「寝汗」、「羞明」、「霧視」、「過換気」、「尿糖陽性」を記載した (2015 年 11 月)。

### 【その他】性機能障害

国内臨床試験において、性機能障害の副作用は 550 例中 17 例 (3.1%) に認められた。その内訳は、男性 252 例中、射精障害 11 例 (4.4%)、射精遅延 2 例 (0.8%)、射精不能 1 例 (0.4%)、勃起不全 1 例 (0.4%)、リビドー減退 2 例 (0.4%\*) であった。すべて軽度から中等度で中止に至ったものはなかった。なお、女性 (298 例) においては性機能障害の報告はなかった。また、海外添付文書では、リビドー減退 (男性・女性)、無オルガズム症 (女性)、射精障害、インポテンス (男性) は **Common** (よくみられる : 1%以上 10%未満)、持続勃起障害 (男性) は **Not known** (頻度不明 : 入手可能なデータから推定できない) と記載されている。国内臨床試験の性機能障害の発現頻度が比較的低値であった理由について、性機能障害は訴えにくい症状であり、見逃しやすい副作用であるとの報告があることから、被験者からの自発的な報告が少なかったことが要因である可能性が考えられた。

一方、性機能障害は、うつ病患者において、その精神症状、随伴する自律神経障害等、様々な要因により、うつ病の一症状として生じる場合もある。

したがって、本剤を投与する際は、患者に対して性機能障害が本剤の副作用として、あるいはうつ病自体の症状とし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、医師は、患者が相談しにくい、表面化しにくい症状であることを理解した上で、性機能の変化を評価するようにし、本剤により性機能障害が発現した場合は、本剤の投与量を減量する、他の抗うつ剤に変更する等、適切な処置を行うこと。

\* : リビドー減退は男性、女性に関わらず発現する可能性があることから、母数は 550 例とした

◆副作用頻度一覧表 等

1) 国内臨床試験 (6 試験)

・大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験 (4試験)

国内臨床試験 (4試験) 副作用発現頻度一覧表

安全性評価対象例数		550例			
副作用発現例数 (%)		409例 (74.4%)			
副作用の種類 <sup>a</sup>	発現例数	発現率 (%)	副作用の種類 <sup>a</sup>	発現例数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症	2	0.4	体位性めまい	14	2.5
胃腸炎	1	0.2	感覚鈍麻	12	2.2
乳腺炎	1	0.2	錯感覚 [錯感覚 (ビリビリ感等)]	4	0.7
血液およびリンパ系障害	1	0.2	振戦	4	0.7
鉄欠乏性貧血	1	0.2	平衡障害	2	0.4
代謝および栄養障害	22	4.0	健忘	1	0.2
食欲減退	17	3.1	自律神経失調	1	0.2
食欲亢進	3	0.5	異常感覚	1	0.2
過食 [食欲亢進]	2	0.4	味覚異常	1	0.2
精神障害	39	7.1	過眠症 [傾眠]	1	0.2
不眠症	8	1.5	意識消失	1	0.2
睡眠障害	4	0.7	精神的機能障害	1	0.2
抑うつ気分	3	0.5	感覚障害	1	0.2
離脱症候群	3	0.5	眼障害	6	1.1
うつ病	2	0.4	霧視	2	0.4
リビドー減退	2	0.4	眼の異常感	1	0.2
悪夢 [異常夢 (悪夢を含む)]	2	0.4	眼瞼痙攣	1	0.2
落ち着きのなさ	2	0.4	飛蚊症	1	0.2
異常な夢 [異常夢 (悪夢を含む)]	1	0.2	羞明	1	0.2
激越	1	0.2	耳および迷路障害	13	2.4
不安	1	0.2	耳鳴	10	1.8
無感情	1	0.2	回転性めまい	3	0.5
双極1型障害	1	0.2	心臓障害	16	2.9
歯ぎしり	1	0.2	動悸	8	1.5
錯乱状態	1	0.2	房室ブロック	2	0.4
現実感消失	1	0.2	不整脈	1	0.2
多幸気分	1	0.2	心房細動	1	0.2
入眠時幻覚	1	0.2	左脚ブロック	1	0.2
軽躁	1	0.2	期外収縮	1	0.2
故意の自傷行為	1	0.2	心室性期外収縮	1	0.2
躁病	1	0.2	右房肥大	1	0.2
精神運動制止遅滞	1	0.2	血管障害	4	0.7
独語	1	0.2	起立性低血圧	2	0.4
自殺念慮	1	0.2	ほてり	2	0.4
自殺企図	1	0.2	呼吸器、胸郭および縦隔障害	29	5.3
早朝覚醒型不眠症 [不眠症]	1	0.2	あくび	20	3.6
神経系障害	222	40.4	過換気	2	0.4
傾眠	129	23.5	喘息	1	0.2
頭痛	56	10.2	息詰まり感	1	0.2
浮動性めまい	48	8.7	咳嗽	1	0.2

a : MedDRA/J ver16.0を用いて分類した。[ ] 内の表記は、添付文書で使用している副作用名

副作用の種類 <sup>a</sup>	発現例数	発現率 (%)	副作用の種類 <sup>a</sup>	発現例数	発現率 (%)
鼻出血	1	0.2	背部痛	1	0.2
呼吸障害	1	0.2	筋膜炎	1	0.2
口腔咽頭不快感	1	0.2	側腹部痛	1	0.2
口腔咽頭痛	1	0.2	筋骨格痛	1	0.2
胃腸障害	208	37.8	筋肉痛	1	0.2
悪心	131	23.8	頸部痛	1	0.2
下痢	34	6.2	四肢痛	1	0.2
腹部不快感	32	5.8	腎および尿路障害	15	2.7
便秘	25	4.5	排尿困難	9	1.6
嘔吐	18	3.3	頻尿	6	1.1
上腹部痛 [腹痛]	10	1.8	残尿	1	0.2
腹部膨満	7	1.3	生殖系および乳房障害	23	4.2
胃炎	6	1.1	射精障害 <sup>c</sup>	11	4.4
腹痛	2	0.4	射精遅延 <sup>c</sup> [射精障害]	2	0.8
下腹部痛 [腹痛]	1	0.2	射精不能 <sup>c</sup> [射精障害]	1	0.4
便習慣変化	1	0.2	勃起不全 <sup>c</sup>	1	0.4
口唇炎	1	0.2	無月経 <sup>d</sup>	1	0.3
口内乾燥 [口渇] <sup>b</sup>	1	0.2	月経障害 <sup>d</sup>	1	0.3
消化不良	1	0.2	月経遅延 <sup>d</sup>	1	0.3
腸炎	1	0.2	不規則月経 <sup>d</sup>	1	0.3
おくび	1	0.2	外陰腫そう痒症 <sup>d</sup>	1	0.3
胃潰瘍	1	0.2	性器出血 <sup>d</sup>	1	0.3
出血性胃潰瘍	1	0.2	乳房腫脹	1	0.2
歯肉痛	1	0.2	乳汁漏出症	1	0.2
舌炎	1	0.2	全身障害および投与局所様態	114	20.7
口の感覚鈍麻	1	0.2	口渇	53	9.6
胃腸音異常	1	0.2	倦怠感	39	7.1
肝胆道系障害	5	0.9	異常感	9	1.6
肝機能異常 [肝機能検査値異常]	4	0.7	無力症	6	1.1
高ビリルビン血症	1	0.2	易刺激性 [易刺激性(いらいら感、焦燥)]	6	1.1
皮膚および皮下組織障害	38	6.9	熱感	3	0.5
多汗症	10	1.8	胸部不快感	2	0.4
発疹	7	1.3	末梢性浮腫	2	0.4
湿疹	4	0.7	胸痛	1	0.2
そう痒症 [そう痒]	3	0.5	悪寒	1	0.2
じん麻疹	3	0.5	死亡	1	0.2
冷汗	2	0.4	疲労	1	0.2
寝汗	2	0.4	冷感	1	0.2
脱毛症	1	0.2	発熱	1	0.2
円形脱毛症	1	0.2	突然死	1	0.2
紅斑	1	0.2	圧痛	1	0.2
環状紅斑	1	0.2	臨床検査	66	12.0
丘疹	1	0.2	血中ビリルビン増加 [ビリルビンの上昇]	9	1.6
顔面腫脹	1	0.2	尿中蛋白陽性 [尿蛋白陽性]	9	1.6
全身性そう痒症 [そう痒]	1	0.2	アラニン・アミトランスフェラーゼ増加 [ALTの上昇]	7	1.3
色素沈着障害	1	0.2	赤血球数減少 [赤血球減少]	7	1.3
筋骨格系および結合組織障害	15	2.7	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 [γ-GTPの上昇]	6	1.1
筋骨格硬直 [肩こり、こわばり]	5	0.9	ヘマトクリット減少	6	1.1
筋緊張	2	0.4	ヘモグロビン減少	6	1.1
関節痛	1	0.2	血中コレステロール増加 [コレステロール上昇]	5	0.9

<sup>a</sup> : MedDRA/J ver16.0を用いて分類した。[ ] 内の表記は、添付文書で使用している副作用名

<sup>b</sup> : 添付文書「その他の副作用」項では口内乾燥は口渇として扱った、<sup>c</sup> : 男性被験者対象252例、<sup>d</sup> : 女性被験者対象298例

副作用の種類 <sup>a</sup>	発現例数	発現率 (%)	副作用の種類 <sup>a</sup>	発現例数	発現率 (%)
心電図QT延長 [QT延長]	5	0.9	血中クレアチニン減少	1	0.2
白血球数増加 [白血球増加]	4	0.7	血中クレアチニン増加	1	0.2
血中アルカリホスファターゼ増加 [Al-Pの上昇]	4	0.7	血中ブドウ糖減少	1	0.2
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加 [ASTの上昇]	3	0.5	血中カリウム増加	1	0.2
体重増加	3	0.5	血圧低下	1	0.2
血小板数増加 [血小板増加]	3	0.5	心電図ST部分下降	1	0.2
血中クロール減少	2	0.4	肝機能検査異常 [肝機能検査値異常]	1	0.2
血中カリウム減少	2	0.4	血小板数減少	1	0.2
血中ナトリウム減少	2	0.4	赤血球数増加	1	0.2
血中尿素減少	2	0.4	心電図ST-T部分異常	1	0.2
尿中ブドウ糖陽性	2	0.4	傷害、中毒および処置合併症	3	0.5
ヘマトクリット増加	2	0.4	企図的過量投与	1	0.2
ヘモグロビン増加	2	0.4	擦過傷	1	0.2
総蛋白減少	2	0.4	筋挫傷	1	0.2
体重減少	2	0.4	挫傷	1	0.2
白血球数減少	2	0.4			

a : MedDRA/J ver16.0を用いて分類した。[ ] 内の表記は、添付文書で使用している副作用名

・社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験（2試験）

国内臨床試験（2試験）副作用発現頻度一覧表

安全性評価対象例数		549例			
副作用発現例数（%）		308例（56.1%）			
副作用の種類 <sup>a</sup>	発現例数	発現率（%）	副作用の種類 <sup>a</sup>	発現例数	発現率（%）
感染症および寄生虫症	4	0.7	知覚過敏	2	0.4
急性副鼻腔炎	1	0.2	痙攣	1	0.2
胃腸炎	1	0.2	異常感覚	1	0.2
麦粒腫	1	0.2	頭部不快感	1	0.2
鼻咽頭炎	1	0.2	末梢性感覚ニューロパチー	1	0.2
口腔ヘルペス	1	0.2	セロトニン症候群	1	0.2
血液およびリンパ系障害	1	0.2	眼障害	5	0.9
鉄欠乏性貧血	1	0.2	羞明	2	0.4
代謝および栄養障害	14	2.6	調節障害	1	0.2
食欲減退	9	1.6	眼瞼痙攣	1	0.2
食欲亢進	3	0.5	眼乾燥	1	0.2
高脂血症	2	0.4	霧視	1	0.2
糖尿病	1	0.2	耳および迷路障害	12	2.2
精神障害	46	8.4	回転性めまい	8	1.5
不眠症	14	2.6	耳鳴	3	0.5
初期不眠症〔不眠症〕	6	1.1	頭位性回転性めまい	1	0.2
中期不眠症〔不眠症〕	5	0.9	耳不快感	1	0.2
睡眠障害	4	0.7	心臓障害	6	1.1
不安	3	0.5	動悸	5	0.9
リビドー減退	3	0.5	右脚ブロック	1	0.2
社交恐怖症	2	0.4	血管障害	5	0.9
自殺念慮	2	0.4	起立性低血圧	2	0.4
早朝覚醒型不眠症〔不眠症〕	2	0.4	ほてり	2	0.4
抑うつ気分	1	0.2	末梢冷感	1	0.2
うつ病	1	0.2	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	1.5
軽躁	1	0.2	あくび	5	0.9
リビドー亢進	1	0.2	発声障害	1	0.2
躁病	1	0.2	過換気	1	0.2
悪夢〔異常夢（悪夢を含む）〕	1	0.2	口腔咽頭痛	1	0.2
オルガズム異常	1	0.2	胃腸障害	146	26.6
抜毛癖	1	0.2	悪心	97	17.7
無為	1	0.2	腹部不快感	21	3.8
神経系障害	175	31.9	下痢	19	3.5
傾眠	119	21.7	上腹部痛〔腹痛〕	11	2.0
浮動性めまい	45	8.2	便秘	7	1.3
頭痛	34	6.2	嘔吐	6	1.1
振戦	4	0.7	腹部膨満	3	0.5
アカシジア	3	0.5	消化不良	3	0.5
感覚鈍麻	3	0.5	胃炎	2	0.4
体位性めまい	2	0.4	腹痛	1	0.2

a : MedDRA / J ver16.0を用いて分類した。〔 〕内の表記は、添付文書で使用している副作用名

副作用の種類 <sup>a</sup>	発現例数	発現率 (%)	副作用の種類 <sup>a</sup>	発現例数	発現率 (%)
下腹部痛 [腹痛]	1	0.2	一般・全身障害および投与部位の状態	59	10.7
アフタ性口内炎	1	0.2	倦怠感	24	4.4
胃腸障害	1	0.2	口渇	16	2.9
口腔内不快感	1	0.2	易刺激性 [易刺激性 (いらいら感、焦燥)]	8	1.5
歯周病	1	0.2	異常感	6	1.1
口内炎	1	0.2	無力症	4	0.7
胃腸音異常	1	0.2	胸部不快感	3	0.5
肝胆道系障害	4	0.7	疲労	3	0.5
肝障害	2	0.4	発熱	2	0.4
肝機能異常 [肝機能検査値異常]	1	0.2	不快感	1	0.2
脂肪肝	1	0.2	浮腫	1	0.2
皮膚および皮下組織障害	17	3.1	臨床検査	24	4.4
多汗症	8	1.5	体重増加	5	0.9
じん麻疹	3	0.5	心電図QT延長 [QT延長]	3	0.5
寝汗	2	0.4	肝機能検査異常 [肝機能検査値異常]	3	0.5
ざ瘡	1	0.2	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [ALTの上昇]	2	0.4
そう痒症 [そう痒]	1	0.2	血圧上昇	2	0.4
全身紅斑	1	0.2	尿中ブドウ糖陽性 [尿糖陽性]	2	0.4
手皮膚炎	1	0.2	白血球数増加 [白血球増加]	2	0.4
筋骨格系および結合組織障害	4	0.7	尿中蛋白陽性 [尿蛋白陽性]	2	0.4
筋骨格硬直 [肩こり、こわばり]	2	0.4	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [ASTの上昇]	1	0.2
筋肉痛	1	0.2	血中ビリルビン増加 [ビリルビンの上昇]	1	0.2
四肢痛	1	0.2	血中コレステロール増加 [コレステロール上昇]	1	0.2
腎および尿路障害	7	1.3	心電図PR短縮	1	0.2
排尿困難	4	0.7	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 [γ-GTPの上昇]	1	0.2
夜間頻尿	2	0.4	ヘマトクリット減少	1	0.2
頻尿	1	0.2	ヘモグロビン減少	1	0.2
生殖系および乳房障害	13	2.4	高比重リポ蛋白増加	1	0.2
射精障害 <sup>b</sup>	10	4.0	脂質異常	1	0.2
射精遅延 <sup>b</sup>	2	0.8	低比重リポ蛋白増加	1	0.2
勃起不全 <sup>b</sup>	1	0.4	心電図P R延長	1	0.2
不正子宮出血 <sup>c</sup>	1	0.3	傷害、中毒および処置合併症	1	0.2
			裂傷	1	0.2

a : MedDRA / J ver16.0を用いて分類した。[ ] 内の表記は、添付文書で使用している副作用名

b : 男性被験者対象252例

c : 女性被験者対象297例

2) うつ病・うつ状態患者を対象とした使用成績調査・特定使用成績調査で報告された副作用  
 使用成績調査・特定使用成績調査副作用発現頻度一覧表（第6回安全性定期報告時）

調査症例数	3703例
副作用等の発現症例数 (%)	584例 (15.8%)

副作用の種類 <sup>a</sup>	発現例数	発現率 (%)	副作用の種類 <sup>a</sup>	発現例数	発現率 (%)
血液およびリンパ系障害	1	0.03	神経系障害	172	4.64
貧血	1	0.03	アカシジア	5	0.14
代謝および栄養障害	41	1.11	意識変容状態	1	0.03
糖尿病	1	0.03	浮動性めまい	26	0.70
高血糖	1	0.03	体位性めまい	3	0.08
高カリウム血症	3	0.08	構語障害	1	0.03
過食 [食欲亢進]	1	0.03	頭痛	27	0.73
低カリウム血症	1	0.03	感覚鈍麻	2	0.05
低ナトリウム血症	2	0.05	精神的機能障害	1	0.03
食欲亢進	4	0.11	セロトニン症候群	3	0.08
脂質異常症	1	0.03	傾眠	101	2.73
食欲減退	27	0.73	振戦	7	0.19
精神障害	104	2.81	下肢静止不能症候群	1	0.03
攻撃性	1	0.03	眼障害	2	0.05
激越	2	0.05	ぶどう膜炎	1	0.03
怒り	5	0.14	霧視	1	0.03
不安	3	0.08	心臓障害	18	0.49
自殺既遂	2	0.05	第一度房室ブロック	1	0.03
譫妄	1	0.03	徐脈	2	0.05
うつ病	3	0.08	動悸	12	0.32
希死念慮を有するうつ病	1	0.03	上室性期外収縮	1	0.03
幻聴	3	0.08	頻脈	2	0.05
幻視	1	0.03	血管障害	5	0.14
軽躁	6	0.16	低血圧	2	0.05
不眠症	25	0.68	起立性低血圧	1	0.03
故意の自傷行為	2	0.05	蒼白	1	0.03
易刺激性	13	0.35	ほてり	1	0.03
リビドー減退	2	0.05	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0.05
気力低下	1	0.03	過換気	1	0.03
躁病	19	0.51	口腔咽頭不快感	1	0.03
中期不眠症	2	0.05	胃腸障害	242	6.54
悪夢 [異常夢 (悪夢を含む)]	10	0.27	腹部不快感	20	0.54
落ち着きのなさ	3	0.08	腹部膨満	3	0.08
睡眠障害	2	0.05	腹痛	1	0.03
自殺企図	4	0.11	上腹部痛 [腹痛]	4	0.11
チック	1	0.03	便秘	13	0.35
感情不安定	1	0.03	下痢	23	0.62
アクティベーション症候群	2	0.05	消化不良	2	0.05
早朝覚醒型不眠症 [不眠症]	1	0.03	胃炎	2	0.05

a : MedDRA/J ver1.1を用いて分類した。[]内の表記は、添付文書で使用している副作用名

副作用の種類 <sup>a</sup>	発現例数	発現率 (%)	副作用の種類 <sup>a</sup>	発現例数	発現率 (%)
イレウス	1	0.03	勃起不全 <sup>b</sup>	1	0.06
悪心	178	4.81	一般・全身障害および投与部位の状態	68	1.84
流涎過多	1	0.03	無力症	4	0.11
口内炎	1	0.03	胸部不快感	2	0.05
嘔吐	7	0.19	活動性低下	1	0.03
消化管運動過剰	1	0.03	薬剤離脱症候群	9	0.24
心窩部不快感	2	0.05	顔面浮腫	1	0.03
口の感覚鈍麻	1	0.03	異常感	3	0.08
肝胆道系障害	5	0.14	熱感	1	0.03
肝機能異常 [肝機能検査値異常]	4	0.11	倦怠感	36	0.97
肝障害	1	0.03	浮腫	2	0.05
皮膚および皮下組織障害	22	0.59	発熱	2	0.05
脱毛症	1	0.03	口渇	9	0.24
アレルギー性皮膚炎	1	0.03	臨床検査	21	0.57
薬疹	1	0.03	アラニンアミトランスフェラーゼ増加[ALTの上昇]	3	0.08
湿疹	2	0.05	アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加[ASTの上昇]	2	0.05
多汗症	7	0.19	血中ビリルビン増加[ビリルビンの上昇]	1	0.03
寝汗	5	0.14	血中コリンエステラーゼ減少	1	0.03
丘疹	1	0.03	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.03
発疹	2	0.05	血中クレアチニン増加	1	0.03
じん麻疹	2	0.05	血中ブドウ糖減少	1	0.03
筋骨格系および結合組織障害	2	0.05	心電図QT延長 [QT延長]	6	0.16
関節痛	1	0.03	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加[γ-GTPの上昇]	1	0.03
筋力低下	2	0.05	低比重リポ蛋白増加	1	0.03
腎および尿路障害	12	0.32	総蛋白減少	1	0.03
排尿困難	6	0.16	体重増加	1	0.03
頻尿	2	0.05	白血球数減少	3	0.08
尿失禁	1	0.03	尿量減少	1	0.03
尿閉	4	0.11	握力低下	1	0.03
生殖系および乳房障害	8	0.22	傷害、中毒および処置合併症	5	0.14
良性前立腺肥大症 <sup>b</sup>	2	0.12	転倒	1	0.03
射精遅延 <sup>b</sup>	2	0.12	過量投与	4	0.11
射精障害 <sup>b</sup>	2	0.12	各種物質毒性	1	0.03
乳汁漏出症	1	0.03			

a : MedDRA/J ver17.1を用いて分類した。[ ] 内の表記は、添付文書で使用している副作用名

b : 男性1679例

### 3) 海外臨床試験又は海外市販後の自発報告で報告された副作用

SSRI で既知の副作用及び本剤のプラセボ対照試験又は市販後自発報告により報告された副作用を器官別大分類及び発現頻度別に以下の表に示した。

臨床試験で得られた発現頻度を示す（プラセボ補正なし）。発現頻度は、非常によくみられる（ $\geq 1/10$ ）、よくみられる（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）、ときにみられる（ $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ）、まれ（ $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$ ）、非常にまれ（ $< 1/10,000$ ）、頻度不明（入手可能なデータから推定できない）とした。

	非常によくみられる	よくみられる	ときにみられる	まれ	頻度不明
血液およびリンパ系障害					血小板減少症
免疫系障害				アナフィラキシー反応	
内分泌障害					ADH 不適合分泌
代謝および栄養障害		食欲減退、食欲亢進、体重増加	体重減少		低ナトリウム血症、食欲不振 <sup>a)</sup>
精神障害		不安、落ち着きのなさ、異常な夢 女性および男性：リビドー減退 女性：無オルガズム症	歯ぎしり、激越、神経過敏、パニック発作、錯乱状態	攻撃性、離人症、幻覚	躁病、自殺念慮、自殺行為 <sup>b)</sup>
神経系障害		不眠症、傾眠、浮動性めまい、錯感覚、振戦	味覚障害、睡眠障害、失神	セロトニン症候群	ジスキネジー、運動障害、痙攣、精神運動不穏/アカシジア <sup>a)</sup>
眼障害			散瞳、視覚障害		
耳および迷路障害			耳鳴		
心臓障害			頻脈	徐脈	心電図 QT 延長
血管障害					起立性低血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害		副鼻腔炎、あくび	鼻出血		
胃腸障害	悪心	下痢、便秘、嘔吐、口内乾燥	胃腸出血（直腸出血を含む）		
肝胆道系障害					肝炎、肝機能検査異常
皮膚および皮下組織障害		多汗	蕁麻疹、脱毛症、発疹、そう痒症		斑状出血、血管浮腫
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛			
腎および尿路障害					尿閉
生殖系および乳房障害		男性：射精障害、インポテンス	女性：不正子宮出血、月経過多		乳汁漏出症 男性：持続勃起症
全身障害および投与局所様態		疲労、発熱	浮腫		

a) これらの事象は薬効分類が SSRI に属する薬剤で報告されている

b) 本剤投与中又は投与中止後早期の自殺念慮及び自殺行為症例が報告されている

## 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

#### 13.1 症状

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

#### 13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。

#### [解説]

13.1 国内臨床試験において、本剤の過量投与はないが、海外臨床試験及び海外市販後において過量投与による重篤な有害事象が認められていることから設定した。

本剤の過量投与で報告された症状は軽度、あるいは何も症状が認められない場合がほとんどである。本剤の単独過量投与では死亡例は稀で、ほとんどが複数の薬剤の併用過量投与によるものであった。

本剤の過量投与で報告された症状は、中枢神経障害 [めまい、振戦、激越（不安、焦燥、興奮）、稀にセロトニン症候群、痙攣、昏睡]、胃腸障害 [悪心、嘔吐等]、心血管障害 [低血圧、頻脈、QT 延長、不整脈]、電解質及び水分バランス異常 [低カリウム血症、低ナトリウム血症] 等であった。

なお、海外市販後において、本剤 1000mg を超える過量服用が報告されている。

13.2 本剤過量投与に対する特別な処置方法はない。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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。

#### [解説]

PTP (Press Through Package) 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている（日薬連発第 240 号：平成 8 年 3 月 27 日付及び日薬連発第 304 号：平成 8 年 4 月 18 日付の PTP の誤飲対策について）。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。[5.1、8.1-8.4、9.1.3、9.1.4 参照]
- 15.1.2 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。
- 15.1.3 海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。

#### [解説]

##### 15.1.1 抗うつ剤共通の注意事項。

海外で実施された本剤を含む抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験において、24歳以下、25～64歳、65歳以上で自殺傾向のリスクを検討した結果、24歳以下の大うつ病性障害患者における自殺念慮、自殺企図の発現のリスクがプラセボ群と比較して高いことが示された。25歳以上の成人ではリスクの増加は示されず、65歳以上の成人ではプラセボ群に比しリスクの減少が示された。

2004年10月に米国FDAは、全ての抗うつ剤製造会社に対し抗うつ剤治療における小児及び青年期（18歳未満）での自殺念慮、自殺企図の発現リスクの増加について、警告にて注意喚起するよう勧告した。

その後の成人患者に対する調査の結果、2007年5月に24歳以下の患者においてもリスクの増加が認められたため、追加改訂するよう措置が行われた。国内においても2007年10月に全ての抗うつ剤に対する共通の注意喚起として、「その他の注意」の項に記載することになった\*（「V1.2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）。

\*：厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡（平成19年10月31日付）

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

\*\*：厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡（平成22年8月10日付）

### 15.1.3 SSRI 共通の注意事項\*\*。

海外で実施された本剤を含む SSRI を対象とした臨床試験 67)及びパロキセチンの臨床試験 68)の結果に基づき、注意喚起を行うことにした。なお、本邦においては SSRI 共通に「その他の注意」の項で注意喚起する措置が行われたが、欧州、米国においては注意喚起されていない (2011 年 1 月現在)。

なお、本剤の国内外の臨床試験、本剤のラセミ体であるシタロプラムの海外臨床試験、本剤及びシタロプラムの海外市販後成績において精巣毒性、精子異常形成に関連した有害事象の発現状況を検討した結果、本剤及びシタロプラム投与により、臨床上問題となるような精巣毒性、精子異常形成に関する有害事象が発現する可能性は低いと考えられた。

\*\* : 厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡 (平成 22 年 8 月 10 日付)

## (2) 非臨床試験に基づく情報

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

#### [解説]

15.2.1 本剤を用いたラットの 13 週間反復投与毒性試験において、生存例あるいは死亡例で心筋炎に基づくうっ血性心不全 (心毒性) の発現が認められた。心毒性は、本剤による心筋の虚血性変化により誘発されたものと推察されている。心毒性は本剤の  $C_{max}$  に依存して発現するものと考えられ、ラットにおける心毒性発現の閾値とヒト曝露量との乖離は約 8 倍と推察された。なお、国内外の臨床試験及び海外市販後の成績から、ラット反復投与毒性試験で認められた心毒性については、ヒトで起こる可能性は低いと推察された。しかしながら、心毒性はヒトへの使用にあたり重要な情報であると考えられたため、設定した。

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

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 一般薬理試験（シタロプラムを用いた試験）<sup>69)</sup>

エスシタロプラムのラセミ体であるシタロプラムを用いた一般薬理試験で観察された中枢神経系への影響は、エスシタロプラムの薬理作用（5-HT 取り込み阻害作用）に基づくと考えられたことから、シタロプラムを用いた一般薬理試験成績によりエスシタロプラムの影響は評価可能であると考えられた。

表Ⅸ-1 一般薬理試験

試験項目	動物種 (n)	投与 経路	用量	試験結果
一般症状及び行動に及ぼす影響				
1. 行動観察	マウス (5)	経口	2.4、8、24、80 mg/kg	24mg/kg まで一般症状に影響なし 80mg/kg : 5 例中 2 例に一過性の Straub 挙尾反 応様行動
中枢神経系に及ぼす影響				
1. 自発運動量	マウス (10)	経口	2.4、8、24、80 mg/kg	24mg/kg まで影響なし 80mg/kg : 軽微な運動量減少
2. 麻酔増強作用 (ヘキソバルビタール誘発)	マウス (10)	経口	2.4、8、24、80 mg/kg	8mg/kg まで影響なし 24、80mg/kg : 麻酔時間の延長
3. 痙攣誘発作用 (ペンテトラゾール誘発)	マウス (10)	経口	2.4、8、24、80 mg/kg	24mg/kg まで影響なし 80mg/kg : 強直性伸展及び死亡の出現頻度の増加
4. 抗痙攣作用 a) 最大電撃痙攣	マウス (10)	経口	2.4、8、24、80 mg/kg	8mg/kg まで影響なし 24、80mg/kg : 死亡の出現頻度の増加
b) 抗ペンテトラゾール作用	マウス (10)	経口	2.4、8、24、80 mg/kg	影響なし
5. 鎮痛作用 a) 酢酸ライジング	マウス (10)	経口	2.4、8、24、80 mg/kg	24mg/kg まで影響なし 80mg/kg : ライジング数の減少
b) 圧刺激法 (Randall-Selitto 法)	ラット (10)	経口	2.4、8、24、80 mg/kg	24mg/kg まで影響なし 80mg/kg : 刺激閾値の低下
6. 正常体温	マウス (10)	経口	2.4、8、24、80 mg/kg	影響なし
7. 筋弛緩作用及び運動協調性	マウス (10)	経口	2.4、8、24、80 mg/kg	影響なし
8. 抗トレモリン作用	マウス (10)	経口	2.4、8、24、80 mg/kg	2.4mg/kg : 影響なし 8mg/kg : 流涙の抑制 24mg/kg : 振戦、流涎、流涙の抑制 80mg/kg : 振戦、流涙の抑制
9. 抗レセルピン作用	マウス (10)	経口	2.4、8、24、80 mg/kg	影響なし
10. 脊髄反射	ネコ (3)	静脈内	0.24、0.8、2.4 mg/kg	影響なし
11. 脳波 a) 自発脳波	ウサギ (3-4)	経口	2.4、8、24 mg/kg	8mg/kg まで影響なし 24mg/kg : 覚醒期の増加傾向、速波睡眠期の消失
b) 脳波覚醒反応	ウサギ (3)	経口	2.4、8、24 mg/kg	影響なし

試験項目	動物種 (n)	投与 経路	用量	試験結果	
呼吸及び循環器系に及ぼす影響					
1. 血圧、血流量、心拍数、 心電図及び呼吸	イヌ (5)	静脈内 (累積)	0.08、0.24、0.8、 2.4、8mg/kg	2.4mg/kg まで影響なし 8mg/kg：呼吸数増加、血圧低下、心拍数減少、 大腿動脈血流量減少	
	イヌ (5)	静脈内 (単回)	8mg/kg	8mg/kg：呼吸数増加、心拍数減少、大腿動脈 血 流量減少、血圧一過性下降後に上 昇、その後徐々に回復	
2. 摘出心房 a) 右心房	モルモッ ト (6)	<i>in vitro</i>	0.1、1、10、100 $\mu$ mol/L	1 $\mu$ mol/L まで影響なし 10 $\mu$ mol/L：心拍数減少 100 $\mu$ mol/L：収縮力減少、心拍数減少	
	b) 左心房	モルモッ ト (6)	<i>in vitro</i>	0.1、1、10、100 $\mu$ mol/L	10 $\mu$ mol/L まで影響なし 100 $\mu$ mol/L：収縮力減少
3. 摘出大動脈 (5-HT 収縮)	ウサギ (6)	<i>in vitro</i>	0.1、1、10、100 $\mu$ mol/L	10 $\mu$ mol/L まで影響なし 100 $\mu$ mol/L：収縮抑制	
4. 摘出横隔膜	ラット (5)	<i>in vitro</i>	0.1、1、10、100 $\mu$ mol/L	10 $\mu$ mol/L まで影響なし 100 $\mu$ mol/L：筋緊張の増加	
5. 摘出気管 (Iso 弛緩)	モルモッ ト (6)	<i>in vitro</i>	0.1、1、10、100 $\mu$ mol/L	10 $\mu$ mol/L まで影響なし 100 $\mu$ mol/L：筋緊張の増加、弛緩抑制	
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響					
1. 摘出回腸 アゴニスト収縮 (Ach 及び Hist 収縮)	モルモッ ト (6)	<i>in vitro</i>	0.1、1、10、100 $\mu$ mol/L	0.1 $\mu$ mol/L：影響なし 1 $\mu$ mol/L：抗 Hist 作用（競合的拮抗） 10、100 $\mu$ mol/L：抗 Ach、抗 Hist 作用 (非競合的拮抗)	
2. 摘出子宮 a) 自動運動（非妊娠）	ラット (5)	<i>in vitro</i>	0.1、1、10、100 $\mu$ mol/L	10 $\mu$ mol/L まで影響なし 100 $\mu$ mol/L：自動運動の抑制及び停止	
	b) 自動運動（妊娠）	ラット (5)	<i>in vitro</i>	0.1、1、10、100 $\mu$ mol/L	10 $\mu$ mol/L まで影響なし 100 $\mu$ mol/L：自動運動の抑制及び停止
	c) オキントシン収縮	ラット (5)	<i>in vitro</i>	0.1、1、10、100 $\mu$ mol/L	10 $\mu$ mol/L まで影響なし 100 $\mu$ mol/L：収縮抑制
3. 摘出輸精管 (NA 収縮)	ラット (6)	<i>in vitro</i>	0.1、1、10、100 $\mu$ mol/L	10 $\mu$ mol/L まで影響なし 100 $\mu$ mol/L：収縮抑制	
4. 瞳孔径	マウス (6)	経口	2.4、8、24、80 mg/kg	影響なし	

(一般薬理試験のつづき)

試験項目	動物種 (n)	投与 経路	用量	試験結果
消化器系に及ぼす影響				
1. 摘出回腸自動運動	ウサギ (3)	<i>in vitro</i>	0.1、1、10、100 $\mu$ mol/L	1 $\mu$ mol/L まで影響なし 10 $\mu$ mol/L : 自動運動を軽度抑制 100 $\mu$ mol/L : 自動運動停止
2. 摘出胃条片 (5-HT 収縮)	ラット (6)	<i>in vitro</i>	0.1、1、10、100 $\mu$ mol/L	10 $\mu$ mol/L まで影響なし 100 $\mu$ mol/L : 筋緊張の増加、最大収縮に 至る時間の遅延
3. 炭末輸送能	マウス (10)	経口	2.4、8、24、80 mg/kg	24mg/kg まで影響なし 80mg/kg : 輸送能亢進
4. 胃排泄能	マウス (6)	経口	2.4、8、24、80 mg/kg	影響なし
5. 生体位胃腸管運動	ウサギ (3-5)	静脈内	0.024、0.08、 0.24、0.8、2.4、 8mg/kg	0.024mg/kg : 影響なし 0.08、0.24、0.8、2.4mg/kg : 胃運動亢進、 腸管運動は影響なし 8mg/kg : 5 例中 2 例死亡 生存 3 例中 2 例胃運動抑制、1 例 胃運動亢進、3 例腸管運動亢進
6. 胆汁分泌	ラット (6)	静脈内	0.08、0.24、0.8、 2.4、8mg/kg	影響なし
7. 唾液分泌	ウサギ (5)	静脈内	0.08、0.24、0.8、 2.4、8mg/kg	影響なし
8. 胃液分泌	ラット (7)	十二指 腸内	0.8、2.4、8、 24mg/kg	影響なし
水及び電解質代謝に及ぼす影響				
1. 尿量及び尿中電解質	ラット (7)	経口	2.4、8、24、80 mg/kg	8mg/kg まで影響なし 24、80mg/kg : 尿量、尿中 Na <sup>+</sup> 及び Cl <sup>-</sup> 排泄 量の増加、Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比の上昇
血液凝固系に及ぼす影響				
1. 血液凝固時間 (PT 及び APTT)	ラット (6)	経口	2.4、8、24、80 mg/kg	影響なし
2. 血小板凝集 (コラーゲン凝集及び ADP 凝集)	ウサギ (6)	<i>in vitro</i>	1、10、100 $\mu$ mol/L	10 $\mu$ mol/L まで影響なし 100 $\mu$ mol/L : コラーゲン凝集の抑制、ADP 凝集には影響なし
3. 溶血性	ウサギ (5)	<i>in vitro</i>	0.0016、0.016、 0.16、1.6w/v%	0.0016w/v% : 影響なし 0.016、0.16、1.6w/v% : それぞれ 14.4、97.8 及び 70.2%の溶血
その他の作用				
1. カラゲニン浮腫	ラット (6)	経口	0.8、2.4、8、24、 80mg/kg	24mg/kg まで影響なし 80mg/kg : 抑制
2. 局所麻酔作用	モルモッ ト (6)	点眼	0.4、0.8、1.6 w/v%	0.4w/v% : 影響なし 0.8、1.6w/v% : 角膜反射の消失

## 2) 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響 70,71,72)

エスシタロプラムはモルモット Langendorff 灌流心臓標本において、 $0.5 \mu\text{mol/L}$  以上で左室内圧 (LVP) の低下、 $1 \mu\text{mol/L}$  以上で PQ 間隔の延長及び最大左室内圧上昇速度 ( $dLVP/dt_{\text{max}}$ ) の低下、 $2.5 \mu\text{mol/L}$  で QT 間隔及び ST 間隔の延長を示した。また、 $I_{\text{Kr}}$  電流、 $I_{\text{Na}}$  電流及び L 型 Ca チャネル電流を阻害し、 $IC_{50}$  値はそれぞれ 3.7、150 及び  $58.96 \mu\text{mol/L}$  であった。エスシタロプラムは  $6\text{mg/kg}$  を覚醒イヌに持続静脈内投与 (投与時のエスシタロプラムの  $C_{\text{max}}$  は  $645\text{ng/mL}$ ) しても、血圧、心電図及び呼吸数に影響を及ぼさなかったが、心拍数を軽度減少させた ( $6\text{mg/kg}$  で最大 23.6 拍/分の減少)。エスシタロプラムの  $1\text{mg/kg}$  以上を覚醒イヌに持続静脈内投与すると、 $\text{CO}_2$  分圧の上昇 ( $6\text{mg/kg}$  で最大  $10.1\text{mmHg}$  の上昇)、 $\text{O}_2$  分圧の低下 ( $6\text{mg/kg}$  で最大  $15.7\text{mmHg}$  の低下)、ヘモグロビン酸素飽和度の低下 ( $6\text{mg/kg}$  で最大 2.0% の低下) 及び血液 pH の低下 ( $6\text{mg/kg}$  で最大 0.07 の低下) が認められたが、いずれも軽度な変化であった。

## (3) その他の薬理試験

### 1) エスシタロプラムのアロステリック作用 16,73)

エスシタロプラムは、5-HT トランスポータの高親和性結合部位 (プライマリーサイト) に結合し 5-HT 取り込みを阻害すると共に、高親和性結合部位に対して結合能を示す濃度より高い濃度では 5-HT トランスポータの構造を変化させる低親和性結合部位 (アロステリックサイト) にも結合することにより、エスシタロプラムの高親和性結合部位への結合を安定化させると考えられた。

### 2) 副次的薬理試験

エスシタロプラムのラセミ体であるシタロプラムを用いた一般薬理試験で観察された中枢神経系への影響は、エスシタロプラムの薬理作用 (5-HT 取り込み阻害作用) に基づくと考えられたことから、シタロプラムを用いた副次的薬理試験成績からエスシタロプラムの影響が評価可能であると考えられた。

#### ・不安障害モデルにおける有効性 20,21,74,75)

エスシタロプラムは単回投与 (皮下投与) により、ラット電撃誘発による超音域発鳴時間を短縮させた ( $ED_{50}=0.52\text{mg/kg}$ )。エスシタロプラムは、ラット恐怖条件付けモデルにおいて、 $0.5\sim 3.9\text{mg/kg}$  の単回投与 (腹腔内投与) により、用量の増加とともに探索行動距離を延長させた。エスシタロプラムは  $16\text{mg/kg}$  を単回投与 (皮下投与) しても隔離飼育マウスの攻撃行動に対して影響を及ぼさなかったが、1-5-HTP と併用投与することにより攻撃行動を抑制した ( $ED_{50}=0.11\text{mg/kg}$ )。エスシタロプラムは単回投与 (腹腔内投与) により、ラット中脳中心灰白質電気刺激モデルにおいて、用量の増加に伴って周波数閾値を上昇させた ( $ED_{50}=3.1\text{mg/kg}$ )。エスシタロプラムは単回投与 (皮下投与) により、マウス明暗箱探索モデルの探索行動 (crossing 回数) を増加させた (最小有効用量  $0.49\text{mg/kg}$ )。以上の結果から、エスシタロプラムは不安障害モデルにおいて、既存の抗不安薬 (パロキセチン、フルオキセチン、ジアゼパム、ブスピロン及びアルプラゾラム) と同様に有効性を示すことが確認された。

#### ・ラットの睡眠構築に及ぼす影響 76)

エスシタロプラムはラットの睡眠構築に対して  $1.0\text{mg/kg}$  の単回投与 (腹腔内投与) では深い徐波睡眠期を増加させ、 $2.0\text{mg/kg}$  では浅い徐波睡眠期を増加させたが、他の睡眠周期 (覚醒期、逆説睡眠期) には影響を及ぼさなかった。エスシタロプラムはうつ病モデルあるいは不安障害モデルで有効性を示した用量では、睡眠構築に明らかな影響を及ぼさなかった。

・ラット記憶学習能に及ぼす影響（シタロプラムを用いた試験）<sup>77)</sup>

以下の試験は、エスシタロプラムでは実施しておらず、シタロプラムの試験成績を外挿した。

エスシタロプラムのラセミ体であるシタロプラムは 3.9mg/kg を反復投与（皮下投与）しても Morris 水迷路試験におけるラットの行動\*のいずれにも影響を及ぼさなかった。

\*：プラットホームに到達した動物数、遊泳距離、逃避潜時（プラットホーム到達までの時間）、遊泳速度及び sidewall factor

## 2. 毒性試験

種々の毒性試験の結果から、エスシタロプラムとエスシタロプラムのラセミ体であるシタロプラムの毒性プロファイルが同様であること、シタロプラムの薬理学的特徴から、薬理作用に基づく毒性はシタロプラムに含まれるエスシタロプラム量に依存すると考えられたことから、毒性試験の一部をシタロプラムの試験で外挿した。

### (1) 単回投与毒性試験

#### 1) ラット単回経口投与毒性試験<sup>78)</sup>

エスシタロプラムを単回経口投与したところ、500mg/kg 投与で雄 5 例中 1 例及び雌 5 例中 2 例が、また 1000mg/kg 投与で雄 5 例中 4 例及び雌 5 例中 3 例が死亡した。したがって、ラット経口投与による概略の致死量は雌雄とも 500mg/kg と推定された。

表区-2 単回投与毒性試験

動物	投与量	投与経路	概略の致死量
ラット（雌雄）	250、500、1000mg/kg	経口	500mg/kg

#### 【参考】

以下の試験は、エスシタロプラムでは実施しておらず、シタロプラムの試験成績を外挿した。

#### ・イヌ単回経口投与毒性試験（シタロプラムを用いた試験）<sup>78)</sup>

シタロプラムを単回経口投与したところ、24mg/kg 投与によっても死亡例は認められず、概略の致死量は雌雄ともに 24mg/kg を超えるものと推定された。

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) ラット 4 週間経口投与毒性試験（投与量：0、5、20、40、60mg/kg/日）<sup>79)</sup>

エスシタロプラムの 20mg/kg 以上の投与により雌雄で流涎、鼻口部の汚れなどが認められた。60mg/kg 投与により雌雄で体重増加量の減少傾向、一過性の摂餌量の減少・減少傾向、雄で精巣上体の管上皮の空胞化（極く軽度）などが認められた。精巣上体の管上皮の空胞化はリン脂質症によるものと推察された。

以上の成績より、エスシタロプラムの無毒性量は 5mg/kg/日と推定された。

#### 2) イヌ 4 週間経口投与毒性試験（投与量：0、1、2、4mg/kg/日）<sup>80)</sup>

エスシタロプラムの 1mg/kg 以上の投与により雌雄で散瞳、2mg/kg 以上の投与により雌で異常発声が認められた。散瞳及び異常発声は、エスシタロプラムの薬理作用（選択的セロトニン再取り込み阻害作用）が過剰に発現した結果であると推察されたことから、当該試験の無毒性量の推定根拠から除外した。また 4mg/kg 投与により雌雄で自発運動の低下、振戦、浅呼吸、歩行異常、一過性の体重増加量の減少、雌で軽微な摂餌量の減少が認められた。

以上の成績より、エスシタロプラムの無毒性量は 2mg/kg/日と推定された。

3) ラット 13 週間経口投与毒性試験 (投与量 : 雄 0、10、40、120→100→80、雌 0、10、40、120→80mg/kg/日) <sup>81)</sup>

エスシタロプラムの 40mg/kg 以上の投与により雌雄で流涎などが認められた。生存例の病理組織学的検査において、雌雄で泡沫状肺胞マクロファージの集簇、雄で精巣上体の管上皮の空胞化が認められた。

120→100→80mg/kg (雄) 又は 120→80mg/kg (雌) 投与により雌雄で立毛、一過性の摂餌量減少・減少傾向、雄で体重増加量の減少、雌で心臓重量の増加などが認められた。また、死亡又は瀕死期屠殺例では上記所見以外に、自発運動の低下、体温低下及び皮膚の変色などの変化が認められた。120→80mg/kg (雌) 投与により生存例の雌では、剖検で肺の淡色巣、病理組織学的検査で心臓の進行性心筋症、心筋肥大、心臓の乳頭筋の骨化が認められた。

120→100→80mg/kg (雄) 又は 120→80mg/kg (雌) 投与により薬物投与に起因した死亡又は瀕死期屠殺例がみられ、これらの剖検において、雌雄で胸水、心臓の肥大など、雄で腹水などが認められた。また、病理組織学的検査では、雌雄で心臓の左心房内の血栓、心室拡張、進行性心筋症、心筋炎、泡沫状肺胞マクロファージの集簇、副腎のびまん性皮質細胞肥大など、雄で心臓の左心室内の血栓、乳頭筋の骨化、精巣上体の管上皮の空胞化など、雌で心臓の乳頭筋軟骨化生、心筋肥大などが認められた。

肺の淡色巣、精巣上体の管上皮の空胞化及び泡沫状肺胞マクロファージの集簇はリン脂質症によるものと推察された。また、死因はうっ血性心不全によるもので、投与によって生じた心筋炎が進行性心筋症へと進展し、全身性のうっ血及び二次的な心筋肥大や心室拡張が発生したものと推察された。

以上の成績より、エスシタロプラムの無毒性量は 10mg/kg/日、心臓への影響に関する無毒性量は 40mg/kg/日と推定された。

4) ラット 26 週間混餌投与毒性試験 (投与量 : 0、1、5、40mg/kg/日) <sup>82)</sup>

エスシタロプラムの 5mg/kg 以上の投与により雌で泡沫状肺胞マクロファージの集簇、40mg/kg 投与により雄で精巣上体の管上皮の空胞化、泡沫状肺胞マクロファージの集簇、前立腺の萎縮 (発現頻度の増加傾向)、雌で体重増加量の減少、副腎のびまん性皮質細胞肥大などが認められた。

エスシタロプラム投与により認められた肺の淡色巣、精巣上体の管上皮の空胞化、泡沫状肺胞マクロファージの集簇及び副腎の微小空胞化はリン脂質症によるものと推察された。

以上の成績より、エスシタロプラムの無毒性量は 1mg/kg/日と推定された。

【参考】

以下の試験は、エスシタロプラムでは実施しておらず、シタロプラムの試験成績を外挿した。

・ イヌ 26 週間経口投与毒性試験 (シタロプラムの投与量 : 0、1、3、8mg/kg/日) <sup>83)</sup>

シタロプラムの 1mg/kg 以上の投与により雌で体重増加量の増加、3mg/kg 以上の投与により雌雄で散瞳、不穏、心拍数の増加、雄で体重増加量の増加などが認められた。

以上の成績より、シタロプラムの無毒性量は 1mg/kg/日未満と推定された。

・ イヌ 52 週間経口投与毒性試験 (シタロプラムの投与量 : 0、1、3、8mg/kg/日) <sup>84)</sup>

シタロプラムの 3mg/kg 以上の投与により雌で散瞳及び流涎が認められた。8mg/kg 投与により雄で散瞳が認められ、投与 17~31 週には 5 例 (雄 2 例及び雌 3 例) が異常兆候なしに死亡した。

心電図を再解析した結果、3mg/kg 投与の雌 5 例中 1 例 (投与 6 週)、8mg/kg 投与の雄 5 例中 2 例 (投与 12 週) 及び雌 5 例中 2 例 (投与 12 及び 25 週、いずれも軽度) で QT 間隔の延長が認められた。

QT 間隔の延長はシタロプラム及びその代謝物 (ジデメチルシタロプラム) のイヌ静脈内持続投与試験においても認められ、当該試験では torsades de pointes 及び心室細動が認められたことから、上述の死亡動物の死因は致死性不整脈によるものと推察された。

以上の成績より、シタロプラムの無毒性量は 1mg/kg/日と推定された。なお、QT 間隔の延長及び致死性不整脈によると考えられる死亡については、シタロプラムに特有の変化であると推察されたものの、その他の変化はエスシタロプラムを投与した場合にも同様に認められるものと推察された。

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### 【参考】

以下の試験は、エスシタロプラムでは実施しておらず、シタロプラムの試験成績を外挿した。

#### ・シタロプラムを用いた試験<sup>85)</sup>

ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスリンフォーマ試験の結果は陰性であったが、細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHL 細胞を用いた染色体異常試験の結果は弱陽性であった。しかしながら、マウスを用いた小核試験及びラット肝臓を用いた不定期 DNA 合成試験の結果はいずれも陰性であった。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### 【参考】

以下の試験は、エスシタロプラムでは実施しておらず、シタロプラムの試験成績を外挿した。

#### ・シタロプラムを用いた試験<sup>86, 87)</sup>

シタロプラムのマウス (0、40、100、240mg/kg/日、78 週間混餌投与) 及びラット (0、8、24、80mg/kg/日、104 週間混餌投与) のがん原性試験において、シタロプラム投与による担腫瘍動物数及び特定の腫瘍性病変の増加は認められず、シタロプラムは催腫瘍性を示さないものと考えられた。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) ラット胎児の器官形成期投与試験 (妊娠 6 日～妊娠 17 日に経口投与、投与量 : 0、56、112、150mg/kg/日)<sup>88)</sup>

母獣観察の結果、エスシタロプラムの 56mg/kg 以上の投与により流産、投与期間中の体重増加量の減少又は体重減少ならびに摂餌量の減少など、150mg/kg 投与により散瞳、立毛などが認められたが、流産及び早産はなかった。帝王切開の結果、黄体数及び着床数に薬物の影響は認められず、母獣の剖検所見にも特記すべき変化はなかった。

胎児観察の結果、112mg/kg 以上の投与により体重減少が認められ、母獣の体重増加量の減少又は体重減少に伴い誘発されたと考えられた。また、112mg/kg 以上の投与により胸骨核の骨化数減少、150mg/kg 投与により外表・内臓・骨格検査で変化が認められた胎児数の増加、胸骨変異の増加、尾椎及び前肢中手骨の骨化数減少が認められた。これらの変化はいずれも 112mg/kg 以上の投与で観察された胎児の体重減少に伴う骨化遅延によると考えられ、エスシタロプラム投与に起因する胎児の発育抑制が認められた。一方、150mg/kg 投与によっても生存胎児数に変化はなく、薬物投与に起因する外表奇形、内臓異常及び骨格奇形もなかったことから、エスシタロプラム投与による胎児致死作用及び催奇形作用はないと考えられた。

以上の成績より、エスシタロプラムの親世代動物に対する一般毒性学的無毒性量は 56mg/kg/日未満、親世代動物の生殖に関する無毒性量は 150mg/kg/日以上、次世代動物の発生に関する無毒性量は 56mg/kg/日と推定された。

2) ラット妊娠期及び授乳期投与試験（妊娠 0 日～分娩後 20 日に経口投与、投与量：0、6、12、24、48mg/kg/日）<sup>89)</sup>

母獣（F<sub>0</sub>）観察の結果、エスシタロプラムの 24mg/kg 投与により流涎以外の影響はみられず、母獣への明らかな毒性は認められなかった。

48mg/kg 投与により流涎、妊娠期間中の体重増加量及び摂餌量の減少が認められたが、出産率、妊娠期間及び着床痕数などに変化はなかった。出生児（F<sub>1</sub>）の離乳前観察では死亡・喰殺児数の増加、離乳率の低下及び体重増加量の減少が認められた。また、離乳後観察では雄出生児（F<sub>1</sub>）で体重増加量の減少及び摂餌量の減少が認められたが、性成熟、学習能及び生殖能に影響はなかった。

胎児（F<sub>2</sub>）観察では、胎児致死、胎児発育抑制及び奇形は認められなかった。

以上の成績より、エスシタロプラムの親世代動物に対する一般毒性学的無毒用量、生殖に関する無毒用量及び次世代動物の発生に関する無毒用量は 24mg/kg/日、次々世代動物の発生に関する無毒用量は 48mg/kg/日以上と推定された。

【参考】

以下の試験は、エスシタロプラムでは実施しておらず、シタロプラムの試験成績を外挿した。

・ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験（雄：交配前 70 日～交配期間～屠殺前日に経口投与；シタロプラムの投与量：0、6、12、48、72mg/kg/日、雌：交配前 15 日～交配期間～妊娠 7 日に経口投与；シタロプラムの投与量：0、12、24、48、72mg/kg/日）<sup>90)</sup>

雄親動物ではシタロプラムの 48mg/kg 以上の投与により一過性の摂餌量の減少、72mg/kg の投与により体重増加量の減少、流涎などが認められた。

生殖能への影響として、12mg/kg 以上の投与により精細管における散発性の生殖細胞壊死、精巢上体の管上皮の空胞化が認められた。48mg/kg 以上の投与により交尾に要した期間の延長傾向、受胎率及び妊娠率の低下又は低下傾向、さらに、無処置雌における着床数、同腹児数及び生存胎児数の減少傾向が認められたが、吸収・死亡胚数及び胚死亡率への影響は認められなかった。72mg/kg 投与により頭部脱落、頭部欠損などの異常精子数の増加及び異常精子率の上昇、多巢性の精細管の変性及び精巢上体の管内における壊死生殖細胞の集簇が認められた。

雌親動物では 48mg/kg 以上の投与により体重増加量の減少又は体重減少ならびに摂餌量減少が認められた。72mg/kg 投与により流涎などがみられ、受胎率及び妊娠率の低下傾向が認められたが、胎児には薬物投与による影響はなかった。

以上の成績より、シタロプラムの雄親世代動物に対する一般毒性学的無毒用量は 6mg/kg/日、生殖に関する無毒用量及び次世代動物の発生に関する無毒用量は 12mg/kg/日と推定された。また、雌親世代動物に対する一般毒性学的無毒用量は 24mg/kg/日、生殖に関する無毒用量は 48mg/kg/日、次世代動物の発生に関する無毒用量は 72mg/kg/日以上と推定された。

シタロプラムで認められた変化は、エスシタロプラムを投与した場合にも同様に認められるものと推察された。

・ウサギ胎児の器官形成期投与試験（妊娠 6 日～妊娠 18 日に経口投与、シタロプラムの投与量：0、0.8、3.2、12.8mg/kg/日）<sup>91)</sup>

母獣観察の結果、シタロプラムの 12.8mg/kg 投与により体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。母獣の帝王切開時の剖検では、シタロプラムの経口投与による特記すべき変化は認められなかった。胎児観察の結果、胎児の致死及び発育抑制作用はみられず、投与に起因した外表奇形、内臓異常及び骨格奇形も認められなかった。

以上の成績より、シタロプラムの親世代動物の一般毒性学的無毒用量は 3.2mg/kg/日、生殖に関する無毒用量及び次世代動物の発生に関する無毒用量は 12.8mg/kg/日以上と推定された。

したがって、エスシタロプラムもウサギにおいて催奇形作用を示さないものと推察された。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

【参考】

エスシタロプラムでは実施しておらず、シタロプラムの試験成績を外挿した。

・ 依存性試験（シタロプラムを用いた試験）<sup>92)</sup>

シタロプラムのラット及びサル試験において、シタロプラムは身体依存性及び精神依存性を示さず、シタロプラムに依存性はないものと考えられた。

・ 抗原性試験（シタロプラムを用いた試験）<sup>93)</sup>

マウスラット異種受動的皮膚アナフィラキシー反応、モルモットーモルモット同種受動的皮膚アナフィラキシー反応、モルモット能動的全身性アナフィラキシー反応はいずれも陰性であった。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：レクサプロ錠 10mg 及びレクサプロ錠 20mg  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：エスシタロプラムシュウ酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり  
くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし  
同 効 薬：＜うつ病・うつ状態＞  
パロキセチン塩酸塩、塩酸セルトラリン、フルボキサミンマレイン酸塩、  
ミルタザピン、デュロキセチン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩、  
ベンラファキシン塩酸塩  
＜社会不安障害＞  
パロキセチン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩

### 7. 国際誕生年月日

2001年12月7日

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
レクサプロ錠 10mg	2011年4月22日	22300AMX00517000	2011年7月19日	2011年8月22日
レクサプロ錠 20mg	2018年11月22日	23000AMX00835000	2019年5月29日	2019年6月3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

変更年月日：2015年11月20日

効能又は効果の追加：社会不安障害

# 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日

<うつ病・うつ状態>：令和4年9月7日

<社会不安障害>：令和4年9月7日

再審査結果：カテゴリ1（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号イからハまでのいずれにも該当しない）と判断された。

11. 再審査期間

<うつ病・うつ状態>

10年：2011年4月22日～2021年4月21日

<社会不安障害>

<うつ病・うつ状態>の再審査期間の残余期間：2015年11月20日～2019年11月19日

12. 投薬期間制限に関する情報

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

13. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
レクサプロ錠 10mg	120695102	1179054F1022	622069502
レクサプロ錠 20mg	126759401	1179054F2029	622675901

14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 持田製薬社内資料：生物学的同等性試験－溶出試験－
- 2) Wagner, K. D. et al. : J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2006 ; 45 (3) : 280-288 (PMID : 16540812)
- 3) Emslie, G. J. et al. : J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. 2009 ; 48 (7) : 721-729 (PMID : 19465881)
- 4) 持田製薬社内資料：国内第 I 相試験－エスシタロプラムの単回及び反復投与試験－（2011 年 4 月 22 日承認、CTD 2.7.6.4.1）
- 5) 持田製薬社内資料：国内第 II 相試験－大うつ病性障害患者における有効性の用量反応関係の検証及び安全性の検討－（2011 年 4 月 22 日承認、CTD 2.7.3.2.1）
- 6) 持田製薬社内資料：用量反応非劣性試験－大うつ病性障害患者におけるプラセボ及び塩酸パロキセチンを対照とした有効性及び安全性の検討－（2011 年 4 月 22 日承認、CTD 2.7.6.8.2）
- 7) Wade, A. et al. : Int. Clin. Psychopharmacol. 2002 ; 17 (3) : 95-102 (PMID : 11981349)
- 8) 持田製薬社内資料：長期投与試験－大うつ病性障害患者における長期投与の安全性及び有効性の検討－（2011 年 4 月 22 日承認、CTD 2.7.6.9.1）
- 9) 持田製薬社内資料：高齢者長期投与試験－大うつ病性障害患者における長期投与の安全性、有効性及び薬物動態の検討－（2011 年 4 月 22 日承認、CTD 2.7.6.9.2）
- 10) 持田製薬社内資料：社会不安障害に対するプラセボ対照試験（2015 年 11 月 20 日承認、CTD 2.7.6.1.1）
- 11) Lader, M. et al. : Depress. Anxiety. 2004 ; 19 (4) : 241-248 (PMID : 15274173)
- 12) Kasper, S. et al. : Br. J. Psychiatry. 2005 ; 186 : 222-226 (PMID : 15738503)
- 13) Montgomery, S. A. et al. : J. Clin. Psychiatry. 2005 ; 66 (10) : 1270-1278 (PMID : 16259540)
- 14) 持田製薬社内資料：社会不安障害に対する長期投与試験（2015 年 11 月 20 日承認、CTD 2.7.6.2.1）
- 15) 持田製薬社内資料：薬理試験－ラット脳シナプトソームの 5-HT 取り込み (*in vitro*) 及びテトラベナジン誘発によるマウスの行動 (*in vivo*) に及ぼす影響－（2011 年 4 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.2、2.6.2.3.2）
- 16) Sánchez, C. : Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol. 2006 ; 99 (2) : 91-95 (PMID : 16918708)
- 17) Chen, F. et al. : Eur. Neuropsychopharmacol. 2005 ; 15 (2) : 193-198 (PMID : 15695064)
- 18) Owens, M. J. et al. : Biol. Psychiatry. 2001 ; 50 (5) : 345-350 (PMID : 11543737)
- 19) Klein, N. et al. : Psychopharmacology. 2007 ; 191 (2) : 333-339 (PMID : 17235610)
- 20) 持田製薬社内資料：薬理試験－うつ病モデル及び不安障害モデルにおける有効性－（2011 年 4 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.1、2.6.2.3.1）
- 21) Sánchez, C. et al. : Psychopharmacology. 2003 ; 167 (4) : 353-362 (PMID : 12719960)
- 22) Montgomery, S. A. et al. : Pharmacol. Toxicol. 2001 ; 88 (5) : 282-286 (PMID : 11393591)
- 23) Sánchez, C. et al. : Behav. Pharmacol. 2003 ; 14 (5-6) : 465-470 (PMID : 14501259)
- 24) 持田製薬社内資料：薬理試験－ラット社会的ストレスモデルの行動様式に及ぼす影響－（2011 年 4 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.1）
- 25) Hyttel, J. et al. : J. Neural Transm. Gen. Sect. 1992 ; 88 (2) : 157-160 (PMID : 1632943)
- 26) 持田製薬社内資料：薬理試験－エスシタロプラム及び代謝物のモノアミン取り込みに及ぼす影響 (*in vitro* 及び *in vivo*) －（2011 年 4 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.2、2.6.2.3.2）
- 27) Mørk, A. et al. : Neuropharmacology. 2003 ; 45 (2) : 167-173 (PMID : 12842122)
- 28) 持田製薬社内資料：薬理試験－背側縫線核の 5-HT 神経発火頻度に及ぼす影響 (*in vivo*) －（2011 年 4 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.2）
- 29) El Mansari, M. et al. : Neuropsychopharmacology. 2005 ; 30 (2) : 1269-1277 (PMID : 15702136)
- 30) 持田製薬社内資料：薬理試験－各種受容体及びトランスポーターに対するリガンドの結合に及ぼす影響－（2011 年 4 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.2、2.6.2.3.2）
- 31) Larsen, A. K. et al. : Br. J. Pharmacol. 2004 ; 141 (6) : 1015-1023 (PMID : 14993096)
- 32) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－エスシタロプラムの薬物動態に及ぼす食事の影響－（2011 年 4 月 22 日承認、CTD 2.7.6.3.2）
- 33) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－エスシタロプラム及びシタロプラムの薬物相互作用試験－（2011 年 4 月 22 日承認、CTD 2.7.6.6）
- 34) 持田製薬社内資料：臨床薬物動態試験－大うつ病性障害患者における母集団薬物動態解析－

- 35) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－シタロプラムの生物学的利用率－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.2.1）
- 36) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－高齢者におけるエスシタロプラムの薬物動態（単回投与）－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.5.1）
- 37) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－高齢者におけるエスシタロプラムの薬物動態（反復投与）－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.5.2）
- 38) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－小児におけるエスシタロプラムの薬物動態－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.5.3）
- 39) 持田製薬社内資料：海外第 I 相試験－エスシタロプラムの単回及び反復投与試験－（2011年4月22日承認）
- 40) Søgaard, B. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2005 ; 45 (12) : 1400-1406 (PMID : 16291715)
- 41) Rochat, B. et al. : Brain. Res. 1999 ; 831 (1-2) : 229-236 (PMID : 10412001)
- 42) 持田製薬社内資料：薬物動態試験－ラットにおける胎盤通過性及び乳汁移行の検討－（2011年4月22日承認、CTD 2.6.5.7.3）
- 43) 持田製薬社内資料：薬物動態試験－有色マウスにおける全身オートラジオグラフィー－（2011年4月22日承認、CTD 2.6.4.4.1）
- 44) Rampono, J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2006 ; 62 (3) : 316-322 (PMID : 16934048)
- 45) 持田製薬社内資料：薬物動態試験－ラットにおける組織分布試験－（2011年4月22日承認、CTD 2.6.4.4.1）
- 46) 持田製薬社内資料：薬物動態試験－エスシタロプラムの蛋白結合の検討－（2011年4月22日承認、CTD 2.6.4.4.3、2.6.5.6.2）
- 47) 持田製薬社内資料：薬物動態試験－エスシタロプラムの *in vitro* 代謝の検討－（2011年4月22日承認、CTD 2.6.4.5.2）
- 48) Olesen, O. V. et al. : Pharmacology. 1999 ; 59 (6) : 298-309 (PMID : 10575324)
- 49) Rochat, B. et al. : Biochem. Pharmacol. 1998 ; 56 (1) : 15-23 (PMID : 9698084)
- 50) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－シタロプラムのマスバランス－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.4.5）
- 51) von Moltke, L. L. et al. : Drug Metab. Dispos. 2001 ; 29 (8) : 1102-1109 (PMID : 11454728)
- 52) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－肝機能障害患者におけるエスシタロプラムの薬物動態－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.5.4）
- 53) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－腎機能障害患者におけるシタロプラムの薬物動態－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.5.5）
- 54) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－エスシタロプラムの薬物動態に及ぼす CYP2D6 遺伝子多型の影響－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.2.3）
- 55) 持田製薬社内資料：海外 Thorough QT 試験－エスシタロプラムの心臓再分極に及ぼす影響－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.7.4）
- 56) Chambers, C. D. et al. : N. Engl. J. Med. 2006 ; 354 (6) : 579-587 (PMID : 16467545)
- 57) Källén, B. et al. : Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2008 ; 17 (8) : 801-806 (PMID : 18314924)
- 58) Rampono, J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2000 ; 50 (3) : 263-268 (PMID : 10971311)
- 59) McCloskey, D. J. et al. : Transl. Res. 2008 ; 151 (3) : 168-172 (PMID : 18279816)
- 60) Serebruany, V. L. et al. : Pharmacol. Res. 2001 ; 43 (5) : 453-462 (PMID : 11394937)
- 61) Maurer-Spurej, E. et al. : Thromb. Haemost. 2004 ; 91 (1) : 119-128 (PMID : 14691577)
- 62) Atar, D. et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 2006 ; 26 (2) : 172-177 (PMID : 16633147)
- 63) Atar, D. et al. : Neuropsychopharmacology. 2007 ; 32 (11) : 2369-2374 (PMID : 17356575)
- 64) Schneider, R. A. et al. : Am. J. Health. Syst. Pharm. 2008 ; 65 (22) : 2122-2125 (PMID : 18997140)
- 65) Covyoeu, J. A. et al. : N. Engl. J. Med. 2007 ; 356 (1) : 94-95 (PMID : 17202465)
- 66) Huska, M. T. et al. : CNS. Spectr. 2007 ; 12 (4) : 270-274 (PMID : 17426664)
- 67) Safarinejad, M. R. : J. Urol. 2008 ; 180 (5) : 2124-2128 (PMID : 18804223)
- 68) Tanrikut, C. et al. : Fertil. Steril. 2010 ; 94 (3) : 1021-1026 (PMID : 19515367)
- 69) 持田製薬社内資料：薬理試験－シタロプラムの一般薬理試験－（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.4.1）

- 70) 持田製薬社内資料：薬理試験－摘出モルモット Langendorff 灌流心臓標本に及ぼす影響 (*in vitro*) － (2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.4.2)
- 71) 持田製薬社内資料：薬理試験－ $I_{Kr}$ 電流、 $I_{Na}$ 電流及びL型Caチャンネル電流に及ぼす影響 (*in vitro*) － (2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.4.2)
- 72) 持田製薬社内資料：薬理試験－覚醒イヌ持続静脈内投与による心血管系及び呼吸系に及ぼす影響 (*in vivo*) － (2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.4.2)
- 73) Chen, F. et al. : J. Neurochem. 2005 ; 92 : 21-28 (PMID : 15606893)
- 74) Sánchez, C. et al. : Pharmacol. Biochem. Behav. 2003 ; 75 (4) : 903-907 (PMID : 12957234)
- 75) Hogg, S. et al. : Neuropharmacology. 2006 ; 51 (1) : 141-145 (PMID : 16678216)
- 76) Sánchez, C. et al. : Pharmacol. Biochem. Behav. 2007 ; 86 (3) : 468-476 (PMID : 17303232)
- 77) 持田製薬社内資料：薬理試験－ラット記憶学習能に及ぼす影響 (*in vivo*) － (2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.3.1)
- 78) 持田製薬社内資料：毒性試験－エスシタロプラム及びシタロプラムの単回投与毒性試験－ (2011年4月22日承認、CTD 2.6.6.2)
- 79) 持田製薬社内資料：毒性試験－ラットにおけるエスシタロプラム及びシタロプラムの4週間経口投与毒性試験－ (2011年4月22日承認、CTD 2.6.6.3)
- 80) 持田製薬社内資料：毒性試験－イヌにおけるエスシタロプラム及びシタロプラムの4週間経口投与毒性試験－ (2011年4月22日承認、CTD 2.6.6.3)
- 81) 持田製薬社内資料：毒性試験－ラットにおけるエスシタロプラム及びシタロプラムの13週間経口投与毒性試験－ (2011年4月22日承認、CTD 2.6.6.3)
- 82) 持田製薬社内資料：毒性試験－ラットにおけるエスシタロプラム及びシタロプラムの26週間混餌投与毒性試験－ (2011年4月22日承認、CTD 2.6.6.3)
- 83) 持田製薬社内資料：毒性試験－イヌにおけるシタロプラムの26週間経口投与毒性試験－ (2011年4月22日承認、CTD 2.6.6.3)
- 84) 持田製薬社内資料：毒性試験－イヌにおけるシタロプラムの52週間経口投与毒性試験－ (2011年4月22日承認、CTD 2.6.6.3)
- 85) 持田製薬社内資料：毒性試験－シタロプラムの遺伝毒性試験－ (2011年4月22日承認、CTD 2.6.6.4)
- 86) 持田製薬社内資料：毒性試験－マウスにおけるシタロプラムのがん原性試験－ (2011年4月22日承認、CTD 2.6.6.5)
- 87) 持田製薬社内資料：毒性試験－ラットにおけるシタロプラムのがん原性試験－ (2011年4月22日承認、CTD 2.6.6.5)
- 88) 持田製薬社内資料：毒性試験－ラットにおけるエスシタロプラム及びシタロプラムの胎児の器官形成期投与試験－ (2011年4月22日承認、CTD 2.6.6.6)
- 89) 持田製薬社内資料：毒性試験－ラットにおけるエスシタロプラム及びシタロプラムの妊娠期及び授乳期投与試験－ (2011年4月22日承認、CTD 2.6.6.6)
- 90) 持田製薬社内資料：毒性試験－ラットにおけるシタロプラムの妊娠前及び妊娠初期投与試験－ (2011年4月22日承認、CTD 2.6.6.6)
- 91) 持田製薬社内資料：毒性試験－ウサギにおけるシタロプラムの胎児の器官形成期投与試験－ (2011年4月22日承認、CTD 2.6.6.6)
- 92) 持田製薬社内資料：毒性試験－シタロプラムの依存性試験－ (2011年4月22日承認、CTD 2.6.6.8)
- 93) 持田製薬社内資料：毒性試験－シタロプラムの抗原性試験－ (2011年4月22日承認、CTD 2.6.6.8)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

エスシタロプラムは、2014年2月現在、米国、英国、カナダ、オーストラリアなど世界98の国と地域で承認されている。

なお、本邦における効能又は効果、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。

### 4. 効能又は効果

うつ病・うつ状態、社会不安障害

### 5. 効能又は効果に関連する注意

#### 〈効能共通〉

5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[8.1-8.4、9.1.3、9.1.4、15.1.1 参照]

#### 〈うつ病・うつ状態〉

5.2 本剤を12歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。[9.7.2 参照]

#### 〈社会不安障害〉

5.3 社会不安障害の診断は、DSM<sup>注)</sup>等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

注) DSM: American Psychiatric Association (米国精神医学会) の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (精神疾患の診断・統計マニュアル)

### 6. 用法及び用量

通常、成人にはエスシタロプラムとして10mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行い、1日最高用量は20mgを超えないこととする。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 肝機能障害患者、高齢者、遺伝的にCYP2C19の活性が欠損していることが判明している患者 (Poor Metabolizer) では、本剤の血中濃度が上昇し、QT延長等の副作用が発現しやすいおそれがあるため、10mgを上限とすることが望ましい。また、投与に際しては患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。[8.7、9.1.1、9.1.2、9.3、9.8、11.1.4、16.1.1、16.1.2、16.5、16.6.2-16.6.4 参照]

海外での承認状況（2019年1月時点）

国名	米国
会社名	Allergan USA, Inc.
販売名	LEXAPRO tablet, film coated, LEXAPRO solution
剤形・規格	Tablets : 5mg, 10mg and 20mg Oral Solution : 1mg per mL
発売年	2002年
効能又は効果	大うつ病性障害の急性治療及び維持療法：成人及び青少年（12-17歳） 全般性不安障害の急性治療：成人
用法及び用量	うつ病性障害 成人：1日1回10mgで投与開始 推奨は1日1回10mg、最大1日1回20mg 青少年：成人と同じ なお、20mgに増量する場合、成人では1週間以上経過してから実施するのに対して、青少年では3週間以上経過してから実施 全般性不安障害 1日1回10mgで投与開始。1日1回10mg投与を推奨。

国名	EU
会社名	H.Lundbeck A/S
販売名	Cipralext film-coated tablets/Cipralext oral drops solution
剤形・規格	Tablets : 5mg, 10mg, 15mg and 20mg Oral drops solution : 10mg per mL and 20mg per mL
発売年	2002年
効能又は効果	大うつ病エピソードの治療 パニック障害（広場恐怖の有無を問わない）の治療 社会不安障害の治療 全般性不安障害の治療 強迫性障害の治療 月経前不快気分障害の治療（スウェーデン）
用法及び用量	大うつ病エピソードの治療：1日1回10mg、患者の反応により20mgまで増量可能。 パニック障害（広場恐怖の有無を問わない）の治療：1日1回5mgで投与開始し、10mg増量前1週間は5mg投与を推奨、患者の反応性により20mgまで増量可能。 社会不安障害の治療：1日1回10mg投与で、2～4週間は症状を観察。患者の反応性に応じて、5mgへの減量あるいは20mgまで増量する。 全般性不安障害の治療：1日1回10mg、患者の反応性により20mgまで増量可能。 強迫性障害の治療：1日1回10mg、患者の反応性により20mgまで増量可能。 月経前不快気分障害の治療：1日1回10mgで投与開始し、2～3日後に20mg増量を推奨。予測排卵日から月経の初日まで投与（スウェーデン）。

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、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

#### 9.4 生殖能を有する患者

該当しない

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

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

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

9.5.3 妊娠末期に本剤あるいは他の SSRI、SNRI を投与された妊婦から出生した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が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。

9.5.4 海外の疫学調査において、妊娠中に本剤のラセミ体であるシタロプラムを含む他の SSRI を投与された妊婦から出生した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある<sup>56, 57)</sup>。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<sup>57)</sup>。

#### 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。

	カテゴリー
オーストラリア分類	C（2020年9月）

### 参考：分類の概要

オーストラリア分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

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. Accompanying texts should be consulted for further details.

## 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

### 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有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 9.7.2 海外で実施された 6～17 歳の双うつ病性障害（DSM-IVにおける分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において、6～11 歳の患者で有効性が確認できなかったとの報告がある<sup>2)</sup>。[5.2 参照]  
 注) DSM-IV: American Psychiatric Association (米国精神医学会) の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル)

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021 年 9 月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of Lexapro have been established in adolescents (12 to 17 years of age) for the treatment of major depressive disorder [see Clinical Studies (14.1)]. Although maintenance efficacy in adolescent patients with major depressive disorder has not been systematically evaluated, maintenance efficacy can be extrapolated from adult data along with comparisons of escitalopram pharmacokinetic parameters in adults and adolescent patients.</p> <p>The safety and effectiveness of Lexapro have not been established in pediatric (younger than 12 years of age) patients with major depressive disorder. In a 24-week, open-label safety study in 118 children (aged 7 to 11 years) who had major depressive disorder, the safety findings were consistent with the known safety and tolerability profile for Lexapro.</p> <p>Safety and effectiveness of Lexapro has not been established in pediatric patients less than 18 years of age with Generalized Anxiety Disorder.</p> <p>Decreased appetite and weight loss have been observed in association with the use of SSRIs.</p> <p>Consequently, regular monitoring of weight and growth should be performed in children and adolescents treated with an SSRI such as Lexapro.</p>
英国の SPC (2022 年 6 月)	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>Cipralext should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years (see section 4.4) .</p> <p><b>4.4 Special warnings and precautions for use</b></p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>Cipralext should not be used in the treatment of paediatric population. Suicide related behaviours (suicide attempt and suicidal thoughts), and hostility (predominately aggression, oppositional behaviour and anger) were more frequently observed in clinical trials among the paediatric population 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 the appearance of suicidal symptoms. In addition, long-term safety data in the paediatric population concerning growth, maturation and cognitive and behavioural development are lacking</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

#### (1) 粉碎

個別に照会すること

照会先：表紙の問い合わせ窓口を参照

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

照会先：表紙の問い合わせ窓口を参照

### 2. その他の関連資料

該当資料なし