

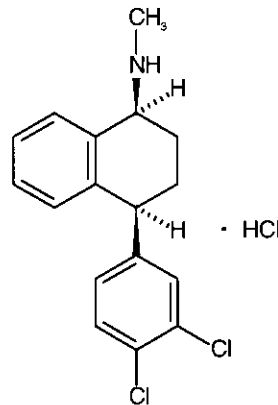
審査報告書

平成 17 年 12 月 27 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

| | |
|---------------|--|
| [販 売 名] | 塩酸セルトラリンファイザー、ジェイゾロフト錠 25mg、同 50mg |
| [一 般 名] | 塩酸セルトラリン |
| [申 請 者 名] | ファイザー製薬株式会社（現・ファイザー株式会社） |
| [申 請 年 月 日] | 平成 10 年 3 月 24 日 |
| [剤 型 ・ 含 量] | 1 錠中に塩酸セルトラリンとして 28mg 又は 56mg（セルトラリンとして 25mg 又は 50mg）を含有するフィルムコート錠 |
| [申 請 区 分] | 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品 |
| [化 学 構 造] | |



分子式：C₁₇H₁₇Cl₂N·HCl

分子量：342.69

化学名：

（日本名） (+)-(1*S*,4*S*)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-*N*-メチル-1-ナフチルアミン 一塩酸塩

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

| | |
|---------------|---------|
| [特 記 事 項] | なし |
| [審 査 担 当 部] | 新薬審査第三部 |

審査結果

平成 17 年 12 月 27 日

[販 売 名] 塩酸セルトラリンファイザー、ジェイゾロフト錠 25mg、同 50mg
[一 般 名] 塩酸セルトラリン
[申 請 者 名] ファイザー製薬株式会社（現・ファイザー株式会社）
[申 請 年 月 日] 平成 10 年 3 月 24 日
[審 査 結 果]

提出された資料から本剤のうつ病・うつ状態、パニック障害に対する有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内で実施された二重盲検ランダム化治療中止試験の成績等から示されたと判断するが、パニック障害については製造販売後臨床試験を実施して、その有効性を再確認する必要があると判断する。また、安全性については、他の SSRI と同様のリスクがあり、セロトニン症候群等の発現に注意が必要であり、自殺との関連等についてもさらに検討が必要と考えるが、本剤のベネフィットはリスクを上回るものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効 能 ・ 効 果] うつ病・うつ状態、パニック障害
[用 法 ・ 用 量] 通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25mg を初期用量とし、1 日 100mg まで漸増し、1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により 1 日 100mg を超えない範囲で適宜増減する。

審査報告 (1)

平成 17 年 10 月 24 日作成

1. 申請品目

| | |
|---------------------|---|
| [販 売 名] | 塩酸セルトラリンファイザー、ゾロフト錠 25mg、同 50mg |
| [一 般 名] | 塩酸セルトラリン |
| [申 請 者 名] | ファイザー製薬株式会社 (現・ファイザー株式会社) |
| [申 請 年 月 日] | 平成 10 年 3 月 24 日 |
| [剤 型 ・ 含 量] | 1 錠中に塩酸セルトラリンとして 28mg 又は 56mg (セルトラリンとして 25mg 又は 50mg) を含有するフィルムコート錠 |
| [申 請 時 効 能 ・ 効 果] | うつ病・うつ状態 強迫性障害 パニック障害 神経性過食症 |
| [申 請 時 用 法 ・ 用 量] | うつ病・うつ状態 セルトラリンとして、通常、成人には 1 日 25mg～50mg を初期用量とし、1 日 75mg まで漸増し、1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 強迫性障害 セルトラリンとして、通常、成人には 1 日 25mg～50mg を初期用量とし、1 日 100mg まで漸増し、1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 パニック障害 セルトラリンとして、通常、成人には 1 日 25mg を初期用量とし、1 日 150mg まで漸増し、1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 神経性過食症 セルトラリンとして、通常、成人には 1 日 25mg を初期用量とし、1 日 75mg まで漸増し、1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 |

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目にかかる審査は国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター (審査センター) において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構 (機構) が設立され、その審査が移行されたことから、本審査報告 (1) においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分である塩酸セルトラリンは、米国ファイザー社によって合成されたセロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* <SSRI>) である。

海外では本剤の第 I 相臨床試験が 198 年から開始され、その後うつ病患者を対象とした臨床試験が米国及び欧州を中心に実施され、1990 年に英国、1991 年に米国で、それぞれうつ病に対して承認された。2005 年 10 月現在、108 カ国でうつ病、パニック障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害、社会不安障害又は月経前不快気分障害の適応症で承認されている（うつ病については 107 ケ国、パニック障害については 71 ケ国で承認されている）。

一方、本邦においては、199 年から第 I 相臨床試験が開始され、その後、うつ病、パニック障害、強迫性障害及び神経性過食症患者を対象とした臨床試験が実施され、これらの結果を基に 1998 年 3 月 24 日に承認申請が行われた。しかしながら、審査の過程で審査センターは日本人における本剤の有効性は明確になっていないと判断し、申請者に検討を求めたところ、申請者は、効能・効果をうつ病・うつ状態、パニック障害に限定して追加臨床試験を実施すると説明し、強迫性障害及び神経性過食症に対する効能・効果は取り下げの旨を説明した。うつ病・うつ状態、パニック障害を対象とした追加臨床試験（プラセボ対照ランダム化治療中止試験）が 200 年から開始され、追加臨床試験の結果等が 2004 年 2 月 25 日に提出された。

審査センター及び機構は、追加臨床試験の結果も踏まえて本剤の審査を再開した。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬（塩酸セルトラリン）は、 を出発材料とし、 が重要中間体として管理され、その管理値として外観、確認試験（法）、類縁物質、及び定量法が規定されている。この規格に満たない場合は、 が規定されている。

本薬の化学構造は、合成法、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、質量分析スペクトル、単結晶 X 線解析、滴定により確認されている。また、物理的・化学的性質について、性状、溶解性、吸湿性、pH、融点、熱分析、解離定数、分配係数、結晶多形、旋光性、異性体、粉末 X 線回折スペクトル、類縁物質等が検討されている。

本薬には 4 種類の結晶多形の存在が知られ、原薬としては室温で熱力学的に安定であり最終工程により単一結晶として得られるフォーム I が採用されている。フォーム I は、赤外吸収スペクトル、粉末 X 線回折、単結晶 X 線解析及び示差走査熱量分析により、フォーム II、III 及び IV と区別可能である。また、本薬は 2 個の不斉炭素原子を持つ光学活性体であり、3 種類の光学異性体が存在する。液体クロマトグラフ（HPLC）法による解析の結果、原薬中にはほとんど異性体が存在しなかった。類縁物質の検索方法としては、当初法が採用されたが、その後の検討の結果、より分離・検出能に優れたガスクロマトグラフ法が採用されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状（色・形状、溶解性）、確認試験（赤外吸収）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質、残留溶媒）、水分（容量滴定法）、強熱残分、含量（HPLC 法）が設定されている。

純度試験の類縁物質として類縁物質 F*、類縁物質 E* 等 7 種の既知類縁物質及び未知の類縁物質の個々及び総和について、ガスクロマトグラフ法（類縁物質 C* については HPLC 法）に基づく規定値が設定されている。

本薬は、溶解状態では酸性（5 mol/L 塩酸）、中性（水性懸濁液）及びアルカリ性（5 mol/L 水酸化ナトリウム溶液）の条件下で 3 時間還流しても分解物の生成は認められなかったが、酸化（10 %過酸化水素中で 6 時間放置）の条件下では、含量低下及び分解物としてケトン体の生成が認められた。

本薬の合成法は、初期合成法、旧合成法、新合成法（本申請での合成法）と変更されている。初期合成法原薬、旧合成法原薬及び新合成法原薬の不純物プロファイルの比較を行った結果、製造法間に不純物含量の差は認められなかったことから、これら 3 種原薬の品質は同等と考えられている。

（2）製剤

製剤は、原薬、賦形剤、結合剤、崩壊剤及び滑沢剤により構成される素錠に水溶性フィルムコーティングが施されている。PTP（ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔）包装あるいはポリエチレン瓶包装が施された包装形態となっており、25 mg 錠及び 50 mg 錠が申請されている。

製造工程は、第■工程（■）、第■工程（■）、第■工程（■）及び第■工程（■）からなる■の調製、第■工程（■）及び第■工程（■）からなる■の調製、第■工程（■）及び第■工程（■）からなる■の調製、第■工程における■、第■工程（■）及び第■工程（■）からなる■が設定されている。第■工程が重要工程として位置づけられ、得られた中間製品の外観、重量偏差、含量均一性、崩壊性、溶出性及び■が管理値として規定されている。

製剤の規格及び試験方法としては、性状（色・形状）、確認試験（TLC 法）、溶出試験、含量均一性試験（HPLC 法）、含量が設定されている。

溶出試験に関し、攪拌速度、試験液及び試験時間について検討され、毎分 50 回転の攪拌速度では崩壊により生ずる錠剤粒子が容器の底に堆積する傾向が認められたことから、攪拌速度は毎分■回転と設定され、試験液としては試験開始■分以降ほぼ 100 %の溶出率が得られた pH ■、pH ■及び pH ■のうち、ヒトの消化器内の pH 変動を考慮して pH ■が選択された。また、試験時間■分、■分及び■分における 25 mg 錠及び 50 mg 錠の溶出率の結果から、ロット間のバラツキが大きくなると、不良ロットの検出力が高いことが期待される■分が採用された。

25 mg 錠及び 50 mg 錠は、pH 1.2、4.0 及び 6.5 のいずれの試験液中においても速やかな溶出性を示した。また、これら製剤間の生物学的同等性は、健康人を対象とした試験（添付資料へ-14、試験番号 STL-JP-95-501）において確認されている（へ項参照）。

<審査の概略>

機構は、設定された類縁物質の規格値に関して、安全性の観点からその妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、これらの類縁物質は化学構造がセルトラリンと非常に類似しており、セルトラリンと同様に複数の薬物代謝酵素により代謝されることが示唆され、薬物相互作用は受けにくいものと考えられること、また、これら類縁物質について、単回投与毒性では 105 倍、反復投与毒性では 10 倍、遺伝毒性では 35 倍、がん原性では 10 倍までの安全性が確認されており、急性毒性では 100 倍以上の安全域が確認されていること、イヌ反復投与毒性試験において類縁物質をより多く含む原薬を長期間投与した場合でも新たな毒性変化は認められなかったことから、これら類縁物質の規格上限値における安全性は担保できると考えている旨を説明した。

機構は、以上について了承した。

ハ. 安定性に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

ポリエチレン袋、ファイバードラム入りの初期合成法原薬について長期保存試験(25℃、60 %RH、36ヶ月)及び加速試験(40℃、75 %RH、6ヶ月)が、また、苛酷試験(温度[無色ガラスバイアル、密封、60℃、3ヶ月]、湿度[無色ガラスバイアル、開封、25℃、92 %RH、6ヶ月]、光[ガラスシャーレ、ポリ塩化ビニリデンフィルム、■~■℃、■~■ %RH、白色蛍光灯 1,000 ルクス・24 時間/日、60 日])が実施され、性状(外観)、確認試験、含量、乾燥減量、水分、旋光度、類縁物質及び分解物について検討された。その結果、いずれにおいても品質の変化は認められなかった。また、ポリエチレン袋(高密度ポリエチレン瓶入り)包装の旧合成法原薬及び新合成法原薬について相対比較試験(40℃、75 %RH、6ヶ月)が実施され、性状(外観)、含量、確認試験、水分及び類縁物質について検討された。その結果、合成法の違いによる安定性の差は認められなかった。

以上の結果を踏まえ、原薬の高密度ポリエチレン瓶入り(内装ポリエチレン袋)包装品の室温保存におけるリテスト期間は3年と設定された。

(2) 製剤

25 mg 錠及び 50 mg 錠の PTP 包装品(紙箱入り)について長期保存試験(25℃、60 %RH、36ヶ月)及び加速試験(40℃、75 %RH、6ヶ月)が、また、苛酷試験(温度[白色不透明ポリエチレン瓶、密栓、50℃にて3ヶ月及び60℃にて2ヶ月]、湿度[白色不透明ポリエチレン瓶、開栓、25℃、92 %RH、2ヶ月]、光[ガラスシャーレ、ポリ塩化ビニリデンフィルム、■~■℃、■~■ %RH、白色蛍光灯 1,000 ルクス・24 時間/日、60 日])が実施され、性状(外観)、確認試験、含量、含量均一性(苛酷試験を除く)、溶出率及び分解物について検討された。また、光安定性試験(ガラスシャーレ、カバーなし、総照度として 120 万 lux・hr 及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・hr/m²)が追加され、性状、(外観)、含量、溶出率、水分及び類縁物質について検討された。その結果、高温(60℃)の保存において外観変化(淡黄褐色化)及び分解物のわずかな増加が認められた。また、25mg 錠及び 50mg 錠の白色不透明ポリエチレン瓶(密栓)包装品について相対比較試験(40℃、75 %RH、6ヶ月)が実施され、いずれにおいても品質の変化は認められなかった。

以上の結果から、25 mg 錠及び 50 mg 錠の PTP 包装品(紙箱入り)及び白色不透明ポリエチレン瓶(密栓)包装品は、室温保存条件下において36ヶ月間安定であると考えられている。

<審査の概略>

機構は、開発当初から申請以降、原薬の合成法として3種類の方法が順次用いられてきたことから、実施した安定性試験の種類及びそれぞれの試験に用いた原薬の合成法について説明を求め、これら原薬の安定性の同等性について申請者の見解を求めた。

申請者は、申請時資料における原薬の安定性試験成績はいずれも初期合成法原薬によるものであり、旧合成法原薬については加速試験が、新合成法原薬については加速試験及び光安定性試験が実施されたこと、同一の加速条件下(40℃、75 %RH、6ヶ月)で、初期合成法原薬、旧合成法原薬及び新合

成法原薬の安定性について比較した結果、これら原薬の安定性が同等であることが確認されたことから、初期合成法原薬の安定性試験成績を新合成法原薬の安定性成績の代替として差し支えないものと判断したことを説明した。また申請者は、米国で製造販売されている新合成法原薬を用いて製造された50 mg錠（コーティング剤に色素を加えている以外は申請製剤と同様）については、米国で長期保存試験（30℃、36ヶ月）が実施されており、特に変化は認められなかったことを説明した。

機構は、以上について了承し、実施された臨床試験において用いられた初期合成法原薬による製剤と新合成法原薬による製剤は同等の品質であると考えて差し支えないと判断した。

ニ. 毒性に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験はマウス、ラットを用い、マウス及びラットについては経口（雌雄）又は腹腔内投与（雄）で行われ、イヌについては1日1回14日間反復経口投与毒性試験の結果から評価された。

マウス及びラットの経口投与のLD₅₀値はマウス雄で548 mg/kg、雌で419 mg/kg、ラット雄で1591 mg/kg、雌で1327 mg/kg、腹腔内投与のLD₅₀値はマウス雄で73 mg/kg、ラット雄で79 mg/kgであった。主な毒性徴候として、マウスで自発運動の亢進、鎮静、衰弱、眼球突出、努力呼吸、軟便、痙攣、摂餌量減少、体重増加抑制が、ラットでは、マウスで認められた所見の他に流涎（経口投与）が認められた。

イヌの概略の致死量は160 mg/kgを超える量であり、主な急性所見としては、食思不振、体重減少、摂餌量減少、散瞳、後肢脱力、自発運動の亢進、舌舐め行動、ALP、SGPT上昇、脾臓及び回腸のリンパ組織におけるリンパ球の減少が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験はラット（3ヶ月、3ヶ月（回復性試験を含む）、6ヶ月）及びイヌ（14日、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月）を用いて経口投与により実施された。

ラット3ヶ月経口投与試験（0、10、40及び80 mg/kg/日）では、対照群の雄1例が投与51日目に、10 mg/kg/日群の雄1例が投与52日目にそれぞれ切歯の不正咬合により摂餌不良が原因で体重が著しく減少したため切迫殺された。80 mg/kg/日群の雌雄では、軽度の自発運動亢進、摂餌量減少、軽度の体重増加抑制（雄）、肝細胞の軽度脂肪沈着が認められた。本薬投与群の雌雄では、肝実重量・相対重量値の増加、小葉中心性肝細胞の軽度肥大が認められたが、薬物代謝酵素誘導に関連した変化であり、毒性学的な意義は低いと考えられ、無毒性量は40 mg/kg/日と判断されている。

ラット3ヶ月経口投与試験及び回復性試験（0、80 mg/kg/日投与、雄のみ）では、80 mg/kg/日群で投与75日目、90日目にそれぞれ1例が投与過誤により死亡し、トリグリセリド及び血糖値の減少、肝実重量・相対重量値の増加、小葉中心性肝細胞の軽度肥大、肝細胞の脂肪沈着が認められた。また、電子顕微鏡所見で肝細胞質滑面小胞体の増生が観察され、cytochrome P-450及びO-demethylase活性の有意な上昇が認められた。休薬2ヶ月後には肝細胞の脂肪沈着以外回復が認められ、上昇した薬物代謝酵素活性（cytochrome P-450及びO-demethylase）も低下して対照群と差が認められず、回復性を有することが示唆された。

イヌ14日間経口投与試験（0、40、80、160mg/kg/日）では、全ての用量で食思不振、体重減少、

散瞳、後肢脱力が、80 mg/kg/日以上で脾臓のリンパ組織におけるリンパ球の減少（雄のみ）、ALPの上昇（80 mg/kg/日群では雄のみ）及び舌舐め行動（80 mg/kg/日群では雌のみ）が、160 mg/kg/日群の雄で自発運動の亢進及び回腸のリンパ組織におけるリンパ球の減少が、160 mg/kg/日群の雌でSGPTの上昇が認められた。

イヌ3ヶ月経口投与試験（0、10、40及び80 mg/kg/日）では、80 mg/kg/日群の雄1例が初回投与約5.5時間後に痙攣を呈して死亡したが、4時間後の血漿中薬物濃度は同じ群の他の動物と比較して高値を示しておらず、病理組織学的には死亡原因と考えられる変化は認められなかった。10 mg/kg/日以上で群では、投与初期に自発運動の亢進、散瞳が、40 mg/kg/日以上で群では食思不振、体重の減少が認められた。また、10 mg/kg/日以上で群でALPの上昇（10 mg/kg/日群では雄のみ）が、80 mg/kg/日の群でSGPTの軽度上昇及び肝実重量の軽度増加（雄）が認められた。本試験における毒性量は一過性の体重減少が認められた40 mg/kg/日であり、10 mg/kg/日が無毒性量と判断されている。

ラット6ヶ月経口投与試験（0、10、20及び40 mg/kg/日）では、対照群の雌1例が投与149日目に白血病で死亡し、40mg/kg/日群の雄1例が投与171日目に白血病で切迫殺された。白血病については、試験に用いられた動物と同系統ラットの白血病あるいはリンパ腫の発生頻度は雄で5%、雌で3%との報告があること、また2年間投与を行うラットがん原性試験で、いずれの投与群でも白血病の発生頻度増加は認められていないことから、投与と関連のない自然発生性の偶発的な変化と判断されている。20 mg/kg/日以上で群でSGPTの上昇、5' NTの軽度な上昇（雌）、肝実重量・相対重量値の増加（20 mg/kg/日群では雌のみ）、軽度な小葉中心性肝細胞肥大及び肝単細胞性空胞形成が認められた。さらに40 mg/kg/日群では体重の軽度な増加抑制が認められた。無毒性量は肝薬物代謝酵素誘導に関連した変化以外に毒性変化がみられなかった20mg/kg/日と判断されている。

イヌ6ヶ月経口投与試験（0、10、30及び90 mg/kg/日）では、死亡例は認められず、10 mg/kg/日以上で群では散瞳、30 mg/kg/日以上で群ではALPの上昇が認められ、90 mg/kg/日群では、投与初期に食思不振、体重減少、自発運動の亢進、振戦、頭部及び体部のふるえ、痙攣、SGPTの上昇、肝実重量・相対重量値の増加等が認められたが、病理組織学的所見で変化が認められず、電子顕微鏡による検査で肝細胞質滑面小胞体の増生が認められた。無毒性量は薬理作用に関連すると考えられる散瞳及び投与初期の中枢症状や薬物代謝酵素誘導に関連した作用以外に変化が認められなかった30 mg/kg/日と判断されている。

イヌ12ヶ月経口投与試験（0、10、30及び90 mg/kg/日）では、死亡例は認められず、10 mg/kg/日以上で群で投与初期に散瞳、舌舐め行動が認められ、30 mg/kg/日以上で群では、投与初期に流涎、咀嚼及び舌舐め行動、見当識障害、不安状態、しばしば軟便・水様便、嘔吐及びALPの上昇が認められた。90 mg/kg/日群では流涎、首振り、軽度の体重増加抑制と、SGPTの軽度な上昇、肝相対重量値の軽度増加が認められた。30 mg/kg/日群ではケージ内旋回及び肝相対重量値の軽度増加（雌）が認められた。本試験における毒性量は体重増加抑制が認められた90 mg/kg/日であり、無毒性量は、薬理作用に関連すると考えられる散瞳等の中枢症状や薬物代謝酵素誘導に関連した作用以外に変化が認められなかった30 mg/kg/日と判断されている。

（3）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、ラット授胎能及び一般生殖能試験、ラット授胎能及び胎児毒性試験、ラット胎児器官形成期投与試験、ウサギ胎児器官形成期投与試験、ラット周産期及び授乳期投与試験、ラッ

ト乳母哺育試験、ラット妊娠期投与追加試験が、いずれも経口投与で実施されている。

ラット授胎能及び一般生殖能試験（0、10、40及び80 mg/kg/日）の親動物で、対照群の雄1例、10 mg/kg/日群の雄1例がそれぞれ投与51日、52日目に切歯の不正咬合による摂餌不良により体重が著しく減少したため切迫殺された。親動物では、40 mg/kg/日以上群で自発運動の亢進が認められ、80 mg/kg/日群雄で軽度な体重増加抑制が認められた。交尾率、黄体数及び着床数には投与による影響は認められなかった。授胎率の低下が80 mg/kg/日群で認められたが、ラット授胎能及び胎児毒性試験での授胎率は80 mg/kg/日の用量でも影響が認められなかったこと、ラット3ヶ月経口投与毒性試験の80 mg/kg/日の用量で雌雄生殖器に薬物による影響が認められなかったことから、偶発的な事象と考えられている。14日齢胎児では、生存胎児数及び着床前・着床後死亡率に影響は認められなかった。F₁出生児では、生後4日生存率の低下が40 mg/kg/日以上群で認められた。F₂出生児では、離乳率の低下が10及び40 mg/kg/日群で認められたが、80 mg/kg/日群では対照群と有意差がなく、用量相関性がなく、また生後4日生存率の低下が80 mg/kg/日群で認められたが、生存率低下及び離乳率の低下は各投与群に特定のF₁母体で哺育不良、感染等により多数の死亡児が発生したためであり、投与に関連する変化とは考えられなかったことから、雌雄親動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は40 mg/kg/日、F₁胎児における無毒性量は80 mg/kg/日、F₁出生児における無毒性量は10 mg/kg/日、F₂出生児における無毒性量は80 mg/kg/日と判断されている。

ラット授胎能及び胎児毒性試験（0、10、20及び80 mg/kg/日）で、親動物では、10 mg/kg/日群の雌2例が投与過誤により、20 mg/kg/日群の雄2例、雌3例が投与過誤により、雌1例が特定できない死因により、80 mg/kg/日群の雄4例、雌4例が投与過誤により、雄1例が特定できない死因により、それぞれに死亡した。特定できなかった死因について、20 mg/kg/日群の雌1例は、不妊であったこと以外に所見は認められなかったが、より高用量でも投与に関連した死亡は認められておらず、また80 mg/kg/日群の雄1例は被刺激性の亢進及び驚愕行動を示し、投与が非常に難しくなったため、投与過誤と断定はできないが、投与が困難であったことが影響していたと考えられ、いずれも投与と直接の関連はないと判断されている。20 mg/kg/日以上群で投与期間中、自発運動の亢進が観察された。また、雌では妊娠末期に体重増加抑制が各投与群に認められた。胎児では、胎児体重の減少が10 mg/kg/日以上群で認められた。F₁出生児では、20 mg/kg/日以上群で生後1日の体重が対照群に比べて低かった。また、生後4日生存率の低下が20 mg/kg/日以上群で認められた。F₁出生児の発達・行動・機能については正向反射の獲得時期が20 mg/kg/日以上群で早く、区画移動数の増加が各投与群で認められ、立ち上がり回数の増加が10及び20 mg/kg/日群で認められた。F₂出生児では、生児数、生後4日生存率、体重推移に影響は認められず、外表及び内臓検査でも異常は認められなかった。以上から、雌雄親動物の一般毒性に対する無毒性量は10 mg/kg/日未満、雌雄親動物の生殖能に対する無毒性量は80 mg/kg/日、F₁胎児における無毒性量は10 mg/kg/日未満、F₁出生児に対する無毒性量は10 mg/kg/日、F₂出生児における無毒性量は80 mg/kg/日と判断されている。

ラット胎児器官形成期投与試験（0、10、20及び80 mg/kg/日）で、母体では20 mg/kg/日群で1例、80 mg/kg/日群で2例が投与過誤により死亡した。各投与群で投与初期に自発運動の亢進がみられ、20 mg/kg/日以上群で体重増加抑制が認められた。黄体数、着床数には投与による影響は認められなかった。胎児では、各投与群で胎児体重の有意な低下が認められたが、投与に関連する変化とは考えられなかった。胎児の外表観察では、10 mg/kg/日群の1例に左頭部の血腫が、20 mg/kg/日群の同腹胎児4例にチアノーゼが認められた。また軽度な骨化遅延（第5中手骨）が各投与群で認められた。

以上から母体の一般毒性に対する無毒性量は 10 mg/kg/日、母体の生殖能に対する無毒性量は 80 mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 10 mg/kg/日未満と判断されている。

ウサギ胎児器官形成期投与試験（0、5、20 及び 40 mg/kg/日）で、母体の対照群で 1 例が妊娠 26 日、5 mg/kg/日群の 1 例が妊娠 15 日に投与過誤によると思われる気管支肺炎により、20 mg/kg/日群の 1 例が妊娠 15 日、1 例が妊娠 22 日に投与過誤によると思われる肺の黒色化(出血)により、40 mg/kg/日群の 8 例が妊娠 16~26 日にそれぞれ死亡した。40 mg/kg/日群の死亡例は、剖検で著変が認められないか、気管支肺炎、腎臓腫瘍、腹部癒着、腸内に胆汁貯留が認められた。病理組織学的検査を行っていないため、死因について詳細な検討が実施されていないが、体重減少、摂餌量の減少あるいは無摂餌による一般状態の悪化が長期間続いたこと、死亡が高頻度（20 例中 8 例）で認められたことから、投与の影響により死亡したと判断されている。この死亡例 8 例中 4 例が妊娠し、4 例中 3 例では死亡 1~2 日前に流産が認められた。40 mg/kg/日群では他の生存母体 1 例でも流産（妊娠 22 日）が認められた。生存母体では 40 mg/kg/日群で、摂餌量の減少、母体体重の減少が投与初期に認められ、その後は体重増加抑制が認められた。黄体数及び着床数には投与による影響は認められなかった。また、5 mg/kg/日群の 1 例で摂餌量減少の後、妊娠 19 日に流産が認められたが、この母体は、投与開始前の妊娠 0-7 日にも体重減少が認められ、投与開始前から一般状態が良好でなかったと考えられ、また、より高用量の 20 mg/kg/日群では流産が認められていないことから、投与による影響とは考えられなかった（機構注：投与前に体重減少が認められていた個体を用いたことは、試験を実施する上で適切でなかったと考える。）。胎児では、40 mg/kg/日群で胎児死亡率の増加、骨化遅延（舌骨、距骨）が認められた。肋骨癒合が 5 mg/kg/日群に認められたが、20 及び 40 mg/kg/日群には認められないことから、投与による影響とは考えられなかった。以上から、母体の一般毒性及び生殖能並びに胎児に対する無毒性量は 20 mg/kg/日と判断されている。

ラット周産期及び授乳期投与試験（0、10、20 及び 80 mg/kg/日）では、母体で 10 mg/kg/日群で 1 例が分娩 19 日目に死亡、20 mg/kg/日群で 2 例が妊娠 18 日及び分娩 18 日目にそれぞれ投与過誤により死亡し、80 mg/kg/日群で 2 例が妊娠 15 及び 18 日にそれぞれ投与過誤により死亡した。10 mg/kg/日群の死亡は、一般状態に異常は認められず、剖検でも特記すべき変化は認められなかった。病理組織学的検査を実施していないため、死因について十分な検討が不可能であるが、20 mg/kg/日及び 80 mg/kg/日群で投与に関連した死亡は認められていないことから、投与との関連性は低いと判断されている。生存母体では、20 mg/kg/日以上群の数例に自発運動の亢進、母体の体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。妊娠期間、出産率には投与による影響は認められなかった。出生児では、生児数（生後 1 日）の減少が 80 mg/kg/日群に認められた。また、各投与群で生後 4 日生存率の低下が、20 mg/kg/日以上群で生後 1 日及び 4 日の出生児体重の低下、20 mg/kg/日以上群で切歯萌出陽性率の減少が、80 mg/kg/日群で正向反射陽性率の減少が認められた。離乳率、生後 21 日の出生児体重には対照群と投与群とで有意な差は認められなかった。以上から、母体の一般毒性に対する無毒性量は 10 mg/kg/日、母体の生殖能に対する無毒性量は 80 mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 10 mg/kg/日未満と判断されている。

ラット乳母哺育試験（妊娠 15 日目より分娩、哺育期間を通して分娩後 20 日まで 0 又は 80 mg/kg/日で経口投与、分娩後（生後）1 日目に、0 mg/kg/日投与母体からの出生児を 0 mg/kg/日投与母体に哺乳させる群（Cc 群）、0 mg/kg/日投与母体からの出生児を 80 mg/kg/日投与母体に哺乳させる群（Tc 群）、80 mg/kg/日投与母体からの出生児を 0 mg/kg/日投与母体に哺乳させる群（Ct 群）、80 mg/kg/日

投与母体からの出生児を 80mg/kg/日投与母体に哺乳させる群 (Tt 群) の 4 群を設定) では、胎児期に薬物曝露された群 (Ct,Tt 群) における乳母哺育後の生児数及び生存率は、胎児期に薬物曝露されなかった群 (Cc,Tc 群) よりも低く、各群間の離乳率には特に差は認められず、出生児体重の低下は胎児期に薬物曝露された群 (Ct,Tt 群) では生後初期 (生後 1 日、2 日) に認められ、加えて授乳期も曝露された群 (Tt 群) では生後 21 日まで継続し、授乳期のみ薬物曝露された群 (Tc 群) では体重の低下は生後 12 日、21 日に認められた。以上のことから、出生児生存率の低下は妊娠期投与の影響、発育遅延は妊娠期投与及び授乳期投与の両方の影響であると考えられている。

ラット妊娠期投与追加試験 (対照群 (I 群)、妊娠 0 日～分娩まで投与する群 (II 群)、妊娠 0～5 日まで投与する群 (III 群)、妊娠 0～10 日まで投与する群 (IV 群)、妊娠 0～15 日まで投与する群 (V 群) を設定) では、II 群の 1 例が妊娠 20 日に瀕死状態に陥ったために切迫屠殺された。切迫屠殺前 4 日間に体重が 53 g 減少した以外に一般状態観察及び剖検では死因を特定できる変化は認められておらず、病理組織学的検査を実施していないため、死因について十分な検討が不可能であるが、ラットを用いた反復投与毒性試験及び他の生殖発生毒性試験では同用量である 80 mg/kg/日群で本薬に関連した死亡は認められていないことから、本薬との関連性は低いと判断されている。また、II 群、IV 群及び V 群の母体では軽度な体重増加抑制が妊娠期間中に認められ、II 群出生児の生後 4 日生存率は著しく低下し、II 群の生後 1 日及び 4 日の出生児体重は著しく低かった。以上より、妊娠期投与における出生児の生存率低下及び低体重は、妊娠 15 日以降の薬物による影響であると考えられている。

(4) 抗原性試験

抗原性試験は、モルモットを用いた抗原性試験 (全身性アナフィラキシー試験、同種 PCA 反応) 及びマウスを用いた抗原性試験 (IgE 型抗体産生試験) を行い、塩酸セルトラリンの抗原性を検討したところ、いずれも陰性で、モルモット及びマウスに対して抗原性を有していないと考えられている。

(5) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウス・リンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト・リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスの骨髄細胞を用いた染色体異常試験が実施され、いずれの試験でも遺伝毒性は認められなかった。

(6) がん原性試験

がん原性試験は、ラット及びマウスを用いて実施された。

ラットがん原性試験 (0、10、20 及び 40 mg/kg/日、24 ヶ月間混餌経口投与) では、10 mg/kg/日群以上で体重増加抑制が、20 mg/kg/日群以上で肝単細胞性空胞形成の増加が認められた。腫瘍発生では、各投与群雌で甲状腺濾胞上皮細胞由来の腺腫が用量に相関してわずかに増加した。この甲状腺腫瘍の増加傾向は、薬物代謝酵素誘導に関連した変化と考えられ、肝臓での甲状腺ホルモンの代謝亢進による血中甲状腺ホルモン濃度の低下が視床下部を刺激し、下垂体における甲状腺刺激ホルモン (TSH) 分泌亢進をもたらし、甲状腺濾胞に持続的に作用した結果と考えられている。また、子宮内膜腺癌の発生が投与群でやや多かったが、偶発的な変化であると考えられている。その他に投与群では下垂体、乳腺 (雌)、皮膚などに腫瘍が好発したが、特定の腫瘍の発生増加はみられなかった。いずれも自然発生性の腫瘍であり、発生頻度及び発生時期において対照群と大きな差はないと考えられ

ている。

マウスがん原性試験（0、10、20 及び 40 mg/kg/日、24 ヶ月間混餌経口投与）では、24 ヶ月目で投与群雌の生存率が対照群雌よりもわずかに低かった。腫瘍では、雌の肺胞上皮由来の腺腫ならびに雄の肝細胞腺腫が投与群で増加傾向が認められ、40 mg/kg/日群での肺腺腫の発生率は背景データにおける高値よりも高かった。しかしながら、ラットでは肺及び肝臓に腫瘍は認められなかったこと、本薬が変異原性を有していないことなどから、マウスにおける肺腺腫及び肝細胞腺腫の発生増加は、本薬の肺及び肝臓における催腫瘍性を示唆する変化ではなく、偶発的な事象であると考えられている。その他、乳腺、下垂体及びリンパ・網内系などに腫瘍が好発したが、対照群と投与群とで大きな差は認められず、いずれの腫瘍も自然発生性と考えられている。

以上のことから本薬に催腫瘍性はないと判断されている。

（7）その他の毒性試験

視覚に及ぼす影響として、ラット（80 mg/kg/日、3 ヶ月間及び 40 mg/kg/日、6 ヶ月間）、イヌ（80 mg/kg/日、3 ヶ月間及び 90 mg/kg/日、12 ヶ月間）に本薬を経口投与した結果、視覚毒性は認められなかった。

主要代謝物デスメチルセルトラリンの毒性について 32、100、320 及び 1000 mg/kg を単回経口投与し、一般状態を投与後 7 日間観察したところ、いずれの用量でも死亡例はなく、散瞳、眼瞼下垂が認められた以外に特記すべき症状は認められなかった。致死量は 1000 mg/kg 以上であったことから、デスメチルセルトラリンの急性毒性は塩酸セルトラリンよりも弱いと判断されている。

類縁物質の一般毒性及び遺伝毒性について、規格限度値 0.15 % を超える類縁物質 E*（ \blacksquare % 以下）、類縁物質 F*（ \blacksquare % 以下）の一般毒性及び遺伝毒性が検討され、毒性試験に使用した原薬では類縁物質 E* と類縁物質 F* の和として規格を設定していたため、それぞれの実測値は得られていないが、同一製造法の原薬の再分析を実施した結果、類縁物質 E* と類縁物質 F* の比は \blacksquare : \blacksquare であることが示唆された。これに基づき、単一ロットを使用した反復投与毒性試験（ラット及びイヌ 3 ヶ月）の無毒性量について、類縁物質含量から投与された量を換算後、予想最大摂取量と比較した結果、類縁物質 E*、類縁物質 F* とともに予想最大摂取量の 10 倍及び 2.5 倍であった。また、遺伝毒性試験については、マウスの骨髄細胞を用いた染色体異常試験で無影響であった用量について同様に計算したところ、類縁物質 E* は 36 倍、類縁物質 F* は 35 倍であった。

<審査の概略>

機構は、生殖毒性試験で無毒性量が求められていない試験があることについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、ラット授胎能及び胎児毒性試験の雌雄親動物の無毒性量（10 mg/kg/日未満）の判断根拠となった親動物の体重増加抑制に関して、ラット授胎能及び一般生殖能試験では 80 mg/kg/日群の雄で認められたが雌では認められず、ラット胎児器官形成期投与試験及びラット周産期及び授乳期投与試験では 20 mg/kg/日以上群で認められていること、ラット授胎能及び胎児毒性試験の F1 胎児及びラット胎児器官形成期投与試験の F1 胎児の無毒性量（10 mg/kg/日未満）の判断根拠となった F1 胎児の体重低下に関して、ラット周産期及び授乳期投与試験の F1 出生児の生後 1 日目体重の減少は 20 mg/kg/日で認められていること、ラット周産期及び授乳期投与試験の F1 出生児の無毒性量（10

mg/kg/日未満)の判断根拠となったF1出生児の生後4日生存率の低下に関して、ラット授胎能及び胎児毒性試験のF1出生児の生後4日生存率の低下は20 mg/kg/日群で認められていることから、これらの毒性は、いずれも10~20 mg/kg/日の用量で生じ、10 mg/kg/日は影響の認められる境界用量と考えられることを説明した。また申請者は、ラット胎児器官形成期投与試験で10 mg/kg/日以上群で認められた第五中手骨の軽度骨化遅延に関して、投与期間が長い他の試験で同様の所見が認められていないことから、骨化進行度への影響が10 mg/kg/日未満の用量で認められる可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は生殖発生毒性試験で多くの動物が投与過誤により死亡している事、さらに死因について十分な解析がなされていないことについて問題があると考え、臨床試験を含め総合的に判断すると大きな問題は見あたらなかったことから最低限の評価は可能と判断した。

機構は、ラットがん原性試験で認められた甲状腺濾胞細胞腺腫、マウスがん原性試験で認められた肝細胞腺腫を薬物代謝酵素誘導によるものと結論づけることの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ラットでの所見について、ラット反復投与毒性試験で10 mg/kg/日以上群の用量で薬物代謝酵素誘導に伴って肝臓に適応性変化(肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、滑面小胞体の増生)が認められていること、雌ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導と甲状腺との関連検討試験(40及び80 mg/kg/日、28日間経口投与)において、投与14日よりウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ(UDP-GT)及びチトクロムP-450活性の上昇、甲状腺ホルモン(T₃、T₄)の低下が認められたこと、ラットがん原性試験において甲状腺に前腫瘍性変化は認められなかったこと、マウスがん原性試験では用量に応じた甲状腺濾胞細胞腺腫の増加は認められておらず、イヌでは甲状腺に投与関連変化が認められていなかったことから本薬の甲状腺への直接的影響ではなく、肝酵素誘導に伴った変化と考えられることを説明した。また申請者は、マウスでの所見について、肝細胞腺腫の増加は投与量に相関して認められたが、発生時期が早期化する傾向は認められなかったこと、マウスでは肝薬物代謝酵素誘導を示す薬物の長期投与により、肝細胞腺腫及び肝細胞癌が増加することが知られていること、マウスでは肝薬物代謝酵素誘導に関する詳細な検討を行っていないが、マウスがん原性試験では、統計学的に有意ではないものの肝臓重量の増加が投与群で認められていることなどから、本薬により肝酵素が誘導された結果、肝細胞腺腫が増加したと考えられると説明した。

機構は、肝薬物代謝酵素誘導を支持する根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、肝薬物代謝酵素誘導を確認するため、マウスに本薬を0及び100 mg/kg/日を2週間経口投与し、肝ミクロソーム酵素測定を実施したところ、チトクロムP-450含量、NADPH-チトクロムc還元酵素活性、7-エトキシレゾルフィンO-脱アルキル化活性、7-ペントキシレゾルフィンO-脱アルキル化活性、7-メトキシレゾルフィンO-脱アルキル化活性、エチルモルフィンN-脱メチル化活性の増加が認められたことから(参考資料ニ参-3)、本薬はマウスにおいて肝薬物代謝酵素を誘導する作用を有することが明らかだと説明した。

機構は、以上の説明について了承した。

ホ. 薬理に関する資料

申請時には、うつ病・うつ状態、パニック障害の他、強迫性障害あるいは神経性過食症に関する資料についても提出されていたが、追加臨床試験の結果も踏まえて、効能・効果をうつ病・うつ状態、

パニック障害のみに限定することとなったため、本報告では、うつ病・うつ状態、パニック障害に関する薬理的検討についてのみ記載している。

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける薬理試験

1) 抗うつ作用

抗うつ作用の評価法であるマウス強制水泳試験において、本薬(3.2、5.6、10、17.8、32 及び 56 mg/kg、単回皮下投与)は、いずれの用量でも強制水泳時の無動時間を短縮したが、塩酸フルオキセチンは56 mg/kg の単回皮下投与時のみに無動時間を短縮する作用が認められた。

うつ病モデルである嗅球摘出ラットにおいて、本薬及び塩酸デシプラミン(それぞれ 10 mg/kg/日、18 日間反復腹腔内投与)は自発運動亢進作用を抑制した。

その他、参考資料において、ラット強制水泳試験で、対照群(1.5% Tween 80、1日2回14日間反復腹腔内投与)と異なり本薬投与群(10 mg/kg、1日2回14日間反復腹腔内投与)では、強制水泳時の逃避行動の減少が抑制されたこと、正常ラットに本薬(5 mg/kg、14日間反復皮下投与)を投与し、2時間の拘束ストレス負荷を与えたとき、対照群(生理食塩液、14日間反復皮下投与)と比較して自発運動量の減少が抑制されたこと、Rapid Eye Movement (REM) 睡眠期及びREM 睡眠移行期において自発的に発生する ponto-geniculo-occipital (PGO) 波数に対する影響を検討したところ、本薬(2 mg/kg、17~21日間反復経口投与)は、ネコの PGO 波数を減少させ、うつ病患者で認められる覚醒の亢進状態を抑制することが示唆されたことが示されている。

以上から申請者は、本薬が抗うつ作用を有すると説明した。

2) 抗不安・パニック障害作用

不安状態のモデルであるマウスガラス玉覆い隠し行動に対して、本薬、マレイン酸フルボキサミン(それぞれ 5、10 及び 30 mg/kg、14日間経口投与)及びジアゼパム(3 mg/kg、14日間経口投与)は、投与1、7、14日目において自発運動を抑制することなくガラス玉覆い隠し行動を抑制した。一方、塩酸トラゾドン(5~30 mg/kg、14日間経口投与)では投与1、7、14日目においてガラス玉覆い隠し行動と自発運動の両方を抑制した。

また、参考資料において、ラットに本薬(5mg/kg、14日間反復皮下投与)を投与し、その翌日に5-HT_{2C} 受容体作動薬である m-クロロフェニルピペラジン(m-CPP:1.0mg/kg、単回腹腔内投与)を投与すると、m-CPPによるラットの自発運動量の減少及び社会的行動(10分間の毛づくろい、追尾、背乗り、臭い嗅ぎ及び攻撃の回数)の減少作用が抑制されることが示されている。

以上から申請者は、本薬が単回及び反復投与においても抗不安作用を有することを説明した。

(2) 作用機序に関する試験

1) モノアミン取り込み阻害作用

① *in vitro* 試験

ラット線条体及び視床下部のシナプトゾーム膜分画を用いた検討で、本薬の[³H]-セロトニン(5-HT) 取り込み阻害作用に対する IC₅₀ は 58 nmol/L であり、マレイン酸フルボキサミン及び塩酸フルオキセチンの約 1/9~1/5、塩酸イミプラミン及び塩酸アミトリプチリンの約 1/21~1/14、塩酸クロ

ミプラミンとほぼ同様であった。一方、本薬の $[^3\text{H}]$ -NA 及び $[^3\text{H}]$ -ドパミン (DA) 取り込み阻害作用に対する IC_{50} 値はそれぞれ 1.2 及び 1.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。

② *ex vivo* 試験

ラットに本薬又は他の薬剤を腹腔内投与した後に調整した線条体のシナプトゾーム膜分画を用いた検討で、本薬の $[^3\text{H}]$ -5-HT 取り込み阻害に関する ED_{50} 値は 3.1 mg/kg (腹腔内投与) であり、マレイン酸フルボキサミン、塩酸フルオキセチン、塩酸ジメリジン及び塩酸クロミプラミンの約 1/6~1/3 であった。一方、本薬の NA 及び DA 取り込み阻害作用の ED_{50} 値はそれぞれ 34 mg/kg 以上及び 32 mg/kg であった。

2) 5-HT 再取り込み部位への結合能

ラット脳シナプトゾーム膜分画を用いた検討で、 $[^3\text{H}]$ -パロキセチン結合阻害についての本薬の IC_{50} 値は 3 nmol/L であり、この値は塩酸パロキセチンの 3 倍、マレイン酸フルボキサミン及び塩酸フルオキセチンの約 1/20~1/13、塩酸イミプラミンの約 1/43 及び塩酸クロミプラミンとほぼ同じ値であった。

また参考資料において、ラット脳シナプトゾーム膜分画を用いた検討で、 $[^3\text{H}]$ -セルトラリン結合阻害についての本薬の IC_{50} 値は 1.5 nmol/L であり、 $[^3\text{H}]$ -セルトラリン結合は塩酸パロキセチン、塩酸フルオキセチン及び塩酸イミプラミンにより競合的に阻害されることが示されている。

3) 脳内モノアミンに対する作用

本薬 (1, 3.2 及び 10 mg/kg、単回皮下投与) は、投与 3~4 時間後にラット線条体の細胞外 5-HT 濃度を用量依存的に上昇させ (それぞれ投与前値の 160 %、250 % 及び 450 %)、5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA : 5-HT 神経から遊離された 5-HT が再び神経終末内へ取り込まれた後に生成される 5-HT の主要代謝物) 濃度を低下させた。

本薬 (0.11, 0.34 及び 1.1 mg/kg、単回皮下投与) は、ラットにパラクロロアンフェタミン (PCA : PCA は 5-HT 再取り込み部位より神経内へ取り込まれ、脳内 5-HT 含量を減少させ、選択的に脳内 5-HT 神経機能を低下させる) を投与した時の脳内 (全脳) 5-HT 含量の減少を抑制し (ED_{50} 値=0.23 mg/kg、皮下投与)、この ED_{50} 値は塩酸アミトリプチリンの約 1/59、塩酸クロミプラミンの約 1/7 であった。

4) 中枢 5-HT 神経に対する作用

背側縫線核の 5-HT 神経自発放電は各種抗うつ薬と同様に、本薬でも抑制され、 ID_{50} 値は 86 $\mu\text{g/kg}$ (静脈内投与) であった。

マウスに 5-HT 前駆物質の 5-ヒドロキシトリプトファン (5-HTP) を投与すると異常行動が発現するが、この異常行動を発現しない低用量の 5-HTP (100 mg/kg) を腹腔内投与したときの本薬及び他の抗うつ薬の異常行動誘発作用を検討した。本薬 (単回、経口投与) 単独投与ではマウスの行動に影響を及ぼさなかったが、5-HTP 投与後に振戦、首振り行動、後肢外転、後ずさりといった異常行動を誘発させ (それぞれの行動に対する ED_{50} 値は、1.0、2.6、3.2 及び 3.8 mg/kg)、その ED_{50} 値はマレイン酸フルボキサミン、塩酸フルオキセチンの約 1/13~1/3、塩酸クロミプラミンの約 1/47~1/10 であった。

5) 各種受容体に対する作用

ラット全脳、大脳皮質、線条体、前頭皮質、嗅内皮質、ウシ尾状核、ブタ脳または N1E-115 細胞のシナプトゾーム膜分画において、 α_1 、 α_2 及び β アドレナリン受容体、DA 受容体、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2C}、5-HT_{1D}、5-HT₂ 及び 5-HT₃ 受容体、ムスカリン受容体、ヒスタミン H₁ 受容体ならびにベンゾジアゼピン受容体に対する本薬の IC₅₀ 値は 4 μ mol/L 以上であり、5-HT 再取り込み部位への [³H]-セルトラリン結合に対する IC₅₀ 値 (1.5 nmol/L) の 1000 倍以上であった。また、シグマ (σ) 受容体への標識リガンド結合に対する IC₅₀ 値は 28 nmol/L であった。その他、本薬は各種受容体にはほとんど結合親和性を示さなかった。

本薬は、マウスのレセルピン誘発直腸温低下、マウスのアンフェタミンまたはアポモルヒネ誘発常同行動及びマウスのオキソトレモリン誘発症状 (振戦、流涎、下痢等) に対し作用を示さなかった。

6) 5-HT 受容体機能に対する作用

本薬 (17 mg/kg、28 日間) を腹腔内投与したラット大脳皮質切片を用いた検討で、本薬は 5-HT₂ 受容体刺激による最大のイノシトールリン酸 (PI) 加水分解反応を 30 % 低下させたが、ラット大脳皮質切片の PI 加水分解を惹起する 5-HT 濃度には影響を及ぼさず、5-HT₂ 受容体数も変化させなかった。塩酸アミトリプチリン (2.5 mg/kg、28 日間、腹腔内投与) の場合にも同様の結果が認められた。

以上から申請者は、本薬は脳内 5-HT 神経に存在する 5-HT 取り込み部位に結合し、NE や DA の取り込みよりも 5-HT の取り込みを選択的に阻害することにより、シナプス間隙の 5-HT 濃度を高めて 5-HT 神経伝達を持続的に亢進することが示唆されると考える旨を説明した。

(3) 代謝物、光学及び構造異性体に関する試験

本薬の主要代謝物であるデスメチルセルトラリンは、マウス強制水泳試験にて本薬と同様に無動時間を短縮したが、有効用量は、本薬 (3.2 mg/kg) と比較して高用量 (56 mg/kg) であった。デスメチルセルトラリンの *in vitro* における 5-HT 取り込み阻害能の IC₅₀ 値は 0.45 μ mol/L であり、背側縫線核における 5-HT 神経の自発放電に対しては 1000 μ g/kg (静脈内投与) の用量、線条体での細胞外 5-HT 及び 5-HIAA 濃度に対しては 10 mg/kg (単回皮下投与) の用量でも影響が認められなかった。さらに、5-HTP 誘発異常行動試験において、デスメチルセルトラリン 32 mg/kg (単回経口投与) により異常行動を誘発したが、その濃度は本薬の 10 倍であった。

また、参考資料において、本薬の 3 種類の光学及び構造異性体について、5-HT 取り込みに対する選択性は本薬よりも低く、NA や DA 取り込みに対し強い阻害作用を示したことが示されている。

以上から申請者は、いずれの異性体も 5-HT 取り込みに対する選択性は低く、5-HT 再取り込み阻害薬として不適切であると考え、立体配座が (+)-*cis*-1S,4S である本薬を選択したこと、またこれら光学及び構造異性体は原薬中にほとんど存在しておらず、本薬の薬効に寄与する可能性は低いと考えられることを説明した。

(4) 一般薬理試験

安全性薬理試験に相当する試験は安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 902 号審査管理課長通知) が発出される以前に、GLP 非適用下で実施された試験であり、一般薬理試