

験として提出された。機構は、提出された試験は GLP に準拠した試験ではないものの、試験が実施された時期等も考慮し、再試験を実施する必要はないと判断し、提出された成績を参考として評価することとした。

1) 一般薬理作用 (本薬)

本薬をマウスに経口投与した場合、32 及び 100 mg/kg で縮瞳、100 mg/kg で尿量及び排糞数の増加、300 mg/kg でヘキソバルビタール睡眠時間の延長及び懸垂能の軽度低下、320 及び 1000 mg/kg では呼吸数減少及び流涎、1000 mg/kg では運動機能障害が認められた。また 1000 mg/kg では投与 3 時間後までに 5 例中 3 例が死亡したが、その際に明らかな呼吸不全と痙攣が認められた。またラットに経口投与した場合、100mg/kg で体温の上昇がみられた。

なお、自発運動量、各種痙攣、酢酸ライジング回数、協調運動、条件回避反応に対する作用は 300 mg/kg まで認められなかった。

本薬を麻酔イヌに静脈内投与した場合、1~10 mg/kg で呼吸数の増加、軽度の血圧上昇が認められたが、心拍数、心電図パラメータ及び波形、自律神経作動薬及び両側頸動脈閉塞による血圧変化に対する影響はみられなかった。また本薬は 10 $\mu\text{mol/L}$ で摘出心房の拍動数を軽度減少させた。

本薬をマウスに経口投与した場合、300 mg/kg で瞳孔径の散大、小腸輸送能の軽度亢進が認められた。ラットでは胆汁分泌への影響はなく、100~300 mg/kg で胃液分泌、胃酸分泌の抑制、100 mg/kg で唾液量の増加が認められた。またネコに静脈内投与した場合、1 mg/kg 以上で交感神経刺激による瞬膜収縮の軽度亢進がみられた。

各種摘出平滑筋の自動運動及び各種刺激薬による収縮反応に対し、本薬は 1.0 $\mu\text{mol/L}$ で非妊娠子宮の収縮頻度を軽度増加させたが、回腸、輸精管、妊娠子宮、大動脈、脳底動脈の収縮には 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で抑制を示し、気管には影響を及ぼさなかった。

本薬をラットに腹腔内投与した場合、坐骨神経刺激時の腓腹筋攣縮を 100 mg/kg 以上で軽度増加した。

本薬をラットに経口投与した場合、100 mg/kg で Na^+ 排泄量 (24 時間値) を軽度増加させた。

本薬は 10 $\mu\text{mol/L}$ でラットにおける血小板凝集を軽度抑制したが、プロトロンビン時間には 300 mg/kg まで影響を及ぼさなかった。

2) 一般薬理作用 (代謝物)

代謝物デスメチルセルトラリンをマウスに経口投与すると、100 mg/kg では一般症状及びヘキソバルビタール睡眠時間に変化は認められなかったが、320 mg/kg 以上で散瞳、眼瞼下垂が認められた。

<審査の概略>

(1) パニック障害に対する本薬の作用機序について

機構は、最新の知見を踏まえ、SSRI の薬理学的機序とパニック障害との関係について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、m-CPP を健康人に投与すると催不安作用を示しパニック障害と類似の症状を引き起こし、パニック障害患者に投与するとその病態が悪化するとの報告 (Charney DS et al, *Psychopharmacology*, 92: 14-24, 1987) があり、本薬をラットに反復投与した時、m-CPP による自発運

動量及び社会的行動の低下を軽減し、不安状態を改善したこと、また、縫線核から辺縁系への 5-HT 神経の投射、特にシナプス後 5-HT_{2A} 受容体と 5-HT_{2C} 受容体が不安とパニックの発現に関係していると考えられていること (Stahl SM, 第 5 章うつ病と双極性障害Ⅲ. うつ病の生物学的基盤 In 精神薬理学エッセンシャルズ 第 2 版—神経科学的基礎と応用—, メディカル・サイエンス・インターナショナル, p.149-188, 2002) から、抗パニック障害作用の作用機序にシナプス後 5-HT 受容体サブタイプの脱感作が重要な役割を果たしている可能性が考えられること (Kennedy AJ et al, *Psychopharmacology*, 113: 262-268, 1993) を説明した。

機構は、パニック障害の発症機序そのものが明確になっておらず、本薬の作用機序についても断言することはできないと考えるが、5-HT 受容体サブタイプの脱感作が本薬の作用機序の一つとして考えられる可能性については理解し、以上について了承した。

(2) 類薬との比較について

機構は、既存の SSRI (塩酸パロキセチン及びマレイン酸フルボキサミン) との比較で本薬の薬理学的特徴等について、最新の知見を踏まえて申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように考察した。

本薬と他の SSRI (塩酸パロキセチン、マレイン酸フルボキサミン等) との違いは、DA 取り込み阻害作用を示す濃度が他の SSRI よりも本薬で低く、本薬の 5-HT 取り込み阻害作用を示す濃度と DA 取り込み阻害作用を示す濃度は他の SSRI ほど乖離していないことである (Goodnick PJ et al, *J Psychopharmacol*, 12: S5-20, 1998, Hyttel J et al, *Int Clin Psychopharmacol*, 9: 19-26, 1994, Owens MJ et al, *Biol Psychiatry*, 50: 345-350, 2001)。また、SSRI は中脳腹側被蓋野から側坐核及び前頭前野等の大脳皮質に投射している DA 神経の神経軸索終末において 5-HT 再取り込み阻害作用により 5-HT を増加させ、その結果 DA 神経の伝達を抑制し情動行動や認知機能に影響を及ぼすと考えられているが、本薬は 5-HT 再取り込み阻害作用とともに DA 再取り込み阻害作用も同程度の用量で示すため、シナプス間隙の DA 量が増加することで、5-HT 再取り込み阻害作用による DA 神経伝達の抑制を緩和すると考えられ、健康成人での検討で、本薬の認知機能に及ぼす影響は塩酸パロキセチンよりも弱いという結果も報告されている (Schmitt JA et al, *J Psychopharmacol*, 16: 207-214, 2002, Riedel WJ et al, *J Psychopharmacol*, 19: 12-20, 2005)。

機構は、既存の SSRI と比較して本薬の薬理作用には異なっている点があると申請者が説明していることについて、それらの点が臨床的な有効性及び安全性にどのように寄与しているのかは現時点で明確になっていないと考えるが、本薬の SSRI としての薬理学的プロファイルについては明らかになっているものとする。

(3) 本薬の σ 受容体への親和性と副作用との関連について

機構は、 σ 受容体が関与すると考えられる作用と、臨床試験で認められた副作用との関連について申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように考察した。

σ 受容体には σ_1 受容体と σ_2 受容体が存在し (Quirion R et al, *Trends Pharmacol Sci*, 13: 85-86, 1992)、 σ_1 受容体を介した作用としては首振り行動や旋回行動といった常同行動 (Hiramatsu M et al, *Pharmacol Biochem Behav*, 28: 489-494, 1987)、 σ_2 受容体を介した作用としてはジストニアが知られて

いる (Faherty CJ et al, *J Psychopharmacol*, 11: 53-58, 1997)。臨床試験では σ_1 受容体を介した作用である常同行動に関連する副作用は認められていない、なお、首振り行動はマウスに 5-HTP を投与し脳内 5-HT 神経を亢進させた場合にも発現する行動であり、動物試験では 5-HT 受容体と σ_1 受容体を介した作用とを分別することは困難であり、旋回行動については σ_1 受容体に選択的な化合物を、黒質内片側投与 (Walker JM et al, *Eur J Pharmacol*, 231: 61-68, 1993) 又は 6-ヒドロキシドーパミン (6-OHDA) により黒質片側を破壊した動物に全身投与した場合にのみ認められる行動であり (Tam SW et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 263: 1167-1174, 1992)、 σ_1 受容体を介した作用と臨床で認められる行動とを関連付けることは困難と考えられる。また、 σ_2 受容体を介した作用であるとジストニアに関連して、臨床試験にて神経系障害としてアカシジア (発現率 0.3%) が、筋骨格系及び結合組織障害として筋緊張、筋固縮、筋痙攣 (いずれも発現率 0.1%) が副作用として認められている。しかしながら、本薬の σ_2 受容体に対する親和性は低くラット脳を用いた受容体結合実験における結合阻害定数は 5.3 $\mu\text{mol/L}$ (Narita N et al, *Eur J Pharmacol*, 307: 117-119, 1996) で、これは最大臨床用量 100 mg を健康成人男性に 10 日間投与した時の本薬の最高血漿中濃度 69.9 ng/mL の約 23 倍 (セルトラリンの分子量 306.19 で換算すると 0.23 $\mu\text{mol/L}$ であり、この数値と 5.3 $\mu\text{mol/L}$ から算出) であり、赤核内に塩酸セルトラリンを脳内投与した場合にもジストニアが誘発されなかったとの報告 (Faherty CJ et al, *J Psychopharmacol*, 11: 53-58, 1997) 等を踏まえると、ヒトで見られた神経系障害が σ_2 受容体を介した作用である可能性は低いと考えられる。

機構は、 σ_1 受容体を介した作用と臨床で認められる行動とを関連付けることは困難であること、受容体結合実験における結合阻害定数及び本薬の最高血漿中濃度を勘案し、 σ_2 受容体を介した作用である可能性は低いことについては理解し、以上について了承した。

(4) 薬力学的相互作用について

機構は、本薬の薬力学的相互作用について、最新の本薬及び類薬の知見を踏まえて申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬を始めとする SSRI はシナプス後 5-HT 受容体に結合する 5-HT 量を増加させ、脳内 5-HT 神経の機能低下を改善させるが、シナプス後 5-HT 受容体に結合する 5-HT 量を増加させる薬物と SSRI を同時に投与することにより、シナプスにおける 5-HT 活性が高まり、重篤かつときに致命的な 5-HT 過剰状態であるセロトニン症候群を引き起こす可能性がある。脳内 5-HT 量を増加させる薬剤として、モノアミン酸化酵素阻害薬、L-トリプトファンあるいはセロトニン受容体作動薬が存在し、添付文書では、セロトニン症候群の発現リスクが高いとされるモノアミン酸化酵素阻害薬については併用禁忌、5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬であるコハク酸スマトリプタン、ゾルミトリプタン、臭化水素酸エレクトリプタン及び L-トリプトファンを含む薬剤については併用注意として記載し注意を喚起している。

また、本薬は炭酸リチウムの薬物動態に影響を与えず、本薬と炭酸リチウムの併用時に認められた有害事象はいずれも軽度或いは中等度であり、投与に起因する臨床検査値異常、血圧変動及び心電図の異常は確認されていない。しかしながら近年、炭酸リチウムを投与していた 17 例の躁うつ病患者に、塩酸パロキセチンを追加投与したところ、4 例でセロトニン症候群が発現したとの報告があり (Fagiolini A et al, *J Clin Psychopharmacol*, 21: 474-478, 2001)、本薬と炭酸リチウムを併用した場合にも、塩酸パロキセチンと同様に 5-HT に関連した副作用が増大する可能性があり、炭酸リチウムの

添付文書においても併用注意薬として SSRI が記載されていることから、添付文書の「相互作用」の項で併用注意薬として追加記載している。

機構は、非臨床試験で薬力学的相互作用の検討はなされていないが、本薬の SSRI としての薬理学的プロファイルは明らかとなっており、他の SSRI での状況、本薬の海外における状況等を考慮すると同様の注意喚起を行うことで特に問題はないと考える。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

<提出された資料の概略>

薬物動態の検討には非標識化合物及び ^3H 、 ^{14}C 標識化合物が使用された。投与量又は濃度は、遊離塩基（セルトラリン）換算量で表示した。血漿及び尿中セルトラリン（未変化体）並びに代謝物（デスメチルセルトラリン体）濃度は、電子捕獲型検出器を備えたガスクロマトグラフ（GC-ECD）、ガスクロマトグラフー質量分析（GC-MS）又は紫外検出器を備えた高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）により測定され、 ^3H 、 ^{14}C 標識化合物（本薬）を用いた試験では液体シンチレーションカウンター並びにオートラジオミノグラムにより測定が行われた。

（1）非臨床薬物動態試験成績

1) 吸収（添付資料へ-3 及び 4、ニ-3 及び 7）

雄性ラットに本薬 5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後 4 時間に最高血漿中濃度（ C_{\max} ）62 ng/mL に達し、半減期（ $t_{1/2}$ ）は 4.2 時間であった。血漿中濃度-時間曲線下面積（ $\text{AUC}_{0-\infty}$ ）は $0.51 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、静脈内投与時の $\text{AUC}_{0-\infty}$ との比較から求めた生物学的利用率は 36% であった[†]。雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）10 mg/kg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、反復投与 10 日目の C_{\max} （平均値±標準偏差）は $1.98 \pm 0.26 \mu\text{g eq.}/\text{mL}$ で、単回投与時の C_{\max} （ $1.15 \pm 0.12 \mu\text{g eq.}/\text{mL}$ ）の約 1.7 倍であった。

雄性イヌに本薬 5、10 及び 20 mg/kg を単回経口投与したとき、いずれの投与量においても血漿中濃度は投与後 3 時間に C_{\max} に達し、 $t_{1/2}$ は 5.7~7.1 時間であった。 C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ （平均値±標準偏差）はほぼ投与量に対応して増加し、それぞれの投与量で 100 ± 45 、 282 ± 78 、 $429 \pm 197 \text{ ng}/\text{mL}$ 及び 1.1 ± 0.4 、 3.0 ± 1.2 、 $5.5 \pm 2.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。静脈内投与時の $\text{AUC}_{0-\infty}$ との比較から求めた生物学的利用率は 34% であった。

また、ラット経口 3 ヶ月毒性試験（10、40 及び 80 mg/kg/日）で、いずれの用量でも投与 30 日目における投与 2 時間後の血漿中セルトラリン濃度は、雄性ラットより雌性ラットで高く性差が示唆された。一方、イヌ経口 6 ヶ月毒性試験（10、30 及び 90 mg/kg/日）結果では、 AUC_{0-24} に性差は認められなかった。

2) 分布（添付資料へ-5~8）

雌雄有色ラットに ^{14}C ██████████ セルトラリン 5 mg/kg を単回経口投与したとき、雄性有色ラットでは、投与後 24 時間までの組織内放射能濃度は血液中濃度より高かった。投与後 4 時間における組織内放射能濃度は、肺、肝臓、小腸、脾臓、腎臓及び脳の順（ $18.20 \sim 5.83 \mu\text{g eq.}/\text{g}$ ）に高く、本薬の作用部位である脳における放射能濃度は血液中の約 14 倍であったが、投与後 7 日には多くの組織で

[†]: 各時点で別の動物(n=4)から採血を行い血漿中濃度を測定しているが、個別データが不明なため標準偏差は算定されていない。

放射能濃度は定量下限値 (0.02 $\mu\text{g eq./g}$ 又は/mL) 未満となった。投与後 20 日でも眼に放射能が認められた (0.22 \pm 0.08 $\mu\text{g eq./g}$) が、最高値 (6.86 \pm 0.82 $\mu\text{g eq./g}$: 24 時間) の 3% まで低下していた。雌性有色ラットでの血液中放射能濃度は雄性有色ラットと同程度の値で推移したが、投与後 4 時間の組織内放射能濃度は雄性有色ラットの 1.0~1.6 倍で、半減期は雌雄で同程度であった。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与後 4 時間における、肺、肝臓、腎臓及び脳のセルトラリン (未変化体) 及び代謝物デスマチルセルトラリンの存在比は、それぞれ 33~48% 及び 24~35% であった。また、脳内濃度/血漿中濃度比から、セルトラリンは血漿中濃度の 40 倍以上の濃度で脳へ移行することが示された。

^3H 標識体 (本薬) を用いて測定したラット、イヌ及びヒト血清における本薬のタンパク結合率は、*in vitro* で検討した濃度範囲 (20、100 又は 500 ng/mL) で 97% 以上と高かった。本薬は、アルブミン及び α_1 -酸性糖タンパク質 (α_1 -AGP) に対して高い親和性を示したが、高い血清タンパク結合率は主にアルブミンとの非特異的な結合によるものと考えられている。また、マウス、ラット、イヌ及びヒトの血液における ^{14}C 標識体 (本薬) (約 500 ng/mL) の *in vitro* 血球分配比 (赤血球中濃度/血漿中濃度) は、それぞれ 1.7、2.0、1.7 及び 1.8 であった。

妊娠ラット (妊娠 17~20 日目) に ^{14}C 標識体 (本薬) 15 mg/kg を単回経口投与したとき、胎児の血液中放射能濃度は母体とほぼ同程度で、胎児の組織内濃度は母体より低かったことから、本薬又はその代謝物が胎盤を通過することが示された。

3) 代謝 (添付資料へ-7、へ-9~12、ニ-4、参考資料ニ参-2)

雄性イヌに本薬 20 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体、デスマチルセルトラリン及びそれらのグルクロン酸抱合体が認められた。雄性ラット及び雌雄イヌに ^{14}C 標識セルトラリン又は ^{14}C 標識体 (本薬) を単回経口投与したとき、胆汁中には少なくとも 6 種の代謝物が存在し、同定された化合物は、セルトラリン-グルクロン酸抱合体、N-ヒドロキシセルトラリン-グルクロン酸抱合体及び 2-ヒドロキシケトン-グルクロン酸抱合体 (ジアステレオマー) であった。ラット及びイヌの尿中代謝物は、胆汁中にも認められるものであった。

雄性ラットに本薬 (10、40、80 mg/kg/日) を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与後の肝ミクロソームを用いて O-脱メチル化酵素活性を測定したところ、肝の薬物代謝酵素の誘導が示されたが、休薬により回復した。雌性ラットに本薬 (40 及び 80 mg/kg/日) を 1 ヶ月間反復経口投与後の肝ミクロソームでは、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-脱エチル化活性及び 7-ペントキシレゾルフィン O-脱エチル化活性の上昇が認められた。また、雌雄イヌに本薬 (90 mg/kg/日) を 1 日 1 回 22 日間反復経口投与後、アンチピリン 15 mg/kg を静脈内投与してアンチピリンの血漿中濃度を測定したところ、肝の薬物代謝酵素誘導が示されたが、このとき本薬の AUC は低下せず、自己代謝誘導は認められなかった。

4) 排泄 (添付資料へ-4、へ-6 及び 11)

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与及び雌雄イヌに ^{14}C 標識セルトラリン 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、それぞれ投与放射能 (ラット: 投与後 168 時間までの累積、平均値 \pm 標準偏差、イヌ: 投与後 96 時間までの累積、平均値^{*)}) の 2.5 \pm 0.2% 及び 3.6% が尿

*: n=2 のため標準偏差は算定せず

中に、 $92.4 \pm 0.6\%$ 及び 81.0% が糞中に排泄された。雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬） 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後48時間までに投与放射能の $94.3 \pm 1.3\%$ （平均値 \pm 標準偏差）が胆汁排泄され、採取した胆汁（0～6時間）を別のラットの十二指腸内に投与したとき、投与後48時間までに投与放射能の $78.2 \pm 4.5\%$ （平均値 \pm 標準偏差）が胆汁排泄されたことから、胆汁に排泄された放射能は、消化管から高率に再吸収されることが示唆された。

授乳中ラット（分娩後14日目）に ^{14}C 標識体（本薬） 5 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁塊中放射能濃度は投与後6時間に最高濃度 $1.40 \pm 0.10\text{ }\mu\text{g eq./g}$ （平均値 \pm 標準偏差）に達し、これは母体の血液中濃度の約5倍であった。投与後48時間には乳汁塊中の放射能濃度（ $0.05\text{ }\mu\text{g eq./g}$ ）は血液中とほぼ同程度で、投与後72時間では定量下限（ $0.02\text{ }\mu\text{g eq./g}$ ）未満となったことから、血液中より高い濃度で乳汁中に移行することが示された。

（2）臨床薬物動態試験成績

1）健康成人における単回投与試験（添付資料へ-9及び13、ト-1）

日本人健康成人男性6例を対象に、本剤50、100及び200mgを食後単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後6.3～8.7時間に最高値を示し、 C_{max} （平均値 \pm 標準偏差）はそれぞれ 15.1 ± 4.3 、 30.8 ± 7.9 及び $90.8 \pm 15.0\text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ （平均値 \pm 標準偏差）はそれぞれ 0.56 ± 0.26 、 1.08 ± 0.55 及び $2.98 \pm 1.00\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ で、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ とも投与量に伴い増加した。 $t_{1/2}$ は22.5～24.1時間であった。またこの時、血漿中デスメチルセルトラリン濃度は、投与後18.7～29.7時間に最高値を示し、各用量に対して C_{max} （平均値 \pm 標準偏差）はそれぞれ 8.7 ± 2.9 、 15.7 ± 3.4 及び $31.7 \pm 3.8\text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ （平均値 \pm 標準偏差）はそれぞれ 1.50 ± 0.75 、 2.66 ± 0.92 及び $5.85 \pm 3.03\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ ともほぼ投与量に比例して増加した。

尿中排泄率は、投与後144時間までに未変化体がそれぞれ投与量の0.09、0.11及び0.13%、デスメチルセルトラリンがそれぞれ投与量の0.13、0.15及び0.13%と低かった。外国人健康成人男性に ^{14}C 標識体（本薬）50mgを経口投与した後の尿中への放射能の排泄を調べたところ、排泄率は投与量の43.5%であったことから、尿中へは主にデスメチルセルトラリン以外の代謝物として排泄されることが推察された。実際、日本人健康成人男性に本剤200mgを単回経口投与したときの尿中では、2-ヒドロキシケトン-グルクロン酸抱合体が投与量の10.6%と最も多く、この他にジヒドロキシ体、未変化体及びアルコール体のグルクロン酸抱合体がそれぞれ投与量の3.3、2.6及び2.5%検出された。

また、外国人健康成人男性に ^{14}C 標識体（本薬）50mgを単回経口投与した時、尿中には2-ヒドロキシケトン-グルクロン酸抱合体（18.0%）が最も多く、次いでジヒドロキシ体、アルコール体及びN-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体がそれぞれ投与量の8.2、0.6及び0.6%、糞中には未変化体（13.3%）が最も多く、次いで2-ヒドロキシケトン体（4.7%）が認められた。糞中で検出された代謝物はほとんどが尿中で確認された代謝物の脱抱合体であり、腸内で加水分解され脱抱合体として排泄されるものと推定されている。

2）健康成人における反復投与試験（添付資料ト-2）

日本人健康成人男性6例に本剤100mgを1日1回10日間朝食後に反復経口投与したとき、血漿中未変化体のトラフ濃度 C_{min} は投与5日目以降 $41.3\sim 43.9\text{ ng/mL}$ となり、定常状態に達した。最終投与（10日目）後の C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ投与初日の1.7倍及び2.0倍であり、未変化体の $t_{1/2}$ （約

24 時間) から推定した累積係数の理論値 ($R=2.0$) と一致したことから、反復投与により予想を超える累積は認められなかった。また、10 日目のデスメチルセルトラリンの C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ投与初日の 8.1 倍及び 9.6 倍であった。

3) 吸収に及ぼす食事の影響 (添付資料ト-4)

日本人健康成人男性 12 例に本剤 75 mg を空腹時及び食後に交叉比較法にて単回経口投与し、その血漿中未変化体濃度及び薬物動態パラメータを比較したところ、食後投与の C_{max} (平均値±標準偏差) は 21.9 ± 4.2 ng/mL であり、空腹時投与 (18.1 ± 3.7 ng/mL) に比べ約 20 %増加したが、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ に有意差は認められず、本剤の吸収における食事の影響は大きくないものと考えられている。

4) 患者における検討 (添付資料ト-13、参考資料へ参-2)

日本人高齢うつ病患者 (年齢 65 歳以上、男性 5 例、女性 8 例) に、本剤を初期投与量 25 mg/日から最高 75 mg/日まで漸増可能 (各投与量最低 1 週間) として反復経口投与 (最長 6 週間) した時、血漿中濃度の終末相の $t_{1/2}$ は最終投与量 25、50 及び 75 mg において、それぞれ 33.2、36.4 及び 31.4 時間であり差は認められなかった。各投与量のデータを合わせて算出した高齢男性及び高齢女性での $t_{1/2}$ は、それぞれ 30.7 及び 35.7 時間であり、健康成人男性に本剤 100 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの最終投与後の $t_{1/2}$ (23.4 時間) より延長する傾向が示唆された。

また参考資料では、大うつ病と診断された授乳婦に本剤 (25、50、100、150 又は 200 mg/日) を 1 日 1 回 14 日間以上反復経口投与した時、母乳試料全例で未変化体が検出 (11~938 ng/mL) され、投与後 4 時間毎に採取した母乳と母体血清の未変化体濃度比 (母乳/母体血清比) は 0.42~4.81 であり、投与量あるいは採取時点に依存してばらつきが認められたこと、乳児血清からは未変化体が 4/22 例 (<2~87 ng/mL) で、デスメチルセルトラリンが 11/22 例 (2.5~145 ng/mL) で認められたことが示されている。

5) 代謝に関与するチトクロム P-450 (添付資料 へ-9, へ参-3, 4)

CYP1A2 及び CYP2D6 の発現系ミクロソームを用いて、これら分子種の基質であるイミプラミンの代謝を指標にして検討したセルトラリンの IC_{50} 値 (1A2 及び 2D6 のいずれに対しても 20 μ mol/L) は、類薬と比べて約 8 倍以上大きく、阻害作用が低いことが示唆された。

また参考資料では、本薬のデスメチルセルトラリンへの代謝には、CYP2C19、CYP2C9 及び CYP2B6 及び CYP3A4 等の少なくとも 4 種類の代謝酵素の関与が報告されている (Kobayashi K et al, *Drug Metab Dis*, 27: 7:763-766, 1999、Xu ZH et al, *Br J Clin Pharmacol*, 48: 416-423, 1999)。

6) 生物学的同等性 (添付資料 へ-14, 15、へ参-18)

日本人健康成人男性 14 例を対象に本剤 50 mg 錠と 25 mg 錠×2 又は本剤 75 mg 錠と 25 mg 錠×3 をそれぞれ交叉比較法により単回経口投与した時、各錠剤の C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値の差の 95 %信頼区間は 20 %以内であり、50 mg 錠及び 25 mg 錠並びに 75 mg 錠及び 25 mg 錠は生物学的に同等であると考えられている。

本邦における 50 mg 市販予定錠と外国の 50 mg 市販錠については、溶出試験の結果から同等であることが示唆された。

製剤間の生物学的同等性を検討するため、外国人健康成人男性 18 例を対象に本剤 100 mg 市販錠及び 100 mg 研究用カプセルを交叉比較法により単回経口投与した時、各製剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の差の 95 %信頼区間は 20 %以内（対数変換した平均値の比の 90 %信頼区間は 80~125 %）であり、これら製剤は生物学的に同等であることが示唆された。

7) 薬物相互作用（参考資料へ参-5~14）

ワルファリン、シメチジン、ピモジド及びトルブタミドとの併用において軽度の相互作用が認められた（以下の各項参照）。一方、ジゴキシン、ジアゼパム、リチウム、フェニトイン、カルバマゼピン及びアテノロールとの併用では体内動態または薬理作用にほとんど影響を及ぼさなかった。

①ワルファリン

外国人健康成人男性 15 例（本剤群 8 例、プラセボ群 7 例）に本剤（50 mg から開始し 200 mg/日まで増量）又はプラセボを 1 日 1 回 26 日間反復経口投与し、本剤投与 22 日目にワルファリン 0.75 mg/kg を経口投与した時、プロトンポンプ時間の AUC_{0-120} 及びワルファリンの血漿タンパク結合率は、それぞれ $1971 \pm 319 \text{ sec}\cdot\text{hr}$ 、 $99.07 \pm 0.07 \%$ であり、投与前（ $1826 \pm 242 \text{ sec}\cdot\text{hr}$ 、 $99.10 \pm 0.10 \%$ ）及びプラセボとの併用投与群（ $1741 \pm 144 \text{ sec}\cdot\text{hr}$ 、 $99.14 \pm 0.12 \%$ ）と比較して有意差が認められたが、本試験で認められた因果関係が否定できない有害事象は、いずれも軽度又は中等度であり特に問題はないと考えられている。

②シメチジン

外国人健康成人男性 12 例（1 群 6 例）を対象に交叉比較法（休薬期間:7 日間）によりシメチジン 800 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与し、投与 2 日目に本剤 100 mg を単回併用投与した時、本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ $26.2 \pm 5.4 \text{ ng/mL}$ 及び $1.16 \pm 0.37 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、プラセボ併用時（ $C_{max} 21.2 \pm 4.1 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} 0.78 \pm 0.24 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）に比べ C_{max} は約 25 %、 $AUC_{0-\infty}$ は約 50 %増大し、 $t_{1/2}$ は約 25 %延長した。また、主代謝物であるデスメチルセルトラリンの生成は、シメチジン併用時にプラセボ併用時と比較して有意に低下した。なお、シメチジン併用時ならびにプラセボ併用時における有害事象に大きな違いはなく、いずれも軽度または中等度であった。

③ピモジド

外国人健康成人男性 15 例に本剤（50 mg から開始し 200 mg/日まで増量、1 日 1 回）を 21 日間反復経口投与した最終日にピモジド 2 mg を併用投与すると、ピモジドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ $1.52 \pm 0.43 \text{ ng/mL}$ 及び $0.046 \pm 0.02 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、ピモジド単独投与時（ $C_{max} 1.13 \pm 0.36 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} 0.033 \pm 0.02 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）よりも約 35 %程度有意に上昇した。 T_{max} に影響はなかったが、 $t_{1/2}$ は約 15 %延長した。QTc 間隔の延長（15 %以上）については全例で認められず、最高でも 8.8 %（375→408 msec）であった。

④トルブタミド

外国人健康成人男性 25 例（本剤群 12 例、プラセボ群 13 例）に本剤（50 mg から開始し 200 mg/日まで増量）又はプラセボを 1 日 1 回 22 日間反復経口投与し、投与開始 7 日前及び投与 22 日目にトルブタミド 1000 mg 静脈内投与した時、本剤併用群で血漿タンパク結合率に変化は認められなかったが、トルブタミドのクリアランス（CL）は軽度に低下（16 %）した。また、本剤併用群 12 例中 10 例で射精障害等の軽度から中等度の副作用が発現したが、プラセボ併用群では認められなかった。

8) 腎機能及び肝機能低下者における検討 (参考資料へ参-15~17)

外国人腎機能低下者 24 例 (クレアチンクリアランスが 20~50 mL/min 又は 20 mL/min 以下、各群 12 例) に本剤 100 mg を食後に単回経口投与した時、未変化体の血漿中濃度は腎機能低下の程度に対応して高くなる傾向を示したが、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ はいずれも健康成人と比較して有意差は認められなかった。また、腎機能の低下の程度にかかわらず有害事象の頻度は健康成人と変わらず、いずれも既知の事象であった。

肝硬変に由来する慢性非活動性肝不全による外国人肝機能低下者 (Child-Pugh 分類でクラス A 及び B) 10 例及び健康成人 10 例に本剤 100 mg を単回経口投与した時、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 34.4 ± 13.0 ng/mL 及び 2.72 ± 1.52 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、健康成人より約 1.7 倍及び 4.4 倍有意に高値であった。また、 $t_{1/2}$ は 51.8 hr と健康成人より約 2.3 倍有意に延長した。

また、本剤 50 mg を外国人肝機能低下者 10 例 (改訂 Child-Pugh によるクラス A 及び B の肝機能低下を有する患者) 及び外国人健康成人 10 例 1 日 1 回朝に 21 日間反復経口投与した時、未変化体の血漿中濃度推移は健康成人と比べて定常状態に達するまでの時間が遅延し、 C_{max} は約 3 倍高く、 AUC_{0-24} は 3 倍以上高値であった。また、健康成人では最終投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、それぞれ投与初日の約 2 倍及び約 2.9 倍であったが、肝機能低下者ではそれぞれ投与初日の約 4 倍及び約 4.9 倍であった。なお、肝機能低下者の最終投与後の $t_{1/2}$ は 44.1 hr に対し、健康成人では 26.5 hr であり、最終投与日におけるデスメチルセルトラリン (主代謝物) の C_{max} 及び AUC_{0-24} も肝機能低下者で有意に高値を示した。

9) 高齢者における試験 (参考資料へ参-1)

外国人健康高齢男女 (65 歳以上、各 11 例) 及び外国人健康成人男女 (18~45 歳、各 11 例) に本剤を 1 日 1 回 30 日間反復経口投与 (50 mg \times 3 日間、100 mg \times 3 日間、150 mg \times 3 日間、200 mg \times 21 日間の順に増量) した時、最終投与後の血漿中未変化体は、高齢男性、高齢女性及び成人女性では、 C_{max} (平均値 \pm 標準偏差) がそれぞれ 135.4 ± 35.2 、 147.1 ± 42.9 及び 165.6 ± 65.0 ng/mL、 AUC_{0-24} (平均値 \pm 標準偏差) が 2.59 ± 0.72 、 2.67 ± 0.95 及び 3.06 ± 1.41 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、3 群ともほぼ同様であったが、成人男性では C_{max} が 117.5 ± 22.0 ng/mL、 AUC_{0-24} が 2.08 ± 0.55 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ と他群に比べ低値であった。また、高齢男性、高齢女性及び成人女性における $t_{1/2}$ はそれぞれ 36.7、36.3 及び 32.1 時間であり、成人男性 (22.4 時間) よりも長かった。

10) 薬物動態の民族差 (参考資料へ参-19)

日本人と欧米人の健康成人に本剤を単回投与したとき、50~200 mg の用量域で $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は用量に伴い増加し、対数変換後のセルトラリンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は日本人の方が若干欧米人よりも高値で推移したが、全用量域でその差はほぼ一定であり、薬物動態と用量の関係が両民族で類似していることが示唆された。また、本剤を経口投与後の尿中の未変化体及び各代謝物の排泄率は両民族で同様であり、本剤の吸収性は食事により変動し、両人種で食後投与時には $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} がそれぞれ 7~8 % 及び 21~25 % 増加する傾向が認められた。

本剤を 1 日 1 回反復投与した時 (国内: 100 mg、10 日間、外国: 200 mg、21 日間) には、投与 5 日目以降で定常状態に達し、最終投与後の日本人と欧米人の AUC_{0-24} 及び C_{max} 値を国内試験の投与量 (100 mg) に調整して比較した結果、両民族間で有意差は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態における線形性等について

機構は、本剤を健康成人（日本人及び欧米人）に単回経口投与した時に本薬の薬物動態パラメータ（ C_{max} 、AUC）に大きな個人差が認められているが、薬物動態の線形性の有無について申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人健康成人を対象に 50~200 mg 用量で経口単回投与試験を行った結果では、最高用量（200 mg）でやや非線形の傾向が見られるが、その程度は大きくなく、ほぼ用量との間に相関性が認められていることを説明した。また申請者は、日本人の薬物動態パラメータ値は外国人に比べ高値を示すものの全用量域でその差は一定であり、日本人と外国人における各被験者の本薬の薬物動態パラメータ値及びそのバラツキには重なりがあるため、本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められていないと考える旨を併せて説明した。

機構はさらに、本剤の対象患者群における薬物動態の線形性及び健康成人と患者との薬物動態の相違について説明を求めた。

申請者は、患者における本剤投与時の薬物動態成績は、海外臨床試験で得られておらず、国内の高齢うつ病患者に本剤を投与した時の少数例（年齢 65 歳以上、男性 5 例、女性 8 例）での成績があるのみで十分なデータはないため、薬物動態の線形性について結論付けることはできないが、用量に対応した血漿中濃度の上昇が認められていることを説明した。また申請者は、民族の違い、対象集団の背景等が異なるため結論付けることは出来ないものの、日本人高齢うつ病患者における消失速度（平均値: 31.4~36.4 時間）は、海外の健康高齢男女（n=22）における消失速度（平均値: 36.3~36.7 時間）と近似しており、うつ状態が本薬の薬物動態に及ぼす影響は小さいものと考えていることを説明した。

機構は、明確に結論付けることは困難であるが本薬の薬物動態の線形性について、特に否定するものではなく、本剤の評価において問題はないと考え以上について了承した。

(2) 組織蓄積性について

機構は、非臨床試験において反復投与時の組織分布は検討されておらず、雌雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）を単回経口投与した試験において、本薬が広く組織に分布し、投与 24 時間後においても多くの組織で血液より高濃度である結果が得られていることから、ヒトにおける本薬の組織蓄積性の可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、現時点で本薬がトランスポータの基質となるという報告はなく、組織への分布は受動拡散に依存し、反復投与時の各組織への放射能の分布は血液中と同様に各組織における放射能濃度の半減期に依存して累積するものと考えており、ラットに単回経口投与した時の組織内分布試験結果を用いて 1 日 1 回反復投与時の累積係数の理論値を算出したところ、雄で 1.1~1.8 倍（眼は 6.6 倍）、雌で 1.2~1.8 倍（眼は 6.2 倍）であり、眼を除くすべての組織で、反復投与時に推定される組織内放射能濃度の上昇は血液中と比べて大きな違いはなく、蓄積する可能性は低いと考えられることを説明した。また申請者は、眼における反復投与後の放射能濃度は単回投与時の約 7 倍に上昇すると推定されたが、眼への放射能の分布は本薬又は代謝物のメラニン親和性に起因すると考えており、有色ラットを用いた経口 6 ヶ月毒性試験及びイヌ経口 6 ヶ月毒性試験において、眼科学的検査で異常所見は認められておらず、病理組織学的検査においても眼球に変化は認められていない旨を併せて説明した。

さらに申請者は、ヒトの組織内分布に関する成績はないものの、本薬はヒトにおいても動物と同様に組織全般に広く分布し、血漿中濃度推移と並行して消失すると考えていること、本邦の臨床試験における本剤投与症例 1,478 例のうち 881 例に 3,011 件の有害事象が発現し、そのうち眼障害に分類される有害事象は 22 件であったが全て非重篤なもので、網膜等への影響が示唆される有害事象(羞明、霧視等)は 10 例(10 件、0.7%)で認められたがいずれも消失又は軽快していることを説明し、本薬の眼組織への高い親和性から一過性の影響を及ぼす可能性は否定できないが、本薬の組織蓄積等による長期的あるいは永続的な影響が発現する可能性は低いと判断していることを説明した。

機構は、本薬をラットに単回経口投与した非臨床試験において本薬が高率で脳内移行する結果が得られていることから、その機序及びヒトに長期連用した場合の脳内蓄積の可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、*mdr1a/1b* ノックアウトマウス及び FVB (wild type) マウスを用いて本薬皮下投与時の脳内への移行を検討したところ、脳内の本薬未変化体の AUC は *mdr1a/1b* ノックアウトマウスで血漿の 27 倍、FVB マウスで血漿の 24 倍といずれも高値であり、脳内への移行は良好であったが取り込み/排出に P-糖蛋白質は寄与していないという結果が得られていること(Doran A et al, *Drug Metab Dispos*, 33: 165-174, 2005)、また、本薬が L-MDR1 細胞において P-糖タンパク質を介した calcein-AM の排出を阻害(IC₅₀ 値: 31.8 μmol/L)する濃度は、臨床で認められる血漿中本薬未変化体濃度より 500 倍高いという報告(Weiss J et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 305: 197-204, 2003)及びカナダの調査(1994 年～2001 年)で、ジゴキシンを処方された高齢者患者において、本剤の併用はジゴキシンに関連した副作用の発現に影響しなかったという報告(Juurink DN et al, *Br J Clin Pharmacol*, 59: 102-107, 2005)もあること、¹⁴C 標識 [] セルトラリンを雌雄ラットに単回経口投与した時、脳内放射能は血液中放射能より短い半減期で減衰し、投与後 72 時間では血漿中濃度と同程度あるいはそれ以下まで低下するとの結果が得られていることから、他の多薬排出トランスポーター(BCRP/ABCP、MRP/cMOAT 及び MRP3)の関与については明確ではないが、本薬の脳内への分布は受動拡散によるものであり、P-糖蛋白質が寄与している可能性は低く、本薬が脳内に蓄積する可能性は低いと考えていることを説明した。また申請者は、国内の臨床試験における 12 週以上投与例の発現時期別の副作用発現頻度は投与期間に依存せず、個々の副作用についても投与期間とともに発現頻度が上昇する傾向は認められなかったことを併せて説明した。

機構は、以上について了承するが、反復投与時における組織分布及び蓄積性は確認されておらず、有害事象との関連性も現時点では明確ではないことから、本剤を長期に投与した際の安全性についてはさらに検討が必要と考える。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

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、うつ病及びうつ状態、パニック障害に関する検討についてのみ記載している。なお、強迫性障害及び神経性過食症を対象とした臨床試験の成績については、日本人における本剤の安全性を評価する上での参考資料として提出された。(ト参-14～ト参-18)

<提出された資料の概略>

(1) 第 I 相試験

第 I 相試験の評価資料として、国内 4 試験が評価資料として提出されている。

1) 単回投与試験 (添付資料ト-1: 試験番号 STL-JP-91-001<199█年█月~199█年█月>)

健康成人男性 (目標症例 9 例) を対象に、本剤の単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、塩酸イミプラミン (IMI) を対照とした単盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤群は本剤 50、100 及び 200 mg を、IMI 群は IMI 25、50 及び 100 mg をそれぞれ朝食 1 時間後に単回経口投与、各用量期の試験期間は 7 日間、次期用量期までの休薬期間は 14 日間と設定された (薬物動態はへ項参照)。

本剤群 6 例及び IMI 群 3 例が安全性及び薬物動態解析対象であった。

有害事象は、本剤群では 50 mg で 33.3 % (2/6 例)、100 mg で 33.3 % (2/6 例)、200 mg で 100 % (6/6 例)、IMI 群では 25 mg で 33.3 % (1/3 例)、50 mg で 0 % (0/3 例)、100 mg で 66.7 % (2/3 例) に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

本剤 200 mg 投与群で認められた背部痛以外は、いずれも因果関係が否定されておらず主な事象は悪心 7 例 (本剤群 100 mg: 1 例、200 mg: 5 例、IMI 群 100 mg: 1 例)、食欲不振・低下 6 例 (本剤群 50 mg: 1 例、100 mg: 2 例、200 mg: 3 例)、頭重感 4 例 (本剤群 50 mg: 2 例、200 mg: 1 例、IMI 群 25 mg: 1 例) 等であった。

臨床検査値等において、本剤に起因すると考えられる影響は認められておらず、IMI 群では、上室性期外収縮及び呼吸性不整脈 1 例が認められたが、臨床的に問題となるものではないと判定されている。

以上から申請者は、健康成人男性に本剤を単回経口投与した際の安全性は、IMI と同様に問題なく、反復投与試験への移行が可能と判断したことを説明した。

2) 反復投与試験 (添付資料ト-2: 試験番号 STL-JP-91-003<199█年█月~199█年█月>)

健康成人男性 (目標症例 9 例) を対象に、本剤の反復投与時の安全性及び薬物動態を検討するため二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 mg (50 mg 錠×2) 又はプラセボを 1 日 1 回、朝食 30 分後に 10 日間反復経口投与と設定された (薬物動態はへ項参照)。

本剤群 6 例及びプラセボ群 3 例が安全性及び薬物動態解析対象であった。

有害事象は、本剤群では 100 % (6/6 例)、プラセボ群で 66.7 % (2/3 例) に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤群で 100 % (6/6 例)、プラセボ群で 33.3 % (1/3 例) で認められ、主な事象は悪心 (本剤群 5 例)、食欲不振・低下 (本剤群 6 例)、頭重感 (本剤群 5 例、プラセボ群 1 例)、眠気 (本剤群 2 例) 等であった。

脳波検査で、投与 9 日目に本剤との因果関係が否定できない境界域の所見が 2 例 (光刺激による低振幅の θ 波、安静時 θ 波の出現及び過呼吸刺激時の build up 陽性) で認められたが、向精神薬の投与でしばしばみられる所見であり臨床的に問題はないと判定されている。その他、臨床検査値等で本薬投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

以上から申請者は、健康成人男性に本剤 100 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した時の安全性に問題はなく、第Ⅱ相試験への移行は可能であると判断したことを説明した。

3) 定量脳波学的検討試験 (添付資料ト-3: 試験番号 STL-JP-91-002<199■年■月~199■年■月>)

健康成人男性 (目標症例各群 6 例) を対象に、本剤の単回経口投与による脳波学的変化及び閃光刺激弁別閾値、刺激反応時間に及ぼす影響から中枢神経作用を検討する目的で、二重盲検 3 群 3 期交叉比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100、200 mg 又はプラセボのいずれかを朝食 30 分後に単回経口投与、各期の試験期間及び休薬期間はそれぞれ 14 日間と設定された。

本剤 100 mg 投与時 (N=6) においては、投与 3 時間後に徐波の増加及び α 波の減少を認め、9 時間後には徐波の変化がなくなり、 α 波の減少及び速波の増加が特徴的となり、24 時間後まで同様の変化が持続した。本剤 200 mg 投与時 (N=6) においては、投与 1 時間後から α 波の減少・速波増加が認められ、徐波の変化は少なく、投与 24 時間後もほぼ同様の変化を示した。

有害事象は、本剤 100 mg 投与時で 66.7 % (4/6 例)、200 mg 投与時で 71.4 % (5/7 例[§])、プラセボ投与時で 0 % (0/6 例) に認められ、死亡及び重篤な有害事象は認められなかったが、いずれも因果関係は否定されていない。主な事象は、悪心 (本剤群 100 mg: 3 例、200 mg: 5 例)、頭痛 (本剤 200 mg: 3 例) 等であった。

臨床検査値等で、本薬投与に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。

以上から申請者は、本剤は認知機能に影響を及ぼすことなく、その脳波プロフィールはイミプラミン型に属していると考えられたこと、また、速波帯域の増加が著明であることから、塩酸イミプラミンより強力な中枢付賦活作用が推察されたことを説明した。

4) 食事の影響検討試験 (添付資料ト-4: 試験番号 STL-JP-95-502<199■年■月~199■年■月>)

健康成人男性 (目標症例 12 例) を対象に、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、非盲検 1 剤 2 期交叉比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 75 mg を、空腹時投与は 11 時間以上の絶食後、食後投与は朝食 30 分後に単回経口投与、各期の試験期間は 6 日間、休薬期間は 14 日間と設定された。

各群 12 例が安全性及び薬物動態解析対象であった。

有害事象は、空腹時投与で 58.3 % (7/12 例)、食後投与で 91.7 % (11/12 例) に認められ、死亡及び重篤な有害事象は認められなかったが、いずれも因果関係は否定されていない。主な事象は、眠気 (空腹時 3 例、食後 6 例)、悪心 (空腹時 3 例、食後 3 例)、ほてり (空腹時 3 例、食後 3 例) 等であった。

臨床検査値等で本薬投与に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。

以上から申請者は、本剤の吸収に及ぼす食事の影響は少なく、食事の有無にかかわらず、本剤 75 mg 単回投与における安全性に問題はないことが確認されたことを説明した。

(2) うつ病及びうつ状態を対象とした臨床試験

うつ病を対象とした試験は、評価資料として国内 9 試験、その他参考資料として海外 8 試験が提出

[§]: 第 1 期 (200 mg 群) の投与で 1 例が脱落し、追加で 1 例組入れられたため、200 mg での安全性解析対象は 7 例となっている。

されている。

1) 第Ⅱ相試験

①前期第Ⅱ相試験(内科・心療内科領域)(添付資料ト-5: 試験番号 STL-JP-92-002<199█年█月~199█年█月>)

HAM-D (17 項目) の合計が 16 点以上のうつ病・うつ状態の患者 (目標症例 120 例) を対象に、内科・心療内科領域における本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、併用禁止薬が前治療として使用されている場合には 1 週間の休薬期間の後、投与開始 2 週間は本剤 25 mg/日を 1 日 1 回夕食後に経口投与、それ以降は 2 週毎に効果及び安全性について評価し、50 及び 100 mg/日の順に任意漸増、投与期間は合計で 6 週間と設定された。

総組入れ症例 116 例のうち、治験薬未服用 1 例、治験薬管理の不備により施設不採用と判断された 19 例、治験期間を超えて投与された 3 例及び規定量を超えて投与された 1 例の計 24 例を除く 92 例が安全性解析対象であり、さらに、初診以降来院せず 4 例、服薬期間が 7 日未満 7 例、全期間にわたり服薬不良 2 例、器質的障害 (脳腫瘍) によるうつ状態 (除外基準抵触) 1 例、及び HAM-D が 15 点以下で休薬期間不足 (選択基準抵触) 1 例の計 15 例を除く 77 例が有効性解析対象であった。中止・脱落率は、47.8 % (44/92 例) であった。

主要評価項目である終了・中止時における最終全般改善度の改善率 (「中等度改善」以上の割合) は 62.3 % (48/77 例、95 %信頼区間 [50.6, 73.1]) であった。

有害事象は 23.9 % (22/92 例) に認められ、死亡例が、完全除外例のうち 1 例で認められている。本症例 (症例番号 116 番) は、51 歳男性で、本剤の処方 3 日後に自殺し、本剤効果発現以前の事象と考えられ、因果関係は否定されている。その他重篤な有害事象は認められていない。

因果関係が否定できなかった有害事象は 19.6 % (18/92 例) に認められ、主な事象は、傾眠 8 例 (8.7 %)、悪心 3 例 (3.3 %)、無力症 3 例 (3.3 %) 等であった。

臨床検査値異常は 66.7 % (40/60 例) に認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は 13.3 % (8/60 例) であり、主な事象は ALT(GPT)上昇 6 例、 γ -GTP 上昇、尿糖の陽性化が各 2 例等であった。また、生理学的検査で血圧低下 1 例、頻脈 1 例が認められ、いずれも因果関係は否定されていないが臨床的に問題となるものではなかった。また、投与後に心電図が測定された 39 例では、異常変動が 3 例 (左室肥大 2 例、洞性徐脈 1 例) で認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

以上から申請者は、本剤 1 日 1 回 25~100 mg/日までの用量範囲で、うつ病・うつ状態に対して有用であり、次相で至適用量の検討を行うこととしたことを説明した。

②前期第Ⅱ相試験 (精神科領域) (添付資料ト-6: 試験番号 STL-JP-92-001<199█年█月~199█年█月>)

DSM-III-R で双極性障害若しくはうつ病性障害の患者 (目標症例 80 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 1 週は本剤 25 mg/日を 1 日 1 回夕食後に経口投与、それ以降は 1 週毎に効果及び安全性について評価し、50、75、100 mg/日若しくは 50、100 mg/日の順に任意漸増、投与期間は 6 週間と設定された (投与前観察期間は特に設定されていない)。