

劇薬、処方せん医薬品^注

ジェゾロフト[®]錠 25mg ジェゾロフト[®]錠 50mg

JZOLOFT[®] Tablets 25mg
JZOLOFT[®] Tablets 50mg

塩酸セルトラリン錠

貯法：室温保存
使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

	25 mg	50 mg
承認番号	21800AMZ10353	21800AMZ10354
薬価収載	2006年6月	
販売開始	2006年7月	
国際誕生	1990年3月	

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後14日間以内の患者
[[相互作用]の項参照]
- (3)ピモジドを投与中の患者 [[相互作用]の項参照]







【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

販売名 成分	ジェゾロフト錠25 mg	ジェゾロフト錠50 mg
	有効成分	塩酸セルトラリン28 mg (セルトラリンとして25 mg)
添加物	結晶セルロース、リン酸水素カルシウム水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ポリソルベート80、マクロゴール	結晶セルロース、リン酸水素カルシウム水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ポリソルベート80、マクロゴール

2. 性状

販売名	外形			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
ジェゾロフト錠25 mg				Pfizer・ZLT25	白色 フィルム コート錠
	長径 8.3 mm	短径 4.0 mm	厚さ 2.5 mm		
ジェゾロフト錠50 mg				Pfizer・ZLT50	白色 割線入り フィルム コート錠
	直径 7.0 mm	厚さ 3.5 mm			

【効能・効果】

うつ病・うつ状態、パニック障害

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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。[[その他の注意]の項参照]

【用法・用量】

通常、成人にはセルトラリンとして1日25 mgを初期用量とし、1日100 mgまで漸増し、1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により1日100 mgを超えない範囲で適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤の投与量は、予測される効果を十分に考慮し、必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。[[臨床成績]の項参照]

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)肝機能障害のある患者 [血中濃度半減期が延長し、AUC及びC_{max}が増大することがある。〔薬物動態〕の項参照]
- (2)躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]
- (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。]
- (4)脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。]
- (5)衝動性が高い併存障害を有する患者 [精神症状を増悪させることがある。]
- (6)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。]
- (7)出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者 [鼻出血、胃腸出血、血尿等が報告されている。]
- (8)高齢者 [[高齢者への投与]の項参照]
- (9)小児 [[小児等への投与]の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (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)眠気、めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。
- (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。

3. 相互作用

本剤は肝代謝酵素CYP2C19、CYP2C9、CYP2B6及びCYP3A4等で代謝される¹⁾。[[薬物動態]の項参照]

(1)併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エ フビー)	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることがある。なお、MAO阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合、また本剤投与後にMAO阻害剤を投与する場合には、14日間以上の間隔をおくこと。	セロトニンの分解が阻害され、脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。
ピモジド (オーラップ)	ピモジドとの併用により、ピモジドのAUC及びC _{max} がそれぞれ1.4倍増加したとの報告がある ³⁾ 。 ピモジドはQT延長を引き起こすことがあるので本剤と併用しないこと。	機序不明

(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
リネゾリド	セロトニン症候群の症状 (錯乱、協調運動障害、血圧上昇等) があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、本剤と併用薬の両方あるいはいずれか一方の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	リネゾリドは非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する。
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 スマトリプタンコハク酸塩 ゾルミトリプタン エトレトリプタン臭化水素酸塩	脱力、反射亢進、協調運動障害、錯乱、不安、焦燥、興奮があらわれることがある。	相互に作用を増強させるおそれがある。
L-トリプトファンを含有する製剤 アミノ酸製剤 経腸成分栄養剤	セロトニン作用が増強されるおそれがある。	L-トリプトファンはセロトニンの前駆物質であるため、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品		セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) はセロトニン作用を有する。
炭酸リチウム	セロトニンに関連した副作用 (振戦等) が増大するおそれがある。	相互に作用を増強させるおそれがある。
三環系抗うつ剤 クロミプラミン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 アミトリプチリン塩酸塩	薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝を阻害することがある。
ワルファリン	ワルファリンのプロトロンビン反応時間曲線下面積が軽度増加 (8%) したとの報告がある ³⁾ 。 本剤の投与を開始もしくは中止する場合は、プロトロンビン時間を慎重にモニターすること。	機序不明
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤 フェノチアジン系薬剤 三環系抗うつ剤 アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤 ワルファリン等	異常出血 (鼻出血、胃腸出血、血尿等) が報告されているので、注意して投与すること。	SSRIの投与により血小板凝集能が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増大することがある。
血糖降下薬 トルブタミド	トルブタミドのクリアランスが減少 (16%) したとの報告がある ³⁾ 。	本剤がこの薬剤の代謝を阻害するためと考えられる。
シメチジン	本剤のAUC及びC _{max} の増大 (50%、24%) 及びt _{1/2} の延長 (26%) がみられたとの報告がある ³⁾ 。	本剤の代謝が阻害されたためと考えられる。
アルコール (飲酒)	本剤投与中は、飲酒を避けることが望ましい。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。

4. 副作用⁴⁾

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

(1)重大な副作用

- 1)セロトニン症候群 (頻度不明^注)**：不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクロヌス、自律神経不安定等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
- 2)悪性症候群 (頻度不明^注)**：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発現時には、白血球の増加や血清CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。
- 3)痙攣 (頻度不明^注)、昏睡 (頻度不明^注)**：痙攣、昏睡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、適切な処置を行うこと。
- 4)肝機能障害 (頻度不明^注)**：肝不全、肝炎、黄疸があらわれることがあるので、必要に応じて肝機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明^注)**：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高尿尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 6)皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Lyell症候群) (頻度不明^注)**：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Lyell症候群) 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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7)アナフィラキシー様症状 (頻度不明^注)**：アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等) 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し、適切な処置を行うこと。

注：自発報告又は海外での報告のため頻度不明

(2)その他の副作用

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

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^注
精神系	睡眠障害 (不眠等)、錯乱状態	悪夢、易刺激性、易興奮性、うつ病、躁病、精神症、多幸症、リビド減退、記憶障害、注意力障害	攻撃的反応、不安、焦燥、興奮、幻覚
神経系	傾眠、頭痛、浮動性めまい、振戦、感覚減退	起立性めまい、味覚異常、頭部不快感、運動障害 (アカシジア、錐体外路症状、運動過多、歯ざり、歩行異常等)、錯覚	不随意性筋収縮、片頭痛、失神
感覚器		調節障害、視覚異常 (霧視、羞明、視力低下等)、耳鳴、耳閉感、回転性眩暈	散瞳
循環器	動悸	起立性低血圧、血圧低下、血圧上昇、頻脈	
肝臓	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加	LDH増加、Al-P増加、総ビリルビン増加、直接ビリルビン増加	
血液		白血球数増加又は減少、単球増加、血小板数減少、出血傾向 (鼻出血、胃腸出血、血尿等)	血小板機能異常、紫斑、斑状出血、皮下出血

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
消化器系	悪心・嘔吐、口内乾燥、下痢・軟便、便秘、腹部不快感、腹痛、腹部膨満、消化不良、食欲不振	胃腸障害、食欲亢進	肺炎
過敏症	発疹	蕁麻疹、そう痒症、顔面浮腫、眼窩周囲浮腫	光線過敏性反応
泌尿器・生殖器		排尿困難、尿閉、頻尿、性功能障害（射精遅延、持続勃起症等）、月経障害	尿失禁・夜尿、乳汁漏出症、女性化乳房
筋・骨格系		背部痛、関節痛、筋緊張異常（筋硬直、筋緊張亢進、筋痙攣等）	
代謝・内分泌		総蛋白減少、総コレステロール増加、尿糖、尿蛋白	甲状腺機能低下症、低ナトリウム血症、高プロラクチン血症
その他	倦怠感、多汗（発汗、寝汗等）	無力症、熱感、異常感、胸痛、胸部圧迫感、疲労、発熱、ほてり、悪寒、体重減少、体重増加、末梢性浮腫、あくび、脱毛症	気管支痙攣

注：自発報告又は海外での報告のため頻度不明

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続し、出血傾向の増強等がおこるおそれがある。高齢者においては、肝機能、腎機能の低下を考慮し、用量等に注意して慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

1) 妊娠末期に本剤あるいは他のSSRI、SNRIが投与された婦人が出産した新生児において、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。

2) 海外の疫学調査において、妊娠中に本剤を含むSSRIを投与された婦人が出産した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある^{7,8)}。このうち1つの調査では、妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では2.4 (95%信頼区間1.2-4.3)、妊娠早期及び後期の投与では3.6 (95%信頼区間1.2-8.3)であった⁹⁾。]

(2)授乳中の婦人には投与を避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている⁹⁾。] (「薬物動態」の項参照)

7. 小児等への投与

(1)低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は国内で確立していない（使用経験がない）。

(2)海外で実施された6～17歳のうつ病性障害（DSM-IV*における分類）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤群でみられた自殺企図 [1.1% (2/189例)] は、プラセボ群 [1.1% (2/184例)] と同様であり、自殺念慮は本剤群で1.6% (3/189例) にみられた。これらの事象と本剤との関連性は明らかではない¹⁰⁾ (海外において本剤は小児うつ病性障害患者に対する適応を有していない)。

*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)

8. 過量投与

海外において、本剤13.5gまでの過量投与が報告されている。また、本剤の過量投与と他剤又はアルコールとの併用による死亡例が海外で報告されている。過量投与による症状は、傾眠、胃腸障害（悪心・嘔吐等）、頻脈、振戦、不安、焦燥、興奮、浮動性めまいのようなセロトニン性の副作用であり、まれに昏睡が認められた。

処置：特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて気道確保、酸素吸入等を行い、胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。催吐は薦められない。一般的な対症療法とともに心・呼吸機能のモニターを行うことが望ましい。本剤は分布容積が大きいので、強制利尿、透析、血液灌流及び交換輸血はあまり効果的でない。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。]

※10. その他の注意

(1)海外で実施された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。

(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。

(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^{11,12)}。

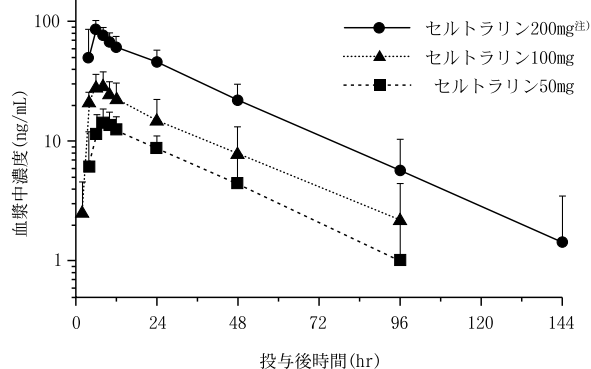
(4)電気けいれん療法との併用については、その有効性及び安全性が確立されていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)単回投与

健康成人男性（6例）にセルトラリン50、100及び200 mg^{註3)}を食後に単回経口投与した時の最高血漿中濃度（C_{max}）はそれぞれ15.1、30.8及び90.8 ng/mL、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）はそれぞれ0.557、1.081及び2.975 μg・hr/mLであり用量に伴い増加した。また、血漿中濃度半減期（t_{1/2}）は50、100及び200 mg^{註3)}投与に対し、それぞれ22.5、24.1及び23.4時間であった¹³⁾。



投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)
50	6	15.1 ± 4.3	8.7 ± 2.1	22.5 ± 8.1	0.557 ± 0.261
100	6	30.8 ± 7.9	6.7 ± 1.0	24.1 ± 7.9	1.081 ± 0.551
200 ^{註3)}	6	90.8 ± 15.0	6.3 ± 1.5	23.4 ± 6.2	2.975 ± 1.001

T_{max}: 最高濃度到達時間

(平均値 ± 標準偏差)

(2)反復投与

健康成人男性（6例）にセルトラリン100 mgを1日1回10日間朝食後に反復経口投与した時の血漿中濃度は投与5日目には定常状態に達し、10日間の反復投与により理論値（ $R=2.0$ ）を超える蓄積（投与1日目： C_{max} 40.5 ng/mL、 AUC_{0-24} 0.612 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、10日目： C_{max} 69.9 ng/mL、 AUC_{0-24} 1.22 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）は認められなかった¹⁴。

2. 食事の影響

健康成人男性（12例）にセルトラリン75 mgを空腹時及び食後に単回経口投与し、薬物動態を比較した。食後投与時の C_{max} は21.9 ng/mLであり、空腹時投与時の18.1 ng/mLに比べて高く、有意な差が認められたものの、 $AUC_{0-\infty}$ 、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ には有意差は認められなかった¹⁵。

3. 代謝・排泄

- (1) *in vitro*におけるヒト血清蛋白結合率は約98.5%であった¹⁶。
- (2) 本剤の主代謝物はN-デスメチルセルトラリンであり、この他にも数種の代謝物が存在する。なお、代謝にはCYP2C19、CYP2C9、CYP2B6及びCYP3A4など少なくとも4種の肝薬物代謝酵素が関与しており、多代謝経路を示す¹。
- (3) 健康成人男性（6例）にセルトラリン50、100及び200 mg²³を食後に単回経口投与した時、投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率はいずれの用量においても約0.1%であった¹³。
- (4) 健康成人男性（外国人、2例）に¹⁴C-標識セルトラリン50 mgを単回経口投与した時、投与後9日目までに尿中に投与放射能の43.5%（ほとんどが代謝物）が、糞中に44.5%がそれぞれ排泄された¹⁷。

4. 相互作用

(1)ワルファリン（外国人データ）

健康成人男性（15例）にセルトラリン反復投与（50 mg/日から200 mg/日²³）まで増量）前及び投与22日目にワルファリン0.75 mg/kgを単回経口投与し、ワルファリンのプロトロンビン反応時間曲線下面積（ AUC_{0-120} ）及び血漿蛋白結合率を比較した。セルトラリンとワルファリンの併用投与により、わずかながら有意な変化が認められた³。

(2)トルブタミド（外国人データ）

健康成人男性（25例）にセルトラリン反復投与（50 mg/日から200 mg/日²³）まで増量）前及び投与22日目にトルブタミド1000 mgを単回静脈内投与した時のトルブタミドの薬物動態を検討した。セルトラリンとトルブタミドの併用投与により、トルブタミドのクリアランスに軽度な低下が認められた⁹。

(3)シメチジン（外国人データ）

健康成人男性（12例）にシメチジン800 mgを8日間反復投与し、投与2日目にセルトラリン100 mgを単回併用投与した時のセルトラリンの薬物動態を検討した。シメチジンの併用により、プラセボ併用時に比べセルトラリンの $AUC_{0-\infty}$ は約50%、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ は約25%増大した⁵。

5. 高齢者

高齢うつ病患者（日本人、男性5例、女性8例、65歳以上）にセルトラリンを1日1回、最高6週間反復経口投与（25 mg/日から75 mg/日まで増量）した。高齢者の $t_{1/2}$ （男性30.7時間、女性35.7時間）は、健康成人男性の23.4時間と比較して長くなる傾向が認められた^{14,18}。

高齢者（外国人、男性11例、女性11例、65歳以上）及び成人（外国人、男性11例、女性11例、18～45歳）にセルトラリンを1日1回、30日間反復経口投与（50 mg/日から200 mg/日²³）まで増量）した。成人男性の最終投与後の C_{max} は117.5 ng/mLであり、高齢者（男性135.4 ng/mL、女性147.1 ng/mL）及び成人女性（165.6 ng/mL）に比べ、有意に低かったが、 AUC にはいずれの群間でも有意な差は認められなかった¹⁹。

6. 腎機能障害患者（外国人データ）

腎機能障害患者（24例）にセルトラリン100 mgを食後に単回経口投与した時、セルトラリンの血漿中濃度は腎機能の障害により高くなる傾向を示したが、その上昇の程度は小さかった²⁰。

7. 肝機能障害患者（外国人データ）

慢性非活動性肝不全患者（Child-Pughの分類A及びB、10例）にセルトラリン100 mgを単回経口投与した時の血漿中濃度推移は、健康成人と比較して、 C_{max} が約1.7倍、 $AUC_{0-\infty}$ が4.4倍増加し、 $t_{1/2}$ は2.3倍延長した。また、セルトラリン50 mgを肝機能障害者（改訂Child-Pughの分類A及びB、10例）に21日間反復経口投与した時、単回投与時と同様の傾向が認められた²¹。

8. 乳汁中移行（外国人データ）

大うつ病を伴う授乳婦（26例）にセルトラリン25～200 mg²³を1日1回、14日間以上反復経口投与した時、いずれの授乳婦の乳汁においてもセルトラリンは検出され、投与後9日目に最高値を示した。また、乳児の血清においてもセルトラリンが確認された⁹。

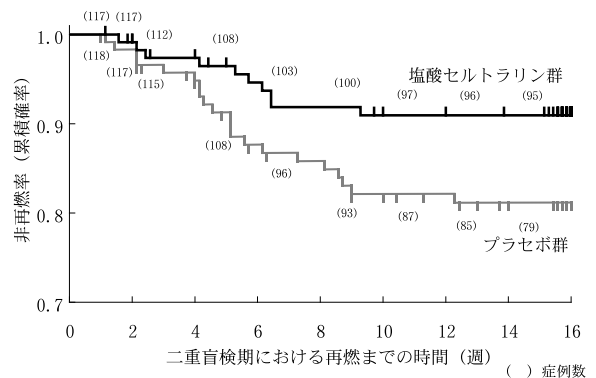
注）本剤の承認用量は1日100 mgまでである（「用法・用量」の項参照）。

【臨床成績】

1. 臨床効果

(1)うつ病・うつ状態

うつ病・うつ状態に対する二重盲検比較試験及び一般臨床試験を総合した場合、本剤の改善率は55.7%（491/882例）であった。初期用量で効果が認められない患者においても、増量することで効果が認められた。ただし、第Ⅲ相試験では塩酸トラゾドン、及び塩酸アミトリプチリンと比較する二つの二重盲検比較試験が行われたが、有効性について両薬剤と同等、あるいはそれ以上の効果を有することは検証されなかった。ランダム化治療中止試験における主要評価項目である本剤の再燃率は8.5%（10/117例）であり、プラセボの19.5%（23/118例）に比べ、統計的に有意に低かった。また、Kaplan-Meier法による再燃-時間の推定曲線から、本剤の再燃率は二重盲検期を通してプラセボに比べて統計的に有意に低く推移した。副次的評価項目であるハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）合計点の増加はプラセボに比べて統計的に有意に少なく、Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire（Q-LES-Q）スコアにおいてもプラセボに比べて統計的に有意な改善が、二重盲検期において認められた²²。



Kaplan-Meier法による再燃-時間曲線

有効性評価項目の成績

	塩酸セルトラリン群 (症例数：117 ^a)		プラセボ群 (症例数：118)	
	二重盲検期 開始時	終了・ 中止時	二重盲検期 開始時	終了・ 中止時
HAM-D合計点	8.3±3.4	6.3±6.2	8.1±3.3	9.7±7.2
全般改善度における改善率	81.2% (95/117)	84.6% (99/117)	87.3% (103/118)	67.8% (80/118)
Q-LES-Qスコア	62.9±11.2	67.4±15.3	64.2±10.4	61.3±12.6

a) Q-LES-Qスコアにおける終了・中止時の症例数は116例

本剤は臨床試験において、本剤を用いた治療によって改善の得られたうつ状態の再燃を抑える点でプラセボより優れていることを検証したが、うつ状態の改善における有効性では、すでに発売されている抗うつ薬（塩酸トラゾドン及び塩酸アミトリプチリン）と同等あるいはそれ以上の効果があることを検証していない。

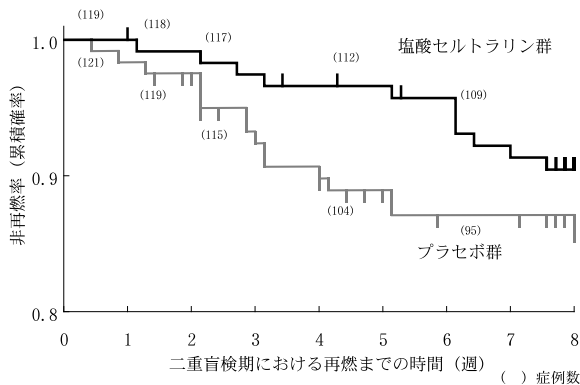
<参考：外国人での成績>

海外における大うつ病患者に対するプラセボを対照とした7つの二重盲検比較試験において、本剤（50～200 mg/日²³）は全ての試験でプラセボに比べてHAM-D合計点の減少幅が大きく、5試験でプラセボに比べて統計的に有意な差が認められた。また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験による再燃/再発抑制試験では、本剤の再燃/再発率はプラセボに比べ、統計的に有意に低かった。

※(2)パニック障害

パニック障害に対する二重盲検比較試験及び一般臨床試験を総合した場合、本剤投与前のパニック発作の回数（平均）は5.2回/週（459例）であり、終了・中止時には1.5回/週（459例）まで減少し、改善率は72.7%（352/484例）であった。初期用量で効果が認められない患者においても、増量することで効果が認められた。ただし、後期第Ⅱ相試験ではプラセボ群、本剤25-75 mg群（低用量群）、50-150 mg²³群（高用量群）の3群間で二重盲検比較試験が行われた結果、全般改善度ではプラセボ群との間に有意差は認められなかった。また、パニック発作の回数では、投与前の発作回数に群間で不均衡がみられたが、プラセボに比べて高用量群では有意な減少は認められなかったものの、低用量群において有意な減少が認められた。ランダム化治療中止試験における主要評価項目である本剤の再燃率は10.1%（12/119例）であり、プラセボの13.2%（16/121例）に比べて低かった

が、有意差は認められなかった。また、Kaplan-Meier法による再燃-時間の推定曲線から、本剤の再燃率は二重盲検期を通してプラセボに比べて低く推移したが有意な差は認められなかった。副次的評価項目である全般改善度における改善率、パニック発作の回数、パニック障害重症度評価尺度(PDSS)合計点においては二重盲検期において、プラセボに比べて統計的に有意な差が認められた²³⁾。



Kaplan-Meier法による再燃-時間曲線

有効性評価項目の成績

	塩酸セルトラリン群 (症例数：119)		プラセボ群 (症例数：121)	
	二重盲検期 開始時	終了・ 中止時	二重盲検期 開始時	終了・ 中止時
全般改善度における改善率	100% (119/119)	89.9% (107/119)	100% (121/121)	74.4% (90/121)
パニック発作の回数(回/週) ^{a)}	0.8±1.7	0.6±1.3	0.9±2.1	1.0±1.8
PDSS合計点	5.7±3.6	4.3±4.1	6.5±3.7	6.4±4.7

a) 対数変換を施し解析を実施した

本剤低用量群と高用量群、及びプラセボ群との比較において、プラセボ群と低用量群との間にはパニック発作回数の減少に有意差を認めたが、高用量群との間には有意差は認めていない。また改善の得られたパニック障害の再燃を抑える試験では、再燃率においてプラセボ群との間に有意差を認めていない。

パロキセチンを対照とした二重盲検比較試験(製造販売後臨床試験)における主要評価項目である12週・中止時のPanic and Agoraphobia Scale (PAS)合計点において、本剤の有効性はパロキセチンと同程度であった²⁴⁾。

Panic and Agoraphobia Scale (PAS) 合計点 (Efficacy Evaluable Set)

対象例数	セルトラリン	パロキセチン
	127	127
調整済み平均 ^{a)} (95%信頼区間)	-17.4 (-18.9, -15.9)	-17.0 (-18.4, -15.5)
調整済み平均の差 ^{a)} (95%信頼区間)	-0.4 (-2.5, 1.6)	

a) ベースラインのPAS合計点で調整

<参考：外国人での成績>

海外におけるパニック障害に対するプラセボを対照とした4つの二重盲検比較試験において、本剤(50~200 mg/日²⁵⁾)は全ての試験でプラセボに比べて改善が認められ、発作回数では3試験、全般改善度では2試験でプラセボに比べて統計的に有意な差が認められた。また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験による再燃/再発抑制試験では、本剤の再燃/再発率はプラセボに比べ、統計的に有意に低かった。

注) 本剤の承認用量は1日100 mgまでである(「用法・用量」の項参照)。

【薬効薬理】

塩酸セルトラリンは脳内セロトニン神経に存在するセロトニン再取り込み機構を強力かつ選択的に阻害する薬物であり、脳内のシナプス間隙におけるセロトニン濃度を高めて持続的にセロトニン神経伝達を亢進するものと考えられる^{25, 26, 27)}。

1. 抗うつ作用

- (1) マウスを用いた強制水泳試験において不動時間を短縮した²⁷⁾。
- (2) ラットを用いた強制水泳試験において逃避行動(水車回転数)の減少を抑制した²⁸⁾。
- (3) 嗅球摘出ラットの自発運動の亢進を抑制した²⁹⁾。
- (4) 拘束ストレス負荷による正常ラットの自発運動量の減少を回復させた³⁰⁾。

2. 抗不安作用

マウスを用いたガラス玉覆い隠し試験においてガラス玉覆い隠し行動を抑制した³¹⁾。

3. 5-HT_{2c}受容体作動薬による自発運動量減少に対する作用

m-クロロフェニルピペラジン(m-CPP)の投与によるラットの自発運動量の減少を軽減した³²⁾。

4. 作用機序

- (1) ラット脳シナプトソームを用いた実験における、本剤のセロトニン取り込みに対する50%抑制濃度(IC₅₀)は0.058 μmol/Lであり、本剤のセロトニン取り込み阻害作用はノルエピネフリン又はドパミン取り込み阻害作用に比べ約20倍選択的であった(*in vitro*)²⁷⁾。
- (2) ラット又はウシ脳膜標品を用いた試験において、本剤はセロトニン再取り込み部位に高い親和性を示すが、アドレナリン受容体(α₁, α₂, β)、ドパミン受容体、ムスカリン受容体、ヒスタミン受容体(H₁)、セロトニン受容体(5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT₂)、ベンゾジアゼピン受容体への結合親和性は低かった(*in vitro*)^{25, 33)}。またマウスにおける脳内ノルアドレナリン神経系、ドパミン神経系及びムスカリン性アセチルコリン神経系の活性化により生ずる行動や症状に影響を及ぼさなかった²⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

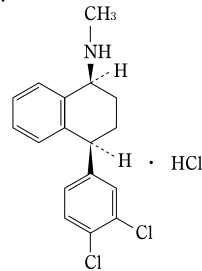
一般名：塩酸セルトラリン (sertraline hydrochloride)

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

分子式：C₁₇H₁₇Cl₂N · HCl

分子量：342.69

構造式：



性状：塩酸セルトラリンは、白色の結晶性の粉末である。メタノール、エタノール(95)又はN,N-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

融点：約230~236°C

分配係数：7 × 10² (pH7, オクタノール/水系)

【包装】

- ジェイゾロフト錠25 mg：100、140、500錠(PTP)、500錠(瓶)
ジェイゾロフト錠50 mg：100、140、500錠(PTP)、500錠(瓶)

【主要文献】

- 1) Obach, R. S. et al. : Drug Metab Dispos 33(2) : 262, 2005 [L20060130013]
- 2) Alderman, J. : Clin Ther 27(7) : 1050, 2005 [L20060130128]
- 3) Apseloff, G. et al. : Clin Pharmacokinet 32(Suppl. 1) : 37, 1997 [L20040812179]
- 4) Tremaine, L. M. et al. : Clin Pharmacokinet 32(Suppl. 1) : 31, 1997 [L20060131003]
- 5) 社内資料：シメチジンとの薬物相互作用 [L20060316006]
- 6) 社内資料：国内臨床試験における安全性 [L20060310016]
- 7) Chambers, C. D. et al. : N Engl J Med 354(6) : 579, 2006 [L20060403017]
- 8) Källén, B. et al. : Pharmacoepidemiol Drug Saf 17(8) : 801, 2008 [L20100409001]
- 9) Stowe, Z. N. et al. : J Clin Psychiatry 64(1) : 73, 2003 [L20040727274]
- 10) Wagner, K. D. et al. : JAMA 290(8) : 1033, 2003 [L20040727252]
- ※11) Safarinejad, M. R. : J Urol 180(5) : 2124, 2008 [L20100726013]
- ※12) Tanrikut, C. et al. : Fertil Steril 94(3) : 1021, 2010 [L20100727072]
- 13) 上島 国利ほか：神経精神薬理 19(6) : 395, 1997 [L19970807066]
- 14) 上島 国利ほか：神経精神薬理 19(6) : 425, 1997 [L19970807068]
- 15) 上島 国利ほか：神経精神薬理 19(6) : 461, 1997 [L19970807070]
- 16) 社内資料：蛋白結合 [L20060310012]
- 17) 社内資料：ヒトにおける代謝及び排泄 [L20060310013]
- 18) 上島 国利ほか：神経精神薬理 19(6) : 569, 1997 [L19970812052]

- 19) Ronfeld, R. A. et al. : Clin Pharmacokinet 32 (Suppl. 1) : 22, 1997 [L20040812181]
- 20) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態 [L20060310010]
- 21) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態 [L20060310011]
- 22) Kamijima, K. et al. : Int Clin Psychopharmacol 21 (1) : 1, 2006 [L20060123001]
- 23) Kamijima, K. et al. : Int Clin Psychopharmacol 20 (5) : 265, 2005 [L20060123002]
- ※※24) 上島 国利ほか：臨床精神薬理 13(10)：1943, 2010 [L20100909017]
- 25) 社内資料：各種受容体に対する作用 [L20060316011]
- 26) Sprouse, J. et al. : Neuropsychopharmacology 14 (4) : 225, 1996 [L20040812290]
- 27) Koe, B. K. et al. : J Pharmacol Exp Ther 226 (3) : 686, 1983 [L19971208007]
- 28) Tadokoro, C. et al. : Psychopharmacology 130 (2) : 124, 1997 [L20040812169]
- 29) Butler, J. et al. : Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 12 (5) : 585, 1988 [L20040813104]
- 30) Kennett, G. A. et al. : Eur J Pharmacol 134 (3) : 265, 1987 [L20040813121]
- 31) 山中 教造ほか：神経精神薬理 19 (6) : 387, 1997 [L19970813005]
- 32) Kennedy, A. J. et al. : Psychopharmacology 113 (2) : 262, 1993 [L20060123003]
- 33) Koe, B. K. et al. : Psychopharmacology 100 (4) : 470, 1990 [L20040813066]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
 学術情報ダイヤル 0120-664-467
 FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
 東京都渋谷区代々木3-22-7