

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錠

エスシタロプラム錠10mg「ニプロ」

エスシタロプラム錠20mg「ニプロ」

Escitalopram Tablets

剤形	錠剤（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	エスシタロプラム錠 10mg「ニプロ」 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) エスシタロプラム錠 20mg「ニプロ」 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）
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：2022年8月15日 薬価基準収載年月日：2022年12月9日 販売開始年月日：2022年12月9日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：050-3535-8939 医療関係者向けホームページ https://www.nipro.co.jp/

本IFは2023年12月改訂の電子添文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。

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）等への情報の追加請求や質疑により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（<https://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「XII. 参考資料」、「XIII. 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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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

I. 概要に関する項目	5. 臨床成績	17
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	1	
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	2	
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 一般名	2. 薬理作用	22
3. 構造式又は示性式	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	1. 血中濃度の推移	23
5. 化学名（命名法）又は本質	2. 薬物速度論的パラメータ	27
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3. 母集団（ポピュレーション）解析	28
III. 有効成分に関する項目	4. 吸収	28
1. 物理化学的性質	5. 分布	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6. 代謝	29
3. 有効成分の確認試験法，定量法	7. 排泄	29
IV. 製剤に関する項目	8. トランスポーターに関する情報	30
1. 剤形	9. 透析等による除去率	30
2. 製剤の組成	10. 特定の背景を有する患者	30
3. 添付溶解液の組成及び容量	11. その他	31
4. 力価	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物	1. 警告内容とその理由	32
6. 製剤の各種条件下における安定性	2. 禁忌内容とその理由	32
7. 調製法及び溶解後の安定性	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32
9. 溶出性	5. 重要な基本的注意とその理由	32
10. 容器・包装	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
11. 別途提供される資材類	7. 相互作用	35
12. その他	8. 副作用	38
V. 治療に関する項目	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	40
1. 効能又は効果	10. 過量投与	40
2. 効能又は効果に関連する注意	11. 適用上の注意	41
3. 用法及び用量	12. その他の注意	41
4. 用法及び用量に関連する注意	IX. 非臨床試験に関する項目	
	1. 薬理試験	43
	2. 毒性試験	43
	X. 管理的事項に関する項目	
	1. 規制区分	44
	2. 有効期間	44

3. 包装状態での貯法	44	14. 保険給付上の注意	45
4. 取扱い上の注意	44		
5. 患者向け資材	44	X I . 文献	
6. 同一成分・同効薬	44	1. 引用文献	46
7. 国際誕生年月日	44	2. その他の参考文献	48
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	45	X II . 参考資料	
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	45	1. 主な外国での発売状況	49
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	45	2. 海外における臨床支援情報	49
11. 再審査期間	45	X III . 備考	
12. 投薬期間制限に関する情報	45	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	51
13. 各種コード	45	2. その他の関連資料	55

略語表

略語	略語内容
Al-P	alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ (=GPT)
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=GOT)
AUC	area under curve : 吸収曲線下面積
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450 (シトクロム P450)
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase : γ グルタミルトランスぺプチダーゼ
5-HT	5-hydroxytryptamine : セロトニン
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー
MAO	monoamine oxidase : モノアミン酸化酵素、モノアミンオキシダーゼ
RMP	Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画
SNRI	serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor : セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	Time to reach maximum concentration in plasma : 最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エスシタロプラムシュウ酸塩は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）であり、本邦では2011年に上市されている。

1錠中にエスシタロプラムをそれぞれ10mg及び20mg含有するエスシタロプラム錠10mg「ニプロ」及び同錠20mg「ニプロ」は、ニプロ株式会社が初の後発医薬品として開発を企画し、薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2022年8月に承認を取得、2022年12月に販売を開始した。なお、エスシタロプラム錠10mg「ニプロ」、同錠20mg「ニプロ」は後発医薬品として、ニプロ株式会社、他の1社*の合計2社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

*記載されていない1社は共同開発契約の関係で社名記載ができない企業。

2. 製品の治療学的特性

○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¹⁾。

○臨床的には、うつ病・うつ状態、社会不安障害に有用性が認められている。

○重大な副作用としては、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（torsade de pointesを含む）が報告されている。（「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

○易分割型割線入りの白色楕円形フィルムコーティング錠であり、「一般名」・「含量」・「屋号」を両面インクジェットで印字している。また割線分割時に「一般名」の裏に「含量」・「屋号」が来るように印字している。

○PTPシートには、表面の1錠ごとに「一般名」・「含量」を表示し、裏面の1錠ごとに「一般名」・「含量」・「屋号」・「GS1コード」を表示した。

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	有	(「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	有	患者向け資料 ・ 社交不安症 (SAD) エスタロプラム錠 「ニプロ」を服用される患者さまとご家族の方へ (「XIII. 備考」の項参照)
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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I.6. RMP の概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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	自殺行動／自殺念慮	なし
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)	敵意／攻撃性	
セロトニン症候群	離脱症状／反跳現象	
QT 延長、心室頻拍 (torsade de pointes を含む)	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	
長期投与時のうつ病・うつ状態に対する有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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（社交不安症（SAD）エスタロプラム錠「ニプロ」を服用される患者さまとご家族の方へ）の作成、改訂、配布

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。

II. 名称に関する項目

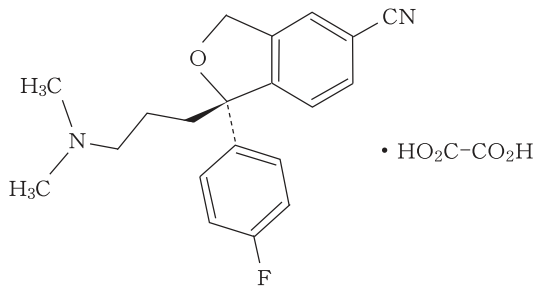
1. 販売名

- (1) 和 名 : エスシタロプラム錠 10mg 「ニプロ」
 エスシタロプラム錠 20mg 「ニプロ」
- (2) 洋 名 : Escitalopram Tablets
- (3) 名称の由来 : 有効成分であるエスシタロプラムに剤形及び含量を記載し、社名である「ニプロ」を付した。

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)
- (3) ステム (stem) : 不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₀H₂₁FN₂O • C₂H₂O₄

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

該当資料なし

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～淡黄色の粉末又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

酢酸 (100) 又は *N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

(2) シュウ酸塩の定性反応 (2)

定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状	外形・大きさ		
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
エシタロプラム錠 10mg「ニプロ」	白色の楕円形割線入りのフィルムコーティング錠			
		(長径) 10.1 (短径) 4.7	3.4	131
エシタロプラム錠 20mg「ニプロ」	白色の楕円形割線入りのフィルムコーティング錠			
		(長径) 12.9 (短径) 5.9	4.1	261

(3) 識別コード

該当しない

(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	有効成分	添加剤
エシタロプラム錠 10mg「ニプロ」	1錠中 エシタロプラムシュウ 酸塩 12.77mg (エシタロプラムとして 10mg)	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、硬化油、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ

販 売 名	有効成分	添 加 剤
エシタロプラム錠 20mg「ニプロ」	1錠中 エシタロプラムシュウ 酸塩 25.54mg (エシタロプラムとして 20mg)	乳糖水和物、結晶セルロース、クロ スカルメロースナトリウム、硬化油、 ステアリン酸マグネシウム、ヒプロ メロース、ヒドロキシプロピルセル ロース、酸化チタン、タルク、カル ナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

試験条件：40±2°C/75±5%RH

①エシタロプラム錠 10mg「ニプロ」²⁾

PTP包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔）

項目及び規格	開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状（白色の楕円形片面割線入りのフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	99.4～ 99.9	99.1～ 99.3	99.0～ 99.5	99.6～ 100.1

(n=3)

バラ包装：包装形態（ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ）

項目及び規格	開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（白色の楕円形片面割線入りのフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	99.4～ 99.9	99.4	99.3～ 99.4	99.5～ 100.0

(n=3)

②エシタロプラム錠 20mg 「ニプロ」³⁾

PTP 包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔）

項目及び規格	開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（白色の楕円形片面割線入りのフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	99.7～ 99.8	99.9～ 100.1	99.2～ 99.3	99.2～ 99.3

(n=3)

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 カ月）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

無包装状態での安定性

試験項目：外観、含量、硬度、溶出性

『錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）』における評価法および評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

①エシタロプラム錠 10mg 「ニプロ」⁴⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75%RH/25℃	透明・開放	3 カ月	変化なし
光	120 万 lx・hr (25℃、60%RH、 2000lx)	透明・開放		硬度 [60 万 lx・hr] 96.4→66.0N に 低下（規格内） [120 万 lx・hr] 96.4→66.8N に 低下（規格内）

②エシタロプラム錠 20mg 「ニプロ」⁵⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75%RH/25℃	透明・開放	3 カ月	変化なし
光	120 万 lx・hr (25℃、60%RH、 2000lx)	透明・開放		変化なし

分割後の安定性

試験項目：含量、溶出性

『錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）』における評価法および評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

①エシタロプラム錠 10mg 「ニプロ」⁶⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75%RH/25℃	透明・開放	3 カ月	変化なし
光	120 万 lx・hr (25℃、60%RH、 2000lx)	透明・開放		変化なし

②エシタロプラム錠 20mg 「ニプロ」⁷⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75%RH/25℃	透明・開放	3 カ月	変化なし
光	120 万 lx・hr (25℃、60%RH、 2000lx)	透明・開放	/	変化なし

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

溶出挙動における類似性

エシタロプラム錠 10mg 「ニプロ」⁸⁾

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」）

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度
パドル法	50rpm	pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第 1 液	900mL	37±0.5℃
		pH4.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液		
		pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第 2 液		
		水		

判定基準：試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。

すべての溶出試験条件において、以下の基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

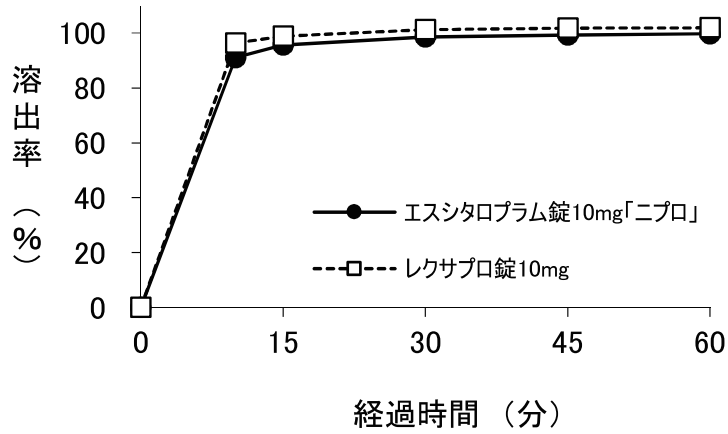
標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

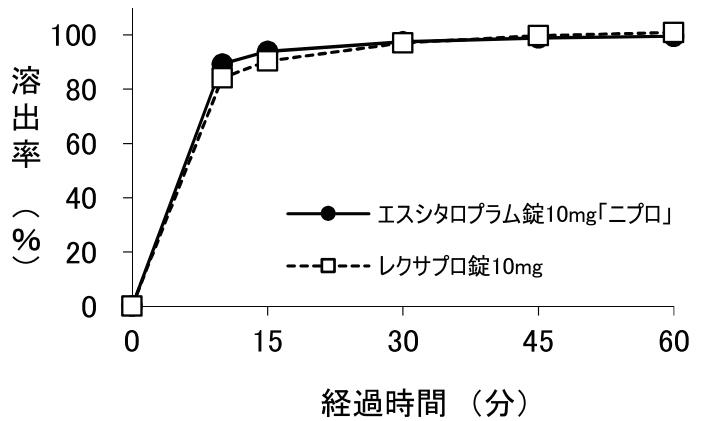
試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってエシタロプラム錠 10mg 「ニプロ」と標準製剤（レキサプロ錠 10mg）の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶

出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

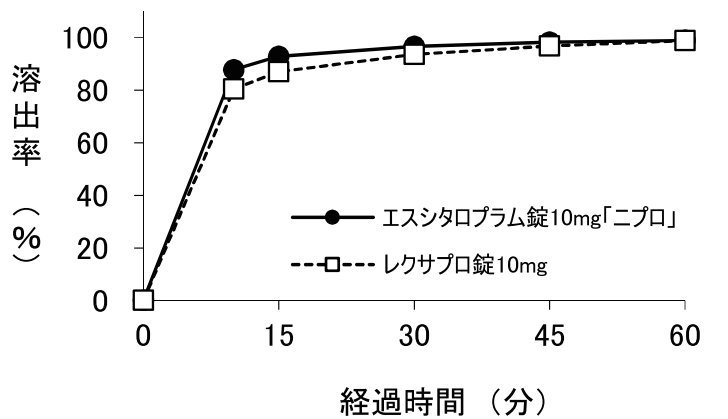
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)

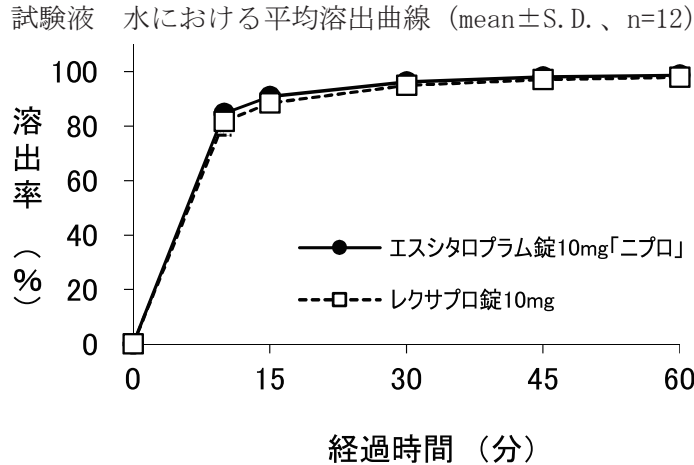


試験液 pH4.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)





溶出挙動における同等性

エシタロプラム錠 20mg 「ニプロ」⁹⁾

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」及び「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12年2月14日 医薬審第64号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度
パドル法	50rpm	pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液	900mL	37±0.5℃
		pH4.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液		
		pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液		
		水		

判定基準：溶出試験条件それぞれについて、以下に示す(1)及び(2)の基準を満たすとき、溶出挙動が同等と判定する。

(1) 平均溶出率

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合：

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出する。

(2) 個々の溶出率

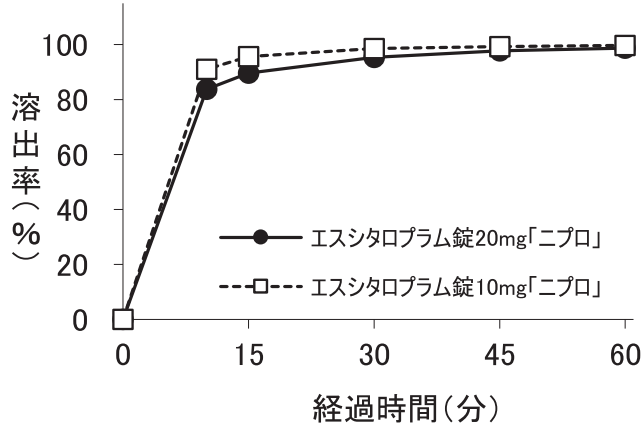
最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。

標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

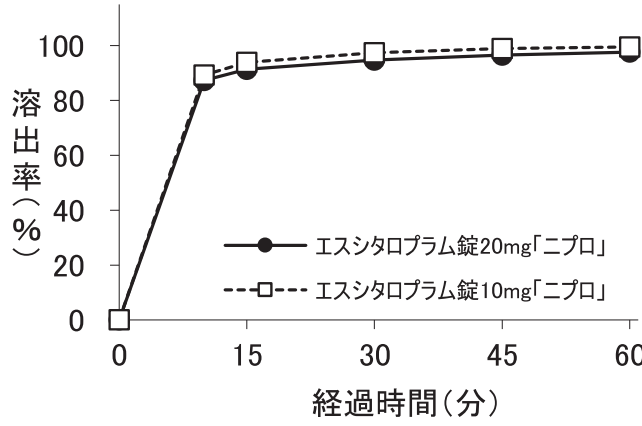
試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってエシタロプラム錠 20mg 「ニプロ」と標準製剤 (エシタロプラム錠 10mg 「ニプロ」) の溶出挙動を比較した。その結果、全ての

条件において溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

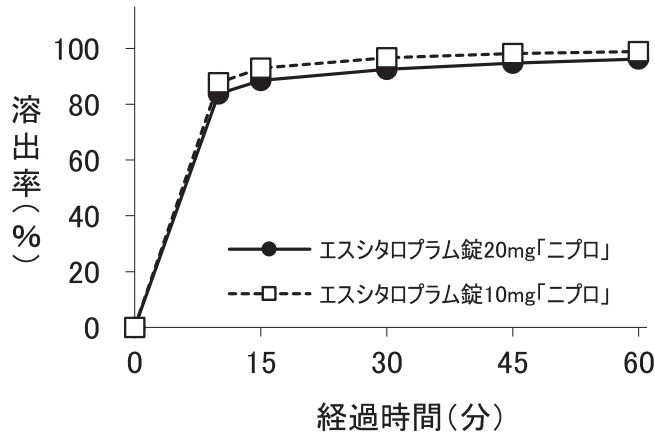
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



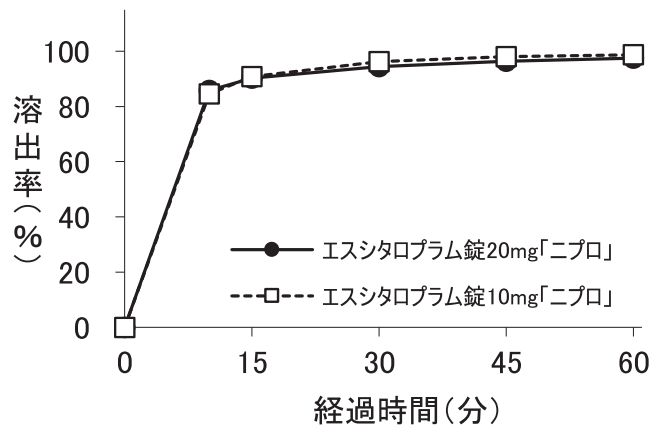
試験液 pH4.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<p>22. 包装</p> <p><エスタロプラム錠 10mg 「ニプロ」></p> <p>28 錠 [14 錠 (PTP) ×2]</p> <p>100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]</p> <p>100 錠 [瓶、バラ]</p> <p>140 錠 [14 錠 (PTP) ×10]</p> <p>500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]</p> <p><エスタロプラム錠 20mg 「ニプロ」></p> <p>100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]</p>

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP : ポリプロピレン、アルミニウム

バラ包装

容器 : 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

該当しない

12. その他

自動分包機への適合性確認試験¹⁰⁾

全ての試験条件において分包した錠剤に割れ欠けは認められなかった。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能・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・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^{注)}等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

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

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法・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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・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]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈うつ病・うつ状態〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

大うつ病性障害患者を対象として、エスシタロプラムシュウ酸塩 (エスシタロプラムとして 1 日 10mg 又は 20mg)、プラセボ又はパロキセチン塩酸塩水和物 (パロキセチンとして 1 日 20~40mg) を 8 週間投与した結果、主要評価項目である Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) 合計点の変化量は下表のとおりであり、エスシタロプラム (10mg 及び 20mg 併合群) のプラセボに対する優越性が示された。観察期及び後観察期の副作用発現頻度は、エスシタロプラム 10mg 投与群で 63.3% (76/120 例)、エスシタロプラム 20mg 投与群で 75.6% (90/119 例) であった。主な副作用は、10mg 投与群では傾眠 15.0% (18/120 例)、悪心 13.3% (16/120 例)、浮動性めまい 9.2% (11/120 例)、20mg 投与群では傾眠 20.2% (24/119 例)、悪心 21.0% (25/119 例)、浮動性めまい 10.1% (12/119 例) であった¹¹⁾。

MADRS 合計点及びベースラインからの変化量

投与群	例数	MADRS 合計点 ^{注1)}		変化量			
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量 ^{注1)}	プラセボ群との対比較 ^{注2)}		
					群間差 ^{注3)} [95%信頼区間]	p 値	
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 ^{注4)}
	20mg 群	119	29.8±6.0	16.2±10.1	-13.6±8.8	-2.7 [-5.0, -0.4]	0.021 ^{注4)}
	併合群	239	29.6±5.9	15.9±10.5	-13.7±9.4	-2.8 [-4.9, -0.8]	0.006 ^{注4)}
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4)}	

注 1) Mean±S. D.

注 2) 投与群を因子、ベースラインの MADRS 合計点を共変量とした共分散分析

注 3) 最小二乗平均値

注 4) 有意差あり (p < 0.05)

〈社会不安障害〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

社会不安障害患者を対象として、エスシタロプラムシュウ酸塩（エスシタロプラムとして1日10mg又は20mg）又はプラセボを12週間投与した結果、主要評価項目である Liebowitz Social Anxiety Scale-J (LSAS-J) 合計点の変化量は下表のとおりであった。

観察期及び後観察期の副作用発現頻度は、エスシタロプラム10mg投与群で51.5%（102/198例）、エスシタロプラム20mg投与群で57.5%（111/193例）であった。主な副作用は、10mg群では傾眠18.7%（37/198例）、悪心14.6%（29/198例）、20mg投与群では傾眠22.3%（43/193例）、悪心17.6%（34/193例）であった¹²⁾。

LSAS-J 合計点及びベースラインからの変化量 (LOCF)

投与群	例数	LSAS-J 合計点 ^{注7)}		変化量		
		ベースライン	投与12週時	ベースラインからの変化量 ^{注7)}	プラセボ群との対比較 ^{注8)}	
					群間差 ^{注9)} [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	196	95.3±18.5	72.2±27.4	-23.1±21.4	-	-
エスシタロプラム	10mg 群	94.5±18.2	67.6±29.0	-26.9±23.3	-3.9 [-8.3, 0.6]	0.089
	20mg 群	93.4±17.8	60.7±28.0	-32.6±25.6	-9.8 [-14.5, -5.2]	- ^{注10)}

注7) Mean±S. D.

注8) 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共分散分析

注9) 最小二乗平均値

注10) プラセボ群に対するエスシタロプラム 10mg 群の優越性が示された場合に限り、プラセボ群に対するエスシタロプラム 20mg 群の優越性を検討する計画であったため、検定が行われなかった。

2) 安全性試験

〈うつ病・うつ状態〉

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験

大うつ病性障害患者を対象として、エスシタロプラムシュウ酸塩（エスシタロプラムとして1日10mg又は20mg）を最大52週間投与した結果、52週まで有効性は維持された。

観察期及び後観察期の副作用発現頻度は、エスシタロプラム10mg又は20mg投与群では80.4%（74/92例）であった。主な副作用は、傾眠30.4%（28/92例）、悪心23.9%（22/92例）、頭痛19.6%（18/92例）、浮動性めまい15.2%（14/92例）であった¹³⁾。

MADRS 合計点及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	MADRS 合計点 ^{注5)}	変化量 ^{注5)}
ベースライン	92	31.3±5.5	-
8週時	87	15.0±9.3	-16.5±8.5
24週時	79	10.8±9.1	-20.3±8.6
52週時	66	8.0±7.4	-23.0±7.6

注5) Mean±S. D.

〈社会不安障害〉

17.1.5 国内第Ⅲ相長期投与試験

社会不安障害患者を対象として、エスシタロプラムシュウ酸塩（エスシタロプラムとして1日10mg又は20mg）を最大52週間投与した結果、52週まで有効性は維持された。

観察期及び後観察期の副作用発現頻度は、エスシタロプラム10mg又は20mg投与群では60.1%（95/158例）であった。観察期の主な副作用は、傾眠24.7%（39/158例）、悪心19.0%（30/158例）であった。後観察期において発現率が10%以上の副作用は認められなかった¹⁴⁾。

LSAS-J 合計点及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	LSAS-J 合計点 ^{注11)}	変化量 ^{注11)}
ベースライン	158	95.3±19.5	-
12週時	141	69.0±25.1	-26.6±21.5
24週時	138	59.9±28.7	-35.6±27.2
52週時	126	49.9±28.0	-44.8±28.8

注11) Mean±S. D.

(5) 患者・病態別試験

〈うつ病・うつ状態〉

17.1.3 国内第Ⅲ相高齢者長期投与試験

高齢の大うつ病性障害患者を対象として、エスシタロプラムシュウ酸塩（エスシタロプラムとして1日10mg又は20mg）を最大52週間投与した結果、52週まで有効性は維持された。

観察期及び後観察期の副作用発現頻度は、エスシタロプラム10mg又は20mg投与群では81.8%（18/22例）であった。主な副作用は、口渇、傾眠及び悪心各22.7%（5/22例）であった¹⁵⁾。

MADRS 合計点及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	MADRS 合計点 ^{注6)}	変化量 ^{注6)}
ベースライン	22	31.4±8.6	-
8週時	19	17.1±9.9	-13.7±9.0
24週時	14	11.5±8.5	-18.6±7.6
52週時	13	7.4±6.4	-23.3±6.6

注6) Mean±S. D.

(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

該当資料なし

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

17.3.1 QT 間隔に対する影響

健康成人 117 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (Thorough QT 試験) において、QTcF のベースラインからの変化量 (プラセボ補正) は、エシタロプラム 1 日 10mg 投与において 4.3msec、1 日 30mg 投与^{注12)} において 10.7msec であった¹⁶⁾ (外国人データ)。

QTcF のベースラインからの変化量 (プラセボ補正)

薬剤	QTcF (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 ^{注12)}	10.7 (8.6, 12.8)
モキシフロキサシン 400mg/日	9.2 (7.7, 10.7)

注12)本剤の承認用法・用量は、1日1回20mgまでの経口投与である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 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¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 抗うつ作用

18.2.1 マウス強制水泳試験において無動時間を短縮した^{17)、18)}。

18.2.2 ラット慢性緩和ストレスモデルにおいて、ストレス負荷により減少したショ糖溶液摂取量をストレス非負荷動物と同程度に回復させた^{19)、20)}。

18.2.3 ラット社会的ストレスモデルにおいて、居住ラットの侵入ラットに対する攻撃行動を単回投与では減少させ、逆に反復投与では増加させた²¹⁾。

18.3 セロトニン再取り込み阻害作用

18.3.1 ラット脳シナプトソームを用いた *in vitro* 実験において 5-HT 取り込みを阻害し (50%抑制濃度は 2.1nmol/L)、*in vivo* においてもラット前頭皮質中の細胞外 5-HT 濃度を上昇させた^{22)、23)}。

18.3.2 ヒトモノアミントランスポータ発現細胞において、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 (結合親和性定数の比率) はノルアドレナリントランスポータ及びドパミントランスポータと比較して各々 7100 倍及び 24000 倍であった²⁴⁾ (*in vitro*)。

18.3.3 脳内 5-HT 神経系の賦活化により惹起されるマウスの行動変化を増強したが、ノルアドレナリン神経系及びドパミン神経系の賦活化により惹起される行動変化には影響を及ぼさなかった^{22)、25)、26)}。

18.3.4 ヒト及び各種動物由来の受容体、イオンチャンネル及びトランスポータ (計 144 種類) を用いた実験において、エスシタロプラムは高濃度で σ_1 受容体に対する結合性が認められたが、その他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^{18)、27)} (*in vitro*)。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人 (CYP2C19 の PM (Poor Metabolizer) 及び EM (Extensive 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) 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及び C_{max} は CYP2C19EM 群と同程度であったが、AUC 及び $t_{1/2}$ は CYP2C19EM 群の約 2 倍であった²⁸⁾。[7.2、9.1.2、16.6.4 参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

CYP2C19 遺伝子型 ^{注1)}	投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
EM	5	5.7±0.8	3.8±1.3	183±70	24.6±9.9
	10	10.8±2.1	3.8±0.4	418±153	27.7±7.5
	20	23.0±4.3	4.3±1.4	807±282	27.4±7.2
PM	5	5.5±0.6	4.2±1.5	384±109	55.8±16.4
	10	12.9±2.3	4.8±1.8	885±384	51.2±16.9
	20	24.7±4.7	5.2±1.8	1595±356	55.3±8.7

(Mean±S.D., n=6)

注1) EM : CYP2C19*1/*1、CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3

PM : CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3、CYP2C19*3/*3

16.1.2 反復投与

健康成人 (CYP2C19 の PM 及び EM 各 5 例) にエスシタロプラム 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} 、AUC 及び $t_{1/2}$ のいずれも、CYP2C19EM 群と比較して約 2 倍高値であった²⁸⁾。[7.2、9.1.2、16.6.4 参照]

反復投与時の薬物動態パラメータ (投与 21 日目)

CYP2C19 遺伝子型 ^{注2)}	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
EM	26.8±6.1	3.0±1.0	506±132	37.7±7.5
PM	53.9±12.9	6.4±3.3	1094±266	57.8±14.7

(Mean±S.D., n=5)

注2)EM : CYP2C19*1/*1, CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3

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

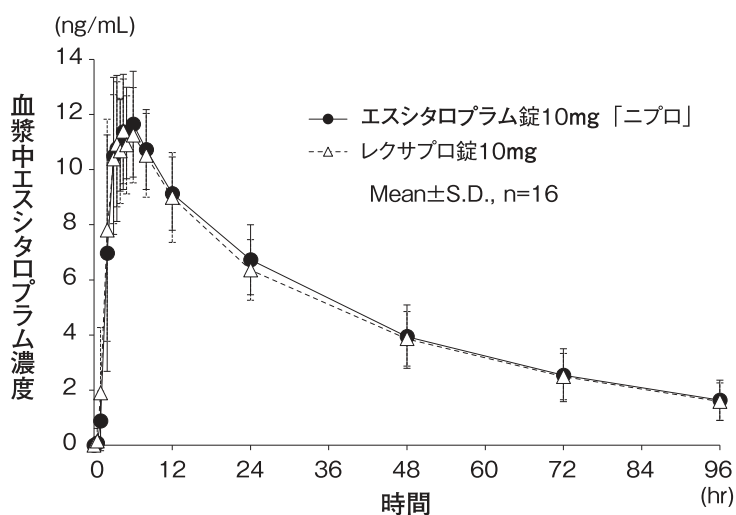
生物学的同等性試験

生物学的同等性ガイドライン

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

① エスシタロプラム錠 10mg 「ニプロ」⁸⁾

エスシタロプラム錠 10mg 「ニプロ」とレキサプロ錠 10mg のそれぞれ 1 錠 (エスシタロプラムとして 10mg) を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子 (CYP2C19 遺伝子多型検査の結果、EM と判定された者) に絶食単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中エスシタロプラム濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{0-96hr}、C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→96hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
エシタロプラム錠 10mg 「ニプロ」	459.59±102.83	12.47±2.16	4.4±1.3	36.3±6.8
レクサプロ錠 10mg	447.96±94.52	12.23±2.22	4.4±1.2	36.0±7.8

(Mean±S.D., n=16)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

②エシタロプラム錠 20mg 「ニプロ」⁹⁾

(「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」)

エシタロプラム錠 20mg 「ニプロ」はエシタロプラム錠 10mg 「ニプロ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。

「IV. 製剤に関する項目」の「9. 溶出性」の項を参照。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 (17 例) に絶食下又は高脂肪食摂取後にエシタロプラム 20mg を単回経口投与したとき、C_{max} 及び AUC は両群で統計学的有意差は認められず、食事の影響は認められなかった²⁹⁾ (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 エシタロプラムを用いた試験の成績

(1) オメプラゾール

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 日目にエシタロプラム 20mg を併用経口投与したとき、エシタロプラムの C_{max} には影響は認められなかったが、AUC が 1.51 倍に上昇した³⁰⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

(2) シメチジン

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 日目にエシタロプラム 20mg を併用経口投与したとき、エシタロプラムの C_{max} には影響は認められなかったが、AUC が 1.72 倍に上昇した³⁰⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

(3) メトプロロール

健康成人（15例）にエス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）にメトプロロール100mgを併用経口投与したとき、メトプロロールの C_{max} 及びAUCがそれぞれ1.75倍、2.27倍に上昇した³⁰⁾（外国人データ）。[10.2参照]

(4) デシプラミン

健康成人（20例）にエス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（国内販売中止）を併用経口投与したとき、デシプラミンの C_{max} 及びAUCがそれぞれ1.41倍、2.07倍に上昇した³⁰⁾（外国人データ）。[10.2参照]

(5) リトナビル

健康成人（18例）にエスシタロプラム20mgとリトナビル600mgを併用経口投与したとき、エス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³⁰⁾（外国人データ）。

16.7.2 エス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

(1) 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³⁰⁾（外国人データ）。

(2) 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³⁰⁾（外国人データ）。

(3) 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³⁰⁾（外国人データ）。

(4) ピモジド

健康成人（26例）にシタロプラム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とき、ピモジドの薬物動態に影響は認められなかった。一方、併用時のQTcはピモジド単独投与時と比べ有意に延長した（QTcのベースラインからの変化量：併用時9.6～14.1msec、単独投与時2.1～2.3msec）³⁰⁾（外国人データ）。[2.3、10.1参照]

(5) ケトコナゾール

健康成人（17例）にシタロプラム 40mg 及びケトコナゾール（経口剤は国内未発売）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³⁰⁾（外国人データ）。

(6) ワルファリン

健康成人（12例）にシタロプラム 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。また、併用時のプロトロンビン時間の最大値 (R_{max}) 及び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} 及び AUC_{PT} : 併用時 26.7sec 及び 3260sec・hr、単独投与時 25.1sec 及び 3098sec・hr)³⁰⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

(7) ジゴキシシン

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シンの薬物動態に影響は認められなかった³⁰⁾（外国人データ）。

(8) 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³⁰⁾（外国人データ）。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人単回経口投与

投与量	10mg (10mg×1錠 n=16)
kel (/hr)	0.0197±0.0036

(Mean±S. D.)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人（CYP2C19 の PM 及び EM 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²⁸⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

16.2 吸収

16.2.2 生物学的利用率

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生物学的利用率は 79.5%であった³¹⁾（外国人データ）。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

16.3 分布

16.3.2 血漿蛋白結合率

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³²⁾ (*in vitro*、外国人データ)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

16.4.1 エスシタロプラムは主に CYP2C19 によりデメチル化体へ代謝され、また、デメチル化体への代謝には、CYP2D6 及び CYP3A4 が関与する。デメチル化体は CYP2D6 によりジデメチル化体へ代謝される³³⁾。また、エスシタロプラムの一部は CYP2D6 あるいはモノアミノキシダーゼ並びにアルデヒド酸化酵素により酸化され *N*-オキサイド体あるいはプロピオン酸体に代謝されることが報告されている^{34)、35)}。エスシタロプラムは、肝臓でこれら代謝物に変換された後、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と考えられる³⁶⁾。[10. 参照]

16.4.2 健康成人にエスシタロプラムを単回あるいは反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC は、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。また、ジデメチル化体の尿中排泄率は、エスシタロプラムあるいはデメチル化体に比較して低かった²⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」及び「VIII. 7. 相互作用」の項参照。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人 (CYP2C19 の PM 及び EM 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、投与後 168 時間後までのエス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 PM 及び EM 各 5 例) にエスシタロプラム 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 時間までのエス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²⁸⁾。[7.2、9.1.2、16.6.4 参照]

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

エスシタロプラムのラセミ体であるシタロプラム 20mg を腎機能が低下（糸球体濾過量：10～53mL/min）した患者 7 例に単回経口投与したとき、健康成人と比較して $t_{1/2}$ は 1.35 倍延長し、AUC（投与量で補正）は 1.24 倍に上昇したが、 C_{max} （投与量で補正）、 t_{max} 及び V_z/F はほぼ同程度であった³⁷⁾（外国人データ）。[9.2.1 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

エスシタロプラム 20mg を軽度～中等度（Child-Pugh 分類の A 又は B）の肝機能低下患者 8 例に単回経口投与したとき、肝機能障害の程度に応じて AUC が上昇し、軽度、中等度の肝機能低下患者における AUC は、健康成人のそれぞれ 1.37 倍、1.61 倍であった³⁸⁾（外国人データ）。[7.2、9.3 参照]

16.6.3 高齢者

エスシタロプラム 10mg、20mg 及び 30mg^{注3)}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 $t_{1/2}$ は非高齢者と比較してそれぞれ 1.29～1.35 倍、1.48～1.53 倍上昇あるいは延長した³⁹⁾。また、エスシタロプラム 10mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの高齢者（18 例、64～80 歳）におけるエスシタロプラムの 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⁴⁰⁾（外国人データ）。[7.2、9.8 参照]

16.6.4 薬物代謝酵素の活性が遺伝的に欠損している者

(1) CYP2C19

[7.2、9.1.2、16.1.1、16.1.2、16.5 参照]

(2) CYP2D6

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^{注3)}したとき、CYP2D6PM における C_{max} 及び AUC は、8 例中 1 例で CYP2D6EM における値のそれぞれ 1.2 倍及び 1.3 倍であったが、他の 7 例では CYP2D6EM と同程度であった⁴¹⁾（外国人データ）。

注3) 本剤の承認用法・用量は、1 日 1 回 20mg までの経口投与である。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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、サフイナミドメシル酸塩）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（torsade 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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」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.4. 用法及び用量に関連する注意」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]

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。

(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]

(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]

(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、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⁴²⁾、⁴³⁾。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⁴³⁾。

(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。

(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⁴⁴⁾。[5.2 参照]

(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]

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 [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。

(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 ترامadol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]	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。	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。

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。	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。
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。
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。

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。

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]

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。

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]

11.1.4 QT 延長（頻度不明）、心室頻拍（torsade 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]

(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、リビドー減退、歯ぎしり	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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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・A1-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、高プロラクチン血症

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。

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

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。

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
該当資料なし
- (3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
〈参考〉
「VIII. 12. (2)非臨床試験に基づく情報」の項参照。
- (3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
- (4) がん原性試験
該当資料なし
- (5) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
〈参考〉
「VIII. 6. (5)妊婦」の項参照。
- (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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：エスシタロプラム錠 10mg 「ニプロ」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

エスシタロプラム錠 20mg 「ニプロ」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

有効成分：エスシタロプラムシュウ酸塩 劇薬

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 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

該当しない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド : あり

くすりのしおり : あり

その他の患者向け資料：社交不安症（SAD）エスシタロプラム錠「ニプロ」を服用される患者さまとご家族の方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資料）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

エスシタロプラム錠 10mg・20mg 「ニプロ」を服用される患者さんとご家族の方へ〈うつ病・うつ状態〉

「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：レクサプロ錠 10mg、同錠 20mg（持田製薬） 他

同 効 薬：選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）

7. 国際誕生年月日

2001年12月31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

製造販売承認年月日：2022年8月15日

承認番号：エシタロプラム錠 10mg 「ニプロ」：30400AMX00384000

エシタロプラム錠 20mg 「ニプロ」：30400AMX00385000

薬価基準収載年月日：2022年12月9日

販売開始年月日：2022年12月9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

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
エシタロプラム 錠 10mg 「ニプロ」	1179054F1090	1179054F1090	129298501	622929801
エシタロプラム 錠 20mg 「ニプロ」	1179054F2096	1179054F2096	129299201	622929901

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 作用機序（レクサプロ錠：2011年4月22日承認、CTD2.6.2.2.2）（L20210028）
- 2) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 3) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 4) ニプロ(株)社内資料：安定性（無包装状態での安定性）試験
- 5) ニプロ(株)社内資料：安定性（無包装状態での安定性）試験
- 6) ニプロ(株)社内資料：安定性（分割後の安定性）試験
- 7) ニプロ(株)社内資料：安定性（分割後の安定性）試験
- 8) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験
- 9) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出）試験
- 10) ニプロ(株)社内資料：自動分包機への適合性確認試験
- 11) 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－（レクサプロ錠：2011年4月22日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.6.8.2）（L20220217、L20210017）
- 12) 社会不安障害に対するプラセボ対照試験（レクサプロ錠：2015年11月20日承認、CTD2.7.6.1.1）（L20210020）
- 13) 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－（レクサプロ錠：2011年4月22日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.6.9.1）（L20220217、L20210018）
- 14) 社会不安障害に対する長期投与試験（レクサプロ錠：2015年11月20日承認、CTD2.7.6.2.1）（L20210021）
- 15) 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－（レクサプロ錠：2011年4月22日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.6.9.2）（L20220217、L20210019）
- 16) 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－（レクサプロ錠：2011年4月22日承認、CTD2.7.6.7.4）（L20210022）
- 17) 薬理試験－うつ病モデルにおける有効性－（レクサプロ錠：2011年4月22日承認、CTD2.6.2.2.1）（L20210023）
- 18) Sánchez, C. et al. : Psychopharmacology. 2003 ; 167 (4) : 353-362 (L20210025)
- 19) Montgomery, S. A. et al. : Pharmacol. Toxicol. 2001 ; 88 (5) : 282-286 (L20210026)
- 20) Sánchez, C. et al. : Behav. Pharmacol. 2003 ; 14 (5-6) : 465-470 (L20210027)
- 21) 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－（レクサプロ錠：2011年4月22日承認、CTD2.6.2.2.1）（L20210023）
- 22) 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－（レクサプロ錠：2011年4月22日承認、CTD2.6.2.2.2、2.6.2.3.2）（L20210028、L20210029）
- 23) Mørk, A. et al. : Neuropharmacology. 2003 ; 45 (2) : 167-173 (L20210030)

- 24)Owens, M. J. et al. :Biol. Psychiatry. 2001 ; 50 (5) : 345-350 (L20210031)
- 25)Hyttel, J. et al. :J. Neural Transm. Gen. Sect. 1992 ; 88 (2) : 157-160 (L20210032)
- 26)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*) － (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.6.2.2.2、2.6.2.3.2) (L20210028、L20210029)
- 27)薬理試験－各種受容体及びトランスポータに対するリガンドの結合に及ぼす影響－ (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.6.2.2.2、2.6.2.3.2) (L20210028、L20210029)
- 28)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－ (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.4.1) (L20210002)
- 29)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－ (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.3.2) (L20210003)
- 30)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－ (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.6) (L20210016)
- 31)海外臨床薬物動態試験－シタロプラムの生物学的利用率－ (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.2.1) (L20210004)
- 32)薬物動態試験－エスシタロプラムの蛋白結合の検討－ (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.6.4.4.3、2.6.5.6.2) (L20210005、L20210006)
- 33)薬物動態試験－エスシタロプラムの *in vitro* 代謝の検討－ (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.6.4.5.2) (L20210007)
- 34)Olesen, O. V. et al. : Pharmacology. 1999 ; 59 (6) : 298-309 (L20210008)
- 35)Rochat, B. et al. : Biochem. Pharmacol. 1998 ; 56 (1) : 15-23 (L20210009)
- 36)海外臨床薬物動態試験－シタロプラムのマスバランス－ (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.4.5) (L20210010)
- 37)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－ (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.5.5) (L20210011)
- 38)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－ (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.5.4) (L20210012)
- 39)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) － (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.5.1) (L20210013)
- 40)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) － (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.5.2) (L20210014)
- 41)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－ (レクサプロ錠 : 2011年4月22日承認、CTD2.7.2.3) (L20210015)
- 42)Chambers, C. D. et al. : N. Engl. J. Med. 2006 ; 354 (6) : 579-587 (L20200170)
- 43)Källén, B. et al. : Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2008 ; 17 (8) : 801-806 (L20200070)
- 44)Wagner, K. D. et al. : J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2006 ; 45 (3) : 280-288 (L20210001)
- 45)ニプロ(株)社内資料 : 安定性 (粉碎後の安定性) 試験

46)ニプロ(株)社内資料：安定性（粉碎後の安定性）試験

47)ニプロ(株)社内資料：簡易懸濁法試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.5.1 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生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⁴²⁾、⁴³⁾。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⁴³⁾。

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。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C*

* : Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) <[https://www.tga.gov.au/australian - categorisation - system - prescribing - medicines - pregnancy](https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy)> (2023年12月アクセス)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

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.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉砕

粉砕後の安定性

試験項目：外観、含量 残存率 (%)、純度試験 類縁物質

① エスタロプラム錠 10mg 「ニプロ」⁴⁵⁾

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	2週間後	1カ月後	3カ月後
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	100.6	100.0	100.8
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合
湿度	75±5%RH /25±2℃ 遮光・開放	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	101.1	100.1	100.7
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	120 万 lx・hr 透明・開放	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	100.9	100.3
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合

② エスシタロプラム錠 20mg 「ニプロ」⁴⁶⁾

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	2 週間後	1 カ月後	3 カ月後
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	100.7	100.0	100.3
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合
湿度	75±5%RH /25±2℃ 遮光・開放	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	101.2	100.9	100.8
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	120 万 lx・hr 透明・開放	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	100.6	100.9
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁴⁷⁾

試験方法

(1) 崩壊懸濁試験

シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に錠剤1個を入れてプランジャーを戻し、お湯(約55℃)20mLを吸い取り、筒先に蓋をして5分間放置した。5分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を目視で観察した。繰り返し数は3回とした。

(2) 通過性試験

得られた懸濁液を8Fr.チューブの注入端より、約2~3mL/secの速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッドの上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30cmの高さにセットした。懸濁液を注入した後、20mLの水を同じシリンジで吸い取り、注入してチューブ内を洗うとき、シリンジ及びチューブ内に残留物がみられなければ通過性に問題なしとした。また、参考値として懸濁液のpHを測定した。繰り返し数は3回とした。

評価及び適否判定

(1) 崩壊懸濁試験結果の評価

【水(約55℃)】

錠剤1個を約55℃のお湯20mLに入れ、5分または10分放置後に攪拌したときの崩壊状況。

○：投与可能。

◎：投与可能(適否判定参照)。

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状況。

×：投与困難。

－：簡易懸濁法対象外。

(2) 経管投与可否判定基準

適1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブを通過する。

適2：錠剤のコーティングに亀裂を入れる、あるいはカプセルを開封すれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブを通過する。

適3：投与直前にコーティングに亀裂を入れれば使用可能。

条1：条件付通過(経鼻チューブサイズにより通過の状況が異なる)。

条2：条件付通過(腸溶錠のため経鼻チューブが腸まで挿入されているか、腸瘻であれば使用可能)。

条3：条件付通過(備考欄参照)。

不適：経管投与に適さない。

試験結果

試験製剤	試験条件	放置時間	崩壊懸濁試験	通過性試験		pH
			観察結果	チューブサイズ	通過性及び残存	
エシタロプラム錠 10mg「ニプロ」	水 (約 55℃)	5 分	崩壊・懸濁した	8Fr.	通過した	4.26 4.28 4.16
エシタロプラム錠 20mg「ニプロ」	水 (約 55℃)	5 分	崩壊・懸濁した	8Fr.	通過した	3.86 3.85 3.88

評価及び適否判定結果

試験製剤	適否	最小通過サイズ	水 (約 55℃)	
			5 分	10 分
エシタロプラム錠 10mg「ニプロ」	適 1	8Fr.	○	—
エシタロプラム錠 20mg「ニプロ」	適 1	8Fr.	○	—

本試験は「内服薬 経管投与ハンドブック 第4版 (株)じほう」、「簡易懸濁法マニュアル (株)じほう」に準じて実施。

2. その他の関連資料

- ・RMP のリスク最小化活動のために作成された資料

患者向け資料

○社交不安症 (SAD) エシタロプラム錠「ニプロ」を服用される患者さまとご家族の方へ



- ・その他の患者向け資料

○エシタロプラム錠 10mg・20mg 「ニプロ」を服用される患者さんとご家族の方へ
(うつ病・うつ状態)



この薬の飲み方

- 飲む量は、あなたの症状などにあわせて、主治医が決めます。主治医の指示どおりに服用してください。
- この薬は、コップ1杯程度の水またはぬるま湯でそのまま飲んでください。
- この薬は、体調がよくなったとご自身で判断して服用を中止したり、飲む量を減らしたりすると、「些細なことでも心配になる、いらいら、あせり」などの症状があらわれることがあります。主治医と相談しながら指示どおりに飲み続け、最後まで治療を続けてください。万一間違えて多く飲みすぎってしまった時には、医師に連絡してください。

飲み忘れた場合の対応

- 飲み忘れに気がついた時に、できるだけ早く1回分を飲んでください。ただし、次の服用時間が近い場合は忘れた分は飲まないで、次回の服用時間に1回分を飲んでください。決して2回分を一度に飲まないでください。

医療関係者向け情報 医薬品情報 <https://med.nipro.co.jp/pharmaceuticals>

【MEMO】

【MEMO】

ニフ.オ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号