

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)

レクサプロ錠 10mg

(エスタロプラムシュウ酸塩・フィルムコーティング錠)

効能・効果の追加及び 使用上の注意改訂のご案内

製造販売元 持田製薬株式会社／販売 田辺三菱製薬株式会社
プロモーション提携 吉富薬品株式会社

この度、標記製品に関しまして「社会不安障害」の効能・効果の追加に係る一部変更承認を取得致しました。これに伴い、【効能・効果】、「使用上の注意」に関する項、【臨床成績】、【承認条件】、【主要文献】を追記及び改訂致しましたのでご案内申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記内容にご留意くださいますようお願い致します。

また、改訂後の「使用上の注意」全文につきましては、改訂添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

■ 改訂内容 (改訂箇所のみ抜粋)

部追記

改 訂 後	改 訂 前
<p>【効能・効果】 うつ病・うつ状態、<u>社会不安障害</u></p> <p>(効能・効果に関連する使用上の注意) 1. ~2. <略> 3. <u>社会不安障害の診断は、DSM*等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。</u></p> <p><u>*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)</u></p>	<p>【効能・効果】 うつ病・うつ状態</p> <p>(効能・効果に関連する使用上の注意) 1. ~2. <略></p>

【この「使用上の注意改訂」の内容は、医薬品安全対策情報 (DSU) No.245に掲載される予定です。】

- ・ 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に最新の添付文書並びにDSUが掲載されます。
- ・ 最新添付文書は弊社ホームページ (<http://www.mochida.co.jp/>)にてご覧いただけます。

■ 改訂内容（改訂箇所のみ抜粋）

_____部追記・____部変更・——部削除

改 訂 後			改 訂 前																			
<p>【使用上の注意】 3. 相互作用 <略> (2)併用注意（併用に注意すること）</p>			<p>【使用上の注意】 3. 相互作用 <略> (2)併用注意（併用に注意すること）</p>																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>セロトニン作用薬 トリプタン系薬剤 スマトリプタン 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 トラマドール塩酸塩 リネゾリド 炭酸リチウム セイヨウオトギリソ ウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等</td> <td>セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状がある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>三環系抗うつ剤 <以下略></td> <td><略></td> <td><略></td> </tr> </tbody> </table>	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 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 トラマドール塩酸塩 リネゾリド 炭酸リチウム セイヨウオトギリソ ウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状がある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）	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）		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。	三環系抗うつ剤 <以下略>	<略>	<略>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>セロトニン作用薬 トリプタン系薬剤 スマトリプタン 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 トラマドール塩酸塩 リネゾリド 炭酸リチウム セイヨウオトギリソ ウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等</td> <td>セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状がある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>三環系抗うつ剤 <以下略></td> <td><略></td> <td><略></td> </tr> </tbody> </table>	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 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 トラマドール塩酸塩 リネゾリド 炭酸リチウム セイヨウオトギリソ ウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状がある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）	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。	三環系抗うつ剤 <以下略>	<略>	<略>
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 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 トラマドール塩酸塩 リネゾリド 炭酸リチウム セイヨウオトギリソ ウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状がある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）	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）		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。																				
三環系抗うつ剤 <以下略>	<略>	<略>																				
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 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 トラマドール塩酸塩 リネゾリド 炭酸リチウム セイヨウオトギリソ ウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状がある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）	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。																				
三環系抗うつ剤 <以下略>	<略>	<略>																				
<p>4. 副作用 大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験（4試験）及び社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験（2試験）において、総症例1099例中、717例（65.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。その主なものは傾眠248例（22.6%）、悪心228例（20.7%）、浮動性めまい93例（8.5%）、頭痛90例（8.2%）、口渇69例（6.3%）、倦怠感63例（5.7%）等であった。（承認時） うつ病・うつ状態患者における製造販売後調査において、3703例中584例（15.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。その主なものは悪心178例（4.8%）、傾眠101例（2.7%）、倦怠感36例（1.0%）等であった。（第6回安全性定期報告時）</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 痙攣（1%未満） <略></p>			<p>4. 副作用 大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験（4試験）において、総症例550例中、409例（74.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。その主なものは悪心131例（23.8%）、傾眠129例（23.5%）、頭痛56例（10.2%）、口渇53例（9.6%）、浮動性めまい48例（8.7%）、倦怠感39例（7.1%）、下痢34例（6.2%）、腹部不快感32例（5.8%）等であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 痙攣（頻度不明） <略></p>																			

改訂後					改訂前				
(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。					(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <small>注2)</small>		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <small>注2)</small>
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		全身症状	倦怠感	無力症、異常感	熱感、発熱、悪寒、疲労、体重増加、体重減少	浮腫
過敏症 ^{注1)}			発疹、湿疹、蕁麻疹、痒痒	アナフィラキシー反応、血管浮腫	過敏症 ^{注1)}		発疹	湿疹、蕁麻疹、痒痒	アナフィラキシー反応、血管浮腫
精神神経系	頭痛、傾眠、浮動性めまい	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、錯覚（ピリピリ感等）、振戦、リビドー減退、歯ざしり	パニック発作、精神運動不穩、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	精神神経系	頭痛、傾眠、浮動性めまい	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）	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、錯覚（ピリピリ感等）、振戦、リビドー減退、歯ざしり	パニック発作、アカシジア、精神運動不穩、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、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		消化器	悪心、腹部不快感、下痢、口渇	食欲減退、腹部膨満、腹痛、嘔吐、便秘、胃炎	食欲亢進	
<略>					<略>				
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）	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）
<略>					<略>				
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	泌尿器・生殖器		排尿困難、頻尿、尿蛋白陽性、射精障害	勃起不全	尿閉、持続勃起症、不正出血、月経過多

改訂後					改訂前				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 注2)		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 注2)
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、 <u>寝汗、羞明、霧視、過換気、尿糖陽性</u>	視覚異常、散瞳	その他		耳鳴、多汗症	回転性めまい、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	視覚異常、散瞳、 <u>副鼻腔炎</u>
<p>発現頻度は、承認時（うつ病・うつ状態及び社会不安障害）までの臨床試験の結果を合わせて算出した。</p> <p>注 1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>注 2) <u>製造販売後の自発報告等又は海外での報告のため頻度不明</u></p>					<p>注 1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>注 2) 自発報告又は海外での報告のため頻度不明</p>				
<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) <略></p> <p>(2) 海外で実施された6~17歳の<u>大うつ病性障害（DSM-IVにおける分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において、6~11歳の患者で有効性が確認できなかったとの報告がある³⁾</u>。</p>					<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) <略></p> <p>(2) 海外で実施された6~17歳の<u>大うつ病性障害（DSM-IV[*]における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において、6~11歳の患者で有効性が確認できなかったとの報告がある³⁾</u>。</p> <p>*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）</p>				
<p>【臨床成績】</p> <p>承認時における臨床試験成績の概要は以下のとおりであった。</p> <p>1. うつ病・うつ状態</p> <p>(1) <u>二重盲検並行群間比較試験</u></p> <p><略></p> <p>(2) <u>長期投与試験</u></p> <p><略></p> <p>(3) <u>高齢者長期投与試験</u></p> <p><略></p> <p>2. 社会不安障害</p> <p>(1) <u>二重盲検並行群間比較試験</u></p> <p><u>社会不安障害患者を対象として、本剤（エスシタロプラムとして1日10 mg又は20 mg）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²²⁾</u>。</p>					<p>【臨床成績】</p> <p>承認時における臨床試験成績の概要は以下のとおりであった。</p> <p>1. 二重盲検並行群間比較試験</p> <p><略></p> <p>2. 長期投与試験</p> <p><略></p> <p>3. 高齢者長期投与試験</p> <p><略></p>				

改訂後					改訂前	
<u>LSAS-J 合計点及びベースラインからの変化量 (LOCF)</u>						
投与群	例数	LSAS-J合計点 ^{a)}		ベースラインからの変化量 ^{a)}	変化量 プラセボ群との対比較 ^{c)}	
		ベースライン	投与12週時		群間差 ^{b)} [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	-	-
本剤	10_mg群	94.5 ±18.2	67.6 ±29.0	-26.9 ±23.3	-3.9 [-8.3, 0.6]	0.089
	20_mg群	93.4 ±17.8	60.7 ±28.0	-32.6 ±25.6	-9.8 [-14.5, -5.2]	~ ^{d)}
<p>a) : Mean ± S.D. b) : 最小二乗平均値 c) : 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 d) : プラセボ群に対する本剤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本剤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。</p> <p>(2)長期投与試験 社会不安障害患者を対象として、本剤（エスタロプラムとして1日 10 mg 又は 20 mg）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²³⁾。</p>						
<u>LSAS-J 合計点及びベースラインからの変化量</u>						
評価時期	例数	LSAS-J合計点 ^{a)}	変化量 ^{a)}			
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			
a) : Mean ± S.D.						
【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。					-	
【主要文献】 1)~21) <略> 22) 持田製薬社内資料（社会不安障害に対するプラセボ対照試験） 23) 持田製薬社内資料（社会不安障害に対する長期投与試験） 24)~34) <略：現行の22)~32)>					【主要文献】 1)~21) <略> 22)~32) <略>	

■改訂理由

平成27年11月20日付で「社会不安障害」の【効能・効果】の追加に係る一部変更承認を取得したことから、【効能・効果】の項に追加記載致しました。併せて「効能・効果に関連する使用上の注意」、「相互作用」、「副作用」、「小児等への投与」の項を改訂致しました。また、新たに医薬品リスク管理計画の策定及び実施が【承認条件】として付与されたため、追加記載致しました。

3. 相互作用

(2) 併用注意（併用に注意すること）

本剤とメチルチオニウム塩化物水和物の併用によりセロトニン作用が増強され、セロトニン症候群等の症状があらわれるおそれがあることから、「メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）」を追加記載致しました。

4. 副作用

大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験4試験の結果に社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験2試験の結果を合わせて副作用発現率を集計し、記載変更を行いました。また、うつ病・うつ状態患者における製造販売後調査の結果（第6回安全性定期報告時）を追加記載致しました。なお、国内臨床試験6試験及び第6回安全性定期報告時の副作用の詳細については、新医薬品の「使用上の注意」の解説をご参照ください。

(1) 重大な副作用

痙攣の発現頻度について、本邦新発売時は国内臨床試験での発現がなく、海外報告のみに基づく記載であったことから頻度不明としておりましたが、社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験において、重篤な痙攣を発現した症例が1例認められたため、痙攣の発現頻度を頻度不明から1%未満に変更致しました。

(2) その他の副作用

大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験及び社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験の結果及び市販後の集積状況を踏まえ、「消化不良」、「射精遅延」、「寝汗」、「羞明」、「霧視」、「過換気」及び「尿糖陽性」を追加記載し、「無力症」、「浮腫」、「発疹」、「アカシジア」、「腹部不快感」、「下痢」、「腹部膨満」、「胃炎」、「赤血球減少」、「ヘマトクリット減少」、「ヘモグロビン減少」、「頻尿」、「尿閉」、「不正出血」、「回転性めまい」、「副鼻腔炎」の発現頻度を更新致しました。

7. 小児等への投与の(2)

社会不安障害の診断基準の情報を「効能・効果に関連する使用上の注意」に追記したため、この項から削除し、記載整備致しました。

【臨床成績】及び【主要文献】

社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験（二重盲検並行比較試験及び長期投与試験）の有効性に関する成績を【臨床成績】の項に追加記載致しました。また、この両試験結果をまとめた社内資料を【主要文献】の項にも追加記載致しました。