

貯 法：室温保存
有効期間：36ヵ月

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 871179 |

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)

劇薬
処方箋医薬品*

ミルナシبران塩酸塩錠

トドミン[®]錠12.5mg
トドミン[®]錠15mg
トドミン[®]錠25mg
トドミン[®]錠50mg

Toledomin[®] Tablets

*注意-医師等の処方箋により使用すること

| | | | | |
|------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 錠12.5mg | 錠15mg | 錠25mg | 錠50mg |
| 承認番号 | 22000AMX01742000 | 22000AMX02425000 | 22000AMX02426000 | 22000AMX00846000 |
| 販売開始 | 2008年11月 | 2000年10月 | 2000年10月 | 2008年11月 |

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阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者[10.1参照]
- 2.3 尿閉(前立腺疾患等)のある患者[本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、症状を悪化させるおそれがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | トドミン錠 12.5mg | トドミン錠 15mg | トドミン錠 25mg | トドミン錠 50mg |
|------|--|--|--|-------------------------|
| 有効成分 | 1錠中 ミルナシبران塩酸塩 12.5mg | 1錠中 ミルナシبران塩酸塩 15mg | 1錠中 ミルナシبران塩酸塩 25mg | 1錠中 ミルナシبران塩酸塩 50mg |
| 添加剤 | 無水リン酸水素カルシウム、カルメロースカルシウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、エチルセルロース、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、クエン酸トリエチル、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ、黄色三二酸化鉄 | 無水リン酸水素カルシウム、カルメロースカルシウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、エチルセルロース、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、クエン酸トリエチル、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ、黄色三二酸化鉄 | 無水リン酸水素カルシウム、カルメロースカルシウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、エチルセルロース、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、クエン酸トリエチル、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ | |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | トドミン錠 12.5mg | トドミン錠 15mg | トドミン錠 25mg | トドミン錠 50mg |
|-------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 色・剤形 | 淡紅色・フィルムコーティング錠 | 淡黄色・フィルムコーティング錠 | 白色・フィルムコーティング錠 | |
| 外形 | 表 | | | |
| | 裏 | | | |
| | 側面 | | | |
| 大きさ | 直径6.1mm 厚み2.6mm | 直径6.1mm 厚み2.5mm | 直径6.1mm 厚み2.7mm | 直径7.1mm 厚み4.0mm |
| 重量 | 105mg | 105mg | 105mg | 208mg |
| 識別コード | D117 | D111 | D113 | D115 |

4. 効能・効果

うつ病・うつ状態

5. 効能・効果に関連する注意

- 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、9.1.6、9.1.7、15.1.1参照]
- 5.2 本剤の有効性は、四環系抗うつ薬(ミアンセリン塩酸塩)と同等と判断されているものの、三環系抗うつ薬(イミプラミン塩酸塩)との非劣性は検証されていないため、投与に際しては、リスクとベネフィットを勘案すること。[17.1.2、17.2.1参照]
- 5.3 本剤を18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]

6. 用法・用量

通常、成人には、ミルナシبران塩酸塩として1日25mgを初期用量とし、1日100mgまで漸増し、1日2~3回に分けて食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、高齢者には、1日25mgを初期用量とし、1日60mgまで漸増し、1日2~3回に分けて食後に経口投与する。

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、9.1.6、9.1.7、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、9.1.6-9.1.9参照]
- 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、9.1.6、9.1.7、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、9.1.6-9.1.9、15.1.1参照]
- 8.5 眠気、めまい等が起こることがあるので、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。また、患者に、これらの症状を自覚した場合は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、指導すること。

8.6 高血圧クリーゼ、血圧上昇があらわれることがあるので、適宜血圧・脈拍数等を測定し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.4、11.1.8参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 排尿困難のある患者

本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、症状を悪化させるおそれがある。

9.1.2 緑内障又は眼内圧亢進のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.3 心疾患のある患者

定期的に血圧・脈拍数等を測定すること。

血圧上昇、頻脈等があらわれ、症状を悪化させるおそれがある。

9.1.4 高血圧のある患者

定期的に血圧・脈拍数等を測定すること。

高血圧クリーゼがあらわれることがある。[8.6、11.1.8参照]

9.1.5 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

痙攣を起こすことがある。[11.1.3参照]

9.1.6 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、9.1.7、15.1.1参照]

9.1.7 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、9.1.6、15.1.1参照]

9.1.8 脳の器質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。[8.2、8.4、9.1.9参照]

9.1.9 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。[8.2、8.4、9.1.8参照]

9.2 腎機能障害患者

投与量を減じて使用すること。外国における腎機能障害患者での体内薬物動態試験で、高い血中濃度が持続する傾向が認められている。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

高い血中濃度が持続するおそれがある。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

9.5.1 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。ラットに経口投与した実験で、胎児への移行(胎児中濃度は母体血液中濃度と同程度)が報告されている。

9.5.2 動物における周産期及び授乳期投与試験で、死産児の増加等が報告されている。

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。ラットに経口投与した実験で、乳汁への移行(乳汁中濃度は血漿中濃度の3倍)が報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.7.2 類薬において、海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害(DSM-IV^注)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有効性が確認できなかったとの報告がある。[5.3参照]

注)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)

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では、血中濃度が上昇し、薬物の消失が遅延する傾向が認められている。

また、低ナトリウム血症、抗利尿ホルモン不適合分泌候群は主に高齢者において報告されている。[11.1.6、16.6.3参照]

10. 相互作用

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) [2.2参照] | 他の抗うつ剤で併用により発汗、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報告されている。モノアミン酸化酵素阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合には、少なくとも2週間の間隔をおき、また、本剤からモノアミン酸化酵素阻害剤に切り替えるときは2~3日間の間隔をおくことが望ましい。 | 主にモノアミン酸化酵素阻害剤による神経外アミン総量の増加及び抗うつ剤によるモノアミン作動性神経終末におけるアミン再取り込み阻害によると考えられている。 |

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 |
|---|---|--|
| アルコール | 他の抗うつ剤で相互に作用を増強することが報告されている。 | アルコールは中枢神経抑制作用を有する。 |
| 中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等 | 相互に作用を増強するおそれがある。 | 機序は不明。 |
| 降圧剤 クロニジン等 | 降圧剤の作用を減弱する可能性があるため、観察を十分に行うこと。 | 本剤のノルアドレナリン再取り込み阻害作用による。 |
| 炭酸リチウム [11.1.2参照] | 他の抗うつ剤で併用によりセロトニン症候群があらわれることが報告されている。 | 機序は不明。 |
| 5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 スマトリプタン コハク酸塩等 | 他の抗うつ剤で併用により高血圧、冠動脈収縮があらわれることが報告されている。 | 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おそれがある。 |
| *リスデキサメフェタミンメシル酸塩 [11.1.2参照] | セロトニン症候群があらわれるおそれがある。 | 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おそれがある。 |
| メチルチオニウム塩化物水和物(メチレンブルー) [11.1.2参照] | セロトニン症候群があらわれるおそれがある。 | 左記薬剤のMAO阻害作用によりセロトニン作用が増強される。 |
| ジゴキシン | ジゴキシンの静脈内投与との併用により起立性低血圧、頻脈があらわれたとの報告がある。 | 機序は不明。 |
| アドレナリン ノルアドレナリン | これらの薬剤(特に注射剤)との併用により、心血管作用(血圧上昇等)を増強するおそれがある。 | 本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、併用によりアドレナリン作用が増強するおそれがある。 |

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群(Syndrome malin) (0.1%未満)

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悪性症候群があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、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。

11.1.2 セロトニン症候群(頻度不明)

激越、錯乱、発汗、幻覚、反射亢進、ミオクロヌス、戦慄、頻脈、振戦、発熱、協調異常等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。[10.2参照]

11.1.3 痙攣(0.1%未満)

[9.1.5参照]

11.1.4 白血球減少(頻度不明)

血液検査等の観察を十分に行うこと。

11.1.5 重篤な皮膚障害(頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)等の重篤な皮膚障害があらわれることがある。発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 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、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群があらわれることがあるので、食欲不振、頭痛、嘔気、嘔吐、全身倦怠感等があらわれた場合には電解質の測定を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、水分摂取制限等の適切な処置を行うこと。[9.8参照]

11.1.7 肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.8 高血圧クリーゼ(頻度不明)

血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。[8.6、9.1.4参照]

11.2 その他の副作用

| | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------|----------|--|-----------------------|------------|
| 循環器 | | 起立性低血圧、頻脈、動悸、血圧上昇 | | 血圧低下、上室性頻拍 |
| 精神神経系 | | 眠気、めまい、ふらつき、立ちくらみ、頭痛、振戦、視調節障害、躁転、焦躁感、知覚減退(しびれ感等)、不眠、頭がボーッとする、筋緊張亢進、アカシジア・口部ジスキネジア・パーキンソン様症状等の錐体外路障害、不安 | 幻覚、せん妄、被注察感、聴覚過敏、自生思考 | |
| 過敏症 | | 発疹、そう痒感 | | |
| 消化器 | 悪心・嘔吐、便秘 | 口渇、腹痛、腹部膨満感、胸やけ、味覚異常、舌異常、食欲不振、食欲亢進、口内炎、下痢 | 飲水量増加 | |
| 肝臓 | | AST、ALT、 γ -GTPの上昇 | | |
| 泌尿器 | | 排尿障害、頻尿、尿蛋白陽性 | 尿失禁 | |
| その他 | | 倦怠感、発汗、熱感、発熱、悪寒、冷感、耳鳴、息苦しい、性機能異常(勃起力減退、射精障害、精巣痛、精液漏等)、トリグリセライドの上昇 | 鼻閉、関節痛、浮腫、CK上昇、脱力感、胸痛 | 脱毛 |

注)発現頻度は使用成績調査の結果を含む

13. 過量投与

13.1 徴候・症状

外国において、本剤800mg~1gで、嘔吐、呼吸困難(無呼吸期)、頻脈がみられている。1.9~2.8gを他の薬剤(特にベンゾジアゼピン系薬剤)と併用した場合、傾眠、高炭酸血症、意識障害がみられている。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。できるだけ速やかに活性炭投与等の適切な処置を行うこと。

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。

14.2 薬剤服用時の注意

空腹時に服用すると嘔気、嘔吐が強く出現するおそれがあるので、空腹時の服用は避けさせること。

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、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、8.3、8.4、9.1.6、9.1.7参照]

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子にミルナシبران塩酸塩12.5~100mg^(注)(各n=5)を食後単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、2~3時間後に最高値に達し、半減期約8時間で漸減した。薬物動態パラメータは以下のとおりであった^{1)・2)}。

| 投与量 | Tmax (hr) | Cmax (ng/mL) | T _{1/2} β (hr) | AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) |
|----------------------|-----------|--------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 12.5mg | 2.0±0.7 | 40.8±6.4 | 7.9±1.5 | 314.2±17.1 |
| 25mg | 2.0±0.0 | 74.7±9.4 | 8.2±1.0 | 601.0±61.6 |
| 50mg | 2.6±1.1 | 161.9±25.2 | 8.2±1.3 | 1253.4±227.1 |
| 100mg ^(注) | 2.6±0.9 | 326.9±64.0 | 7.9±1.3 | 2532.1±396.2 |

Mean±S.D.

16.1.2 反復投与

健康成人男子(n=4)にミルナシبران塩酸塩25mgを1日2回8日間、食後反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移から、定常状態に達するのは5日目と考えられた。また、最終投与時のCmaxは初回投与時の約1.4倍に上昇したが、Tmax、T_{1/2} β に変化は認められなかった¹⁾。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男子(n=8)にミルナシبران塩酸塩15mgを空腹時^(注)及び食後に単回経口投与し、食事の影響を検討した結果、空腹時投与時のCmaxは32.3±7.3ng/mLと食後投与時の39.3±8.1ng/mLに比し有意に低かったが、Tmax、T_{1/2} β 、AUCに有意な差は認められなかった³⁾。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

健康成人男子(n=3)にミルナシبران塩酸塩100mg^(注)を食後単回経口投与したときの血漿蛋白結合率(限外濾過法)は、投与2時間後36.3%、投与9時間後38.5%であった¹⁾。

16.4 代謝

健康成人男子(n=5)にミルナシبران塩酸塩50mgを食後単回経口投与したとき、血漿中及び尿中ともに未変化体が最も多く検出され、その他にグルクロン酸抱合体、脱エチル体及び脱エチルグルクロン酸抱合体が認められた¹⁾。

16.5 排泄

健康成人男子(n=5)にミルナシبران塩酸塩50mgを食後単回経口投与したとき、尿中には、投与後48時間までに未変化体と代謝物を合わせて約85%が排泄された¹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者(n=8)にミルナシبران塩酸塩50mgを空腹時^(注)単回経口投与したときの血漿中濃度は、健康成人(n=6)に比し高く推移し、AUC及びT_{1/2} β などの薬物動態パラメータに有意な差が認められた⁴⁾(外国人データ)。[9.2参照]

| 対象 | Tmax (hr) | Cmax (ng/mL) | T _{1/2} β (hr) | AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) |
|---------|-----------|--------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 腎機能障害患者 | 1.9±0.6 | 190.0±21.8 | 15.0±2.4* | 3,102±430* |
| 健康成人 | 1.9±0.4 | 146.7±10.7 | 8.3±0.9 | 1,363±142 |

Mean±S.E. * : P<0.05(検定)

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者(n=11)にミルナシبران塩酸塩50mgを食後単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人(n=6)に比し有意な差は認められなかったが、Cmaxの上昇、AUCの増加、T_{1/2} β の延長が認められた⁵⁾(外国人データ)。[9.3参照]

| 対象 | Tmax (hr) | Cmax (ng/mL) | T _{1/2β} (hr) | AUC _{0-∞} (ng・hr/mL) |
|---------|-----------|--------------|------------------------|-------------------------------|
| 肝機能障害患者 | 2.7±1.4 | 170±60 | 10.0±3.1 | 1,902±688 |
| 健康成人 | 2.0±0.9 | 135±18 | 8.3±1.7 | 1,360±296 |

Mean±S.D.

16.6.3 高齢者

健康高齢者男子(66~76歳、n=8)にミルナシبران塩酸塩15mgを食後単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度(AUC)は健康成人男子(n=8)に比し、有意な増加が認められた。薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。[9.8参照]

| 対象 | Tmax (hr) | Cmax (ng/mL) | T _{1/2β} (hr) | AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL) |
|-------|-----------|--------------|------------------------|--------------------------------|
| 健康高齢者 | 3.0±1.2 | 45.1±11.4 | 9.2±1.7 | 455.2±97.6* |
| 健康成人 | 2.4±0.5 | 39.3±8.1 | 7.8±1.1 | 344.7±49.5 |

Mean±S.D. * : P<0.05(t検定)

注)本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、ミルナシبران塩酸塩として1日25mgを初期用量とし、1日100mgまで漸増し、1日2~3回に分けて食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、高齢者には、1日25mgを初期用量とし、1日60mgまで漸増し、1日2~3回に分けて食後に経口投与する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

精神科領域及び内科・心療内科領域における、うつ病・うつ状態患者を対象とした承認時までの臨床試験(二重盲検比較試験を含む)をまとめた改善率(中等度改善以上)は56.4%(137/243)であった。また、そのうち65歳以上の高齢者における改善率(中等度改善以上)は59.1%(13/22)であった^{6)~13)}。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

イミプラミン塩酸塩⁹⁾及びミアンセリン塩酸塩¹⁰⁾を対照とした二重盲検比較試験における有効性は下表のとおりであり、同等とみなしうる臨床的に許容できる改善率の差を10%とすると、本剤(ミルナシبران塩酸塩)はイミプラミン塩酸塩と同等と判断できなかったが、ミアンセリン塩酸塩とは同等と判断された。[5.2参照]

| 薬剤名 | ミルナシبران塩酸塩群 | イミプラミン塩酸塩群 | ミルナシبران塩酸塩群 | ミアンセリン塩酸塩群 |
|-----------------------------|-------------------------------|----------------|----------------|---------------|
| 投与量(開始用量→最高用量) | 50mg/日→150mg/日 ¹²⁾ | 50mg/日→150mg/日 | 50mg/日→100mg/日 | 30mg/日→60mg/日 |
| 全般改善度における「中等度改善以上」の改善率(症例数) | 58.1%(36/62) | 56.3%(36/64) | 48%(40/83) | 39%(37/95) |
| 改善率の差の90%信頼区間 | -14.3%~17.9% | | -3.0%~21.5% | |

各試験における副作用及び臨床検査値異常変動の発現状況は下表のとおりであった。

| 薬剤名 | ミルナシبران塩酸塩群 | イミプラミン塩酸塩群 | ミルナシبران塩酸塩群 | ミアンセリン塩酸塩群 |
|-------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 副作用発現率(症例数) | 41.9%(26/62) | 50.8%(33/65) | 32.5%(27/83) | 43.2%(41/95) |
| 臨床検査値異常変動発現率(症例数) | 12.7%(7/55) | 10.2%(6/59) | 8.9%(5/56) | 23.6%(17/72) |

注)本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、ミルナシبران塩酸塩として1日25mgを初期用量とし、1日100mgまで漸増し、1日2~3回に分けて食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、高齢者には、1日25mgを初期用量とし、1日60mgまで漸増し、1日2~3回に分けて食後に経口投与する。」である。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 製造販売後臨床試験

製造販売後に実施したイミプラミン塩酸塩を対照とした二重盲検比較試験¹⁴⁾において、最終全般改善度「中等度改善以上」の改善率における本剤(ミルナシبران塩酸塩)群のイミプラミン塩酸塩群に対する非劣性(非劣性限界値Δ=10%)は検証されなかった。なお、1週時全般改善度「軽度改善以上」の改善率における本剤高用量開始群の低用量開始群に対する優越性も検証されなかった。[5.2参照]

| 薬剤名 | ミルナシبران塩酸塩 | | 対照薬 |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | 低用量開始群 | 高用量開始群 | イミプラミン塩酸塩群 |
| 投与量(開始用量→最高用量) | 25mg/日→100mg/日 | 50mg/日→100mg/日 | 50mg/日→150mg/日 |
| 平均投与量±標準偏差 | 73.2±36.0mg/日 | 80.6±24.4mg/日 | 87.9±38.3mg/日 |
| 最終全般改善度における「中等度改善以上」の改善率(症例数) | 61.2%(180/294) | 55.8%(163/292) | 67.7%(205/303) |
| イミプラミン塩酸塩群との改善率の差の95%信頼区間 | -14.1%~1.2% | | -19.6%~4.1% |

安全性について、抗コリン性副作用の総発現症例率は、イミプラミン塩酸塩群と比べて本剤(ミルナシبران塩酸塩)群において有意に低かった(P<0.01, Fisherの正確検定(片側))。一方、悪心、嘔吐及

び胃腸障害の総副作用発現症例率は、本剤高用量開始群において、イミプラミン塩酸塩群及び本剤低用量開始群と比べて有意に高かった(P<0.025, Fisherの正確検定(片側))。早期中止症例¹⁵⁾におけるこれら胃腸障害の発現は、本剤高用量開始群で多く認められた。

※1 早期中止症例:1週目来院時(投与開始7日後±3日)にそれ以前の状況を踏まえて投与中止が適切と判断された症例

抗コリン性副作用及び胃腸障害の副作用発現状況

| 分類 | ミルナシبران塩酸塩 | | | | 対照薬 | | |
|-------------|---------------|------|---------------|------|-------------------|------|------|
| | 低用量開始群(N=299) | | 高用量開始群(N=294) | | イミプラミン塩酸塩群(N=309) | | |
| | 例数 | (%) | 例数 | (%) | 例数 | (%) | |
| 副作用 | 211 | 70.6 | 207 | 70.4 | 236 | 76.4 | |
| 抗コリン性副作用 | 口渇 | 82 | 27.4 | 70 | 23.8 | 142 | 46.0 |
| | 便秘 | 63 | 21.1 | 63 | 21.4 | 83 | 26.9 |
| | 排尿困難 | 28 | 9.4 | 37 | 12.6 | 31 | 10.0 |
| | 調節障害(眼障害) | 15 | 5.0 | 8 | 2.7 | 18 | 5.8 |
| | 散瞳 | 3 | 1.0 | 2 | 0.7 | 4 | 1.3 |
| 抗コリン性副作用 合計 | 132 | 44.1 | 116 | 39.5 | 175 | 56.6 | |
| 胃腸障害副作用 | 悪心 | 48 | 16.1 | 70 | 23.8 | 26 | 8.4 |
| | 嘔吐 | 13 | 4.3 | 15 | 5.1 | 4 | 1.3 |
| | 胃腸障害 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0 | 0 |
| 胃腸障害副作用 合計 | 53 | 17.7 | 76 | 25.9 | 28 | 9.1 | |

早期中止症例率及び早期中止症例における胃腸障害副作用発現状況

| 薬剤名 | ミルナシبران塩酸塩 | | 対照薬 |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------|
| | 低用量開始群 | 高用量開始群 | イミプラミン塩酸塩群 |
| 早期中止症例率(症例数) | 10.0%(30/299) | 13.6%(40/294) | 10.0%(31/309) |
| 早期中止症例のうち胃腸障害副作用発現症例数 | 23.3%(7/30) | 50.0%(20/40) | 19.4%(6/31) |

17.2.2 製造販売後臨床試験

製造販売後に、本剤(ミルナシبران塩酸塩)又はパロキセチン塩酸塩水和物(パロキセチンとして30又は40mg/日)を9週間投与する二重盲検比較試験¹⁵⁾を実施した。本剤100mg/日群及びパロキセチン塩酸塩水和物群のハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D17)合計スコアの変化量は下表のとおりであり、本剤100mg/日のパロキセチン塩酸塩水和物に対する非劣性(非劣性限界値Δ=2.0)が検証された。

| 薬剤名 | ミルナシبران塩酸塩100mg/日群(N=249) | | パロキセチン塩酸塩水和物群(30又は40mg/日)(N=253) |
|---------------------------------|----------------------------|---------|----------------------------------|
| | 開始時 | 最終評価時 | 変化量 |
| HAM-D17合計スコア | 22.1±3.4 | 9.2±6.0 | 22.1±3.2 9.0±6.0 |
| 変化量 | -12.9±5.8 | | -13.1±6.2 |
| パロキセチン塩酸塩水和物群との差 ¹⁶⁾ | 0.1(-1.1~1.3) | | - |

※2()はDunnett型の95%同時信頼区間

Mean±S.D.

副作用発現頻度は、本剤100mg/日群で71.6%(217/303例)及びパロキセチン塩酸塩水和物群で69.3%(208/300例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤のうつ病・うつ状態に対する作用機序は、以下の試験結果¹⁶⁾、¹⁷⁾よりセロトニン及びノルアドレナリン再取り込みの特異的な阻害であると考えられている。

- 18.1.1 ラット脳内セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み部位に親和性を示し、セロトニン及びノルアドレナリンの取り込みをもとに阻害した(*in vitro*)。
- 18.1.2 ラット脳内の細胞外セロトニン及びノルアドレナリン濃度を有意に増加させた(10、30mg/kg、p.o.)。
- 18.1.3 各種神経伝達物質受容体に対してほとんど親和性を示さず、またモノアミン酸化酵素活性にも影響は認められなかった(*in vitro*)。

18.2 抗うつ作用

ラット及びマウス強制水泳試験において、有意な不動時間短縮作用が認められた¹⁶⁾ (30mg/kg、p.o.)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ミルナシبران塩酸塩(Milnacipran Hydrochloride)

化学名: (±)-*cis*-2-aminomethyl-*N,N*-diethyl-1-

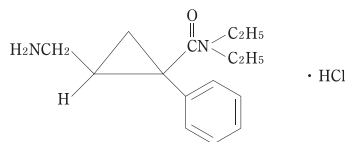
phenylcyclopropane-carboxamide monohydrochloride

分子式: C₁₅H₂₂N₂O・HCl

分子量: 282.81

性状: 白色の結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに芳香があり、味は苦い。水に極めて溶けやすく、エタノール又はクロロホルムに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない。水溶液(1→100)は旋光性がない。

化学構造式：



融 点：約171℃ (分解)

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。本剤は湿気により変色することがある。変色したものは使用しないこと。

22. 包装

〈トレドミン錠12.5mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈トレドミン錠15mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]、500錠[10錠(PTP)×50]

〈トレドミン錠25mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]、500錠[10錠(PTP)×50]

〈トレドミン錠50mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

23. 主要文献

- 1) 高橋明比古他:臨床医薬 1995;11(Suppl.3):3-69
- 2) 中道 昇他:臨床医薬 1995;11(Suppl.3):133-143
- 3) 高橋明比古他:臨床医薬 1995;11(Suppl.3):119-132
- 4) Puozzo, C. et al.:Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1998;23(2):280-286
- 5) Puozzo, C. et al.:Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1998;23(2):273-279
- 6) 村崎 光邦他:臨床医薬 1995;11(Suppl.3):71-83
- 7) 小野寺勇夫他:臨床医薬 1994;10(11):2445-2471
- 8) 村崎 光邦他:臨床医薬 1995;11(Suppl.3):85-101
- 9) 松原 良次他:臨床医薬 1995;11(4):819-842
- 10) 遠藤 俊吉他:臨床評価 1995;23(1):39-64
- 11) 高橋明比古他:臨床医薬 1995;11(Suppl.3):103-118
- 12) 川勝 忍他:臨床医薬 1994;10(12):2715-2736
- 13) 筒井 末春他:臨床医薬 1994;10(11):2473-2488
- 14) 社内資料:塩酸ミルナシプランの市販後臨床試験
- 15) 社内資料:ミルナシプラン塩酸塩の製造販売後臨床試験
- 16) 北村 佳久他:神経精神薬理 1995;17(1):25-34
- 17) Mochizuki D. et al.:Psychopharmacology. 2002;162:323-332

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00~17:40(土・日・祝日及び会社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

旭化成ファーマ株式会社
東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

26.2 発売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

26.3 提携先

ピエール ファーブル メディカメン
フランス

製造販売元

旭化成ファーマ株式会社

東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

提携先

ピエール ファーブル メディカメン

フランス

発売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen 