

## 調査結果報告書

平成 28 年 10 月 12 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

### I. 品目の概要

- [一般名] ①ミルナシプラン塩酸塩 ②デュロキセチン塩酸塩  
③ベンラファキシン塩酸塩
- [販売名] ①トレドミン錠 12.5mg、同錠 15mg、同錠 25mg、同錠 50mg 他  
②サインバルタカプセル 20mg、同カプセル 30mg  
③イフェクサーSR カプセル 37.5mg、同 SR カプセル 75mg
- [承認取得者] ①旭化成ファーマ株式会社 他 ②塩野義製薬株式会社  
③ファイザー株式会社
- [効能・効果] ①②③うつ病・うつ状態  
②下記疾患に伴う疼痛  
糖尿病性神経障害、線維筋痛症、慢性腰痛症
- [用法・用量] ① 通常、成人には、ミルナシプラン塩酸塩として 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。
- ②1. うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛  
通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 40mg を経口投与する。投与は 1 日 20mg より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20mg ずつ増量する。  
なお、効果不十分な場合には、1 日 60mg まで増量することができる。
2. 線維筋痛症に伴う疼痛、慢性腰痛症に伴う疼痛  
通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 60mg を経口投与する。投与は 1 日 20mg より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20mg ずつ増量する。
- ③ 通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75mg ずつ行うこと。
- [調査担当部] 安全第二部

## II. 今回の調査の経緯

### 1. 国内における状況

ミルナシプラン塩酸塩（以下、ミルナシプラン）、デュロキセチン塩酸塩（以下、デュロキセチン）及びベンラファキシン塩酸塩（以下、ベンラファキシン）は、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（以下、SNRI）であり、「うつ病・うつ状態」を効能・効果として平成11年9月にミルナシプランが承認されて以降、平成22年1月にデュロキセチン、平成27年9月にベンラファキシンが承認されている。なお、デュロキセチンは、「糖尿病性神経障害に伴う疼痛（平成24年2月承認）」、「線維筋痛症に伴う疼痛（平成27年5月承認）」及び「慢性腰痛症に伴う疼痛（平成28年3月承認）」の効能・効果が追加承認されている。

SNRIの中で最初に承認されたミルナシプランは、国内臨床試験での副作用の発現状況及び当時既承認の三環系及び四環系抗うつ剤の「使用上の注意」に基づき、その後承認されたデュロキセチン及びベンラファキシンは、既承認のSNRIであるミルナシプランの「使用上の注意」に基づき、「重要な基本的注意」の項に「眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること」と記載され、自動車運転等の機械操作を禁止する旨注意喚起されている。

なお、類薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬（以下、SSRI）では、「重大な副作用」の項にて「意識レベルの低下・意識消失等の意識障害」が記載されているフルボキサミンマレイン酸塩（以下、フルボキサミン）を除き、「重要な基本的注意」の項に「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。」と記載されており、自動車運転等の機械操作を禁止する注意喚起とはなっていない（別添1）。

自動車運転等に関する注意喚起については、平成26年1月に日本神経精神薬理学会及び日本うつ病学会より「添付文書に関する要望書」が厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課（以下、安全対策課）に提出された。要望書では、ほとんどの精神疾患患者は、症状改善と再発予防のために向精神薬の服薬継続が不可欠だが、我が国の添付文書によれば、抗うつ薬3剤（パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン、エスシタロプラムシュウ酸塩）を除いた全ての向精神薬に関して、運転中止を求めざるを得ないこと、恩恵があるはずの治療薬が患者の生活を奪うことになるばかりか、必要な治療を受けず症状の悪化、再発をしましう患者の増加を危惧していることから、添付文書の改訂を要望する旨記載されている。当該要望書を踏まえ、平成28年9月6日付で安全対策課は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）に対して、SNRIの自動車の運転等危険を伴う機械の操作時の安全性に関する調査を依頼し、当該依頼を受けて、機構はSNRI投与患者での自動車運転等機械操作時の安全性に関する調査を行い、添付文書改訂の必要性について検討を行った。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議

等の実施に関する達」(平成20年12月25日付20達第8号)の規定により、指名した。

## 2. 海外における状況

海外における各SNRIについて、自動車運転等の危険を伴う機械操作時の注意喚起の状況として、欧州及び米国における添付文書の記載状況を確認した(別添2)。いずれの添付文書においても、自動車運転は一律禁止となっておらず、患者の状態によって判断することとされている。

また、欧州において平成18年～平成23年に実施されたDriving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines (DRUID) Project<sup>1</sup>の最終報告書にて、デュロキセチン及びベンラファキシンは、いずれも重度ではないものの中樞神経系に影響を与える副作用が存在するとされており、投薬初期は、眠気、めまいが起きやすいので、自動車運転を避けるよう注意されている。

## III. 機構における調査

### 1. 国内副作用報告の集積状況

各SNRIの製造販売業者は、販売開始から平成28年5月31日までに入手した国内における自動車運転に影響を与える可能性が想定される又は事故に関連する21事象<sup>2</sup>(以下、自動車運転関連事象)について、以下の様に説明した。なお、副作用報告件数は別添3に示した通りである。

#### 1.1 ミルナシプラン

先発医薬品であるトレドミンについては、359例383件(うち重篤6例6件)の症例集積があった。認められた副作用(国際医薬用語集(以下、MedDRA)の基本語(以下、PT))は「浮動性めまい」142例164件、「傾眠」137例138件、「体位性めまい」54例55件、「意識消失」7例7件、「意識レベルの低下」5例5件、「健忘」及び「記憶障害」各3例3件、「意識変容状態」及び「精神的機能障害」各2例2件、「昏迷」、「失神」、「過眠症」及び「注意力障害」各1例1件であった。

副作用発現時期は、投与開始日～7日が145件と最も多く、次いで8～14日が68件、15～21日が53件であり、比較的投与初期での発現件数が多かった。投与初期に多い副作用は「浮動性めまい」、「傾眠」、「体位性めまい」であった。なお、意識障害関連事象<sup>3</sup>(計16例16件)のうち、重篤症例は4例報告されているが、うち2例は併用薬(睡眠薬

<sup>1</sup> Trinidad Gómez-Talegón, et al., Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report, in Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines (DRUID) 6<sup>th</sup> Framework Programme, Deliverable D.4.4.1, 1-243 (2011) .

<sup>2</sup> MedDRA PTで「意識レベルの低下」、「意識消失」、「意識変容状態」、「精神的機能障害」、「昏迷」、「失神」、「突発的睡眠」、「傾眠」、「過眠症」、「嗜眠」、「回転性めまい」、「体位性めまい」、「浮動性めまい」、「注意力障害」、「健忘」、「健忘性障害」、「一過性全健忘」、「逆行性健忘」、「記憶障害」、「事故」、「交通事故」に該当する事象

<sup>3</sup>MedDRA PTで「意識レベルの低下」、「意識消失」、「意識変容状態」、「昏迷」、「失神」に該当する事象

(3件)、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬(1件)、降圧薬(2件)(重複例及び同系統複数薬併用例あり)の影響が考えられるものの他は、詳細が不明な症例であった。

また、「交通事故」及び「事故」の副作用の報告はないが、「意識消失」(2例)及び「意識変容状態」(1例)として報告された症例で、自動車運転時に事故に至ったことが確認されている。これらの症例のトレドミン投与開始から副作用発現までの期間はそれぞれ、不明、投与開始10カ月後及び31カ月後であった。31カ月後の症例では、トレドミン服用中に意識変容状態が回復している症例だが、それ以外は詳細な情報が不足していた。

なお、医療用後発医薬品で報告された副作用は、「浮動性めまい」2例3件、「体位性めまい」2例2件であった。副作用発現時期は、1例は投与開始日～7日であったが、残りは不明であった。

## 1.2 デュロキセチン

デュロキセチンについては、1479例1493件(うち重篤41例47件)の症例集積があった。認められた副作用は「傾眠」913例915件、「浮動性めまい」440例449件、「体位性めまい」29例30件、「意識消失」18例18件、「失神」17例19件、「意識変容状態」13例13件、「記憶障害」10例10件、「健忘」及び「回転性めまい」各8例8件、「意識レベルの低下」6例6件、「注意力障害」及び「交通事故」各5例5件、「過眠症」4例4件、「精神的機能障害」、「昏迷」、及び「嗜眠」各1例1件であった。

副作用発現時期は、投与開始日～7日が488件と最も多く、次いで8～14日が64件、15～21日が36件であり、比較的投与初期での発現件数が多かった。投与初期に多い副作用は「傾眠」、「浮動性めまい」であった。意識障害関連事象(計55例57件)については、投与後1週間以内が16件、2週目以降は4件/週以下、9週目以降は計12件であった。意識障害関連事象55例のうち、詳細情報が入手できた事象43件には、他のノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬/SSRI/SNRI(9件)、ベンゾジアゼピン類等の中枢神経系作用薬(28件)、抗てんかん薬(3件)、プレガバリン(9件)、降圧剤(7件)あるいはインスリン(3件)等の併用(重複例及び同系統複数薬併用例あり)を認め、さらに、一部の患者にはけいれんの既往(1件)、脳波異常・脳器質異常(各1件)及び低血糖(2件)等の合併症、過量投与(3件)等を認め、意識障害関連事象55例のなかで本剤の関与が明確な症例はなかった。

国内における交通事故5例(うち重篤2例)について、重篤症例は、いずれも多剤併用の症例であり、それぞれ投与開始から11日目及び2年以上経過後に事故が起こっており、判断力の低下及び意識消失(眠気)が報告されている。残りの非重篤症例3例については詳細不明である。

## 1.3 ベンラファキシン

ベンラファキシンについては、197例201件(うち重篤3例3件)の症例集積があった。認められた副作用は、「傾眠」145例145件、「浮動性めまい」45例45件、「記憶障害」「過眠症」、「健忘」及び「体位性めまい」各2例2件、「意識消失」、「交通事故」及び「注意力障害」各1例1件であった。

副作用の発現時期は、投与開始日～7日が28件と最も多く、次いで8～14日が16件、15～21日が5件であり、比較的投与初期での発現件数が多かった。投与初期に多い副作用は「傾眠」、「浮動性めまい」であった。なお、意識障害関連事象のうち重篤症例では「意識消失」が1例報告されており、ベンラファキシンとの因果関係は否定できないが情報不足の症例であった。

国内における交通事故1例については、ベンラファキシン投与後に中途覚醒による不眠となった患者が翌日居眠り運転により交通事故を起こしたと考えられる症例であった。

## 2. 海外副作用報告のうち交通事故に関する集積状況

各SNRIの製造販売業者は、医薬品の販売開始から平成28年5月31日までに入手した海外における事故関連事象の副作用報告<sup>4</sup>（重篤症例）の集積状況について、以下のように説明した。

### 2.1 ミルナシプラン

先発医薬品の海外提携先より入手したデータに基づき、ミルナシプランに関する交通事故症例を11例確認している。このうち2例については、交通事故の原因であると考えられる「意識消失」及び「失見当識」が、それぞれミルナシプラン投与開始3日後及び9日後に発現していた。その他の9例については、交通事故に繋がる有害事象に関する情報はなく、複数の医薬品が併用されている症例及び詳細な情報が不足している症例であった。

### 2.2 デュロキセチン

デュロキセチンの海外提携先より入手したデータに基づき、デュロキセチンに関する交通事故症例を29例確認している。このうち、15例は詳細な情報が不足している症例であり、その他の症例は、デュロキセチン投与中の発現であるが、本剤以外に中枢神経系作用薬等が複数併用されている症例であった。

### 2.3 ベンラファキシン

ベンラファキシンについては、交通事故症例を7例確認している。このうち2例は投与開始8日後及び13日後に発生しているが、残り5例では交通事故や事故に至った詳しい情報は不明であった。

## 3. SNRIの自動車運転への影響を評価した臨床試験

### 3.1 ミルナシプラン

---

<sup>4</sup> MedDRA PTで「交通事故」「事故」に該当する事象

### ***Int J Psychiatry Clin Pract* 2004; 8: 109-115<sup>5</sup>**

健康成人を対象としたミルナシプランのプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験がフランスで実施された（ミルナシプラン 100mg/日群、プラセボ群は各群 4 例）。聴覚刺激及び視覚刺激に対する運動反応、感覚器の平衡機能についてミルナシプラン 100mg/日群とプラセボ群との間に有意差はなく、路上での実際の運転状況についてミルナシプランによる著しい影響は見受けられなかった。

### **3.2 デュロキセチン**

#### ***Poster presentation in the 49th Annual NCDEU meeting, 2009<sup>6</sup>***

米国の臨床研究として、「うつ病患者におけるデュロキセチン服用前と服用後での運転シミュレータを用いた自動車運転能力への影響」が検討された（症例数 12 例）。デュロキセチン 60mg 服用後のうつ病患者の脳波（electroencephalogram : EEG）のうち、認知処理を反映することが示唆されている  $\gamma$  波及び睡眠/覚醒と関連のある  $\alpha$  波を測定したところ、Historical Normal（正常対照）と有意差が認められなかった。また、運転シミュレータによるシナリオ解析においては、デュロキセチン服用前と服用後の間で、運転技能に有意差が認められなかった。

### **3.3 ベンラファキシン**

#### ***J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 212-221<sup>7</sup>**

ベンラファキシンの自動車の運転能力への影響を検討するため、健康成人を対象とした 4 期（各 15 日間）のプラセボ対照（プラセボ、ベンラファキシン 75mg/日、ベンラファキシン 150mg/日、ミアンセリン塩酸塩 60mg/日（以下、ミアンセリン））、無作為化二重盲検クロスオーバー試験がオランダで実施された（症例数 37 例）。四環系抗うつ薬であるミアンセリン 60mg/日群では、プラセボ群に比べ自動車走行中の横揺れの程度を表す Standard Deviation of Lateral Position（以下、SDLP）が有意に増加し、精神運動機能が有意に低下したのに対し、ベンラファキシン群では、プラセボ群と比較して主要評価項目である SDLP に有意な影響を与えず、精神運動機能にもほぼ影響を与えなかった。

#### ***Pharmacopsychiatry* 2015; 48: 65-71<sup>8</sup>**

うつ病患者を対象とした無作為化ケースコントロール試験がドイツで実施された。うつ病患者（20 例）にベンラファキシンを 28 日間投与したところ、投与前と比較してうつ症状

<sup>5</sup> Richet F et al, Effects of milnacipran on driving vigilance. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2004; 8: 109-115

<sup>6</sup> Bastani B et al, Measurement of Alertness in Patients with Major Depression Before and After Treatment with Duloxetine: Evaluation of Treatment Effect on Performance in Driving Simulator, *Poster presentation in the 49th Annual NCDEU meeting, 2009*

<sup>7</sup> O'Hanlon J F et al, Venlafaxine's Effects on Healthy Volunteers' Driving Psychomotor, and Vigilance Performance During 15-day Fixed and Incremental Dosing Regimens, *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 212-221

<sup>8</sup> Brunnauer A et al, Driving Performance and Psychomotor Function in Depressed Patients Treated with Agomelatine or Venlafaxine, *Pharmacopsychiatry* 2015; 48: 65-71

や精神運動機能を改善し、自動車運転能力指標（Global driving ability scores）を有意に改善したと報告されている。また、ベンラファキシンによる治療にて外来通院が可能となった患者の自動車運転能力を、実際に 50 分間一般道路を運転し、同乗するインストラクターが評価した指標（Global Rating）において評価したところ、健康成人と有意な運転能力の差は認められなかった。

#### 4. SNRI と類薬との比較

##### *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 555-565<sup>9</sup>

日本人大うつ病患者を対象としたミルナシプランと SSRI であるパロキセチン塩酸塩水和物（以下、パロキセチン）の二重盲検比較試験では（安全性評価 904 例、75 施設）、ミルナシプラン 100mg/日群及び 200mg/日群の副作用発現率はそれぞれ 71.6%、68.8%であり、パロキセチン 30mg/日及び 40mg/日群の 69.3%と同程度で有意差は認められず、自動車運転関連事象の「浮動性めまい」、「体位性めまい」、「傾眠」の発現割合にも大きな違いは認められなかった。

##### 国内臨床試験（16A203C 試験）<sup>10</sup>

うつ病・うつ状態の患者を対象として（総投与症例数 495 例、デュロキセチン 40mg/日群 91 例、デュロキセチン 60mg/日群 84 例、プラセボ群 156 例、パロキセチン群 164 例）、デュロキセチン 40mg/日群及び 60mg/日群の併合群のプラセボ群に対する優越性及びパロキセチン 20～40mg/日群（以下、パロキセチン群）に対する非劣性を検証する国内多施設共同二重盲検並行群間比較試験が実施された。安全性について、自動車運転関連事象として、デュロキセチン 40mg/日、60mg/日群及びパロキセチン群では「傾眠」（40mg/日群 20 例、60mg/日群 17 例、パロキセチン群 36 例、以下同順）、「浮動性めまい」（10 例、4 例、9 例）、「体位性めまい」（6 例、1 例、6 例）、「回転性めまい」（3 例、1 例、4 例）が発現し、パロキセチン群ではそれらの副作用に加え、「精神的機能障害」1 例及び「失神」1 例が発現した。副作用の種類については、デュロキセチン 40mg/日群、デュロキセチン 60mg/日群及びパロキセチン群のいずれの群でも同様であった。なお、いずれの事象も重篤な副作用は発現しなかった。いずれの群でも発現割合の多かったのは「傾眠」であり、デュロキセチン 60mg/日群の 1 例を除き投与開始 4 週以内に発現が見られた。「回転性めまい」、「浮動性めまい」及び「体位性めまい」は 6 週超以降でも発現していたが、デュロキセチン 40 mg/日及び 60mg/日群とパロキセチン群ともに同程度の発現割合であり、全体として観察週あたりの副作用発現例数は次第に減少した。

<sup>9</sup> Kamijima K et al, Double-blind, comparative study of milnacipran and paroxetine in Japanese patients with major depression, *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 555-565

<sup>10</sup> サインバルタ申請資料 2.7.6.5.2

### 海外臨床試験 (F1J-US-HMCR (a) 試験) <sup>11</sup>

SSRI であるエスシタロプラムシュウ酸塩 (以下、エスシタロプラム) 10mg/日群を対照とした大うつ病におけるデュロキセチン 60mg/日群の多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ及び実薬対照比較試験が米国で実施された (総投与症例数 684 例、デュロキセチン 60mg/日群 273 例、エスシタロプラム 10mg/日群 274 例、プラセボ群 137 例)。自動車運転関連の 21 事象のうち急性期治療期と継続治療期で実薬群に発現した有害事象は 9 事象であり、「浮動性めまい」 (デュロキセチン 60mg/日群 34 例、エスシタロプラム 10mg/日群 32 例、以下同順)、「傾眠」 (20 例、20 例)、「注意力障害」 (5 例、5 例)、「過眠症」 (5 例、1 例)、「記憶障害」 (4 例、1 例)、「嗜眠」 (3 例、3 例)、「回転性めまい」 (1 例、2 例)、「失神」 (0 例、2 例)、「体位性めまい」 (0 例、1 例) が報告された。エスシタロプラム 10mg/日群に比べデュロキセチン 60mg/日群で有意に高頻度に発現した事象はなく、重篤な自動車運転関連事象もなかった。本試験の結果から、有害事象の種類及び発現割合はデュロキセチン 60mg/日群とエスシタロプラム 10mg/日群で大きな差はなかった。

### 海外臨床試験 (F1J-MC-HMCQ 試験) <sup>12</sup>

大うつ病における SNRI であるベンラファキシン 75mg/日群、150mg/日群及び 225mg/日群を対照としたデュロキセチン 60mg/日群、90mg/日群及び 120mg/日群の多施設共同無作為化二重盲検並行群間実薬対照比較試験が北米において実施された (総投与症例数 504 例、デュロキセチン 60mg/日群 164 例、ベンラファキシン 75mg/日群 169 例、ベンラファキシン 150mg/日群 171 例)。本試験で固定用量期と用量漸増期の併合期間において、自動車運転関連事象 21 事象のうち発現した有害事象は 10 事象あり、「浮動性めまい」 (デュロキセチン 60mg/日群 30 例、ベンラファキシン 75mg/日群 26 例、ベンラファキシン 150mg/日群 26 例、以下同順)、「傾眠」 (24 例、18 例、13 例)、「嗜眠」 (3 例、2 例、4 例)、「注意力障害」 (2 例、3 例、1 例)、「回転性めまい」 (1 例、0 例、0 例)、「失神」 (1 例、0 例、0 例)、「過眠症」 (0 例、3 例、3 例)、「精神的機能障害」 (0 例、2 例、1 例)、「記憶障害」 (0 例、1 例、0 例)、「健忘」 (0 例、0 例、1 例) であった。いずれもベンラファキシン群とデュロキセチン群間で同程度の発現頻度であり、重篤な自動車運転関連事象はなかった。

### *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 212-221<sup>13</sup>

ベンラファキシンの自動車の運転能力への影響を検討するため、健康成人を対象とした 4 期 (各 15 日間) のプラセボ対照 (プラセボ、ベンラファキシン 75mg/日、ベンラファキシン 150mg/日、ミアンセリン 60mg/日)、無作為化二重盲検クロスオーバー試験がオランダで

<sup>11</sup> サインバルタ初回申請資料 2.7.6.5.12

<sup>12</sup> サインバルタ初回申請資料 2.7.6.5.14

<sup>13</sup> O'Hanlon J F et al, Venlafaxine's Effects on Healthy Volunteers' Driving Psychomotor and Vigilance Performance During 15-day Fixed and Incremental Dosing Regimens, *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 212-221



実施された（症例数 37 例）。ベンラファキシン 75mg/日及び 150mg/日群ではプラセボ群に比べ、主要評価項目である SDLP に有意な影響を与えなかったが、四環系抗うつ薬であるミアンセリン 60mg/日群では、プラセボ群に比べ自動車運転能力及び精神運動機能が有意に低下した。

#### ***Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1463-1474<sup>14</sup>**

抗うつ薬の各種受容体に対する結合親和性と、臨床試験において見出された副作用の発現割合との関連について、多変量解析手法を用いて解析を行い、予測可能と判断された「めまい」、「鎮静」、「眠気」を含む 10 種の副作用と 24 種のトランスポーターや受容体に対する親和性との関連が報告された。

鎮静・眠気に対し負の相関が示唆されるセロトニントランスポーター（以下、5-HTT）との結合親和性を示す阻害定数（以下、 $K_i$  値）については、デュロキセチンでは 1 nM 程度、ミルナシプラン及びベンラファキシンでは 60~100 nM 程度であった。また、SSRI では、エスシタロプラムの 5-HTT に対する  $K_i$  値は 2 nM 程度、パロキセチンについては 0.3nM 程度、塩酸セルトラリン（以下、セルトラリン）については 1 nM 程度であった。

また、受容体については、デュロキセチンは、めまい・鎮静・眠気への関連が示唆されるセロトニン 5-HT<sub>2A</sub>、めまい・眠気への関連が示唆される 5-HT<sub>2C</sub>、眠気への関連が示唆される 5-HT<sub>6</sub> に対する  $K_i$  値は 1  $\mu$ M 以下であった。ミルナシプラン及びベンラファキシンでは、 $K_i$  値が 1  $\mu$ M 以下の受容体はなかった。

SSRI ではエスシタロプラムについては、5-HT<sub>2C</sub> 及びめまい・鎮静・眠気への関連が示唆されるアドレナリン  $\alpha_1$  に対する  $K_i$  値は 1 $\mu$ M 以上であった。パロキセチンについては、めまいへの関連が示唆されるムスカリン M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>、M<sub>4</sub> 及び M<sub>5</sub> 受容体に対する  $K_i$  値は 1 $\mu$ M 以下であり、セルトラリンのアドレナリン  $\alpha_1$  に対する  $K_i$  値は 1 $\mu$ M 以下であった

各薬物の選択性は異なっているが、デュロキセチンや SSRI の多くは、鎮静・眠気に対し負の相関が示唆される 5-HTT に対し高い親和性を示しており、めまい・鎮静・眠気への関連が示唆されるいずれかの受容体に対する  $K_i$  値は、1  $\mu$ M 以下であった。

ミルナシプランとベンラファキシンでは、5-HTT に対する親和性がやや低く、ミルナシプランの他の各種受容体に関しては利用できるデータがなかったが、ベンラファキシンでは、1  $\mu$ M 以下の  $K_i$  値を示す受容体はなかった。

## **5. 機構における調査の概要**

各 SNRI は、承認時において、三環系及び四環系抗うつ剤及び既承認の SNRI に倣い、自動車運転等の機械操作を禁止する旨の注意喚起をしていた。一方、SSRI に関しては、フルボキサミンを除き、自動車運転等の機械操作を禁止する注意喚起とはなっていない。

---

<sup>14</sup> Michl J et al, A multivariate approach linking reported side effects of clinical antidepressant and antipsychotic trials to in vitro binding affinities, *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1463-1474

今回検討した SNRI は、臨床試験において、プラセボ投与や非投与時と比較し、運転能力が低下することは示唆されていない（「3. SNRI の自動車運転への影響を評価した臨床試験」の項参照）。また、安全性プロファイルを SSRI と比較しても、自動車運転に影響を及ぼしうる副作用の集積状況が多いことは示されており、薬理的にも「めまい」、「鎮静」、「眠気」に関連する受容体への親和性に大きな違いは認められない（「4. SNRI と類薬との比較」の項参照）。

したがって、機構は、SNRI の自動車運転等の機械操作に関する注意喚起を、SSRI の注意喚起に合わせ、一律禁止ではなく患者の状況に応じた柔軟な対応ができるようにすることは、科学的には理解できるものとする。現在、国内で承認されているすべての SNRI の添付文書では運転禁止の注意喚起がなされているため、機構は、SNRI の自動車運転等の機械操作に関する注意喚起を SSRI の注意喚起に合わせることは、治療の選択肢が広がり患者に適切な治療薬が提供され、適切な治療により症状の悪化及び再発防止に寄与すると考える。

一方で、多くは非重篤な症例であるものの、めまい、傾眠等の自動車運転に影響を及ぼしうる副作用が少なからず報告されている。また、SNRI の関与が明確な症例はないものの、患者自身が兆候を自覚できず自動車運転に影響する可能性のある事象として、意識障害関連事象が報告されている（「1. 国内副作用報告の集積状況」の項参照）。意識障害関連事象については、市販後に報告されている SNRI の国内副作用症例はいずれも併用薬や患者の状態が影響している可能性が否定できず、また、国内の交通事故症例で認められている意識障害関連事象と SNRI との関連が明確な症例もなかった。運転が一律禁止されていない海外において SNRI 投与中の事故の症例の集積が多くない現状を鑑みると、機構は、国内の SSRI や海外の SNRI の注意喚起と同様に、一律運転禁止としない注意喚起に改めることは可能と考える。ただし、めまい、傾眠、意識障害等により事故が起こるリスクについては、患者本人のリスクのみならず、第三者にリスクを及ぼす可能性もある。したがって、今後 SNRI 投与患者において自動車運転等の機械操作に関する注意喚起を改訂する際には、処方医や医療従事者は患者の状態をよく観察し、患者に対し、めまい、傾眠等の副作用を自覚した場合は運転をしないよう、自動車運転に際し必要な注意喚起を徹底する必要がある。また、患者の背景（精神疾患の症状、合併症、併用薬等）によっては、SNRI 投与中の患者の中には依然として自動車運転等の機械操作を行うべきでない場合もあると考えるが、どのような場合に運転可能であるかを詳細かつ具体的に検討して添付文書の注意喚起として記載することには限界がある。自動車運転の適否については、実臨床において処方医が適切に判断し患者を指導できるよう、関連学会や製造販売業者から必要な情報提供が実施されることが重要であるとする。

なお、SSRI の自動車運転に対する注意喚起では、パロキセチンのみ眠気、めまい等の症状は治療早期に多くみられる旨記載されている。今回調査した SNRI は、いずれも傾眠やめまいの副作用は、投与開始早期に多い傾向にあるが、治療開始時なのか他剤からの切り換え時なのかは不明であり、治療開始時の患者の状態が影響した可能性も否定できない。よって、

機構は、SNRIにおいては、パロキセチンのように投与初期に副作用が多いとは言い切れないと考えるが、薬の影響を一定期間観察してから運転の適否を判断する必要性については、専門協議において議論したい。

機構は、専門協議において、機構見解の妥当性について議論した。

その結果、専門委員より、臨床経験上からも、SNRIのめまい、眠気などの頻度と程度はSSRIと大きく変わることはない、類似薬のSSRIの「重要な基本的注意」の記載との整合性がとれていない等の意見が出され、SNRIの自動車運転等の機械操作に関する注意喚起を、SSRIの注意喚起に合わせ、一律禁止ではなく患者の状況に応じた柔軟な対応ができるように添付文書を改訂することについて、専門委員から支持された。

薬の影響を一定期間観察してから運転の適否を判断する旨を添付文書に記載する必要性については、専門委員より、眠気、めまいは投与開始だけでなく増量時にも出現しやすく、併用薬の影響も被ることや実際の運転技能にはうつ病の重症度も影響することから、投与開始後の一定期間に限定して一律に運転を禁止する必要性はないとの意見が出され、記載する必要はないとの意見で一致した。

また、専門委員より、めまい、傾眠等の副作用を自覚した場合は運転をしないよう、自動車運転に際し必要な注意喚起を徹底する必要性について、SSRIとSNRIとの間に本質的な差異はなく、自動車運転への影響についてもSSRIとほぼ同等と考えられること、米国添付文書には当該注意喚起がないことから、記載する必要はないとの意見が出された。機構は、投与開始初期か否かにかかわらず、SNRI投与中にめまい、傾眠等はあらわれることはあり、これらの症状があらわれた場合に運転しないよう医師が患者に指導することは重要と考えること、またデュロキセチンの欧州の添付文書には当該注意喚起が記載されており、添付文書に記載することが適切と考えることを専門委員に説明したところ、機構の意見は専門委員から支持された。

今回の改訂について、専門委員より、自動車運転の是非について、医師と患者が、患者の状態に応じて率直に話し合うことができるようになるとの意見、SNRIの副作用の多くは傾眠、浮動性めまいを認め、投与初期から7日までの治療開始早期に発生することから、この副作用発現の傾向を患者に説明することは重要であるとの意見、SNRIの副作用を十分に認識するための患者用さらに医師用のパンフレットの作成と配布は必要と考えるとの意見が出された。

以上より、機構は、精神疾患の症状や併用薬等の状況により自動車運転を控えるべき患者層が存在すると考えるが、SNRI服用中に一律自動車の運転等危険を伴う機械の操作を禁止するのではなく、SSRIと同様に自動車運転に注意する旨の注意喚起が妥当であり、自動車運転を希望する患者には、医師が運転に影響を及ぼしうる本剤の副作用発現についてよく説明した上で、患者が眠気やめまいを自覚した場合は、運転をしないよう注意喚起すること

が適切であると考える。

また、変更される注意喚起の内容に関する情報の伝達については、製造販売業者から医療従事者に対し、各患者における精神疾患のコントロール状況を考慮する必要性や、投与開始時や増量時に病状が不安定になったり眠気やめまいを自覚することが多いなど副作用発現頻度及び傾向について十分な説明が必要と考える。今般の添付文書改訂後は関連学会や製造販売業者から速やかに臨床現場へ情報提供がなされることが重要と考える。

#### IV. 総合評価

機構は、以下の通り添付文書の使用上の注意を改訂することが妥当であると判断した。

##### 【改訂案】 ミルナシプラン

下線部追記、取消線部削除

現行	改訂案
2. 重要な基本的注意 (5) 眠気、めまい等が起こることがあるので、 <u>本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</u>	2. 重要な基本的注意 (5) 眠気、めまい等が起こることがあるので、 <u>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。</u>

##### 【改訂案】 デュロキセチン

下線部変更・追記、取消線部削除

現行	改訂案
2. 重要な基本的注意 (7) 眠気、めまい等が起こることがあるので、 <u>本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</u>	2. 重要な基本的注意 (7) 眠気、めまい等が起こることがあるので、 <u>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。</u>

##### 【改訂案】 ベンラファキシン

下線部追記、取消線部削除

現行	改訂案
<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(6) 眠気、めまい等が起こることがあるので、<u>本剤投与中の患者には</u>、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</p>	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(6) 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<u>十分注意させること</u>。また、<u>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</u>。</p>

	成分名 該当商品名（製造販売業者名）	現行
SNRI	ミルナシプラン塩酸塩 トレドミン錠 12.5mg、同錠 15mg、同錠 25mg、同錠 50mg 他 （旭化成ファーマ株式会社） 他	2. 重要な基本的注意 5) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
	デュロキセチン塩酸塩 サインバルタカプセル 20mg、同カプセル 30mg （塩野義製薬株式会社）	2. 重要な基本的注意 （7） 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
	ベンラファキシン塩酸塩 イフェクサーSR カプセル 37.5mg、同 SR カプセル 75mg （ファイザー株式会社）	2.重要な基本的注意 （6） 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
（参考）SSRI	エスシタロプラムシウ酸塩水和物 レクサプロ錠 10mg （持田製薬株式会社）	2.重要な基本的注意 （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。
	塩酸セルトラリン ジェイゾロフト錠 25mg、同錠 50mg、同錠 100mg 他 （ファイザー株式会社） 他	2.重要な基本的注意 （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。
	パロキセチン塩酸塩水和物 パキシル錠 5mg、同錠 10mg、同錠 20mg 他 （グラクソ・スミスクライン株式会社） 他	2.重要な基本的注意 （1） 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。これらの症状は治療開始早期に多くみられている。
	フルボキサミンマレイン酸塩 ルボックス/デプロメール 25mg、50mg、75mg 他 （アヴィ合同会社/ Meiji Seika ファルマ株式会社） 他	（2） 重要な基本的注意 1) 眠気、意識レベルの低下・意識消失等の意識障害が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

一般名	欧州	米国	本邦
ミルナシプラン	<p>効能・効果 Treatment of major depressive episodes in adults.</p>	<p>効能・効果 Savella is indicated for the management of fibromyalgia. Savella is not approved for use in pediatric patients</p>	<p>効能・効果 うつ病・うつ状態</p>
	<p><b>4.7. Effects on ability to drive and use machines</b> Although no alterations in cognitive or psychomotor functions have been observed in healthy volunteers, this medication can diminish mental and physical capacities necessary to perform certain dangerous tasks, such as operating machinery or driving motor vehicles.</p>	<p><b>17 PATIENT COUNSELING INFORMATION</b> Ability to Drive and Use Machinery Savella might diminish mental and physical capacities necessary to perform certain tasks such as operating machinery, including motor vehicles. Patients should be cautioned about operating machinery or driving motor vehicles until they are reasonably certain that Savella treatment does not affect their ability to engage in such activities.</p>	<p>2. 重要な基本的注意 (5) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。</p>
一般名	欧州	米国	本邦
デュロキセチン	<p>効能・効果 Treatment of major depressive disorder. Treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. Treatment of generalised anxiety disorder.</p>	<p>効能・効果</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Major Depressive Disorder (MDD)</li> <li>• Generalized Anxiety Disorder (GAD)</li> <li>• Diabetic Peripheral Neuropathic Pain (DPNP)</li> <li>• Fibromyalgia (FM)</li> <li>• Chronic Musculoskeletal Pain</li> </ul>	<p>効能・効果 うつ病・うつ状態 下記疾患に伴う疼痛 糖尿病性神経障害 線維筋痛症 慢性腰痛症</p>
	<p><b>4.7 Effects on ability to drive and use machines</b> No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Cymbalta may be associated with sedation and dizziness. Patients should be instructed that if they experience sedation or dizziness they should avoid potentially hazardous tasks such as driving or operating machinery.</p>	<p><b>17.PATIENT COUNSELING INFORMATION</b> Interference with Psychomotor Performance — Any psychoactive drug may impair judgment, thinking, or motor skills. Although in controlled studies CYMBALTA has not been shown to impair psychomotor performance, cognitive function, or memory, it may be associated with sedation and dizziness. Therefore, caution patients about operating hazardous machinery including automobiles, until they are reasonably certain that CYMBALTA therapy does not affect their ability to engage in such activities.</p>	<p>2. 重要な基本的注意 (7) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。</p>

販売名	欧州	米国	本邦
ベンラファキシン	<p>効能・効果</p> <p>4.1 Therapeutic indications Treatment of major depressive episodes. For prevention of recurrence of major depressive episodes. Treatment of generalised anxiety disorder. Treatment of social anxiety disorder. Treatment of panic disorder, with or without agoraphobia.</p>	<p>効能・効果</p> <p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Major Depressive Disorder Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) extended-release capsules are indicated for the treatment of major depressive disorder (MDD). Efficacy was established in three short-term (4, 8, and 12 weeks) and two long-term, maintenance trials.</p> <p>1.2 Generalized Anxiety Disorder Effexor XR is indicated for the treatment of Generalized Anxiety Disorder (GAD). Efficacy was established in two 8-week and two 26-week placebo-controlled trials.</p> <p>1.3 Social Anxiety Disorder Effexor XR is indicated for the treatment of Social Anxiety Disorder (SAD), also known as social phobia. Efficacy was established in four 12-week and one 26-week, placebo-controlled trials.</p> <p>1.4 Panic Disorder Effexor XR is indicated for the treatment of Panic Disorder (PD), with or without agoraphobia. Efficacy was established in two 12-week placebo-controlled trials.</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]</p> <p>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。また、本剤の投与により、特に18歳未満の大うつ病性障害患者では、プラセボと比較して自殺念慮、自殺企図のリスクが高くなる可能性が示唆されているため、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。</p> <p>2. 海外で実施された7～17歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照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。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。</p>
	<p><b>4.7 Effects on ability to drive and use machines</b> Any psychoactive medicinal product may impair judgment, thinking, and motor skills. Therefore, any patient receiving venlafaxine should be cautioned about their ability to drive or operate hazardous machinery.</p> <p><b>Package Leaflet (Nov 2014)</b> Driving and using machines: Do not drive or use any tools or machines until you know how this medicine affects you.</p>	<p><b>17 PATIENT COUNSELING INFORMATION</b> Interference with Cognitive and Motor Performance Caution patients about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that Effexor XR therapy does not adversely affect their ability to engage in such activities.</p> <p><b>Medication Guide (Feb 2015)</b> What should I avoid while taking venlafaxine hydrochloride extended-release capsules? EFFEXOR can cause sleepiness or may affect your ability to make decisions, think clearly, or react quickly. You should not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities until you know how EFFEXOR affects you.</p>	<p><b>2.重要な基本的注意</b> (6) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</p> <p><b>患者向医薬品ガイド (2015年12月作成)</b> ・眠気、めまいなどの症状があらわれることがあるため、自動車の運転などの危険を伴う機械の操作は行わないようにしてください。</p>



MedDRA-PT	重篤 (件数)				非重篤 (件数)				合計 (件数)			
	ミルナシ プラン	デュロキ セチン	ベンラフ ァキシシ	合計	ミルナシ プラン	デュロキ セチン	ベンラフ ァキシシ	合計	ミルナ シプラ ン	デュロキ セチン	ベンラフ ァキシシ	合計
傾眠	0	6	0	6	138	909	145	1192	138	915	145	1198
浮動性めまい	1	9	0	10	166	440	45	651	167	449	45	661
体位性めまい	1	0	0	1	56	30	2	88	57	30	2	89
意識消失	3	14	1	18	4	4	0	8	7	18	1	26
失神	0	3	0	3	1	16	0	17	1	19	0	20
記憶障害	0	0	1	1	3	10	1	14	3	10	2	15
回転性めまい	0	0	0	0	0	8	0	8	0	8	0	8
意識変容状態	0	10	0	10	2	3	0	5	2	13	0	15
健忘	0	0	0	0	3	8	2	13	3	8	2	13
意識レベルの低下	1	0	0	1	4	6	0	10	5	6	0	11
注意力障害	0	2	0	2	1	3	1	5	1	5	1	7
過眠症	0	0	0	0	1	4	2	7	1	4	2	7
交通事故	0	2	1	3	0	3	0	3	0	5	1	6
精神的機能障害	0	0	0	0	2	1	0	3	2	1	0	3
昏迷	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	2
嗜眠	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1
突発的睡眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
健忘性障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一過性全健忘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
逆行性健忘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
事故	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	6	47	3	56	382	1446	198	2026	388	1493	201	2082