

# 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

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）

ミルナシプラン塩酸塩錠

トレドミン<sup>®</sup>錠 12.5mgトレドミン<sup>®</sup>錠 15mgトレドミン<sup>®</sup>錠 25mgトレドミン<sup>®</sup>錠 50mgToledomin<sup>®</sup> Tablets

剤形	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	トレドミン錠 12.5mg：1錠中ミルナシプラン塩酸塩 12.5 mg トレドミン錠 15mg：1錠中ミルナシプラン塩酸塩 15 mg トレドミン錠 25mg：1錠中ミルナシプラン塩酸塩 25 mg トレドミン錠 50mg：1錠中ミルナシプラン塩酸塩 50 mg
一般名	和名：ミルナシプラン塩酸塩（JAN） 洋名：Milnacipran Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	トレドミン錠 12.5mg：製造販売承認年月日：2008年7月15日 薬価基準収載年月日：2008年11月7日 販売開始年月日：2008年11月28日 トレドミン錠 15mg：製造販売承認年月日：2008年12月3日 薬価基準収載年月日：2009年3月24日 販売開始年月日：2000年10月5日 トレドミン錠 25mg：製造販売承認年月日：2008年12月3日 薬価基準収載年月日：2009年3月24日 販売開始年月日：2000年10月5日 トレドミン錠 50mg：製造販売承認年月日：2008年3月13日 薬価基準収載年月日：2008年11月7日 販売開始年月日：2008年11月28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：旭化成ファーマ株式会社 提携先：ピエールファールメディカメン
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成ファーマ株式会社 くすり相談窓口 TEL:0120-114-936 FAX:03-6699-3697 受付時間：9:00～17:45（土日祝、休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.asahikasei-pharma.co.jp">https://www.asahikasei-pharma.co.jp</a>

本IFは2019年12月改訂の添付文書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 ー日本病院薬剤師会ー

(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、「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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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で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I F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、I F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	1	4. 用法及び用量に関連する注意	12
1. 開発の経緯	1	5. 臨床成績	12
2. 製品の治療学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	17
3. 製品の製剤学的特性	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	2. 薬理作用	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	VII. 薬物動態に関する項目	20
6. RMPの概要	2	1. 血中濃度の推移	20
II. 名称に関する項目	3	2. 薬物速度論的パラメータ	22
1. 販売名	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析	23
2. 一般名	3	4. 吸収	23
3. 構造式又は示性式	3	5. 分布	23
4. 分子式及び分子量	3	6. 代謝	26
5. 化学名（命名法）又は本質	3	7. 排泄	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	8. トランスポーターに関する情報	28
III. 有効成分に関する項目	5	9. 透析等による除去率	28
1. 物理化学的性質	5	10. 特定の背景を有する患者	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	11. その他	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
IV. 製剤に関する項目	8	1. 警告内容とその理由	30
1. 剤形	8	2. 禁忌内容とその理由	30
2. 製剤の組成	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
4. 力価	9	5. 重要な基本的注意とその理由	30
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	7. 相互作用	34
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	8. 副作用	36
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
9. 溶出性	11	10. 過量投与	49
10. 容器・包装	11	11. 適用上の注意	49
11. 別途提供される資材類	11	12. その他の注意	49
12. その他	11	IX. 非臨床試験に関する項目	51
V. 治療に関する項目	12	1. 薬理試験	51
1. 効能又は効果	12	2. 毒性試験	52
2. 効能又は効果に関連する注意	12		
3. 用法及び用量	12		

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	55
1. 規制区分.....	55
2. 有効期間.....	55
3. 包装状態での貯法.....	55
4. 取扱い上の注意.....	55
5. 患者向け資材.....	55
6. 同一成分・同効薬.....	55
7. 国際誕生年月日.....	55
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.....	56
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.....	56
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	56
11. 再審査期間.....	56
12. 投薬期間制限に関する情報.....	56
13. 各種コード.....	56
14. 保険給付上の注意.....	57
<b>X I. 文献</b> .....	58
1. 引用文献.....	58
2. その他の参考文献.....	59
<b>X II. 参考資料</b> .....	60
1. 主な外国での発売状況.....	60
2. 海外における臨床支援情報.....	61
<b>X III. 備考</b> .....	62
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.....	62
2. その他の関連資料.....	65

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

うつ病では、脳内神経細胞終末からの神経伝達物質（セロトニン、ノルアドレナリンなどのモノアミン）の放出が減少していると考えられている。従来の三環系、四環系抗うつ薬の多くは、このモノアミンの再取り込みを阻害し、脳内モノアミン量を増加させることにより、抗うつ効果を発揮することが知られている。

1980年代に欧米で開発されたSSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）は神経伝達物質受容体に対する親和性がほとんどなく、うつ病治療の主流になりつつある。

このような抗うつ薬開発の流れの中で、フランスのピエール フェーブル メディカメン社はSNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）であるミルナシプラン塩酸塩を創製した。

SNRIはSSRIと同様に神経伝達物質受容体に対する親和性がほとんどなく、更にセロトニンに加えてノルアドレナリン再取り込み阻害作用も有する薬剤である。

旭化成ファーマは、ミルナシプラン塩酸塩の抗うつ薬としての特性に着目し、1989年臨床試験を開始し、その結果、ミルナシプラン塩酸塩のうつ病・うつ状態に対する有用性が確認され、1999年に「トレドミン<sup>®</sup>錠 15・25」として承認を得た（2008年12月に販売名を「トレドミン<sup>®</sup>錠 15mg・25mg」に変更・承認）。さらに、利便性の向上を目的に、「トレドミン<sup>®</sup>錠 50mg」が開発され、2008年3月に承認を取得した。また、承認条件に伴う市販後臨床試験の結果に基づく再審査結果通知により、用法・用量が変更になったことに伴い、2008年7月に「トレドミン<sup>®</sup>錠 12.5mg」の承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的特性

(1) 日本で初めてのSNRI<sup>(注)</sup>（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）である。  
[「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照]

注) Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor

(2) 脳内の細胞外セロトニン及びノルアドレナリン濃度を増加させる（ラット）。[「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照]

(3) うつ病・うつ状態患者を対象とした臨床試験のうち、解析対象となった症例の改善率（中等度改善以上）は56.4%（137例/243例）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例/22例）であった。[「V.5.臨床成績」の項参照]

(4) 重大な副作用として、悪性症候群（Syndrome malin）（0.1%未満）、セロトニン症候群（頻度不明）、痙攣（0.1%未満）、白血球減少（頻度不明）、重篤な皮膚障害（頻度不明）、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）、肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（頻度不明）、高血圧クリーゼ（頻度不明）があらわれることがある。[「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

該当しない。

#### 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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
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

1999年9月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、市販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およびパロキセチン塩酸塩水和物を対照とした二重盲検比較試験の実施により本剤の臨床的特徴が検証された。[「V.(6).治療的使用 2)」の項参照]

また、高齢者を対象とした特別調査の実施により 359 症例のデータを蓄積したことから、2008年2月承認条件が解除となった。

「本剤の用量－反応関係の確認および本剤の臨床的特徴の検証を目的とした市販後臨床試験を行うこと。また、高齢者を対象とした特別調査も実施し、これらの成績を再審査資料として提出すること。」

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

#### 6. RMPの概要

該当しない。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

トレドミン<sup>®</sup>錠 12.5mg、トレドミン<sup>®</sup>錠 15mg、トレドミン<sup>®</sup>錠 25mg、  
トレドミン<sup>®</sup>錠 50mg

#### (2) 洋名

Toledomin<sup>®</sup>Tablets 12.5mg、Toledomin<sup>®</sup>Tablets 15mg、Toledomin<sup>®</sup>Tablets 25mg、  
Toledomin<sup>®</sup>Tablets 50mg

#### (3) 名称の由来

Tolerance is dominant (忍容性が優れている)

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ミルナシبران塩酸塩(JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

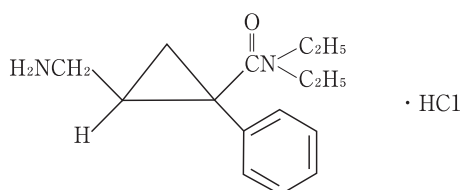
Milnacipran Hydrochloride (JAN)

Milnacipran (INN)

#### (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：C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O·HCl

分子量：282.81

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(±) - *cis* - 2 - aminomethyl - *N*, *N* - diethyl - 1 - phenylcyclopropane - carboxamide  
monohydrochloride (IUPAC に準拠)



6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：TN-912（治験番号）

### 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。

##### (2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性（日局通則による肉眼観察）

溶 媒	溶解性 (W/V%)
水	250
エタノール	50
クロロホルム	50
アセトニトリル	14.3
エーテル	<0.01

(測定温度：20±5℃)

各種 pH 溶液(Britton-Robinson 緩衝液)に対する溶解性（吸光度測定法）

pH	溶解性 (W/V%)
2.0	171
3.3	165
4.1	160
5.0	157
6.1	152
7.0	158
8.0	162
9.0	165
9.9	164

(測定温度：20±5℃)

##### (3) 吸湿性

ミルナシプラン塩酸塩約 0.1 g を精密に量り、吸湿性を重量の増加率で測定した。25℃において、32、53%RH ではほとんど吸湿性を示さなかったが、75%RH でわずかに吸湿し、84%RH では吸湿により水溶液となった。

保存条件 保存期間	25℃ 32%RH	25℃ 53%RH	25℃ 75%RH	25℃ 84%RH
1 日	0.12	0.45	0.75	29.61
4 日	-0.15	-0.10	0.83	40.56
7 日	-0.03	0.10	0.86	41.17
14 日	0.15	0.18	0.75	41.41

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 171°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：9.7（滴定法）

(6) 分配係数

pH	分配係数
2.2	<0.01
3.5	<0.01
4.3	<0.01
5.0	0.01
6.2	0.2
7.1	1.2
8.1	10
9.0	56
9.9	186

（クロロホルム層/水層、測定温度：25°C）

(7) その他の主な示性値

pH：5.2～6.2 水溶液（1→100）

吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ （260 nm）：7.5～8.5（乾燥後、0.04 g、エタノール、100 mL）

旋光度：水溶液（1→100）は旋光性を示さなかった。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	17～37°C、22～97%RH、室内散乱光	無色ガラス瓶、密栓	36 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度 50°C、暗所	無色ガラス瓶、密栓	6 ヶ月	規格内
	湿度 25°C、75%RH、暗所	無色ガラス瓶、開放	3 ヶ月	規格内
		25°C、84%RH、暗所	無色ガラス瓶、開放	1 ヶ月
	光 25°C、白色蛍光灯下 (288 万 lx・hr)	シャーレ+ポリ塩化ビニリデンラップ	30 日	規格内

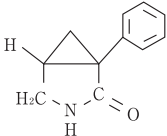
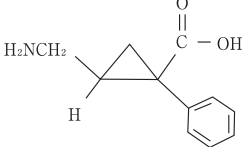
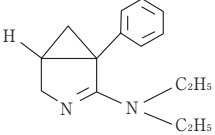
測定項目：性状、融点（分解）、溶状、確認試験、吸光度、定量法、乾燥減量、類縁物質など  
注）類縁物質 I [下記の「強制分解による生成物」の項参照]

・強制分解による生成物

0.1N 塩酸試液に溶かし、80°Cで1日保存した結果、類縁物質 I、II、IIIが認められた。

0.1N 水酸化ナトリウム試液に溶かし、80°Cで1日保存した結果、類縁物質 I、II、IVが認められた。

水に溶かし、80℃で1日保存した結果、類縁物質Ⅰ、Ⅱが認められた。

類縁物質	化学名	構造式
Ⅰ	(±)- <i>cis</i> -1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-one	
Ⅱ	Diethylamine	$\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
Ⅲ	(±)- <i>cis</i> -2-aminomethyl-1-phenylcyclopropane carboxylic acid	
Ⅳ	(±)- <i>cis</i> -2-diethylamino-1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-ene	

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

1) 呈色反応

ニンヒドリン試液と反応させたとき、青紫色を呈する。

2) 沈殿反応

① ドラーゲンドルフ試液を加えると、だいたい色の沈殿を生じる。

② 硝酸銀試液を加えると、白色の沈殿を生じ、この沈殿物は希硝酸に溶けず、過量のアンモニア試液で溶ける。

3) 紫外吸収(UV)スペクトルによる確認

(極大吸収波長：259～263 nm、264～268 nm 及び 270～274 nm)

4) 赤外吸収(IR)スペクトルによる確認

(吸収波数：1611  $\text{cm}^{-1}$ 、735  $\text{cm}^{-1}$  及び 695  $\text{cm}^{-1}$  付近)

定量法：液体クロマトグラフィー













## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形


#### (1) 剤形の区別


フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状


販売名	外形			色調	直径	厚み	重量
	表	裏	側面				
トレドミン錠 12.5mg				淡紅色	6.1 mm	2.6 mm	105 mg
トレドミン錠 15mg				淡黄色	6.1 mm	2.5 mm	105 mg
トレドミン錠 25mg				白色	6.1 mm	2.7 mm	105 mg
トレドミン錠 50mg				白色	7.1 mm	4.0 mm	208 mg

#### (3) 識別コード

トレドミン錠 12.5mg : 117 (錠剤の表面及び PTP シートの裏面に表示)

トレドミン錠 15mg : 111 (錠剤の表面及び PTP シートの裏面に表示)

トレドミン錠 25mg : 113 (錠剤の表面及び PTP シートの裏面に表示)

トレドミン錠 50mg : 115 (錠剤の表面及び PTP シートの裏面に表示)

#### (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	トレドミン錠 12.5mg	トレドミン錠 15mg	トレドミン錠 25mg	トレドミン錠 50mg
有効成分	1錠中 ミルナシプラン 塩酸塩 12.5 mg	1錠中 ミルナシプラン 塩酸塩 15 mg	1錠中 ミルナシプラン 塩酸塩 25 mg	1錠中 ミルナシプラン 塩酸塩 50 mg
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、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	

### (2) 電解質等の濃度

該当しない。

### (3) 熱量

該当しない。

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

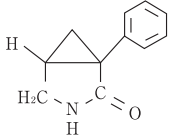
該当しない。

## 4. 力価

該当しない。

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の苛酷試験（湿度）により、1ヵ月で約0.1%の類縁物質Iの生成が認められた。

類縁物質	構造式	化学名
I	(±)- <i>cis</i> -1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-one	

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	試験条件			製剤	結果	
	保存条件	保存形態	期間			
長期保存試験	25℃、暗所	PTP 包装品を アルミ袋に封入	36 ヶ月	15mg	規格内	
		PTP 包装品			規格内	
苛酷試験	温度	60℃、暗所	3 ヶ月		全ての項目で規格内であった。 また、参考測定項目で類縁物質 I <sup>注)</sup> の増加が認められた。	
	湿度	25℃、84%RH、暗所	2 ヶ月		全ての項目で規格内であった。 また、参考測定項目で乾燥減量 の増加、崩壊時間の延長及び類 縁物質 I <sup>注)</sup> の増加が認められた。	
	光	25℃、白色蛍光灯下 (144 万 lx・hr)	30 日		規格内	
加速試験	40℃、75%RH、暗所	PTP 包装品を アルミ袋に封入	6 ヶ月		25mg	規格内
		PTP 包装品				2 ヶ月目より着色し規格外とな った。また、参考測定項目で類 縁物質 I <sup>注)</sup> の増加が認められた。
		PTP 包装品を アルミ袋に封入				規格内
		PTP 包装品				2 ヶ月目より着色し規格外とな った。また、参考測定項目で類 縁物質 I <sup>注)</sup> の増加が認められた。
	40℃、75%RH	PTP 包装品を アルミ袋に封入	6 ヶ月			12.5mg
		PTP 包装品を アルミ袋に封入		50mg		
		ポリボトル				全ての項目で規格内であった。 また、参考測定項目で類縁物質 I <sup>注)</sup> の増加が認められた。
		高密度ポリエチレン 瓶(密閉)	3 ヶ月	15mg 25mg		規格内

測定項目：性状、確認試験、崩壊性、乾燥減量、定量法、純度試験（類縁物質）、溶出性など  
注）類縁物質 I [「III.2.強制分解による生成物」及び「IV.12.混入する可能性のある夾雑物」の項参照]

## 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）

該当しない。

## 9. 溶出性

15 mg、25 mg 製剤

(溶出試験法) 日本薬局方外医薬品規格ミルナシプラン塩酸塩錠溶出試験法

条件：回転数 50 rpm、水 900 mL、液体クロマトグラフィーにより測定

(結果) 15 mg 製剤、25 mg 製剤とも溶出規格（溶出率 80%以上）に適合した。

12.5 mg、50 mg 製剤

(溶出試験法) 日局一般試験法 溶出試験法 パドル法

条件：回転数 50 rpm、水 900 mL 液体クロマトグラフィーにより測定

(結果) 12.5 mg 製剤、50 mg 製剤各 3 ロットの 15 分間の平均溶出率は 12.5 mg 製剤 97～99%、50 mg 製剤 96～104%であった。

## 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

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]

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔

瓶 : 高密度ポリエチレン

## 11. 別途提供される資材類

該当しない。

## 12. その他

該当しない。



---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

### 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

- 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]

#### <解説>

- 5.1 「VIII.12.その他の注意」の項、及び「VIII.6.(7)小児等」の項参照。
- 5.2 「V.3.(5)検証的試験 2)」、及び「V.3.(6)治療的使用 2)」の項参照。
- 5.3 「VIII.6.(7)小児等」の項参照。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5.(2)臨床薬理試験、(3)用量反応探索試験」の項参照。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない。

### 5. 臨床成績

国内第Ⅱ／Ⅲ相試験<sup>1～8)</sup>

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臨床試験（二重盲検比較試験を含む）のうち、解析対象となった症例の改善率（中等度改善以上）は

56.4% (137例/243例)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例/22例)であった。

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない。

#### (2) 臨床薬理試験<sup>9)</sup>

健康成人男子(n=5)に対し、本剤12.5、25、50及び100mgを食後単回経口投与<sup>注)</sup>した結果、25mg以下で自覚症状の異常はみられなかったが、50mg投与で嘔気、頭痛、頭重等が発現し、100mg投与ではこれらの症状の他に熱感、口渇が発現した。

また、健康成人男子(n=4)に対し、本剤25mgを1日2回8日間食後経口投与した結果、頭痛、頭重、嘔気(気分不快)、口渇、ふらつき、残尿感が発現した。

#### (3) 用量反応探索試験<sup>1, 2)</sup>

うつ病・うつ状態の患者(n=47)に対し、初期用量50mg/日<sup>注)</sup>、適宜増量にて最高用量を150mg/日<sup>注)</sup>までとして、1日2回食後経口投与した試験で、最高225mg/日<sup>注)</sup>まで投与されたが、50~150mg/日<sup>注)</sup>の投与量範囲で十分な効果があると考えられた。

うつ病・うつ状態の患者に対し、初期用量25mg/日、適宜増量にて最高用量を150mg/日<sup>注)</sup>までとした群(n=39)と、初期用量50mg/日<sup>注)</sup>、適宜増量にて最高用量を150mg/日<sup>注)</sup>までとした群(n=43)の用量比較試験(オープン)で、初期用量は50mg/日<sup>注)</sup>、最高用量は100~150mg/日<sup>注)</sup>が適切であると考えられた。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

無作為化並行用量反応試験<sup>3)</sup>

うつ病・うつ状態の患者に対し、初期用量25mg/日、適宜増量にて最高用量を75mg/日までとした群(n=55)と、初期用量50mg/日<sup>注)</sup>、適宜増量にて最高用量を150mg/日<sup>注)</sup>までとした群(n=49)の用量比較試験で、初期用量は50mg/日<sup>注)</sup>、最高用量は100~150mg/日<sup>注)</sup>が適切であると考えられた。

国内第Ⅲ相試験<sup>4, 5)</sup>

イミプラミン塩酸塩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(ミルナシプラン塩酸塩)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。

---

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

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)	50 mg/日→ 150 mg/日 <sup>注)</sup>	50 mg/日→ 150 mg/日	50 mg/日→ 100 mg/日	30 mg/日→ 60 mg/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)

## 2) 安全性試験

### 長期投与試験<sup>6)</sup>

うつ病・うつ状態の患者(n=38)に対し、本剤を初期用量 50 mg/日<sup>注)</sup>、適宜増量にて最高用量 200 mg/日<sup>注)</sup> までとして 12 週間以上投与する試験を実施し、特に問題となる副作用は発現せず、効果の減弱を示唆する結果は認められなかった。

### (5) 患者・病態別試験

#### 高齢者<sup>7)</sup>

高齢者 (65 歳以上) のうつ病・うつ状態の患者(n=29)に対し、本剤を初期用量 30 mg/日<sup>注)</sup>、適宜増量にて最高用量 90 mg/日<sup>注)</sup> までとした試験を実施し、60 mg/日までで本剤の有用性が認められた。

### (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

「V.(6).治療的使用 2)」の項参照。

#### 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<sup>10)</sup>

##### 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  $\Delta = 10\%$ ) 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。

注) 本剤の用法・用量は、「通常、成人には、ミルナシبران塩酸塩として 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg まで漸増し、1 日 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 25 mg を初期用量とし、1 日 60 mg 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。

薬剤名	ミルナシプラン塩酸塩		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）	25 mg/日→100 mg/日	50 mg/日→100 mg/日	50 mg/日→150 mg/日
平均投与量±標準偏差	73.2±36.0 mg/日	80.6±24.4 mg/日	87.9±38.3 mg/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（ミルナシプラン塩酸塩）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<sup>注1</sup>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。

注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	ミルナシプラン塩酸塩				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	ミルナシプラン塩酸塩		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）

② 製造販売後臨床試験

製造販売後に、本剤（ミルナシプリン塩酸塩）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 40 mg/日）を 9 週間投与する二重盲検比較試験<sup>1)</sup>を実施した。本剤 100 mg/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 100 mg/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  $\Delta=2.0$ ）が検証された。

		ミルナシプリン塩酸塩 100 mg/日群 (N=249)	パロキセチン塩酸塩水和物群 (30 又は 40 mg/日) (N=253)
HAM-D17 合計スコア	開始時	22.1 ± 3.4	22.1 ± 3.2
	最終評価時	9.2 ± 6.0	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 <sup>注2)</sup>		0.1 (-1.1~1.3)	-

Mean ± S.D.

注 2) ( ) は Dunnett 型の 95%同時信頼区間

副作用発現頻度は、本剤 100 mg/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。

(7) その他

該当しない。

## 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

イミプラミン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩等。

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

神経終末でのセロトニン及びノルアドレナリン再取り込み部位に選択的に結合し、これらモノアミンの再取り込みを特異的に阻害する。その結果、うつ病で低下していると考えられているシナプス間隙のセロトニンとノルアドレナリンの濃度を増加させる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

- 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ともに阻害した (*in vitro*)<sup>12, 13)</sup>。

脳内モノアミン再取り込み部位に対する親和性(Ki 値：nM)

薬剤	セロトニン	ノルアドレナリン
ミルナシプラン	8.5±0.63	31±1.1
イミプラミン	6.0±0.32	18±1.0

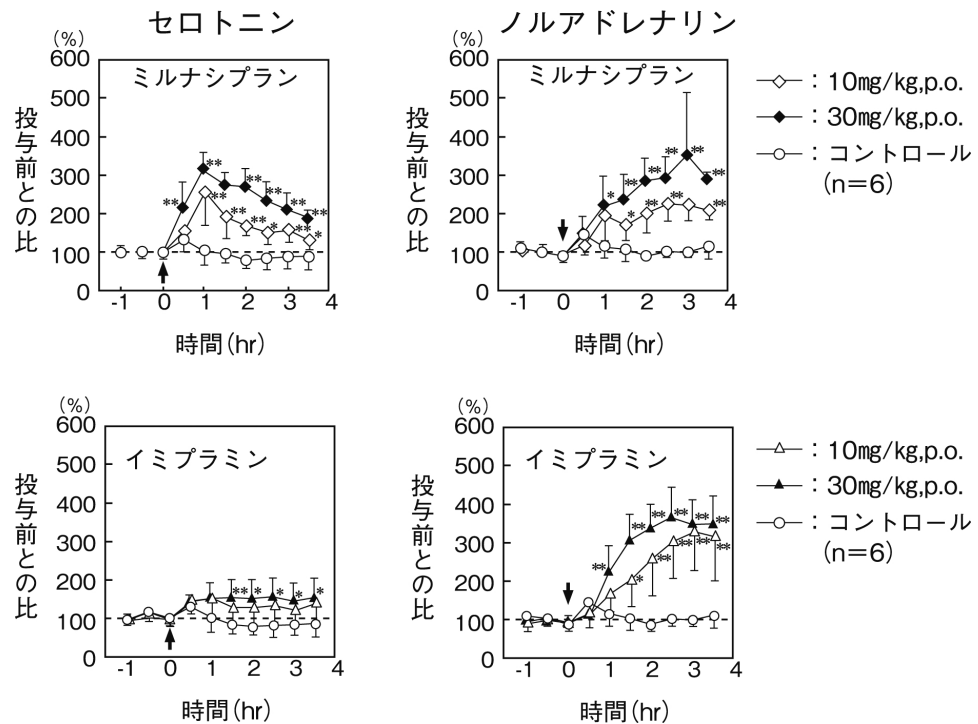
(ラット大脳皮質膜標品 n=3、mean±S.E.)

モノアミン取り込みに対する阻害作用(IC<sub>50</sub> 値：nM)

薬剤	セロトニン	ノルアドレナリン	ドパミン	S/N 比
ミルナシプラン	28.0±2.9	29.6±2.6	>10,000	0.95
イミプラミン	18.5±1.9	23.1±2.0	>10,000	0.8
デシプラミン	382±90	1.26±0.28	3,580±150	303
ミアンセリン	3,450±570	159±23	5,350±1,300	22

(ラット大脳皮質又は線条体シナプトゾーム標品 n=3、mean±S.D.)  
S/N 比=セロトニン(IC<sub>50</sub> 値)/ノルアドレナリン(IC<sub>50</sub> 値)の比率

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、30 mg/kg、経口投与) <sup>14)</sup>。



mean  $\pm$  S.D.、矢印は薬物投与時期を示す。投与前との比：投与前 3 回の平均を 100%とした。  
\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$  (Dunnett の多重比較検定、vs コントロール)

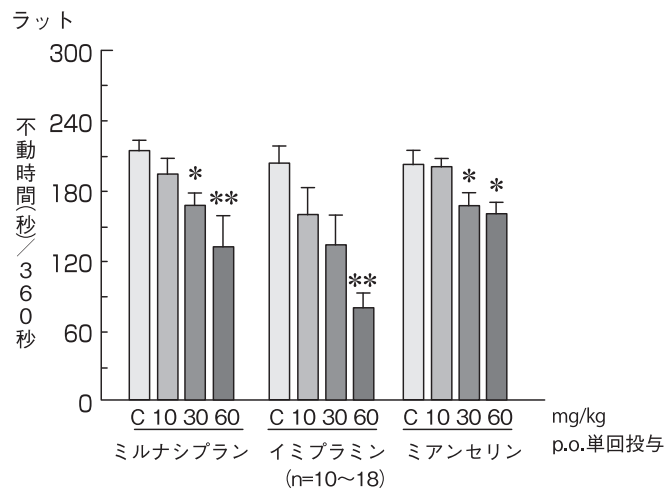
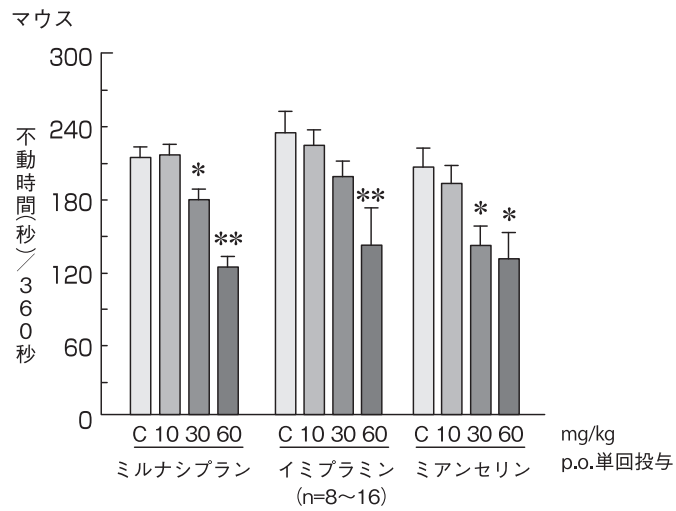
3) 各種神経伝達物質受容体に対してほとんど親和性を示さず、またモノアミン酸化酵素活性にも影響は認められなかった (*in vitro*) <sup>15)</sup>。

脳内神経伝達物質受容体に対する親和性(IC<sub>50</sub> 値 : nM)

受容体	ミルナシプラン	イミプラミン	ミアンセリン
ムスカリン性アセチルコリン	>10,000	130	5,700
ヒスタミン H <sub>1</sub>	>10,000	12	7.7
アドレナリン $\alpha_1$	>10,000	200	200
アドレナリン $\alpha_2$	>10,000	1,600	70
アドレナリン $\beta$	>10,000	10,000	3,200
ドパミン D <sub>1</sub>	>10,000	1,400	190
ドパミン D <sub>2</sub>	>10,000	2,400	7,300
セロトニン <sub>1A</sub>	>10,000	>10,000	620
セロトニン <sub>2</sub>	>10,000	280	6.1

(ラット大脳皮質、海馬及び線条体膜標品 n=2、mean)

4) ラット及びマウスを用いた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 (30 mg/kg、経口投与) <sup>12)</sup>。



mean ± S.E.

C : コントロール

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Dunnett の多重比較検定、vs コントロール)

### (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

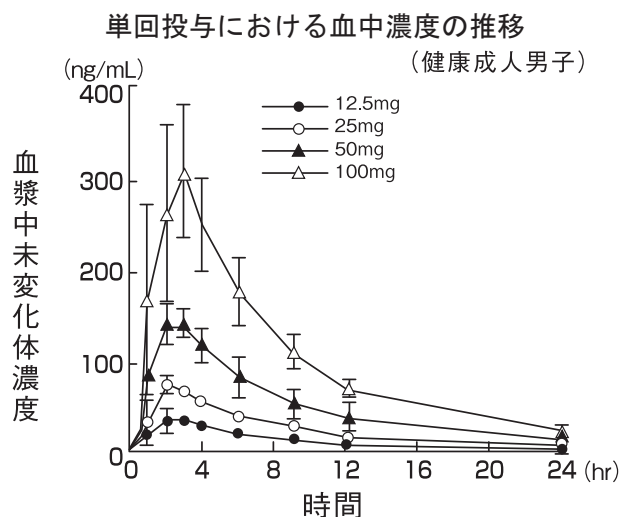
該当資料なし。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 食後単回投与<sup>9, 16)</sup>

健康成人男子に、ミルナシプラン塩酸塩 12.5~100 mg<sup>注)</sup> (各 n=5) を食後単回経口投与 (食後 30 分) したところ、血漿中未変化体濃度は投与約 2~3 時間後に最高値に達し、消失半減期 ( $T_{1/2\beta}$ ) は約 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。

また、ミルナシプラン塩酸塩 15 mg を健康高齢者男子 (66~76 歳、n=8) に食後単回経口投与 (食後 30 分) したときの血漿中未変化体濃度は、健康成人と比べて AUC が有意に増加 (約 1.3 倍) し、 $C_{max}$  の上昇、 $T_{1/2\beta}$  の延長が認められた。



対象	投与量 (mg)	用法	n	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2β</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
健康成人	12.5	食後単回	5	2.0±0.7	40.8±6.4	7.9±1.5	314.2±17.1
	25			2.0±0.0	74.7±9.4	8.2±1.0	601.0±61.6
	50			2.6±1.1	161.9±25.2	8.2±1.3	1,253.4±227.1
	100 <sup>注)</sup>			2.6±0.9	326.9±64.0	7.9±1.3	2,532.1±396.2

(mean ± S.D.)

注) 本剤の用法・用量は、「通常、成人には、ミルナシプラン塩酸塩として 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg まで漸増し、1 日 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 25 mg を初期用量とし、1 日 60 mg 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。

2) 食事の影響<sup>17)</sup>

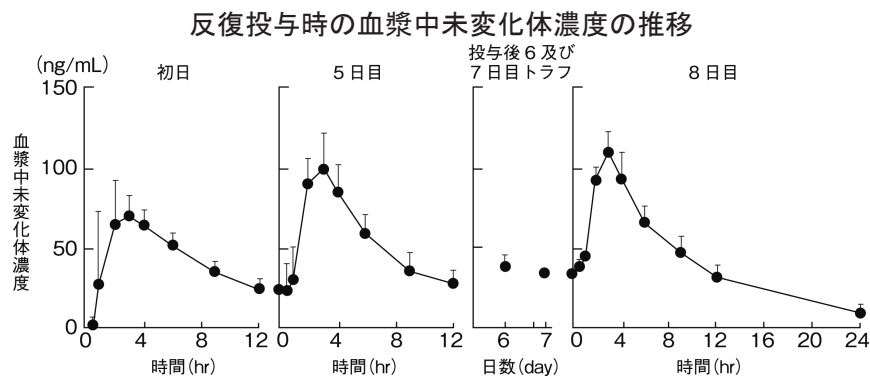
健康成人男子 (n = 8) にミルナシプラン塩酸塩 15 mg を空腹時<sup>注)</sup> 及び食後に単回経口投与し、食事の影響を検討した結果、空腹時投与時の C<sub>max</sub> は 32.3±7.3 ng/mL と食後投与時の 39.3±8.1 ng/mL に比し有意に低かったが、T<sub>max</sub>、T<sub>1/2β</sub>、AUC に有意な差は認められなかった。

対象	投与量 (mg)	用法	n	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2β</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
健康成人	15	食後単回	8	2.4±0.5	39.3±8.1	7.8±1.1	344.7±49.5
		空腹時 <sup>注)</sup> 単回		2.6±0.7	32.3±7.3*	7.9±0.9	335.5±43.2

(mean±S.D.、\*:p<0.05 (t 検定))

3) 食後反復投与<sup>9)</sup>

健康成人男子 (n=4) に、ミルナシプラン塩酸塩 1 回 25 mg を 1 日 2 回 (朝・夕食後 30 分後)、8 日間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 (投与 8 日目) の C<sub>max</sub> は初回投与時の約 1.4 倍に上昇したが、T<sub>max</sub>、T<sub>1/2β</sub> に変化は認められなかった。



対象	投与量 (mg)	用法	時期	n	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2β</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
健康成人	25	食後 2 回/日	反復初回	4	2.8±1.3	78.6±14.9	—	—
			反復 8 日目		2.8±0.5	113.7±9.4*	8.0±0.8	1,042.2±144.6*
		食後単回投与	5	2.0±0.0	74.7±9.4	8.2±1.0	601.0±61.6	

(mean±S.D.、\*:p<0.05 (t 検定、vs 単回投与)、-:算出せず)

(3) 中毒域

該当資料なし。

(4) 食事・併用薬の影響

「VII.1.(2) 2) 食事の影響」の項参照。

注) 本剤の用法・用量は、「通常、成人には、ミルナシプラン塩酸塩として 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg まで漸増し、1 日 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 25 mg を初期用量とし、1 日 60 mg 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。

## 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<sup>18)</sup>

対象	投与量 (mg)	用法	n	Ka(hr <sup>-1</sup> )
健康成人	12.5	食後単回	5	1.050±0.419
	25			0.848±0.246
	50			2.488±3.605
	100 <sup>注)</sup>			2.131±3.345
高齢者	15		8	1.811±1.315

(血漿中未変化体濃度推移より、mean±S.D.)

### (3) 消失速度定数<sup>18)</sup>

対象	用法	n	投与量 (mg)	Kel(hr <sup>-1</sup> )
健康成人	食後単回	5	12.5	0.201±0.041
			25	0.188±0.026
			50	0.200±0.040
			100 <sup>注)</sup>	0.196±0.039
高齢者		8	15	0.116±0.012

(血漿中未変化体濃度推移より、mean±S.D.)

### (4) クリアランス<sup>9, 16)</sup>

対象	用法	n	投与量 (mg)	Cl <sub>t</sub> /F (L/hr)
健康成人	食後単回	5	12.5	36.4±2.2
			25	38.8±3.9
			50	37.3±7.9
			100 <sup>注)</sup>	38.3±5.2
高齢者		8	15	30.2±7.3

(血漿中未変化体濃度推移より、mean±S.D.)

### (5) 分布容積<sup>18)</sup>

対象	用法	n	投与量 (mg)	Vd <sub>p</sub> /F (L)
健康成人	食後	5	12.5	414±72
			25	461±81
			50	429±38
			100 <sup>注)</sup>	458±132
高齢者		8	15	393±98

(血漿中未変化体濃度推移より、mean±S.D.)

### (6) その他

該当しない。

### 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

バイオアベイラビリティ

<外国人データ> <sup>19)</sup>

健康成人(n=12)にミルナシプラン塩酸塩 50 mg を単回経口投与（空腹時）<sup>注)</sup>したときと1時間点滴静注<sup>注)</sup>したときの血漿中未変化体濃度推移の AUC から求めた生物学的利用率は 85%であった。

対象	投与量 (mg)	用法	n	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> <sup>β</sup> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	AUC 経口/AUC 点滴
健康成人	50	経口（空腹時） <sup>注)</sup>	12	2.4±0.5	112±6	6.1±0.4	1,064±44	0.85±0.03
		1時間点滴 <sup>注)</sup>		1	210±24	6.4±0.5	1,272±57	

(mean±S.D.)

<ラット> <sup>20)</sup>

吸収部位：主に小腸であり、十二指腸、空腸及び回腸の吸収率はそれぞれ 80.1、90.1 及び 82.8%であった。

腸肝循環：胆管カニューレを施した雄性ラット(n=3)に <sup>14</sup>C-ミルナシプラン塩酸塩を 5 mg/kg 経口投与（絶食下）し、投与後 8 時間までに採取された胆汁を別の雄性ラット (n=3)に十二指腸内投与したとき、投与後 48 時間までに投与量の 21.0%が胆汁中に、25.0%が尿中に排泄され、腸肝循環が認められた。

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

<サル> <sup>21)</sup>

雄性サル(n=1)にミルナシプラン塩酸塩 5 mg/kg を経口投与（絶食下）したとき、投与 96 時間までの脳内濃度（大脳皮質、線条体）と血漿中濃度は下表の通りであった。投与後の脳内移行性は速やかであり、また、血漿中濃度の減少に伴い減少した。

組織	組織内濃度（ミルナシプラン換算 μg/g 又は mL）			
	2 時間	6 時間	24 時間	96 時間
大脳皮質	0.243	0.255	0.056	0.055
線条体	0.181	0.214	0.052	N.D.
血漿	1.810	0.614	0.044	0.019

注) 本剤の用法・用量は、「通常、成人には、ミルナシプラン塩酸塩として 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg まで漸増し、1 日 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 25 mg を初期用量とし、1 日 60 mg 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。

## (2) 血液－胎盤関門通過性

<ラット> <sup>20)</sup>

1. 妊娠 12 日目のラット (n=1) に <sup>14</sup>C-ミルナシプラン塩酸塩を 5 mg/kg 経口投与 (絶食下) したとき、胎児中放射能濃度は母獣血液中放射能濃度にほぼ等しかった。
2. 妊娠 18 日目のラット (n=3) に <sup>14</sup>C-ミルナシプラン塩酸塩を 5 mg/kg 経口投与 (絶食下) したとき、母体及び胎児のいずれの組織においても投与後 1 時間に最高濃度を示し、胎児は母体血漿とほぼ同等、羊水は 1/4 であった。投与後 24 時間では子宮、胎盤及び卵巣において最高濃度の 2%以下に、胎児組織においてはいずれも 3%以下に減少し、投与後 48 時間では多くの組織で最高濃度の 1%以下に減少した。胎児 1 匹当たりの分布率は投与後 1 時間で 0.08%、その他の時間では検出限界以下であった。

組織		組織内濃度 (ミルナシプラン換算 µg/g 又は mL)		
		1 時間	24 時間	48 時間
母動物	血漿	0.724±0.045	0.011±0.001	0.002±0.000
	血液	0.774±0.048	0.018±0.003	0.009±0.001
	大脳	0.123±0.016	0.006±0.002	N.D.
	小脳	0.137±0.009	0.008±0.002	N.D.
	心臓	2.252±0.360	0.072±0.009	0.047±0.004
	肺	9.732±0.237	0.078±0.006	0.027±0.001
	肝臓	13.043±1.500	0.314±0.044	0.218±0.014
	腎臓	11.115±2.371	0.147±0.008	0.068±0.012
	子宮	1.718±0.383	0.035±0.003	0.012±0.004
	卵巣	2.727±0.309	0.022±0.002	0.007±0.003
	胎盤	2.315±0.179	0.045±0.011	0.012±0.000
	羊水	0.171±0.030	0.025±0.012	0.007±0.001
胎児	全身	0.760±0.038	0.016±0.002	0.004±0.000
	血液	0.386±0.030	0.012±0.002	N.D.
	脳	0.711±0.027	0.012±0.002	0.005±0.000
	肝臓	1.292±0.079	0.019±0.003	N.D.
	心臓	0.885±0.063	0.015±0.001	N.D.
	肺	0.877±0.034	0.018±0.001	0.005±0.001
	腎臓	0.910±0.021	0.021±0.002	N.D.
胎児	分布率 (投与量百分率/胎児)			
		0.08±0.01	0.00±0.00	0.00±0.00

(n=3、mean±S.D.)

## (3) 乳汁への移行性

<ラット> <sup>20)</sup>

授乳期ラット (n=3) に <sup>14</sup>C-ミルナシプラン塩酸塩を 5 mg/kg 経口投与 (絶食下) したとき、乳汁中濃度は投与後 24 時間までのいずれの測定時間においても血漿中濃度の約 3 倍であった。

## (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

<ラット> <sup>20)</sup>

雄性ラット (n=3) に <sup>14</sup>C-ミルナシプラン塩酸塩 5 mg/kg を経口投与 (絶食下) したとき、ほとんどの組織において投与後 1 時間で最高濃度を示した。消化管を除き、最も高い濃度を示した組織は肝臓で、次いで膀胱、肺、腎臓等であった。盲腸、大腸では投与後 4 時間で最高濃度を示した。

また、組織内の放射能は、血漿中濃度の減少に伴って速やかに減少し、投与後 120 時間で多くの組織において検出限界以下となり、放射能が検出される組織においても最高濃度の 2~4% 以下に減少した。

組織	組織内濃度 (ミルナシプラン換算 $\mu\text{g/g}$ 又は mL)			
	1 時間	6 時間	24 時間	120 時間
血漿	0.598±0.072	0.137±0.008	0.012±0.001	N.D.
血液	0.687±0.107	0.145±0.005	0.026±0.003	0.015±0.002
大脳	0.096±0.005	0.036±0.006	N.D.	N.D.
小脳	0.125±0.008	0.041±0.001	0.007±0.001	N.D.
下垂体	3.448±1.183	0.260±0.053	N.D.	N.D.
眼球	0.474±0.058	0.086±0.005	0.008±0.001	N.D.
ハーダー腺	1.838±0.117	0.234±0.020	0.053±0.014	N.D.
甲状腺	2.714±0.557	0.304±0.127	N.D.	N.D.
顎下腺	3.815±0.897	0.246±0.016	0.019±0.002	N.D.
胸腺	1.576±0.167	0.178±0.015	0.009±0.001	N.D.
心臓	1.412±0.309	0.192±0.007	0.057±0.002	0.014±0.001
気管	1.094±0.315	0.159±0.004	N.D.	N.D.
肺	5.214±1.092	0.562±0.069	0.052±0.003	0.010±0.001
肝臓	22.623±5.674	3.206±0.257	0.528±0.063	0.158±0.004
腎臓	4.779±0.433	1.035±0.102	0.158±0.027	0.035±0.001
副腎	2.707±0.334	0.255±0.031	N.D.	N.D.
脾臓	2.897±0.561	0.250±0.003	0.037±0.003	0.007±0.002
膵臓	3.732±0.512	0.233±0.016	0.012±0.002	N.D.
脂肪	0.253±0.043	0.055±0.011	0.012±0.001	N.D.
褐色脂肪	1.568±0.234	0.202±0.005	0.035±0.008	N.D.
骨格筋	1.279±0.117	0.158±0.004	0.021±0.003	0.007±0.001
皮膚	1.048±0.149	0.159±0.016	0.030±0.006	0.008±0.001
骨髄	2.203±0.402	0.199±0.016	N.D.	N.D.
リンパ節	2.566±0.586	0.286±0.017	0.026±0.005	N.D.
動脈	0.711±0.235	0.092±0.014	N.D.	N.D.
精巣	0.478±0.043	0.582±0.051	0.253±0.042	0.026±0.003
精巣上部	1.031±0.097	0.483±0.059	0.043±0.011	N.D.
膀胱	15.698±3.900	2.575±1.809	0.028±0.011	N.D.
胃	8.764±3.368	0.351±0.026	0.013±0.001	N.D.
小腸	6.726±4.443	0.436±0.146	0.019±0.007	N.D.
盲腸	1.008±0.691	5.461±3.127	0.108±0.007	N.D.
大腸	2.363±1.532	3.634±0.935	0.092±0.032	N.D.

(n=3, mean±S.D.)

## (6) 血漿蛋白結合率<sup>9)</sup>

健康成人男子 (n=3) にミルナシプラン塩酸塩 100mg<sup>注)</sup> 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。

対象	用法	n	投与量 (mg)	測定時間 (hr)	血漿蛋白結合率 (%)
健康成人	食後単回	3	100 <sup>注)</sup>	2	36.3±1.0
				9	38.5±1.4

(mean±S.D.)

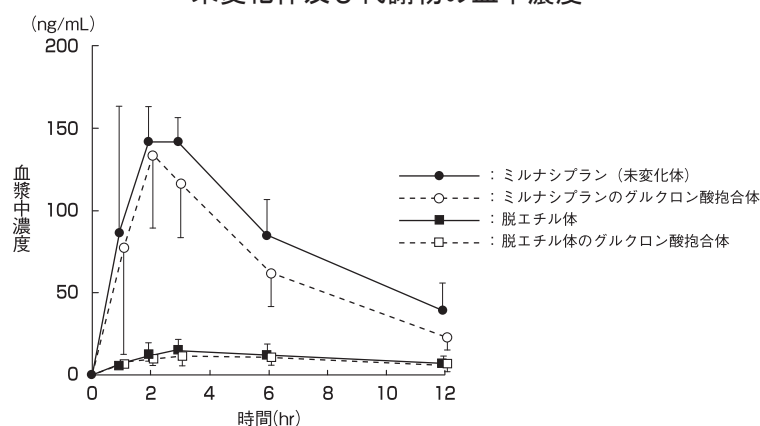
## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>9)</sup>

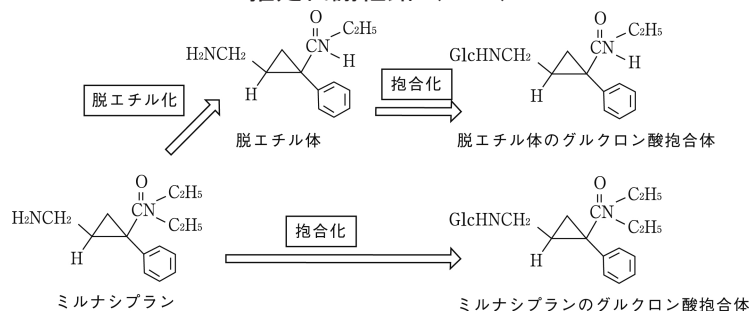
健康成人男子 (n=5) にミルナシプラン塩酸塩 50mg を食後単回経口投与したとき、血漿中及び尿中ともに未変化体が最も多く検出され、その他にグルクロン酸抱合体、脱エチル体及び脱エチルグルクロン酸抱合体が認められた。

代謝部位は肝臓と考えられた。

未変化体及び代謝物の血中濃度



推定代謝経路 (ヒト)



注) 本剤の用法・用量は、「通常、成人には、ミルナシプラン塩酸塩として 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg まで漸増し、1 日 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 25 mg を初期用量とし、1 日 60 mg 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。

## (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率<sup>22)</sup>

< *in vitro* >

脱エチル体への代謝は、主に P450 CYP3A4 の関与が認められた。

ヒト肝ミクロソームを用いて、ミルナシプラン塩酸塩の各種 CYP 分子種の阻害活性を検討した結果、0.1~10  $\mu\text{M}$  の範囲で大きな阻害作用はみられなかった。

### 各種チトクローム P-450 に対するミルナシプランの阻害作用

化合物	濃度( $\mu\text{M}$ )	対照に対する比率(%)					
		CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
対照	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	0.1	107.3	101.4	106.3	104.8	104.4	101.2
ミルナシプラン	1	105.6	101.8	95.0	92.8	102.2	99.1
	10	98.8	101.3	110.4	92.1	99.8	94.1
ポジティブコントロール		46.0	13.0	39.2	20.6	28.2	6.9

ポジティブコントロール: CYP1A2 ( $\alpha$ -Naphthoflavone 1 $\mu\text{mol/L}$ )、CYP2C9(sulfaphenazole 3 $\mu\text{mol/L}$ )、CYP2C19 (tranylcypromine 20 $\mu\text{mol/L}$ )、CYP2D6 (quinidine 4 $\mu\text{mol/L}$ )、CYP2E1 (diethyldithiocarbamate 100 $\mu\text{mol/L}$ )、CYP3A4 (ketoconazole 1 $\mu\text{mol/L}$ )

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

健康成人男子に、ミルナシプラン塩酸塩 12.5~100 mg<sup>注)</sup> (各 n=5) を食後単回経口投与 (食後 30 分) したとき<sup>9)</sup> の未変化体の  $C_{\text{max}}$ 、AUC は原点を通過する直線で回帰され線形性が認められること、バイオアベイラビリティが 85% と高いこと<sup>19)</sup> から、本剤の初回通過効果は小さいものと考えられる。

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率<sup>23)</sup>

脱エチル体のモノアミン再取り込み阻害作用 (*in vitro*)、テトラベナジン誘発眼瞼下垂 (マウス) 及び強制水泳試験 (マウス) に対する作用は認められなかった。

## 7. 排泄

### 1) 排泄部位及び経路<sup>9)</sup>

尿中

### 2) 排泄率<sup>9)</sup>

健康成人男子 (n=5) にミルナシプラン塩酸塩 50 mg 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。

< ラット ><sup>20)</sup>

胆汁カニューレを施したラット (n=3) に <sup>14</sup>C-ミルナシプラン塩酸塩 5 mg/kg を経口投与 (絶食時) したときの胆汁中排泄率は、投与後 48 時間までで 42.7% であった。

### 3) 排泄速度

該当資料なし。

注) 本剤の用法・用量は、「通常、成人には、ミルナシプラン塩酸塩として 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg まで漸増し、1 日 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 25 mg を初期用量とし、1 日 60 mg 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。



## 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

### 1) 腹膜透析

該当資料なし。

### 2) 血液透析<sup>24)</sup>

肝機能が正常であるうつ状態の血液透析患者 (n=3) に、ミルナシブラン塩酸塩 25 mg を 1 日 1 回反復投与 (朝食後) したときの定常状態到達後の透析による薬物除去率は、18.6~31.1% (平均 25.6%) であった。透析時および非透析時の  $C_{max}$ 、 $T_{max}$  はほぼ変動しなかった。

### 3) 直接血液灌流

該当資料なし。

## 10. 特定の背景を有する患者

### 1) 腎機能障害患者における薬物動態<sup>25)</sup>

<外国人データ>

腎機能障害患者 (n=8) にミルナシブラン塩酸塩 50 mg を空腹時<sup>注)</sup> 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  $T_{1/2\beta}$  などの薬物動態パラメータに有意な差が認められた。

対象	投与量 (mg)	用法	n	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
腎機能障害患者	50	空腹時 <sup>注)</sup> 単回	8	1.9±0.6	190.0±21.8	15.0±2.4*	3,102±430*
健康成人			6	1.9±0.4	146.7±10.7	8.3±0.9	1,363±142

(mean±S.E.、\*:p<0.05 (t 検定))

### 2) 肝機能障害患者における薬物動態<sup>26)</sup>

<外国人データ>

肝機能障害患者 (n=11) にミルナシブラン塩酸塩 50 mg 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、 $C_{max}$  の上昇、AUC の増加、 $T_{1/2\beta}$  の延長が認められた。

対象	投与量 (mg)	用法	n	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
肝機能障害患者	50	食後単回	11	2.7±1.4	170±60	10.0±3.1	1,902±688
健康成人			6	2.0±0.9	135±18	8.3±1.7	1,360±296

(mean±S.D.)

注) 本剤の用法・用量は、「通常、成人には、ミルナシブラン塩酸塩として 1 日 25 mg を初期用量とし、1 日 100 mg まで漸増し、1 日 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 25 mg を初期用量とし、1 日 60 mg 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。

### 3) 高齢者<sup>16)</sup>

健康高齢者男子（66～76歳、n=8）にミルナシプラン塩酸塩 15 mg 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。[9.8 参照]

対象	投与量 (mg)	用法	n	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2β</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
健康 高齢者	15	食後単回	8	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))

## 11. その他

該当しない。

## 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。]

#### <解説>

2.1 過敏症を起こす可能性がある。

2.2 「VIII.7.相互作用」の項参照。

2.3 本剤は基礎試験において抗コリン作用を有しないと考えられているが、本剤の投与によりノルアドレナリンが増加し、膀胱排尿筋の弛緩及び膀胱括約筋の収縮により排尿を止める方向に作用し、症状を悪化させる可能性がある。特に前立腺肥大症の患者では、ノルアドレナリンなどによる交感神経の刺激により、前立腺組織、前立腺被膜、後部尿道平滑筋が収縮する結果、前立腺部尿道の内圧が上昇し、尿道抵抗が亢進するため、急性尿閉を起こすおそれがある。なお、国内の臨床試験において前立腺肥大を合併している患者で尿閉の発現が 1 例（1 例/467 例）に認められている。

### 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

設定されていない。

### 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、9.1.6、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]

#### <解説>

- 8.1 本剤の適応となる、うつ病・うつ状態の患者において、原疾患のうつ病の悪化や、治療に伴う病態の改善によって自殺企図があらわれることがあり、また、海外で実施された他の複数の抗うつ剤での臨床試験の検討結果より、抗うつ剤を投与された患者で自殺念慮や自殺企図の発現リスクが高くなることが報告されたため、注意を喚起した。
- 8.2、8.4 FDAでは「不安、激越、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、衝動性、アカシジア（極度の落ち着きのなさ）、軽躁及び躁病等」の症状・行動に対して、治療中慎重に観察する必要性を勧告していること、国内において上記勧告の症状・行動の発現が報告されていること、また、因果関係は明らかではないもののこれらの症状・行動を来した症例において、「自殺念慮、自殺企図、他害行為」が報告されていることから注意を喚起した。
- 8.5 本剤は基礎試験においてヒスタミン H<sub>1</sub> に対する拮抗作用がないと考えられているが、国内の臨床試験において眠気 4.1%（19 件/467 例）、めまい 1.3%（6 件/467 例）、立ちくらみ 1.3%（6 件/467 例）、ふらつき 0.2%（1 件/467 例）の発現が認められていることから注意を喚起した。
- 8.6 高血圧及び心疾患のある患者に、重篤な高血圧（高血圧クリーゼを含む）が報告されていることから、注意を喚起した。

## 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 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。

<p><b>9.1.2 緑内障又は眼内圧亢進のある患者</b>            症状を悪化させるおそれがある。</p> <p><b>9.1.3 心疾患のある患者</b>            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。</p> <p><b>9.1.4 高血圧のある患者</b>            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]</p> <p><b>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</b>            痙攣を起こすことがある。[11.1.3 参照]</p> <p><b>9.1.6 躁うつ病患者</b>            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]</p> <p><b>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</b>            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]</p> <p><b>9.1.8 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者</b>            精神症状を増悪させることがある。[8.2、8.4、9.1.9 参照]</p> <p><b>9.1.9 衝動性が高い併存障害を有する患者</b>            精神症状を増悪させることがある。[8.2、8.4、9.1.8 参照]</p>
---

<解説>

- 9.1.1 「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」の項参照。
- 9.1.2 外国の使用上の注意に緑内障患者への投与に関する注意の記載がある。本剤の投与によりノルアドレナリンのもつ瞳孔散大筋の収縮作用による散瞳などにより症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.3 本剤は基礎試験において抗コリン作用、キニジン様作用を有しないと考えられているが、国内の臨床試験において狭心症を合併している患者で頻脈の発現が1例（1例/467例）に認められている。なお、国内の臨床試験において心疾患を合併している患者の副作用発現率はその他の患者と比し差は認められなかった。
- 9.1.4 国内の市販後において重篤な「高血圧、血圧上昇（高血圧クリーゼを含む）」の副作用報告があり、このなかには高血圧あるいは心疾患合併患者でこれらの副作用が認められた症例がある。
- 9.1.5 本剤は基礎試験において痙攣閾値を低下させないと考えられているが、一般に他の抗うつ剤で痙攣閾値の低下が知られている。なお、本剤で痙攣の発現が認められている。[「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照]
- 9.1.6 国内の臨床試験において躁転の発現が4例（4例/467例）に認められている。
- 9.1.7 「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」の項参照。
- 9.1.8 本剤で副作用発現の報告はないが、一般に他の抗うつ剤で症状の悪化が知られている。
- 9.1.9 「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」の項参照。

## (2) 腎機能障害患者

### 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]

#### <解説>

国内の臨床試験において腎機能検査値異常がある患者での副作用発現率はその他の患者と比し、差は認められなかった。[「VII.10.1)腎機能障害患者における薬物動態」の項参照]

## (3) 肝機能障害患者

### 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]

#### <解説>

国内の臨床試験において肝疾患を合併している患者での副作用発現率はその他の患者と比し、差は認められなかった。[「VII.10.2)肝機能障害患者における薬物動態」の項参照]

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない。

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

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。

#### <解説>

9.5.1 「VII.5.(2)血液 - 胎盤関門通過性」の項参照。

9.5.2 「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照。

## (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。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。

#### <解説>

「VII.5.(3)乳汁への移行性」の項参照。

## (7) 小児等

### 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<sup>注)</sup> 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)

## (8) 高齢者

### 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症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]

#### <解説>

健康高齢者 (66 歳～76 歳、n=8) に本剤 15 mg を食後単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度(AUC<sub>0-24</sub>)は健康成人に比し約 1.3 倍高く、有意な増加を認めた<sup>9, 16)</sup>。[「VII. 1.(2)臨床試験で確認された血中濃度 1)」の項参照]

## 7. 相互作用

### (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。

#### <解説>

一般にアミン再取り込み阻害作用を有する抗うつ剤の場合、モノアミン酸化酵素阻害剤との併用により、悪性症候群等が発現するおそれがある。また、外国のミルナシプラン塩酸塩の使用上の注意を参考に、モノアミン酸化酵素阻害剤から本剤に変更する場合は

2 週間の間隔をおくこととし、また、本剤の反復投与時の血中濃度の推移<sup>9)</sup>（「VII.1.(2)3 食後反復投与」の項参照）より本剤からモノアミン酸化酵素阻害剤への変更は 2～3 日間の間隔をおくこととした。

(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
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ので、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と考えられる。
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 <sub>1B/1D</sub> 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。

<解説>

(1) アルコール、中枢神経抑制剤

国内の使用成績調査及び特別調査において眠気 78 件（2.1%）、体性めまい 20 件（0.5%）等の発現が認められている。併用によりアルコールの中枢神経抑制作用及び中枢神経抑制剤の作用を増強するおそれがある。

(2) 降圧剤（クロニジン等）

クロニジンは選択的アドレナリン $\alpha_2$ 受容体作用薬であり、交感神経興奮によるノルアドレナリン遊離を抑制することにより降圧作用を発揮するため、本剤のノル



アドレナリン再取り込み阻害作用によりこれら降圧剤の作用を減弱するおそれがある。

(3) 炭酸リチウム

機序は不明。外国の使用上の注意に相互作用に関する記載がある。他の抗うつ剤（セロトニン再取り込み阻害剤）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。なお、セロトニン症候群では、錯乱、発熱、ミオクローヌス、振戦、協調異常、発汗などがみられる。

(4) 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬

他の抗うつ剤（セロトニン再取り込み阻害剤）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。外国の使用上の注意に相互作用に関する記載がある。セロトニン取り込み阻害作用を有する本剤との併用により、セロトニン作用が増強するおそれがある。

(5) リスデキサンプエタミンメシル酸塩

本剤のセロトニン取り込み阻害作用及びリスデキサンプエタミンメシル酸塩のセロトニン再取り込み阻害作用および神経終末からのセロトニン放出促進作用により、セロトニン作用が増強され、セロトニン症候群があらわれるおそれがある。

(6) メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）

本剤のセロトニン取り込み阻害作用及びメチレンブルーのモノアミン酸化酵素（MAO）阻害作用により、セロトニン作用が増強され、セロトニン症候群があらわれるおそれがある。

(7) ジゴキシン

機序は不明。外国の使用上の注意に相互作用に関する記載がある。外国の健常人を対象とした臨床試験で、本剤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。

(8) アドレナリン、ノルアドレナリン

外国の使用上の注意に相互作用に関する記載がある。ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する本剤との併用により、アドレナリン作用が増強し、血圧上昇等を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 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、 $\gamma$ -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 高血圧クライゼ（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]

<解説>

- 11.1.1** 発現機序は不明だが、ドパミン・ノルアドレナリン不均衡仮説、ドパミン・セロトニン不均衡仮説など脳内モノアミンの不均衡により発現する可能性が考えられている。悪性症候群の症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに症状に応じて悪性症候群治療剤投与等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.2** 発現機序については、本剤はセロトニン再取り込み阻害作用をもつため、セロトニン作用が増強し、セロトニン症候群が発現するものと考えられる。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、本剤の投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに、症状に応じて適切な処置を行うこと。
- 11.1.3** 発現機序は不明。痙攣が認められた場合には本剤の投与を中止し、症状に応じてジアゼパム投与等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.4** 発現機序は不明。血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。
- 11.1.5** 発現機序はアレルギーによる薬疹と考えられる。発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎（粘膜疹）等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、皮膚科受診、抗アレルギー剤、ステロイド剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 11.1.6 発現機序は不明。食欲不振、頭痛、嘔気、嘔吐、全身倦怠感、意識障害等の症状がみられた場合は電解質の測定を行い、低ナトリウム血症及び低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿等の異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、水分摂取制限等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.7 本剤による薬物性肝障害が疑われる。本剤投与中は観察を十分に行い、全身倦怠感、食欲不振等の症状及び肝機能障害や黄疸が現れた場合には、投与を中止し、症状に応じて肝庇護剤等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.8 本剤のノルアドレナリン再取り込み阻害作用による可能性が考えられている。適宜、血圧・脈拍数を測定、特に高血圧又は心疾患のある患者に対しては定期的に血圧・脈拍数を測定し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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、 $\gamma$ -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、精巢痛、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

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（承認時、使用成績調査・特別調査）

項目	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (平成17年9月21日迄)
		使用成績調査・特別調査
調査症例数①	467	3,771
副作用発現症例数②	179	827
副作用発現件数③	310	1,233
副作用発現症例率(②/①×100)	38.33%	21.93%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (平成17年9月21日迄) 使用成績調査・特別調査
感染症および寄生虫症		1(0.03)
単純ヘルペス		1(0.03)
血液およびリンパ系障害	3(0.64)	
白血球減少症	3(0.64)	
代謝および栄養障害	3(0.64)	61(1.62)
食欲不振		51(1.35)
食欲減退	1(0.21)	1(0.03)
食欲亢進	1(0.21)	8(0.21)
多飲症	1(0.21)	
高カリウム血症		1(0.03)
精神障害	14(3.00)	121(3.21)
自殺既遂		2(0.05)
自殺企図		4(0.11)
躁病	4(0.86)	30(0.80)
軽躁		1(0.03)
易刺激性	4(0.86)	37(0.98)
易興奮性		1(0.03)
攻撃性		1(0.03)
不眠症	1(0.21)	31(0.82)
早朝覚醒		3(0.08)
中期不眠症		2(0.05)
睡眠障害	2(0.43)	
不安	1(0.21)	11(0.29)
幻覚		1(0.03)
幻視		2(0.05)
幻聴		1(0.03)
譫妄		2(0.05)
被害妄想	1(0.21)	3(0.08)
思考異常	1(0.21)	1(0.03)
不快気分	2(0.43)	1(0.03)
抑うつ気分		2(0.05)
神経系障害	50(10.71)	258(6.84)
向精神薬悪性症候群		2(0.05)
痙攣		1(0.03)
大発作痙攣		1(0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (平成17年9月21日迄)
		使用成績調査・特別調査
傾眠(眠気)	19(4.07)	78(2.07)
浮動性めまい	7(1.50)	60(1.59)
体位性めまい	6(1.28)	20(0.53)
意識消失		1(0.03)
失神		1(0.03)
頭痛	6(1.28)	62(1.64)
緊張性頭痛		1(0.03)
頭部不快感	3(0.64)	1(0.03)
振戦	6(1.28)	12(0.32)
感覚減退	2(0.43)	8(0.21)
鎮静	3(0.64)	23(0.61)
筋緊張亢進		1(0.03)
アカシジア	1(0.21)	6(0.16)
ジスキネジー	1(0.21)	3(0.08)
パーキンソニズム		4(0.11)
構語障害		1(0.03)
味覚異常	2(0.43)	5(0.13)
味覚消失	1(0.21)	
口の錯感覚	1(0.21)	
脳梗塞		1(0.03)
眼障害	4(0.86)	7(0.19)
調節障害	4(0.86)	5(0.13)
眼の異常感		2(0.05)
耳および迷路障害	2(0.43)	5(0.13)
耳鳴	1(0.21)	4(0.11)
耳不快感		1(0.03)
聴覚過敏	1(0.21)	1(0.03)
心臓障害	6(1.28)	44(1.17)
頻脈	3(0.64)	14(0.37)
洞性頻脈		1(0.03)
動悸	3(0.64)	34(0.90)
血管障害	7(1.50)	18(0.48)
起立性低血圧	7(1.50)	16(0.42)
ほてり		2(0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(0.86)	9(0.24)
息詰まり感	1(0.21)	6(0.16)
鼻閉	2(0.43)	
鼻乾燥	1(0.21)	
アレルギー性鼻炎		1(0.03)
鼻漏		1(0.03)
喘鳴		1(0.03)
胃腸障害	65(13.92)	313(8.30)
悪心	23(4.93)	173(4.59)
嘔吐	5(1.07)	48(1.27)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (平成17年9月21日迄)
		使用成績調査・特別調査
便秘	27(5.78)	69(1.83)
消化管運動障害		1(0.03)
腹痛	1(0.21)	21(0.56)
上腹部痛	2(0.43)	7(0.19)
下腹部痛		1(0.03)
胃不快感	4(0.86)	5(0.13)
腹部膨満		1(0.03)
消化不良(胃灼熱感)		1(0.03)
消化不良(胸やけ)		1(0.03)
舌障害		3(0.08)
舌痛	1(0.21)	
舌苔	1(0.21)	
口内炎	1(0.21)	1(0.03)
口唇のひび割れ		1(0.03)
口の感覚鈍麻	2(0.43)	
下痢	1(0.21)	11(0.29)
肝胆道系障害		1(0.03)
肝機能異常		1(0.03)
皮膚および皮下組織障害	13(2.78)	70(1.86)
発疹	3(0.64)	26(0.69)
薬疹		1(0.03)
全身性皮疹		4(0.11)
湿疹		1(0.03)
紅斑性皮疹	1(0.21)	1(0.03)
丘疹	1(0.21)	
そう痒性皮疹	3(0.64)	
蕁麻疹		2(0.05)
そう痒症	1(0.21)	15(0.40)
多汗症	4(0.86)	26(0.69)
冷汗	1(0.21)	
顔面腫脹		1(0.03)
筋骨格系および結合組織障害	3(0.64)	4(0.11)
筋痙縮		1(0.03)
筋骨格硬直	2(0.43)	1(0.03)
関節痛	1(0.21)	1(0.03)
横紋筋融解		1(0.03)
腎および尿路障害	6(1.28)	74(1.96)
尿閉	1(0.21)	1(0.03)
排尿困難	4(0.86)	70(1.86)
頻尿	1(0.21)	2(0.05)
夜間頻尿		1(0.03)
尿失禁		1(0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (平成17年9月21日迄)
		使用成績調査・特別調査
生殖系および乳房障害	1(0.21)	10(0.27)
勃起不全	1(0.21)	4(0.11)
射精障害		1(0.03)
射精遅延		1(0.03)
精巣不快感		1(0.03)
乳汁漏出症		2(0.05)
月経障害		1(0.03)
希発月経		1(0.03)
全身障害および投与局所様態	41(8.78)	76(2.02)
口渇	35(7.49)	36(0.95)
倦怠感	4(0.86)	24(0.64)
不快感		1(0.03)
異常感		2(0.05)
熱感	1(0.21)	8(0.21)
発熱	1(0.21)	2(0.05)
悪寒	1(0.21)	5(0.13)
末梢性浮腫	1(0.21)	
無力症		2(0.05)
臨床検査	43(9.21)	42(1.11)
赤血球数減少	1(0.21)	
ヘマトクリット減少	1(0.21)	
ヘモグロビン減少	1(0.21)	
ヘモグロビン増加	1(0.21)	
白血球数増加		1(0.03)
リンパ球数増加	1(0.21)	
好酸球数増加	2(0.43)	1(0.03)
好塩基球数増加	1(0.21)	
好中球数減少	2(0.43)	
好中球数増加	1(0.21)	
単球数減少	1(0.21)	
単球数増加	1(0.21)	
血中トリグリセリド増加	8(1.71)	3(0.08)
血中トリグリセリド減少	1(0.21)	
血中コレステロール増加	3(0.64)	2(0.05)
血中ブドウ糖増加		1(0.03)
血圧上昇	1(0.21)	11(0.29)
心電図異常	2(0.43)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加	7(1.50)	11(0.29)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加	11(2.36)	14(0.37)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GTP)増加	7(1.50)	12(0.32)
血中ビリルビン増加	3(0.64)	
血中アルカリホスファターゼ(ALP)増加	3(0.64)	1(0.03)
血中乳酸脱水素酵素(LDH)増加	3(0.64)	2(0.05)
血中乳酸脱水素酵素(LDH)減少	1(0.21)	

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (平成17年9月21日迄)
		使用成績調査・特別調査
血中クレアチンホスホキナーゼ(CK)増加		1(0.03)
尿中蛋白陽性	4(0.86)	
尿中血陽性	1(0.21)	
尿中ブドウ糖陽性	3(0.64)	
血中尿素(BUN)増加	1(0.21)	
体重増加		1(0.03)
C-反応性蛋白増加		1(0.03)

用語：ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) version8.0。但し、一部の用語は略号等を補足した。

#### 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（製造販売後臨床試験）

項目	製造販売後臨床試験
対象症例数①	303
副作用の発現症例数②	217
副作用の発現件数③	477
副作用の発現症例率 (②/①×100)	71.62%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)
心臓障害	41(13.53)
動悸	16 (5.28)
頻脈	29 (9.57)
耳および迷路障害	7(2.31)
回転性めまい	6 (1.98)
耳不快感	1 (0.33)
眼障害	3(0.99)
調節障害	1 (0.33)
眼精疲労	1 (0.33)
眼乾燥	1 (0.33)
霧視	1 (0.33)
胃腸障害	144(47.52)
腹部不快感	20 (6.60)
腹部膨満	2 (0.66)
上腹部痛	12 (3.96)
便秘	38 (12.54)
下痢	6 (1.98)
消化不良	1 (0.33)
おくび	1 (0.33)
胃炎	2 (0.66)
悪心	79 (26.07)
口内炎	3 (0.99)
嘔吐	29 (9.57)
一般・全身障害および投与部位の状態	40(13.20)
胸部不快感	1 (0.33)
悪寒	1 (0.33)
異常感	1 (0.33)



副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)
易刺激性	1 (0.33)
倦怠感	11 (3.63)
末梢性浮腫	1 (0.33)
発熱	1 (0.33)
口渇	25 (8.25)
肝胆道系障害	1(0.33)
肝機能異常	1 (0.33)
臨床検査	18(5.94)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.32)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.33)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.33)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.33)
拡張期血圧上昇	1 (0.33)
血圧上昇	1 (0.33)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.66)
肝機能検査異常	1 (0.33)
体重減少	1 (0.33)
白血球数増加	2 (0.66)
尿中蛋白陽性	7 (2.31)
代謝および栄養障害	2(0.66)
食欲減退	2 (0.66)
筋骨格系および結合組織障害	5(1.65)
関節痛	2 (0.66)
背部痛	1 (0.33)
筋肉痛	1 (0.33)
四肢痛	1 (0.33)
筋骨格硬直	2 (0.66)
神経系障害	68(22.44)
頸腕症候群	1 (0.33)
浮動性めまい	10 (3.30)
体位性めまい	10 (3.30)
味覚異常	1 (0.33)
頭痛	30 (9.90)
感覚鈍麻	1 (0.33)
鎮静	2 (0.66)
傾眠	20 (6.60)
三叉神経痛	1 (0.33)
精神障害	12(3.96)
怒り	1 (0.33)
錯乱状態	1 (0.33)
不眠症	3 (0.99)
離脱症候群	5 (1.65)
抑うつ症状	1 (0.33)
アクティベーション症候群	2 (0.66)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)
腎および尿路障害	35(11.55)
排尿困難	28 (9.24)
頻尿	2 (0.66)
蛋白尿	3 (0.99)
尿閉	3 (0.99)
終末尿滴下	1 (0.33)
生殖系および乳房障害	7(2.31)
射精不能	1 (0.33)
陰囊痛	1 (0.33)
精巣痛	1 (0.33)
男性性機能不全	1 (0.33)
勃起不全	3 (0.99)
射精痛	1 (0.33)
皮膚および皮下組織障害	15(4.95)
湿疹	1 (0.33)
多汗症	5 (1.65)
寝汗	3 (0.99)
そう痒症	1 (0.33)
発疹	4 (1.32)
全身性皮疹	1 (0.33)
蕁麻疹	1 (0.33)
血管障害	4(1.32)
高血圧	2 (0.66)
起立性低血圧	1 (0.33)
ほてり	1 (0.33)

用語：ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.15.0

#### 副作用発現の時期 (使用成績調査・特別調査)

副作用の種類	副作用発現日 (件数)					総計
	1～7日	8～14日	15～28日	29～472日	不明	
合計 (%)	470 (38.12%)	196 (15.90%)	211 (17.11%)	350 (28.39%)	6 (0.49%)	1,233
感染症および寄生虫症					1	1
単純ヘルペス					1	1
代謝および栄養障害	25	9	11	16		61
食欲不振	23	7	10	11		51
食欲減退	1					1
食欲亢進	1	2	1	4		8
高カリウム血症				1		1
精神障害	30	17	36	52	1	136
自殺既遂	1			1		2
自殺企図			1	3		4
躁病	2	3	12	13		30
軽躁	1					1
易刺激性	9	4	11	12	1	37
易興奮性				1		1
攻撃性	1					1
不眠症	10	4	6	11		31

副作用の種類	副作用発現日 (件数)					総計
	1～7日	8～14日	15～28日	29～472日	不明	
合計 (%)	470 (38.12%)	196 (15.90%)	211 (17.11%)	350 (28.39%)	6 (0.49%)	1,233
早朝覚醒		1	2			3
中期不眠症	1			1		2
不安	2	3	1	5		11
幻覚			1			1
幻視	1		1			2
幻聴				1		1
譫妄		1		1		2
被害妄想		1		2		3
思考異常			1			1
不快気分				1		1
抑うつ気分	2					2
神経系障害	110	47	57	75	3	292
向精神薬悪性症候群		1			1	2
痙攣					1	1
大発作痙攣					1	1
傾眠 (眠気)	26	21	9	20	2	78
浮動性めまい	29	9	14	8		60
体位性めまい	8	2	4	6		20
意識消失				1		1
失神				1		1
頭痛	27	4	15	15	1	62
緊張性頭痛			1			1
頭部不快感	1					1
振戦	3	4	4	1		12
感覚減退	2		3	3		8
鎮静	11	2	2	8		23
筋緊張亢進		1				1
アカシジア		2	3	1		6
ジスキネジー				3		3
パーキンソニズム	1	1		2		4
構語障害			1			1
味覚異常	2		1	2		5
脳梗塞				1		1
眼障害	4	1	1	1		7
調節障害	3		1	1		5
眼の異常感	1	1				2
耳および迷路障害	2	1		3		6
耳鳴	1	1		2		4
耳不快感	1					1
聴覚過敏				1		1
心臓障害	19	10	10	10		49
頻脈	3	2	4	5		14
洞性頻脈			1			1
動悸	16	8	5	5		34
血管障害	5	6	2	5		18
起立性低血圧	4	6	2	4		16
ほてり	1			1		2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	1	1	4		9
息詰まり感	3		1	2		6

副作用の種類	副作用発現日 (件数)					総計
	1～7日	8～14日	15～28日	29～472日	不明	
合計 (%)	470 (38.12%)	196 (15.90%)	211 (17.11%)	350 (28.39%)	6 (0.49%)	1,233
アレルギー性鼻炎				1		1
鼻漏				1		1
喘鳴		1				1
胃腸障害	186	45	39	73	1	344
悪心	113	19	17	23	1	173
嘔吐	32	7	3	6		48
便秘	23	8	13	25		69
消化管運動障害				1		1
腹痛	9	4	4	4		21
上腹部痛	2	2		3		7
下腹部痛				1		1
胃不快感	2			3		5
腹部膨満				1		1
消化不良 (胃灼熱感)	1					1
消化不良 (胸やけ)	1					1
舌障害				3		3
口内炎			1			1
口唇のひび割れ	1					1
下痢	2	5	1	3		11
肝胆道系障害		1				1
肝機能異常		1				1
皮膚および皮下組織障害	17	33	8	19		77
発疹	3	16	4	3		26
蕁麻疹	1					1
全身性皮疹		4				4
湿疹	1					1
紅斑性皮疹		1				1
蕁麻疹		2				2
そう痒症	3	6	1	5		15
多汗症	9	4	3	10		26
顔面腫脹				1		1
筋骨格系および結合組織障害	2		1	1		4
筋痙縮	1					1
筋骨格硬直	1					1
関節痛			1			1
横紋筋融解				1		1
腎および尿路障害	27	12	15	21		75
尿閉				1		1
排尿困難	26	12	13	19		70
頻尿	1			1		2
夜間頻尿			1			1
尿失禁			1			1
生殖系および乳房障害		2	4	5		11
勃起不全		1	2	1		4
射精障害			1			1
射精遅延				1		1
精巣不快感				1		1
乳汁漏出症			1	1		2
月経障害		1				1

副作用の種類	副作用発現日 (件数)					総計
	1～7日	8～14日	15～28日	29～472日	不明	
合計 (%)	470 (38.12%)	196 (15.90%)	211 (17.11%)	350 (28.39%)	6 (0.49%)	1,233
希発月経				1		1
全身障害および投与局所様態	35	8	15	22		80
口渇		17	5	6	8	36
倦怠感		8	2	6	8	24
不快感		1				1
異常感		1			1	2
熱感		3	1	2	2	8
発熱					2	2
悪寒		5				5
無力症				1	1	2
臨床検査	5	3	11	43		62
白血球数増加				1		1
好酸球数増加					1	1
血中トリグリセリド増加		1			2	3
血中コレステロール増加					2	2
血中ブドウ糖増加					1	1
血圧上昇		4	1	3	3	11
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加			1	3	7	11
アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加				3	11	14
γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GTP)増加			1		11	12
血中アルカリホスファターゼ(ALP)増加					1	1
血中乳酸脱水素酵素(LDH)増加					2	2
血中クレアチンホスホキナーゼ(CK)増加					1	1
体重増加					1	1
C-反応性蛋白増加				1		1

### 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

承認時迄の調査において、消化器疾患を合併している患者 22 例における副作用発現症例は 11 例 (50.0%) で、その症状は、めまい、立ちくらみ等の精神神経系が 7 件、悪心、口渇等の消化器系が 4 件、尿閉、鼻閉、そう痒感、起立性低血圧が各 1 件であり、特に消化器系症状の発現が高い傾向は認められなかった。

### 合併症の有無別副作用発現頻度 (承認時)

		副作用発現例数/投与例数 (副作用発現頻度)
合併症の有無	無	102/350(29.1%)
	有	48/117(41.0%)
心疾患の有無	無	147/459(32.0%)
	有	3/ 8(37.5%)
肝疾患の有無	無	147/458(32.1%)
	有	3/ 9(33.3%)
消化器疾患の有無	無	139/445(31.2%)
	有	11/ 22(50.0%)

## 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 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。

## 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。

#### 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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 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。

(2) 非臨床試験に基づく情報  
設定されていない。

---

## 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

##### 1. 一般症状観察 (マウス)<sup>27)</sup>

マウスに 10、30、100 mg/kg を経口投与したとき、100 mg/kg において耳介、尾の紅潮及び腹臥位が認められた。

##### 2. 中枢及び体性神経系 (マウス、ラット、ウサギ)<sup>27)</sup>

マウス、ラット、ウサギに 10、30、100 mg/kg を経口投与したとき、100 mg/kg においてマウスでチオペンタール麻酔時間延長作用、電撃痙攣致死数の増加がみられ、ラットで体温下降がみられた。

##### 3. 自律神経系及び平滑筋 (*in vitro*)<sup>27)</sup>

モルモット摘出回腸に対して、 $10^{-4}\text{M}$  の濃度で、アセチルコリン及びヒスタミンによる収縮をそれぞれ 12%、14%抑制した。

##### 4. 呼吸及び循環器系 (イヌ及び *in vitro*)<sup>27, 28)</sup>

イヌに 1、3、10 mg/kg を静脈内投与したとき、10 mg/kg において、呼吸数の増加、血圧の低下、一過性の PR 間隔の延長がみられた (麻酔イヌ)。モルモット摘出心房において  $10^{-4}\text{M}$  の濃度で律動数の減少(15%)がみられた (*in vitro*)。また、ウサギ摘出心房において  $10^{-5}\text{M}$  以上の濃度で自発収縮力及び律動数をそれぞれ最大で 17%、10%増加させた (*in vitro*)。

##### 5. 消化器系 (マウス)<sup>27)</sup>

マウスに 10、30、100 mg/kg 経口投与したとき、胃腸管内輸送能に影響はみられなかった。

##### 6. 抗コリン作用 (マウス)<sup>29, 30)</sup>

マウスに 10、30、60 mg/kg 腹腔内投与したとき、フィゾスチグミン誘発致死及びオキソトレモリン誘発振戦を抑制しなかった。

##### 7. その他 (ラット、unks)<sup>27)</sup>

ラットに 1、3、10、30、100 mg/kg 経口投与したとき、100 mg/kg において  $\text{Na}^+$ 排泄及び  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 比の増加がみられた。

unksに 60、100 mg/kg 経口投与したとき、100 mg/kg において催吐作用がみられた。この嘔吐は、シサプリド及びオンダンセトロンの前処置により有意に抑制された。

#### (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<sup>31, 32)</sup>

LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)

動物種	投与経路	経口	静脈内
	ラット	雄	223
	雌	213	51

概略致死量 (mg/kg)

動物種	投与経路	経口
	サル	雄
	雌	

### (2) 反復投与毒性試験<sup>33, 34)</sup>

ラット (10、24、60、150 mg/kg/日及び追加試験 5、10、20 mg/kg/日) 及びサル (5、15、45 mg/kg/日) を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験の結果、ラットでは 10 mg/kg/日以上の投与群で散瞳、眼瞼下垂、自発運動減少、体重増加抑制、摂餌量減少、尿量増加、尿浸透圧低下、脾臓重量、卵巣及び子宮重量の減少、肝細胞空胞変性等がみられたが、これらの所見は回復期間後には回復傾向がみられた。また、サルでは 15 mg/kg/日以上の投与群で散瞳、眼瞼下垂、嘔吐、精細管、精巣上体、前立腺の発育抑制等がみられた。

ラット (1、3、10、30 mg/kg/日) 及びサル (2.5、7.9、25 mg/kg/日) を用いた 52 週間反復経口投与毒性試験の結果、ラットでは 10 mg/kg/日以上の投与群で 13 週間試験と同様な体重増加抑制、摂餌量減少、尿量増加、精巣上体、精囊及び脾臓重量の減少、肝細胞空胞変性等がみられた。また、サルでは 25 mg/kg/日投与群で散瞳、流涎、嘔吐、肝臓重量の増加等がみられた。

上記の試験より、毒性学的無影響量は、ラットの 13 週間試験では 5 mg/kg/日、52 週間試験では 3 mg/kg/日及びサルの 13 週間試験では 5 mg/kg/日、52 週間試験では 7.9 mg/kg/日と推定された。

### (3) 遺伝毒性試験

変異原性 (*in vitro* 及びマウス)<sup>35)</sup>

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験により検討したが、いずれも変異原性は認められなかった。

### (4) がん原性試験

がん原性 (マウス、ラット)<sup>36, 37)</sup>

マウス及びラットを用いたがん原性試験により検討したが、いずれもがん原性は認められなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験

1. 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット)<sup>38)</sup>

(5、20、80 mg/kg/日、雄:交配前 63 日以上、雌:交配前～妊娠 7 日目まで、経口投与)

雌親動物の 80 mg/kg/日投与群で流産、体重増加抑制、摂餌量低値、雄親動物でも 20 mg/kg/日以上投与群で同様な所見と精巣上体重量の減少等がみられたが、交尾率、授精率、受胎率、黄体数、着床数及び剖検所見に異常はみられなかった。また、胎児の死亡吸収胎児率の増加はみられず、生存胎児の体重、性比、外形、内臓、骨格及び化骨進行状態にも異常は認められなかった。以上の結果より、親動物の生殖能力及び胎児に対する毒性学的無影響量は 80 mg/kg/日と推定された。

## 2. 器官形成期投与試験（ラット、ウサギ）

### 1) ラット（10、40、150 mg/kg/日、雌：妊娠 7～17 日まで、経口投与）<sup>39)</sup>

母動物の 10 mg/kg/日以上投与群で一般症状の悪化、体重の増加抑制、摂餌量の低値がみられたが、黄体数、着床数、剖検所見に異常は認められず、分娩異常も認められなかった。胎児では 40 mg/kg/日以上投与群で雌雄に体重低値、生存胎児数の減少傾向及び着床後死亡率の増加、外形異常としての未熟児の増加及び化骨進行度の遅延が認められた。出生児では 150 mg/kg/日投与群で分娩率及び出生時生存児数の減少、外表分化の遅延、体重増加抑制及び器官重量の減少が認められたが、機能検査、行動検査及び生殖能力に異常は認められなかった。以上の結果より、母動物の生殖に関する毒性学的無影響量は 40 mg/kg/日、胎児又は出生児に対しての毒性学的無影響量は 10 mg/kg/日と推定された。

### 2) ウサギ（5、15、60 mg/kg/日、雌：妊娠 6～18 日まで、経口投与）<sup>40)</sup>

母動物では体重、黄体数、着床数に異常はみられず、また、分娩異常もみられなかった。胎児では着床死亡率、生存児数、性比、外形、内臓、骨格及び化骨進行状態にも異常はみられなかった。以上の結果より、母動物の生殖能力及び胎児に対しての無影響量は 60 mg/kg/日と推定された。

## 3. 周産期及び授乳期投与試験（ラット）<sup>41)</sup>

（5、20、80 mg/kg/日及び追加試験 1.25、2.5、5 mg/kg/日、雌：妊娠 17 日～分娩後 21 日まで、経口投与）

母動物の 5 mg/kg/日以上投与群で体重の増加抑制、摂餌量の低値がみられたが、妊娠期間、着床数、分娩異常例数、出産率に異常はみられなかった。F1 出生児の 5 mg/kg/日以上投与群で出生時死亡児数（率）の増加、出生率低下、体重増加抑制、生後 4 日生存率の低下及び外表分化の遅延傾向がみられたが、機能検査、行動検査、出生時死亡児及び死亡児の内臓観察所見に異常はみられなかった。F1 母動物の 5 mg/kg/日以上投与群で低体重推移及び妊娠黄体数、着床数、生存胎児数の減少、卵巣重量の低値傾向がみられたが、F2 胎児には異常はみられなかった。以上の結果より、母動物の生殖に関する無影響量及び出生児に対しての無影響量はいずれも 2.5 mg/kg/日と推定された。

## (6) 局所刺激性試験

該当しない。

## (7) その他の特殊毒性

### 1. 依存性（サル）<sup>42)</sup>

サルを用いた身体及び精神依存性試験でいずれも依存性は認められなかった。

## 2. 抗原性（ラット、マウス、モルモット）<sup>43)</sup>

マウス-ラット系受身皮膚アナフィラキシー反応（PCA 反応）、モルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応（ASA 反応）及び PCA 反応、並びにマウス、モルモットの感作血清を用いた受身赤血球凝集反応（PHA 反応）により検討したが、抗原性は認められなかった。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：トレドミン錠 12.5mg、15mg、25mg、50mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ミルナシプラン塩酸塩：劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 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。

「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

該当しない。

### 7. 国際誕生年月日

1996年12月6日 (フランス)

## 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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価収載年月日	販売開始年月日
トレドミン錠 12.5mg	2008年 7月 15日	22000AMX01742000	2008年 11月 7日	2008年 11月 28日
トレドミン錠 15mg	2008年 12月 3日 (販売名変更による) <sup>注)</sup>	22000AMX02425000	2009年 3月 24日	2009年 4月 21日
トレドミン錠 25mg	2008年 12月 3日 (販売名変更による) <sup>注)</sup>	22000AMX02426000	2009年 3月 24日	2009年 4月 21日
トレドミン錠 50mg	2008年 3月 13日	22000AMX00846000	2008年 11月 7日	2008年 11月 28日

注)旧販売名

トレドミン錠 15：承認年月日 1999年 9月 22日、薬価収載年月日 2000年 9月 22日

トレドミン錠 25：承認年月日 1999年 9月 22日、薬価収載年月日 2000年 9月 22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

効能・効果追加：該当しない。

用法・用量変更：2008年 2月 26日再審査結果により「通常、成人には、ミルナシプラン塩酸塩として 1日 25 mg を初期用量とし、1日 100 mg まで漸増し、1日 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 25 mg を初期用量とし、1日 60 mg まで漸増し、1日 2～3 回に分けて食後に経口投与する。」に変更。

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2008年 2月 26日

再審査結果：製造販売承認事項の一部を変更すれば、薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

## 11. 再審査期間

1999年 9月 22日～2005年 9月 21日（6年）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

投薬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 番号 (9 桁)	レセプト電算処理 システム用コード
トレドミン錠 12.5mg	1179040F3023	1179040F3023	118836302	620008497
トレドミン錠 15mg	1179040F1136	1179040F1136	112209101	620009123
トレドミン錠 25mg	1179040F2132	1179040F2132	112210701	620009124
トレドミン錠 50mg	1179040F4020	1179040F4020	118837002	620008498

14. 保険給付上の注意

該当しない。

1. 引用文献

- 1) 村崎光邦他：臨床医薬, 11(Suppl.3), 71 (1995)
- 2) 村崎光邦他：臨床医薬, 11(Suppl.3), 85 (1995)
- 3) 小野寺勇夫他：臨床医薬, 10(11), 2445 (1994)
- 4) 松原良次他：臨床医薬, 11(4), 819 (1995)
- 5) 遠藤俊吉他：臨床評価, 23(1), 39 (1995)
- 6) 川勝 忍他：臨床医薬, 10(12), 2715 (1994)
- 7) 高橋明比古他：臨床医薬, 11(Suppl.3), 103 (1995)
- 8) 筒井末春他：臨床医薬, 10(11), 2473 (1994)
- 9) 高橋明比古他：臨床医薬, 11(Suppl.3), 3 (1995)
- 10) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 塩酸ミルナシプランの市販後臨床試験
- 11) Kamijima, K. et al. : Neuropsychiatr. Dis. and Treat., 9, 555(2013)
- 12) 北村佳久他：神経精神薬理, 17(1), 25 (1995)
- 13) 社内資料：新規抗うつ薬ミルナシプランのモノアミン取り込み阻害作用(1995)
- 14) Mochizuki D. et al. : Psychopharmacology, 162, 323 (2002)
- 15) 社内資料：新規抗うつ薬ミルナシプランのモノアミンオキシダーゼ活性阻害作用および各種受容体に対する結合能(1995)
- 16) 中道 昇他：臨床医薬, 11(Suppl.3), 133 (1995)
- 17) 高橋明比古他：臨床医薬, 11(Suppl.3), 119 (1995)
- 18) 社内資料：塩酸ミルナシプランの薬物速度論的解析 (1999)
- 19) 社内資料：Study of the Absolute Bioavailability of F 2207 in the Healthy Subject by Comparison of the Capsule Form with an Intravenous Infusion at the Dose of 50mg (1988)
- 20) 酒井敦史他：基礎と臨床, 28(12), 3649 (1994)
- 21) 社内資料：Pharmacokinetic studies of 14C-F 2207 in Rats and Cynomolgus Monkeys (1983)
- 22) 鶴田一壽他：医薬品研究, 31(9), 659 (2000)
- 23) 社内資料：新規抗うつ薬ミルナシプランの代謝物、分解物の薬効薬理作用(1995)
- 24) 大隅奈奈他：医薬ジャーナル, 41(12), 129 (2005)
- 25) Puozzo C. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 23(2), 280 (1998)
- 26) Puozzo C. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 23(2), 273 (1998)
- 27) 社内資料：新規抗うつ薬ミルナシプランの一般薬理作用(1995)
- 28) 川崎博己他：日薬理誌, 98, 345 (1991)
- 29) 社内資料：新規抗うつ薬ミルナシプランのマウスを用いたフィゾスチグミン誘発致死に対する作用(1993)
- 30) 社内資料：新規抗うつ薬ミルナシプランのマウスを用いたオキソトレモリン誘発振戦に対する作用(1993)
- 31) 佐野光一他：基礎と臨床, 28(11), 3089 (1994)
- 32) 社内資料：TN-912 のカニクイザルにおける単回経口投与毒性試験(1996)

- 33) 佐野光一他：基礎と臨床, 28(12), 3687 (1994)
- 34) 岡崎啓幸他：基礎と臨床, 28(11), 3109 (1994)
- 35) 園 明他：基礎と臨床, 29(1), 17 (1995)
- 36) 社内資料：F 2207：104 Week Oral (Dietary Administration) Carcinogenicity Study in the Mouse (1988)
- 37) 社内資料：F 2207：104 Week Oral (Dietary Administration) Carcinogenicity Study in the Rat (1990)
- 38) 石田 茂他：基礎と臨床, 28(11), 3159 (1994)
- 39) 佐々木眞敬他：基礎と臨床, 28(11), 3171 (1994)
- 40) Osterburg I. et al.：基礎と臨床, 29(1), 7 (1995)
- 41) 石田 茂他：基礎と臨床, 28(11), 3197 (1994)
- 42) Algate D. R. et al.：基礎と臨床, 28(12), 3739 (1994)
- 43) 竹本 稔他：基礎と臨床, 28(11), 3221 (1994)

## 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

本邦における効能・効果、用法・用量<sup>注)</sup> は下記のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### ミルナシبران塩酸塩の販売状況

国名	販売会社（販売名）	発売年月	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
フランス	Pierre Fabre Medicament (Ixel)	1997年6月	カプセル 25 mg カプセル 50 mg	うつ病	100 mg/日
米国	Forest Laboratories, Inc (Savella)	2009年4月	12.5 mg 錠 25 mg 錠 50 mg 錠 100 mg 錠	線維筋痛症	初期用量 12.5 mg/日 100~200 mg/日 (推奨用量 100 mg/日)

#### その他、外国での発売状況

##### うつ病

発売年	国名
1997年	フランス
1999年	オーストリア、レバノン、ルクセンブルク
2000年	アルゼンチン、イスラエル、チェコ、チュニジア、ポルトガル
2001年	スロバキア、ロシア、韓国、ポーランド、ドミニカ、フィンランド、コスタリカ、ニカラグア、ブルガリア、エルサルバドル、グアテマラ、ホンジュラス、ブラジル
2002年	ルーマニア、エストニア
2003年	コロンビア、トルコ、アラブ首長国連邦、パナマ
2004年	クウェート、モロッコ、台湾、チリ、ウズベキスタン、バーレーン
2005年	イエメン、ヨルダン、ラトビア
2006年	香港、ウクライナ
2007年	ベラルーシ、カザフスタン
2009年	メキシコ
2010年	タイ

##### 線維筋痛症

発売年	国名
2009年	米国

※2011年 オーストラリア承認取得（未発売）  
（2013年3月現在、世界45カ国で承認されている）

注) 本邦における効能・効果、用法・用量  
（効能・効果）  
うつ病・うつ状態  
（用法・用量）

通常、成人には、ミルナシبران塩酸塩として1日25 mgを初期用量とし、1日100 mgまで漸増し、1日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25 mgを初期用量とし、1日60 mgまで漸増し、1日2~3回に分けて食後に経口投与する。

## 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし。

### 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。

##### (1) 粉碎

トレドミン錠の粉碎後の安定性

保存条件：室温散光下

包装形態：グラシン紙

試験項目	試験法	製剤	保存期間			
			試験開始時	1 箇月	2 箇月	3 箇月
性状	肉眼観察法	12.5mg	白色	白色	白色	白色
		15mg	白色	白色	白色	白色
		25mg	白色	白色	白色	白色
		50mg	白色	白色	白色	白色
含量 (%)	HPLC 法	12.5mg	100.6	101.2	101.3	99.9
		15mg	100.2	100.0	100.0	99.9
		25mg	99.9	99.7	99.0	98.9
		50mg	100.5	100.5	98.9	98.6
純度試験 (類縁物質 I) (%)	HPLC 法	12.5mg	0.01	0.02	0.02	0.03
		15mg	0.03	0.03	0.04	0.04
		25mg	0.01	0.02	0.02	0.02
		50mg	0.04	0.04	0.04	0.05
乾燥減量試験 (%)	乾燥減量試験法 (JP)	12.5mg	1.21	1.78	1.62	2.33
		15mg	0.84	1.38	1.63	1.63
		25mg	1.20	1.92	2.06	2.19
		50mg	1.44	2.59	2.79	2.98

保存条件：30℃±2℃／75%RH

包装形態：グラシン紙

試験項目	試験法	製剤	保存期間				
			試験開始時	1 週	2 週	4 週	6 週
性状	肉眼観察法	12.5mg	白色	白色	白色 (塊有)	白色 (塊有)	白色 (塊有)
		15mg	白色	白色	白色	白色	白色
		25mg	白色	白色	白色	白色	白色
		50mg	白色	白色	白色	白色	白色
含量 (%)	HPLC 法	12.5mg	99.5	99.4	99.4	99.0	99.8
		15mg	100.2	100.0	100.2	100.7	100.2
		25mg	99.9	98.3	98.6	100.4	99.7
		50mg	100.5	99.4	99.6	99.5	99.6
純度試験 (類縁物質 I) (%)	HPLC 法	12.5mg	0.03	0.03	0.03	0.04	0.05
		15mg	0.03	0.03	0.04	0.05	0.06
		25mg	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02
		50mg	0.04	0.04	0.05	0.06	0.07
乾燥減量 試験 (%)	乾燥減量 試験法 (JP)	12.5mg	1.11	2.19	2.36	2.52	2.59
		15mg	0.84	1.51	1.95	2.30	2.37
		25mg	1.20	1.94	2.39	2.64	2.76
		50mg	1.44	2.69	3.20	3.62	4.12

保存条件：40℃±2℃／75%RH

包装形態：グラシン紙

試験項目	試験法	製剤	保存期間				
			試験開始時	1 週	2 週	4 週	6 週
性状	肉眼観察法	12.5mg	白色	白色 (塊有)	白色 (塊有)	微褐色 (塊有)	微褐色 (塊有)
		15mg	白色	白色 (塊有)	白色 (塊有)	ほとんど白色 (塊有)	微黄色 (塊有)
		25mg	白色	わずかに褐色 (塊有)	わずかに褐色 (塊有)	わずかに褐色 (塊有)	わずかに褐色 (塊有)
		50mg	白色	白色 (塊有)	白色 (塊有)	白色 (塊有)	白色 (塊有)
含量 (%)	HPLC 法	12.5mg	99.5	98.6	99.0	98.8	97.7
		15mg	100.2	99.5	100.7	100.9	99.2
		25mg	99.9	100.9	99.4	99.5	99.1
		50mg	100.5	98.7	99.9	100.6	99.1

試験項目	試験法	製剤	保存期間				
			試験開始時	1 週	2 週	4 週	6 週
純度試験 (類縁物質 I) (%)	HPLC 法	12.5mg	0.03	0.12	0.25	0.45	0.71
		15mg	0.03	0.10	0.22	0.48	0.73
		25mg	0.01	0.08	0.18	0.45	0.70
		50mg	0.04	0.14	0.26	0.54	0.79
乾燥減量 試験 (%)	乾燥減量 試験法 (JP)	12.5mg	1.11	4.97	6.10	6.28	6.33
		15mg	0.84	3.98	6.39	6.78	6.98
		25mg	1.20	4.39	7.05	9.87	9.92
		50mg	1.44	6.31	9.37	10.15	10.42

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法は「内服薬 経管投与ハンドブック第 2 版」(執筆 倉田なおみ (昭和大学薬学部 教育推進センター准教授)、(株)じほう、2006) を参考にした。

### (1) 崩壊懸濁試験

- 20 mL 注射筒のディスペンサーのピストン部を引き抜き、ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れた後、ピストンを戻す。
- 55℃の温湯 20 mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間放置する。
- 5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 回往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- この操作で崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。

### (2) 通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より、約 2~3 mL/秒の速度で注入する。また、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 30 cm の高さにセットする。

試験結果

試験製剤	試験条件	放置時間	崩壊懸濁試験	通過試験	
			観察結果	チューブ サイズ	通過性
トレドミン錠 12.5mg	水 (約 55℃)	5 分	崩壊しない	8Fr.	通過した
		10 分	崩壊・懸濁した		
トレドミン錠 15mg	水 (約 55℃)	5 分	崩壊しない	8Fr.	通過した
		10 分	崩壊・懸濁した		
トレドミン錠 25mg	水 (約 55℃)	5 分	崩壊しない	8Fr.	通過した
		10 分	崩壊・懸濁した		
トレドミン錠 50mg	水 (約 55℃)	5 分	崩壊しない	8Fr.	通過した
		10 分	崩壊・懸濁した		

## 2. その他の関連資料

該当資料なし。

