

平成 28 年度第 6 回薬事・食品衛生審議会 薬事分科会

医薬品等安全対策部会 安全対策調査会

ミルナシプラン塩酸塩製剤、デュロキセチン塩酸塩製剤 及びベンラファキシン塩酸塩製剤について

< 目 次 >

医薬品等の安全性に係る調査結果報告書	1
参考 1. 添付文書に関する要望書 （日本神経精神薬理学会、日本うつ病学会）	18
参考 2. ミルナシプラン塩酸塩製剤添付文書	19
参考 3. デュロキセチン塩酸塩製剤添付文書	25
参考 4. ベンラファキシン塩酸塩製剤添付文書	33

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、再発をしてしま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つてはおらず、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) Project¹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枢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²(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 ミルナシブラン

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³(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

¹ 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) 6th Framework Programme, Deliverable D.4.4.1, 1-243 (2011) .

² 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

³MedDRA 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)、H₂ 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⁴（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

⁴ MedDRA PT で「交通事故」「事故」に該当する事象

***Int J Psychiatry Clin Pract* 2004; 8: 109-115⁵**

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, 2009⁶

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 γ 波及び睡眠/覚醒と関連のある α 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: 212-221⁷**

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: 65-71⁸**

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

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

⁶ 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*

⁷ 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

⁸ 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: 555-565⁹

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）¹⁰

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。

⁹ 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

¹⁰ 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)¹¹

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)¹²

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: 212-221¹³

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

¹¹ サインバルタ初回申請資料 2.7.6.5.12

¹² サインバルタ初回申請資料 2.7.6.5.14

¹³ 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: 1463-1474¹⁴**

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_{2A}、めまい・眠気への関連が示唆される 5-HT_{2C}、眠気への関連が示唆される 5-HT₆ に対する K_i 値は 1 μ 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 μ 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_{2C} 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 α_1 に対する K_i 値は 1 μ 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 M₂、M₃、M₄ 及び M₅ 受容体に対する K_i 値は 1 μ M 以下であり、セルトラリンのアドレナリン α_1 に対する K_i 値は 1 μ 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 μ 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 μ 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。

¹⁴ 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らず、薬理学的にも「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も鑑みると、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

が適切であるとする。

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、 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。	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、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。 <u>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、 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。	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、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。 <u>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
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。	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、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。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>

成分名 該当商品名（製造販売業者名）	現行
SNRI	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。 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。 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。 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。 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。 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。 (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。
	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)
	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)
(参考) SSRI	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)
	エスシタロプラムシユウ酸塩水和物
	レクサプロ錠 10mg (持田製薬株式会社)
	塩酸セルトラリン
	ジェイゾフロフト錠 25mg、同錠 50mg、同錠 100mg 他 (ファイザー株式会社)
	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)
	フルボキサミンレイン酸塩
	ルボックス/デプロメール 25mg、50mg、75mg 他 (アヅヴィ合同会社/Meiji Seika ファルマ株式会社)

一般名	欧州	米国	本邦
ミルナシブラン	効能・効果 Treatment of major depressive episodes in adults. 4.7. Effects on ability to drive and use machines 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.	効能・効果 Savella is indicated for the management of fibromyalgia. Savella is not approved for use in pediatric patients 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION 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.	効能・効果 うつ病・うつ状態 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。
	効能・効果 Treatment of major depressive disorder. Treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. Treatment of generalised anxiety disorder. 4.7 Effects on ability to drive and use machines 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.	効能・効果 Major Depressive Disorder (MDD) Generalized Anxiety Disorder (GAD) Diabetic Peripheral Neuropathic Pain (DPNP) Fibromyalgia (FM) Chronic Musculoskeletal Pain 17.PATIENT COUNSELING INFORMATION 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.	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 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。
デュロキセチン			

販売名	欧州	米国	本邦
ベンラファキシン	効能・効果 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.	効能・効果 1 INDICATIONS AND USAGE 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. 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. 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. 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.	【効能・効果】 うつ病・うつ状態 〔効能・効果に関連する使用上の注意〕 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。 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。
	4.7 Effects on ability to drive and use machines 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. Package Leaflet (Nov 2014) Driving and using machines: Do not drive or use any tools or machines until you know how this medicine affects you.	17 PATIENT COUNSELING INFORMATION 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. Medication Guide (Feb 2015) 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.	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。 患者向医薬品ガイド (2015 年 12 月作成) ・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お願いしてください。

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 ァキシン	合計	ミルナシ プラン	デュロキ セチン	ベンラフ ァキシン	合計	ミルナ シプラ ン	デュロキ セチン	ベンラフ ァキシン	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

平成 26 年 1 月 17 日

厚生労働省

医薬食品局安全対策課

森口 裕課長殿

日本神経精神薬理学会

日本うつ病学会

添付文書に関する要望書

時下ますますご清栄のこととお喜び申し上げます。

先般、国会で「自動車の運転により人を死傷させる行為等の処罰に関する法律」が可決されました。同法は、「悪質かつ危険な運転」に対する処罰を規定するものですが、病気（統合失調症や躁うつ病(うつ病と双極性障害を含む)などの精神疾患）による影響や薬物の影響が取り上げられ、精神疾患患者の運転事故に対する厳罰化の方針が打ち出されたことに他ならず、精神疾患患者の運転適性に対する社会的関心が高まっております。

一方、殆どの精神疾患患者は、症状改善と再発予防のため向精神薬の服薬継続が不可欠ですが、我が国の添付文書によれば、抗うつ薬3剤（パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラム）を除いた全ての向精神薬に関して、「自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること」と記載されており、医師および薬剤師は服薬中の患者に運転中止を求めざるを得ません。しかし、一部の大都市を除けば、自動車運転なしには日常生活や就労が成り立たないのが我が国の現状です。また、向精神薬が一様かつ持続的に、運転技能を低下させるという証左は見当たりません。欧米と我が国では、同一の向精神薬であっても記載内容が異なり、複数の薬剤に関して、我が国においてのみ、「運転中止」を求めています。

現在の添付文書記載によれば、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、再発という事態の増加が危惧されるところです。

医薬品・医療機器等安全情報 No.308(2013 年 12 月)によると、「既に自動車運転の禁止又は中止を記載している医薬品については、安全に使用できる新たな知見等が得られれば、その内容を検討し、必要に応じて見直しを行う予定」となっております。

そこで、是非とも向精神薬と運転技能の関係を明らかにし、添付文書の改訂（例：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）、あるいは付記（例：ただし、眠気やめまい等が自覚されなければ、十分注意した上で操作に当たること）についてご高配を賜りたく、お願い申し上げます。また、関連学会としても向精神薬と運転技能に関する証左を示し、微力ながら御協力できるものと確信しております。

御検討の程、何とぞ宜しく願いいたします。

※2015年11月改訂（第23版 使用上の注意等改訂）
※2013年3月改訂

日本標準品分類番号
87 **参考2**

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

注意－医師等の処方箋
により使用すること

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
Toledomin® Tablets
(ミルナシブラン塩酸塩錠)

貯法：室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）
使用期限：外箱等に表示

	承認番号	薬価収載	販売開始	再審査結果
錠12.5mg	22000AMX01742000	2008年11月	2008年11月	—
錠15mg	22000AMX02425000	2009年3月	2009年4月	2008年2月
錠25mg	22000AMX02426000	2009年3月	2009年4月	2008年2月
錠50mg	22000AMX00846000	2008年11月	2008年11月	—

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者〔「使用上の注意 3. 相互作用」の項参照〕
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。〕

【組成・性状】

販 売 名		トレドミン錠12.5mg	トレドミン錠15mg
成分・含量 (1錠中)		ミルナシبران塩酸塩 12.5mg	ミルナシبران塩酸塩 15mg
添 加 物		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
色・剤形		淡紅色のフィルムコート錠	淡黄色のフィルムコート錠
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
重 量		105mg	105mg
識別コード		R117	R111

販 売 名		トレドミン錠25mg	トレドミン錠50mg
成分・含量 (1錠中)		ミルナシبران塩酸塩 25mg	ミルナシبران塩酸塩 50mg
添 加 物		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	
色・剤形		白色のフィルムコート錠	
外形	表		
	裏		
	側面		
大 き さ		直径6.1mm 厚み2.7mm	直径7.1mm 厚み4.0mm
重 量		105mg	208mg
識別コード		R113	R115

【効能・効果】

うつ病・うつ状態

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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。
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。〔「臨床成績」の項参照〕
3. 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。〔「小児等への投与」の項参照〕

【用法・用量】

通常、成人には、ミルナシブラン塩酸塩として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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。〕
- (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。〕
- (3) 心疾患のある患者〔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。〕
- * (4) 高血圧のある患者〔高血圧クリーゼがあらわれることがある。〕
- (5) 肝障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
- (6) 腎障害のある患者〔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ので、投与量を減じて使用すること。〕
- (7) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を起こすことがある。〕
- (8) 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
- (9) 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。〕
- (10) 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。〕
- (11) 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。〕
- (12) 小児〔「7. 小児等への投与」の項参照〕
- (13) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (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) 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。
- * (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。特に、高血圧又は心疾患のある患者に対しては定期的に測定すること。

3. 相互作用

(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 セレギリン塩塩（エフピー）	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。

(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と考えられる。
炭酸リチウム	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。
* * * メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー）	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。

* 4. 副作用

承認時までの調査の総症例467例中、179例（38.3％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が報告された。その主なものは、口渇35件（7.5％）、悪心・嘔吐28件（6.0％）、便秘27件（5.8％）、眠気19件（4.1％）等であった。（承認時）
使用成績調査及び特別調査の総症例3,771例中、827例（21.9％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が報告された。その主なものは、悪心・嘔吐218例（5.8％）、眠気78例（2.1％）、排尿障害（尿閉、排尿困難）71例（1.9％）、便秘69例（1.8％）、頭痛64例（1.7％）等であった。また、市販後臨床試験の総症例593例中、418例（70.5％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が報告された。その主なものは、口渇152例（25.6％）、悪心・嘔吐129例（21.8％）、便秘126例（21.3％）、排

尿障害（尿閉、排尿困難）69例（11.6％）等であった。（再審査結果）「臨床成績」の項参照]

また、製造販売後臨床試験の症例303例中、217例（71.6％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が報告された。その主なものは、悪心・嘔吐98例（32.3％）、便秘38例（12.5％）、頭痛30例（9.9％）、排尿障害（尿閉、排尿困難）30例（9.9％）、頻脈29例（9.6％）、腹痛29例（9.6％）等であった。（製造販売後臨床試験終了時）

(1) 重大な副作用

- 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。
- 2) **セロトニン症候群**（頻度不明）：セロトニン症候群があらわれることがあるので、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。
- 3) **痙攣**（0.1％未満）：痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **白血球減少**（頻度不明）：白血球減少があらわれることがあるので、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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ので、観察を十分に行い、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。
- 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。
- 7) **肝機能障害、黄疸**（0.1％未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- * 8) **高血圧クリーゼ**（頻度不明）：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

頻度 分類	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 ^{注1)}		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 ^{注2)}		発疹、そう痒感		

頻度 分類	5％ 以上	0.1～5％未満	0.1％ 未満	頻度 不明
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 ^{注3)}		AST（GOT）、ALT（GPT）、 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（C PK）上昇、脱力感、胸痛	脱毛

注1) このような症状があらわれた場合には、減量又は休薬など適切な処置を行うこと。

注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 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。

5. 高齢者への投与

高齢者での体内薬物動態試験で、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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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ので、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。]
- (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。
- (3) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[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。]

7. 小児等への投与

- (1) 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
- (2) 本剤の小児に対する有効性及び安全性を検証するための試験は行われていない。

- * (3) 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*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。

★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. 過量投与

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。

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胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

(2)服用時：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。

10. その他の注意

- (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。
- (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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)単回投与^{1,2)}

健康成人男子にミルナシبران塩酸塩12.5～100mg^{註)} (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。

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 ^{註)}	2.6±0.9	326.9±64.0	7.9±1.3	2532.1±396.2

Mean±S. D.

また、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。

対象	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} β (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)

(2)反復投与¹⁾

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。

(3)食事の影響³⁾

健康成人男子 (n＝8) にミルナシبران塩酸塩15mgを空腹時^{註)} 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。

2. 蛋白結合率¹⁾

健康成人男子 (n＝3) にミルナシبران塩酸塩100mg^{註)}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。

3. 代謝、排泄¹⁾

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、代謝及び排泄について検討した結果、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。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。

4. 腎機能・肝機能障害患者における血中濃度<参考：外国人のデータ>^{4,5)}

腎機能障害患者 (n＝8) にミルナシبران塩酸塩50mgを空腹時^{註)} 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。

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 (t検定)

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。

対象	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} β (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.

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。

【臨床成績】

1. 承認時までの試験

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⁾。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。

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 ^{註)}	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%	

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。

2. 承認条件に基づく市販後臨床試験

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。

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	
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^{※1}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	
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)

※3. 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。

		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)
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 ^{※2}		0.1 (-1.1~1.3)	-

※2（ ）はDunnett型の95%同時信頼区間 Mean±S. D.

【薬効薬理】

1. 抗うつ作用¹⁶⁾

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（30mg/kg、p.o.）。

2. 作用機序^{16, 17)}

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。

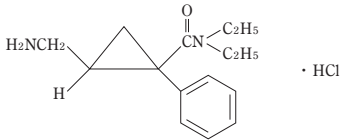
- ラット脳内セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み部位に親和性を示し、セロトニン及びノルアドレナリンの取り込みをともに阻害した（*in vitro*）。
- ラット脳内の細胞外セロトニン及びノルアドレナリン濃度を有意に増加させた（10、30mg/kg、p.o.）。
- 各種神経伝達物質受容体に対してほとんど親和性を示さず、またモノアミン酸化酵素活性にも影響は認められなかった（*in vitro*）。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミルナシبران塩酸塩（milnacipran hydrochloride）

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

構造式：



分子式：C₁₅H₂₂N₂O・HCl

分子量：282.81

融点：約171℃（分解）

性状：本品は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。
本品は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。
本品の水溶液（1→100）は旋光性がない。

【取扱い上の注意】

PTP包装はアルミピロー開封後、バラ包装は開栓後、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。

【包装】

トレドミン錠12.5mg：PTP100錠（10錠×10）、PTP500錠（10錠×50）
トレドミン錠15mg：PTP100錠（10錠×10）、PTP500錠（10錠×50）、バラ1,000錠
トレドミン錠25mg：PTP100錠（10錠×10）、PTP500錠（10錠×50）、バラ1,000錠
トレドミン錠50mg：PTP100錠（10錠×10）、PTP500錠（10錠×50）、バラ1,000錠

【主要文献】

- 高橋明比古他：臨床医薬 11(Suppl. 3)：3(1995)
- 中道 昇他：臨床医薬 11(Suppl. 3)：133(1995)
- 高橋明比古他：臨床医薬 11(Suppl. 3)：119(1995)
- Puozzo, C. et al.：Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 23(2), 280(1998)
- Puozzo, C. et al.：Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 23(2), 273(1998)
- 村崎 光邦他：臨床医薬 11(Suppl. 3)：71(1995)
- 小野寺勇夫他：臨床医薬 10(11)：2445(1994)
- 村崎 光邦他：臨床医薬 11(Suppl. 3)：85(1995)
- 松原 良次他：臨床医薬 11(4)：819(1995)
- 遠藤 俊吉他：臨床評価 23(1)：39(1995)
- 高橋明比古他：臨床医薬 11(Suppl. 3)：103(1995)
- 川勝 忍他：臨床医薬 10(12)：2715(1994)
- 筒井 末春他：臨床医薬 10(11)：2473(1994)
- 社内資料：塩酸ミルナシبرانの市販後臨床試験
- 社内資料：ミルナシبران塩酸塩の製造販売後臨床試験
- 北村 佳久他：神経精神薬理 17(1)：25(1995)
- Daisuke M. et al.：Psychopharmacology 162：323(2002)

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
旭化成ファーマ株式会社 医薬情報部くすり相談窓口
〒101-8101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地
☎0120-114-936（9：00～17：45/土日祝、休業日を除く）

製造販売元

旭化成ファーマ株式会社

東京都千代田区神田神保町一丁目105番地

提携先

ピエール ファーブル メディカメン
フランス

貯法：気密容器・室温保存

使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤

劇薬，処方箋医薬品^{注1)}

サインバルタ[®]カプセル20mg

サインバルタ[®]カプセル30mg

デュロキセチン塩酸塩カプセル

Cymbalta[®]

日本標準品番号
871119, 871119

	20mg	30mg
承認番号	22200AMX00230	22200AMX00231
薬価収載	2010年4月	2010年4月
販売開始	2010年4月	2010年4月
効能追加	2016年3月	2016年3月
国際誕生	2004年8月	2004年8月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

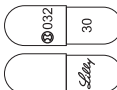
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者〔「相互作用」の項参照〕
3. 高度の肝障害のある患者〔肝障害が悪化することがある。また，消失半減期が延長し，本剤の血中濃度が上昇することがある。〕（「薬物動態」の項参照）
4. 高度の腎障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。〕（「薬物動態」の項参照）
5. コントロール不良の閉塞隅角緑内障の患者〔症状が悪化することがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	サインバルタカプセル 20mg	サインバルタカプセル 30mg
成分・含量 (1カプセル中)	デュロキセチン塩酸塩 22.4mg (デュロキセチンとして 20mg)	デュロキセチン塩酸塩 33.7mg (デュロキセチンとして 30mg)
添加物	白糖・デンプン球状顆粒，精製白糖，ヒプロメロース，タルク，ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル，クエン酸トリエチル，酸化チタン カプセル本体中：カラギーナン，塩化カリウム，酸化チタン，黄色三二酸化鉄，三二酸化鉄，ヒプロメロース	

2. 性状

販売名	サインバルタカプセル 20mg	サインバルタカプセル 30mg
性状・剤形	キャップが淡赤白色，ボディが微黄白色の不透明な硬カプセル剤である。	キャップが淡黄白色，ボディが微黄白色の不透明な硬カプセル剤である。
外形		
大きさ	4号カプセル	3号カプセル
重量	約0.15g	約0.22g
識別コード	㊤ 031 20	㊤ 032 30

【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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**，*

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。〔「その他の注意」の項参照〕
2. 海外で実施された7～17歳の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。〔「小児等への投

与」の項参照〕

3. 線維筋痛症の診断は，米国リウマチ学会の分類（診断）基準等の国際的な基準に基づき慎重に実施し，確定診断された場合にのみ投与すること。
4. 慢性腰痛症に伴う疼痛に用いる場合，最新の診断基準を参考に慢性腰痛症と診断された患者にのみ，本剤の投与を考慮すること。
5. 疼痛に対して本剤を投与する場合は，自殺念慮，自殺企図，敵意，攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮し，本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

【用法・用量】**，*

1. 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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞*

うつ病・うつ状態，糖尿病性神経障害に伴う疼痛に用いる場合，本剤の投与量は必要最小限となるよう，患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

【使用上の注意】**，*

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 前立腺肥大症等排尿困難のある患者〔ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により症状が悪化することがある。〕
- (2) 高血圧又は心疾患のある患者〔心拍数増加，血圧上昇，高血圧クリーゼがあらわれることがある。〕
- (3) 緑内障又は眼内圧亢進のある患者〔症状が悪化することがある。〕
- (4) 軽度から中等度の肝障害のある患者〔肝障害が悪化することがある。また，消失半減期が延長し，本剤の血中濃度が上昇することがある。〕（「薬物動態」の項参照）
- (5) 過度のアルコール摂取者〔肝障害が悪化する可能性がある。〕
- (6) 軽度から中等度の腎障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。〕
- (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。〕
- (8) 躁うつ病患者〔躁転，自殺企図があらわれることがある。〕
- (9) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状が増悪することがある。〕
- (10) 衝動性が高い併存障害を有する患者〔精神症状が増悪することがある。〕
- (11) 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。〕
- (12) 出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者〔出血傾向が増強することがある。〕

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

- (13) 高齢者 [「高齢者への投与」, 「薬物動態」の項参照]
(14) 小児等 [「小児等への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (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並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。**なお、うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる疾患においても自殺企図のおそれがあり、さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので、このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。
- (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、基礎疾患の精神症状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。
- (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。
- (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の精神症状の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に指導すること。
- (5) 肝機能障害があらわれることがあるので、適宜肝機能検査〔AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP 及び総ビリルビン等〕を行うとともに、患者の症状を十分に観察し、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。[「禁忌」, 「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]
- (6) 心拍数増加, 血圧上昇, 高血圧クリーゼ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。特に、高血圧又は心疾患のある患者に対しては定期的に測定すること。
- (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。
- (8) 投与中止（特に突然の中止）により、不安, 焦燥, 興奮, 浮動性めまい, 錯感覚（電気ショック様感覚を含む）, 頭痛, 悪心及び筋痛等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。
- (9) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛の場合
- 1) 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから、糖尿病の治療を併せて行うこと。
- 2) 本剤の投与により血糖値上昇・HbA1c 上昇等、糖尿病が悪化することがあるので、血糖値の推移等を慎重に観察するとともに、必要に応じて糖尿病治療薬の用量調節を行うこと。

(10) 慢性腰痛症に伴う疼痛の場合

本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから、疼痛の原因があればその治療を併せて行い、薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないこと。

3. 相互作用

本剤の代謝には主として肝代謝酵素 CYP1A2 が関与し、CYP2D6 も一部寄与している。また、本剤は CYP2D6 を競合的に阻害する。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフビー一)	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たとの報告がある。MAO 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 MAO 阻害剤に切り替えるときは 5 日間の間隔をおくこと。	主に MAO 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る。

(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
ビモジド	QT 延長, 心室性不整脈 (Torsades de pointes を含む) 等の心血管系副作用が発現することがあるので注意すること。	本剤は、ビモジドの肝での酸化的代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられる。
アルコール	相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるので注意すること。また、肝機能が悪化する可能性がある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。また、過度のアルコール摂取と本剤との併用により、肝機能が悪化することがある。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体, ロラゼパム等	相互に作用を増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	機序は不明
メチルチオニウム塩化物水和物 (メチレンブルー)	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。
フルボキサミンマレイン酸塩, シプロフロキサシン, エノキサシン (臨床用量で CYP1A2 阻害活性を有する薬剤)	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	これらの薬剤の CYP1A2 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とフルボキサミンとの併用により、本剤の血漿クリアランスが減少したとの報告がある。[「薬物動態」の項参照]
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩, ノルトリプチリン塩酸塩, イミプラミン塩酸塩等 フェノチアジン系抗精神病剤 ベルフェナジン 抗不整脈剤 プロパフェノン塩酸塩, フレカイニド酢酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがあるので、これらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤の CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。本剤と CYP2D6 基質であるデシプラミンとの併用により、デシプラミンの AUC が増加したとの報告がある。
パロキセチン塩酸塩水和物, キニジン硫酸塩水和物等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とパロキセチンとの併用により、本剤の血漿クリアランスが減少したとの報告がある。[「薬物動態」の項参照]
セロトニン作用薬 炭酸リチウム, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) 及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI), ترامadol 塩酸塩, トリプタン系薬剤, L-トリプトファン含有製剤, リネゾリド等 セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	相互にセロトニン作用を増強することによりセロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、セロトニン作用が増強することがある。[「重大な副作用」の項参照]
降圧剤 クロニジン塩酸塩等	降圧剤の作用を減弱することがあるので、本剤の用量を減量もしくはこれらの薬剤を増量するなど注意して投与すること。	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。
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）が増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	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ことがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血漿蛋白との結合率の高い薬剤 ワルファリンカリウム等	相互に作用を増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤は血漿蛋白との結合率が高いため、併用により、本剤及びこれらの薬剤の血中遊離濃度が上昇することがある。
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤、フェノチアジン系薬剤、三環系抗うつ剤、アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤、ワルファリンカリウム等	出血傾向が増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	SNRI、SSRI とこれらの薬剤との併用により、出血傾向が増強すると考えられる。

4. 副作用

うつ病・うつ状態

国内臨床試験において、安全性評価対象例 735 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 663 例（90.2%）に認められた。主なものは、悪心 269 例（36.6%）、傾眠 228 例（31.0%）、口渇 168 例（22.9%）、頭痛 154 例（21.0%）、便秘 102 例（13.9%）、下痢 87 例（11.8%）、めまい 80 例（10.9%）、トリグリセリド上昇 56 例（7.6%）、腹部痛 52 例（7.1%）、ALT（GPT）上昇 51 例（6.9%）、不眠 50 例（6.8%）、倦怠感 45 例（6.1%）、AST（GOT）上昇 38 例（5.2%）、食欲減退 38 例（5.2%）であった。（承認時）

糖尿病性神経障害に伴う疼痛

国内臨床試験において、安全性評価対象例 507 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 374 例（73.8%）に認められた。主なものは、傾眠 106 例（20.9%）、悪心 85 例（16.8%）、高血糖 50 例（9.9%）、便秘 49 例（9.7%）、めまい 42 例（8.3%）、倦怠感 34 例（6.7%）、口渇 31 例（6.1%）、頭痛 29 例（5.7%）、下痢 24 例（4.7%）、ALT（GPT）上昇 24 例（4.7%）、AST（GOT）上昇 23 例（4.5%）、嘔吐 21 例（4.1%）、 γ -GTP 上昇 18 例（3.6%）、Al-P 上昇 17 例（3.4%）であった。（承認時）

線維筋痛症に伴う疼痛

国内臨床試験において、安全性評価対象例 265 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 183 例（69.1%）に認められた。主なものは、傾眠 69 例（26.0%）、悪心 55 例（20.8%）、便秘 42 例（15.8%）、口渇 17 例（6.4%）、めまい 17 例（6.4%）、倦怠感 15 例（5.7%）、食欲減退 15 例（5.7%）、体重増加 11 例（4.2%）、頭痛 10 例（3.8%）、不眠 10 例（3.8%）、腹部痛 8 例（3.0%）、下痢 8 例（3.0%）であった。（承認時）

慢性腰痛症に伴う疼痛

国内臨床試験において、安全性評価対象例 344 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 175 例（50.9%）に認められた。主なものは、傾眠 69 例（20.1%）、悪心 35 例（10.2%）、便秘 34 例（9.9%）、口渇 20 例（5.8%）、腹部不快感 14 例（4.1%）、食欲減退 13 例（3.8%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) セロトニン症候群（頻度不明※¹）：不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクロヌス、自律神経不安定等があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること。異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。[「相互作用」の項参照]
- 2) 悪性症候群（頻度不明※¹）：悪性症候群があらわれることがあるので、発熱、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球数増加、血清 CK（CPK）上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ、急性腎不全に至ることがあるので注意すること。
- 3) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明※¹）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

- 4) 痙攣（0.1%未満）、幻覚（頻度不明※¹）：痙攣、幻覚があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害（0.1%未満）、肝炎（頻度不明※¹）、黄疸（頻度不明※¹）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、黄疸があらわれることがあるので、適宜肝機能検査を行うとともに、患者の症状を十分に観察し、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。[「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]
- 6) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明※¹）：皮膚粘膜眼症候群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し、適切な処置を行うこと。
- 7) アナフィラキシー反応（頻度不明※¹）：呼吸困難、痙攣、血管浮腫、蕁麻疹等を伴うアナフィラキシー反応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し、適切な処置を行うこと。
- 8) 高血圧クリーゼ（頻度不明※¹）：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、高血圧又は心疾患のある患者においては血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 尿閉（頻度不明※¹）：尿閉があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止し、導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量、休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※ ¹
過敏症 ^{注1}			発疹、そう痒、蕁麻疹	接触性皮膚炎、光線過敏反応、血管浮腫、皮膚血管炎
全身症状	倦怠感	ほてり	発熱、悪寒、脱水、脱力感	
精神神経系	傾眠、頭痛、めまい	不眠、立ちくらみ、しびれ感、振戦、あくび、浮遊感	焦燥感、気分高揚、注意力障害、錐体外路症状、不安、異常夢（悪夢を含む）、頭がぼーっとする、性欲減退、躁病反応、錯覚、無感情、味覚異常	激越、オーガズム異常、嗜眠、睡眠障害、歯軋り、失見当識、攻撃性、怒り、歩行障害、開口障害、下肢静止不能症候群
消化器	悪心、食欲減退、口渇、便秘、下痢	腹部痛、嘔吐、腹部膨満感、腹部不快感、消化不良、胃炎	口内炎、歯痛、胃腸炎、咽頭不快感	咽頭炎、咽喉緊張、口臭、嚥下障害、顕微鏡的大腸炎
感覚器		耳鳴	視調節障害、眼乾燥、霧視	耳痛、散瞳、緑内障
循環器		動悸、頻脈、血圧上昇、起立性低血圧	上室性不整脈、失神	
肝臓		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、 γ -GTP 上昇、総ビリルビン上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇		
血液		ヘモグロビン減少	赤血球減少、ヘマトクリット減少、鼻出血	異常出血（斑状出血、胃腸出血等）、白血球減少
筋・骨格系		背部痛	関節痛、筋痛、肩こり、筋痙攣	筋緊張
泌尿器・生殖器		排尿困難、性機能異常（月経異常、射精障害、勃起障害等）	排尿障害、血中クレアチニン上昇、BUN 上昇、頻尿、尿中アルブミン/クレアチニン比上昇、尿流量減少	多尿、閉経期症状、精巣痛

種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※1
代謝・内分泌		高血糖、トリグリセリド上昇、総コレステロール上昇、尿中蛋白陽性	血中カリウム減少	甲状腺機能低下、低ナトリウム血症、乳汁漏出症、高プロラクチン血症、血中カリウム上昇
その他		発汗、体重減少、体重増加、CK(CPK)上昇	浮腫、冷感、熱感、呼吸苦、胸痛、冷汗、咳嗽	

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。
※1：自発報告又は海外において報告されている副作用のため頻度不明

5. 高齢者への投与

高齢者では薬物の消失が遅延し、血漿中濃度が上昇することがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]
また、高齢者においては、以下の点に注意すること。

- (1) 低ナトリウム血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の危険性が高くなることがある。[「重大な副作用」の項参照]
- (2) めまい等により転倒を起こすことがある。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠末期に SNRI、SSRI を投与された婦人が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が産後直後にあらわれたとの報告がある。臨床所見としては、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温調節障害、哺乳障害、嘔吐、低血糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、びくつき、易刺激性、持続性の泣きが報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ラット及びヒトで乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない。]
- (2) 海外で実施された 7～17 歳のうつ病性障害（DSM-IV-TR※2 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。

※2：DSM-IV-TR：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition, Text Revision（DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル）

8. 過量投与

徴候、症状：海外において、本剤 3000mg を超える（単剤又は他剤との併用）過量投与が報告されている。過量投与による徴候及び症状は傾眠、昏睡、セロトニン症候群、発作、嘔吐、頻脈であった。
処置：特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて、気道確保、胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行い、心電図及びバイタルサインを測定すること。本剤は分布容積が大きいので、強制利尿、血液灌流、交換輸血はあまり効果的ではない。

9. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時

- 1) 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）
- 2) 本剤は高温多湿を避けて保存するよう指導すること。
- (2) **服用時：**腸溶性コーティングを施しているため、カプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりしないで服用させること。[原薬が酸に不安定であり、胃酸で失活することがある。]

10. その他の注意

- (1) 海外で実施されたうつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。

なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した。
(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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

1) 単回投与

健康成人男性（8 例）にデュロキセチン 10mg、20mg、40mg を食後単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 1・表 1 に示す。
Cmax 及び AUC は用量の増加に従い増大した。Tmax 及び T_{1/2}（β）は 10～40mg の用量範囲でほぼ一定であった¹⁾。

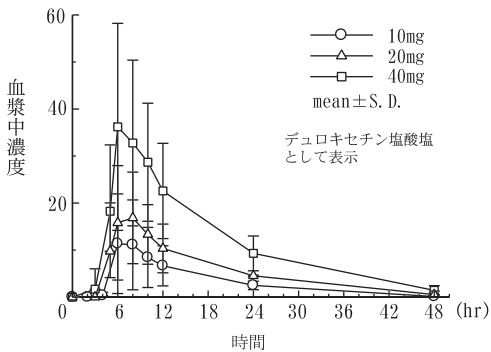


図1 食後単回経口投与時の血漿中濃度
表1 薬物動態パラメータ（健康成人，食後単回経口投与）

投与量 (mg)	<i>n</i>	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (β) (hr)
10	8	12.08±10.09	7.8±2.3	155.51±94.64	12.75±5.88 ^{注1}
20		18.31±10.89	7.5±1.4	259.33±141.84	15.34±5.87
40		38.65±19.46	6.9±2.0	551.75±239.64	10.56±2.86

注1：n=6
Cmax, AUC₀₋₄₈：デュロキセチン塩酸塩として表示
(mean±S. D.)

2) 反復投与

健康成人男性（各 6 例）にデュロキセチン 20mg²⁾、40mg³⁾、60mg⁴⁾ を 1 日 1 回 7 日間、食後反復経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 2・表 2 に示す。
血漿中濃度推移は反復投与により上昇し 7 日目における Cmax, AUC は初回投与時と比べて増大したが、投与 7 日目には定常状態に達していた。

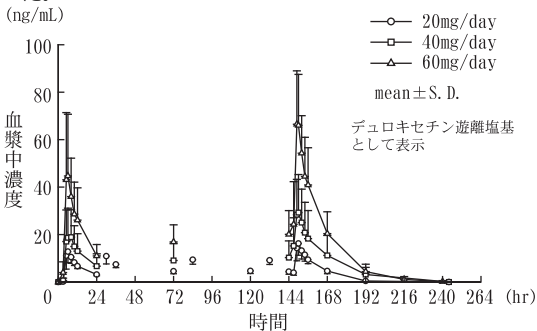


図2 食後反復経口投与時の血漿中濃度
表2 薬物動態パラメータ（健康成人，食後反復経口投与）

投与量 (mg)	<i>n</i>		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (β) (hr)
20	6	1 日目	13.57±4.40	6.2±1.0	139.56±27.40	12.30±3.11
		7 日目	16.24±4.95	6.0±0.0	205.32±45.34	12.09±2.58
40	6	1 日目	22.17±12.67	6.7±2.9	254.15±151.73	13.78±6.82
		7 日目	31.50±16.81	5.8±1.2	426.76±263.55	17.26±2.25

投与量 (mg)	<i>n</i>		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (β) (hr)
60	6	1 日目	46.2 ±25.7	5.8±1.2	519.1±267.4	13.46 ±5.03
		7 日目	68.1 ±20.8	5.7±0.5	895.8±344.3	13.18 ±2.26

C_{max}, AUC₀₋₂₄：デュロキセチン遊離塩基として表示
(mean±S. D.)

3) 食事の影響

健康成人男性 (7 例) にデュロキセチン 20mg を空腹時あるいは食後に単回経口投与し、食事の影響を検討したときの薬物動態パラメータ及び統計解析結果を表 3 に示す。食後投与の C_{max} は空腹時に比べ高い値を示し、有意差が認められたものの、T_{max}, AUC, T_{1/2} (β), Ae (尿中排泄量) は有意な変化を示さなかった⁵⁾。

表 3 薬物動態パラメータ (健康成人, 食事の影響)

投与量 (mg)		<i>n</i>	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC0-48 (ng・hr/mL)	T1/2 (β) (hr)	Ae0-48 (μg)
20	空腹時	7	8.53	5.7	116.33	9.01	11.36
			±4.12	±0.8	±58.16	±1.42	±7.04
	食後		10.97	6.0	133.82	9.27	11.93
			±6.17	±0.0	±66.72	±0.79	±6.06
p 値			0.0422*	0.2856	0.1427	0.7171	0.9499

C_{max}, AUC₀₋₄₈：デュロキセチン塩酸塩として表示
Ae₀₋₄₈ (尿中排泄量)：デュロキセチン遊離塩基として表示
p：有意確率, *：有意差あり (p<0.05)
(mean±S. D.)

4) 食事の影響及び投与時間の影響 (外国人によるデータ)

健康成人女性 (12 例) を対象に、デュロキセチン 40mg を朝空腹時、朝食後、あるいは夜就寝時 (空腹) にそれぞれ単回経口投与し、食事の影響及び投与時間の影響を検討したときの薬物動態パラメータ及び統計解析結果を表 4 に示す。
C_{max}, AUC は朝食後投与と朝空腹時投与との間で有意差は認められなかった。朝食後投与の T_{max} は朝空腹時投与に比べ延長し、有意差が認められた。朝食後投与における血漿中濃度の消失速度定数 (λ_z) は空腹時に比べ大きく、有意差が認められた。
夜就寝時 (空腹) 投与の C_{max}, AUC は朝空腹時投与に比べ低く、T_{max} は延長し、それぞれ有意差が認められた⁶⁾。

表 4 薬物動態パラメータ (食事の影響, 投与時間の影響)

薬物動態 パラメータ		C _{max} ^{注 2} (ng/mL)	T _{max} ^{注 3} (hr)	AUC _{0-∞} ^{注 2} (ng・hr/mL)	λ _z (hr ⁻¹)	T _{1/2} ^{注 4} (hr)
朝 空 腹 時	1 回目	27.5 ±8.3	6.0 (4.0-10.0)	464.3 ±148.9	0.058 ±0.013	11.9 (8.2-17.5)
	2 回目	25.9 ±9.4	6.0 (1.0-10.0)	456.7 ±185.5	0.061 ±0.013	11.3 (8.0-14.9)
朝食後		24.1 ±11.4	10.0 (6.0-16.1)	402.3 ±164.5	0.070 ±0.018	9.8 (5.9-14.1)
夜就寝時 (空腹)		19.6 ±6.8	10.0 (4.0-16.0)	381.7 ±154.4	0.064 ±0.011	10.8 (8.1-16.3)
朝空腹 ^{注 1} vs. 朝食後 p 値		0.405	<0.001*	0.060	0.004*	-
朝空腹 ^{注 1} vs. 就寝時 p 値		<0.001*	<0.001*	0.005*	0.368	-

注 1：朝空腹時 1 回目, 2 回目のデータを統合
注 2：デュロキセチン遊離塩基として表示
注 3：中央値 (最小値-最大値)
注 4：調和平均 (最小値-最大値)
p：有意確率, *：有意差あり (p<0.05)
(mean±S. D., *n*=12)

(2) 高齢者

健康高齢男性と健康非高齢男性 (各 6 例) との間でデュロキセチン 10mg 食後単回経口投与時の薬物動態を比較したとき、高齢者においては非高齢者に比べて有意な差は認められなかったものの、C_{max} は約 1.3 倍、AUC は約 1.6 倍にそれぞれ増大し、T_{1/2} は約 1.6 倍に延長する傾向を示した⁷⁾。

(3) 肝障害患者 (外国人によるデータ)

中等度の肝硬変を有する患者 (Child-Pugh B に分類) [6 例 (男性 5 例, 女性 1 例)] と健康成人 [6 例 (男性 5 例, 女性 1 例)] との間でデュロキセチン 20mg 空腹時単回経口投与時の薬物動態を比較したとき、中等度の肝硬変を有する患者においては健康成人と比べて C_{max} には有意な差は認められなかったが、AUC は約 5 倍に増大し、T_{1/2} は約 3 倍に延長し、それぞれ有意差が認められた⁸⁾。

(4) 腎障害患者 (外国人によるデータ)

高度の腎障害患者 [12 例 (男性 10 例, 女性 2 例)：クレアチニンクリアランス値が 30mL/min 未満] と健康成人 [12 例 (男性 10 例, 女性 2 例)：クレアチニンクリアランス値が 75mL/min 以上] との間

でデュロキセチン 60mg 空腹時単回経口投与時の薬物動態を比較したとき、高度の腎障害患者においては健康成人と比べて T_{1/2} には有意な差は認められなかったが、C_{max} 及び AUC はいずれも約 2 倍に増大し、それぞれ有意差が認められた⁸⁾。

2. 分布

(1) 乳汁移行 (外国人によるデータ)

健康授乳婦 [6 例 (分娩 12 週後)] に、デュロキセチン 40mg を 1 日 2 回 (承認外用量) 食後反復経口投与し、投与 4 日目朝投与後の血漿中及び乳汁中濃度を測定した結果、乳汁中への移行が認められ、乳汁中濃度の AUC は血漿中濃度の AUC の約 1/4 であった。乳児のデュロキセチン 1 日摂取量を推定した結果、およそ 7μg であり、母体の投与量 (80mg) の約 10000 分の 1 であった⁶⁾。

(2) 胎児への移行 (参考)

1) 胎児移行

妊娠第 12 日目のラット (*n*=3~4) に ¹⁴C-標識デュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 45mg/kg) を経口投与したときの放射能の胎児移行率は投与量の 0.02% 以下であった⁸⁾。

2) 胎児主要組織への移行

妊娠第 18 日目のラット (*n*=1) に ¹⁴C-標識デュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 45mg/kg) を経口投与したとき、胎児主要組織への放射能の移行が認められたが、投与後 24 時間では検出限界以下まで低下した⁸⁾。

3. 代謝 (*in vitro* 試験及び外国人によるデータ)

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験 (発現 CYP での代謝と特異的阻害剤による阻害) の結果より、ヒト肝ミクロソームでは主に 4 位及び 5 位の水酸化が起こり、その反応には CYP1A2 及び CYP2D6 が関与していると考えられる⁹⁾。
デュロキセチンの主代謝物は、4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイドで、他に 5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート, 5, 6-ジヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド, 6-ヒドロキシ 5-メトキシ デュロキセチン グルクロナイドが認められ、いずれもデュロキセチンが酸化された後、抱合を受けた代謝物であった⁶⁾。

4. 排泄 (外国人によるデータ)

糞中及び尿中にデュロキセチンはほとんど存在せず、投与量の 72.0% は代謝物として尿中に排泄され、18.5% は糞中に排泄された⁶⁾。

5. 薬物相互作用 (外国人によるデータ)

(1) 本剤が受ける影響

1) フルボキサミン

健康成人男性 (14 例) に、デュロキセチン (60mg 単回経口投与) とフルボキサミン (100mg/日反復経口投与) を併用投与し、本剤の薬物動態を評価した。フルボキサミンの併用により、本剤の C_{max}, AUC はそれぞれ 2.41 倍, 5.60 倍の増大, T_{1/2} は約 3 倍の延長, 血漿クリアランスは 77% の減少がみられ、いずれも有意差が認められた¹⁰⁾。

2) パロキセチン

健康成人男性 (12 例) に、デュロキセチン (40mg/日 1 回反復経口投与) とパロキセチン (20mg/日 1 回反復経口投与) を併用投与し、本剤の薬物動態を評価した。パロキセチンの併用により、本剤の C_{max}, AUC はそれぞれ 1.60 倍, 1.59 倍の増大, T_{1/2} は 1.26 倍の延長, 血漿クリアランスは 37% の減少がみられ、いずれも有意差が認められた¹⁰⁾。

3) ファモチジン, 活性炭

健康成人男性 (14 例) に、デュロキセチン (40mg 朝空腹時単回経口投与) とファモチジン 40mg (朝空腹時単回経口投与), 活性炭 (活性炭液剤として 50g 朝空腹時単回経口投与) をそれぞれ併用投与し、本剤の薬物動態を評価した。本剤の吸収に及ぼすファモチジンの影響は小さかった。活性炭の併用により、本剤の C_{max}, AUC はそれぞれ 68% 及び 65% に低下し、T_{1/2} は 0.91 倍に短縮し、いずれも有意差が認められた¹⁰⁾。

(2) 他剤に及ぼす影響

テオフィリン

健康成人男性 (10 例) に、デュロキセチン (60mg/日 2 回反復経口投与) とテオフィリン (アミノフィリンとして 250mg の 30 分間点滴静脈内投与) を併用投与し、テオフィリンの薬物動態を評価した。テオフィリン薬物動態に有意な変化はみられなかった¹⁰⁾。

(3) 相互に及ぼす影響

ロラゼパム

健康成人 (男性 8 例, 女性 8 例) に、デュロキセチン (60mg/日 2 回反復経口投与) とロラゼパム (2mg/日 2 回反復経口投与) を併用投与し、相互に及ぼす影響を評価した。薬物動態に相互作用はみられなかった¹⁰⁾。

6. 蛋白結合率

健康成人を対象とした単回及び反復投与試験における *ex vivo* の血清蛋白結合率を測定した結果、97~99% であった。結合率は血漿中デュロキセチン濃度に依存せず、反復投与による変化は認められなかった¹⁰⁾。

【臨床成績】**，*

承認時における臨床試験成績の概要は以下のとおりであった。

1. うつ病・うつ状態

(1) 二重盲検並行群間比較試験

うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして 40mg 又は 60mg）、プラセボ又はパロキセチン塩酸塩水和物（パロキセチンとして 20～40mg）を 6 週間投与した結果、主要評価指標であるハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D17）合計評点の変化量は表 5 のとおりであり、本剤（40mg 及び 60mg 併合群）のプラセボに対する優越性が示された。また、本剤 40mg 群と 60mg 群で用量反応関係は認められなかった¹⁾。

表 5 HAM-D17 合計評点及びベースラインからの変化量

投与群		n	HAM-D17 合計評点		ベースラインからの 変化量	変化量	
			ベース ライン注1	最終 評価時		プラセボ群との対比較注2	
						群間差 (95%信頼区間)	p 値
プラセボ群		145	20.4 ±4.2	12.2 ±7.0	-8.3 ±5.8	-	-
本 剤	40mg 群	73	20.6 ±4.4	10.1 ±5.6	-10.5 ±5.7	-2.17 (-3.83, -0.52)	0.0103*
	60mg 群	74	20.4 ±4.1	10.5 ±6.2	-10.0 ±6.4	-1.70 (-3.35, -0.05)	0.0440*
	併合群	147	20.5 ±4.2	10.3 ±5.9	-10.2 ±6.1	-1.93 (-3.28, -0.58)	0.0051*
パロキセチン群		148	20.4 ±4.8	11.0 ±7.4	-9.4 ±6.9	-1.29 (-2.64, 0.07)	0.0623

注 1：割付時（プラセボリードイン期終了時）

注 2：投与群を固定効果、性、病型分類、投与前 HAM-D17 合計評点を共変量、試験実施医療機関を変量効果とした共分散分析

p：有意確率，*：有意差あり（p<0.05）

(mean±S. D.)

(2) 長期投与試験

うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして 40mg 又は 60mg）を最大 52 週間投与した結果、長期間にわたり抗うつ効果が維持された。また、本剤 40mg から 60mg への増量により改善した症例も認められた¹²⁾。

表 6 HAM-D17 合計評点及びベースラインからの変化量

評価時期	n	HAM-D17 合計評点	変化量
ベースライン	215	20.9±5.1	-
6 週時	187	12.5±5.3	-8.3±5.2
12 週時	182	10.1±5.2	-10.6±5.6
24 週時	172	8.4±5.3	-12.6±6.5
52 週時	146	5.5±4.8	-15.6±6.1

(mean±S. D.)

2. 糖尿病性神経障害に伴う疼痛

(1) 二重盲検並行群間比較試験

糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして 40mg 又は 60mg）又はプラセボを 12 週間投与した結果、主要評価指標である 24 時間平均疼痛重症度スコア週平均値の変化量は表 7 のとおりであり、本剤（40mg 及び 60mg 併合群）のプラセボに対する優越性が示された。また、本剤 40mg 群と 60mg 群で用量反応関係は認められなかった¹³⁾。

表 7 24 時間平均疼痛重症度スコア週平均値及びベースラインからの変化量

投与群		24 時間平均疼痛重症度 スコア週平均値		変化量		
		ベースライ ン ^{注1}	投与 12 週 時 ^{注1}	ベースラインからの 変化量 ^{注2}	プラセボ群との対比較	
					群間差 (95%信頼区間)	p 値
プラセボ群		5.78 ±1.17 (167)	4.38 ±1.99 (150)	-1.61 ±0.18	-	-
本 剤	40mg 群	5.79 ±1.23 (85)	3.54 ±1.86 (73)	-2.41 ±0.21	-0.81 (-1.18, -0.43)	-
	60mg 群	5.76 ±1.17 (86)	3.41 ±1.77 (72)	-2.53 ±0.21	-0.93 (-1.30, -0.56)	-
	併合群	5.77 ±1.20 (171)	3.48 ±1.81 (145)	-2.47 ±0.18	-0.87 (-1.17, -0.56)	<0.0001*

注 1：平均値 ± 標準偏差（評価例数）

注 2：混合効果モデルに基づく調整平均値 ± 標準誤差

投与群、観測週、投与群 × 観測週を固定効果、糖尿病の病型、糖尿病性神経障害罹病期間、24 時間平均疼痛重症度スコア週平均値のベースラインを共変量、被験者、試験実施医療機関を変量効果とした。

p：有意確率，*：有意差あり（p<0.05）

(2) 長期投与試験

糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして 40mg 又は 60mg）を最大 51 週間投与した結果、簡易疼痛調査一覧(BPI)-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの変化量は表 8 のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された¹⁴⁾。

表 8 BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

評価時期	n	BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア	変化量
ベースライン	258	3.9±1.9	-
8 週時	245	2.6±1.7	-1.3±1.4
16 週時	230	2.4±1.8	-1.5±1.5
28 週時	214	2.1±1.7	-1.8±1.7
50/51 週時 ^{注1}	191	1.8±1.4	-2.2±1.6

注 1：60mg 群は 50 週、40mg 群は 51 週

(mean±S. D.)

3. 線維筋痛症に伴う疼痛

(1) 二重盲検並行群間比較試験

線維筋痛症患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして 60mg）又はプラセボを 14 週間投与した結果、主要評価指標である BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの 14 週時変化量は表 9 のとおりであり、主要解析（混合効果モデルによる解析）において、本剤 60mg のプラセボに対する優越性は示されなかった。なお、副次解析である LOCF（Last Observation Carried Forward）法により 14 週時の欠測値を補完した共分散分析では、群間に有意差が認められた¹⁵⁾。

表 9 BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

解析手法	投与群	BPI-疼痛重症度 (平均の痛み)スコア		変化量		
		ベースラ イン ^{注1}	投与 14 週時 ^{注1}	ベースラ インからの 変化量 ^{注2}	プラセボ群との対比較	
					群間差 (95%信頼区間)	p 値
主要解析： 混合効果モ デルによる 解析	プラセボ 群	6.13 ±1.35 (195)	4.33 ±1.97 (147)	-1.58 ±0.23	-	-
	60mg 群	6.05 ±1.29 (191)	3.88 ±1.84 (163)	-1.90 ±0.23	-0.32 (-0.70, 0.06)	0.0988
副次解析： 共分散分析 (LOCF)	プラセボ 群	6.13 ±1.35 (195)	4.55 ±2.02 (195)	-1.22 ±0.26	-	-
	60mg 群	6.05 ±1.29 (191)	4.13 ±1.94 (191)	-1.60 ±0.26	-0.38 (-0.74, -0.02)	0.0408*

注 1：平均値 ± 標準偏差（評価例数）

注 2：各解析手法に基づく調整平均値 ± 標準誤差

〔混合効果モデルによる解析〕投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの BPI-疼痛重症度（平均の痛み）、大うつ病性障害合併の有無を共変量とした。

〔共分散分析〕投与群を固定効果、ベースラインの BPI-疼痛重症度（平均の痛み）、大うつ病性障害合併の有無を共変量とした。

p：有意確率，*：有意差あり（p<0.05）

(2) 長期投与試験

線維筋痛症患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして 60mg）を 50 週間投与した結果、BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの変化量は表 10 のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された¹⁶⁾。

表 10 BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

評価時期	n	BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア	変化量
ベースライン	148	4.54±1.99	-
8 週時	148	3.50±2.01	-1.04±1.56
16 週時	146	3.45±2.17	-1.09±1.77
28 週時	134	3.32±2.10	-1.19±1.59
50 週時	115	3.27±2.34	-1.31±1.70

(mean±S. D.)

4. 慢性腰痛症に伴う疼痛

(1) 二重盲検並行群間比較試験

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の効果が不十分な慢性腰痛症患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして 60mg）又はプラセボを 14 週間投与した結果、主要評価指標である BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの 14 週時変化量は表 11 のとおりであり、本剤 60mg 群のプラセボに対する優越性が示された¹⁷⁾。

表 11 BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

投与群	BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) スコア		変化量		
	ベース ライン ^{注1}	投与 14 週 時 ^{注1}	ベースライン からの変化 量 ^{注2}	プラセボ群との対比較	
				群間差 (95%信頼区間)	p 値
プラセボ群	5.09 ±1.04 (226)	3.16 ±1.78 (200)	-1.96 ±0.11	-	-
60mg 群	5.14 ±1.11 (230)	2.73 ±1.69 (209)	-2.43 ±0.11	-0.46 (-0.77, -0.16)	0.0026*

注 1：平均値 ± 標準偏差（評価例数）
注 2：混合効果モデルに基づく調整平均値 ± 標準誤差
投与群、観測時点、投与群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースラインの BPI-疼痛重症度（平均の痛み）を共変量とした。
p：有意確率、*：有意差あり（p<0.05）

(2) 長期投与試験
慢性腰痛症患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして 60mg）を最大 50 週間投与した結果、BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの変化量は表 12 のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された¹⁸⁾。

表 12 BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

評価時期	n	BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア	変化量
ベースライン	150	3.89±1.55	-
8 週時	142	2.35±1.72	-1.56±1.58
16 週時	140	2.17±1.71	-1.76±1.78
28 週時	137	1.95±1.54	-2.01±1.76
50 週時	121	1.59±1.50	-2.26±1.63

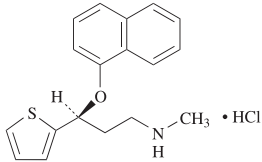
(mean±S.D.)

【薬効薬理】*

1. 薬理作用
- (1) ラット強制水泳試験において無動行動回数を減少させた¹⁹⁾。
- (2) ラットの学習性無力状態を改善した¹⁹⁾。
- (3) ラット神経障害性疼痛モデル（坐骨神経部分結紮モデル及び L5/L6 脊髄神経結紮モデル）²⁰⁾やその他の疼痛モデル（ラットホルマリン疼痛モデル、マウス酢酸ライジン試験、ラットカラゲニン試験及びラットカプサイシン誘発機械的アロディニアモデル）²¹⁾において鎮痛作用を示した。
2. 作用機序
- (1) ラット視床下部あるいは脳内のセロトニン及び視床下部のノルアドレナリンの取り込みを共に阻害した。（*in vitro*, *ex vivo*²²⁾及び *in vivo*²³⁾）
- (2) ラット前頭葉皮質における細胞外セロトニン及びノルアドレナリン濃度を共に増加させた²⁴⁾。（*in vivo*）
- (3) 各種神経伝達物質受容体に対する結合阻害活性²⁵⁾及びモノアミン酸化酵素阻害作用²³⁾は、セロトニン及びノルアドレナリン取り込み阻害活性²²⁾に比べ弱かった。（*in vitro*）

【有効成分に関する理化学的知見】

一般の名称：デュロキセチン塩酸塩（JAN）
Duloxetine Hydrochloride
化学名：(+)-(S)-N-Methyl-3-(1-naphthylxy)-3-(2-thienyl)propylamine monohydrochloride
分子式：C₁₈H₁₉NOS・HCl
分子量：333.88
化学構造式：



性状：白色の粉末又は塊である。
メタノール又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。
融点：165℃

【承認条件】*

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

サインバルタカプセル 20mg：瓶 500 カプセル
PTP100 カプセル（10 カプセル ×10）、
PTP500 カプセル（10 カプセル ×50）
サインバルタカプセル 30mg：瓶 500 カプセル
PTP100 カプセル（10 カプセル ×10）

【主要文献】**、*

- 1) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理，2009，12，1411
2) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理，2009，12，1439
3) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理，2009，12，1455
4) 熊谷雄治：臨床精神薬理，2009，12，1483
5) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理，2009，12，1427
6) 社内資料（臨床における薬物動態）
7) 村崎光邦ほか：臨床精神薬理，2009，12，1499
8) 社内資料（ラットにおける胎盤・胎児移行性）
9) 社内資料（デュロキセチンの酸化的代謝に関する CYP 分子種の同定）
10) 社内資料（臨床における薬物相互作用試験）
11) 樋口輝彦ほか：臨床精神薬理，2009，12，1613
12) 樋口輝彦：臨床精神薬理，2009，12，1579
13) Yasuda, H. et al. : J. Diabetes Investig., 2011, 2(2), 132
14) Yasuda, H. et al. : J. Diabetes Investig., 2015(doi:10.1111/jdi.12361)
15) Murakami, M. et al. : Arthritis Res Ther, 2015, 17, 224
16) 社内資料（線維筋痛症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験）
17) 社内資料（慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験）
18) 社内資料（慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験）
19) 社内資料（ラットにおける抗うつ作用）
20) 社内資料（神経障害性疼痛動物モデルにおける効果）
21) 社内資料（その他疼痛動物モデルにおける効果）
22) 社内資料（*in vitro* 及び *ex vivo* におけるモノアミン取り込み阻害作用）
23) 社内資料（ラット及びマウスにおけるモノアミン取り込み阻害並びに *in vitro* におけるモノアミン酸化酵素阻害作用）
24) 社内資料（脳内細胞外モノアミン濃度増加作用）
25) 社内資料（脳内各種神経伝達物質受容体に対する特異性試験）

【文献請求先】*

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号
電話 0120-360-605（医療関係者向け）
受付時間：月～金 8:45～17:30
www.lillyanswers.jp

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734

販売

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

サインバルタ®及びCymbalta®は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーの登録商標です。

イフェクサー[®]SR カプセル 37.5 mg

イフェクサー[®]SR カプセル 75 mg

EFFEXOR[®] SR CAPSULES

ベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル

貯 法：室温保存

使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	37.5 mg	75 mg
承認番号	22700AMX01007	22700AMX01008
薬価収載	2015年11月	
販売開始	2015年12月	
国際誕生	1993年9月	

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者〔「相互作用」の項参照〕
3. 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者〔使用経験がない。本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。〕
4. 重度の腎機能障害（糸球体ろ過量15 mL/min未満）のある患者又は透析中の患者〔使用経験が少ない。本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤は透析ではほとんど除去されない。〕

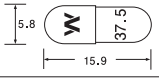
【組成・性状】

1. 組成

1 カプセル中：

成分	イフェクサーSRカプセル37.5 mg	イフェクサーSRカプセル75 mg
有効成分	ベンラファキシン塩酸塩42.43 mg (ベンラファキシンとして37.5 mg)	ベンラファキシン塩酸塩84.85 mg (ベンラファキシンとして75 mg)
添加物	結晶セルロース、ヒプロメロース、エチルセルロース (カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、エチルセルロース (カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

2. 性状

販売名	外形 (mm)	識別コード	色調等
イフェクサーSR カプセル37.5 mg		W 37.5	キャップ：淡灰色 ボディ：淡紅色 3号硬カプセル
イフェクサーSR カプセル75 mg		W 75	キャップ：淡紅色 ボディ：淡紅色 1号硬カプセル

【効能・効果】

うつ病・うつ状態

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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。〔「小児等への投与」「その他の注意」の項参照〕
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。〔「小児等への投与」の項参照〕

【用法・用量】

通常、成人にはベンラファキシンとして1日37.5 mgを初期用量とし、1週間より1日75 mg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225 mg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75 mgずつ行うこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤の投与量は、必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。〔増量により不眠症状、血圧上昇等のノルアドレナリン作用があらわれるおそれがある。〕〔「その他の注意」の項参照〕
2. 中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者では、血中濃度が上昇し、特に投与初期に副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、本剤37.5 mgを2日に1回投与から開始し、1週間後に本剤37.5 mgを1日1回投与に増量すること。なお、患者の症状に応じて、1週間以上の間隔をあけて、本剤37.5 mg/日ずつ、1日112.5 mgを超えない範囲で増量することとし、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。〔「慎重投与」「副作用」「薬物動態」の項参照〕
3. 軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類A）のある患者では、血中濃度が上昇し、特に投与初期に副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、必要に応じて減量又は投与間隔の延長を考慮し、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。〔「慎重投与」「副作用」「薬物動態」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 軽度から中等度の肝機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。〕〔「薬物動態」の項参照〕
- (2) 軽度から中等度の腎機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。〕〔「薬物動態」の項参照〕
- (3) 双極性障害患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
- (4) 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) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状が増悪することがある。〕
- (6) 衝動性が高い併存障害を有する患者〔精神症状が増悪することがある。〕
- (7) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣発作を起こすことがある。〕
- (8) 緑内障又は眼内圧亢進のある患者〔症状が増悪することがある。〕
- (9) 高血圧又は心疾患のある患者〔心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼがあらわれ、症状を悪化させるおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (10) QT延長又はその既往歴のある患者、QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者、著明な徐脈や低カリウム血症等がある患者〔QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こす可能性がある。〕

- (11)出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者〔皮膚や粘膜の出血、消化管出血等が報告されており、出血傾向が増強することがある。〕
- (12)前立腺肥大等排尿困難のある患者〔ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により症状が悪化することがある。〕
- (13)小児〔「小児等への投与」の項参照〕
- (14)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (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並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。
- (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。
- (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。
- (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の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に指導すること。
- (5)心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、本剤投与中は、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。特に、高血圧又は心疾患のある患者に投与する場合は、本剤投与前に適切にコントロールし、定期的に測定すること。
- (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に注意すること。
- (7)投与中止（突然の中止）により、軽躁、不安、激越、神経過敏、錯乱、睡眠障害、疲労、傾眠、錯感覚、めまい、痙攣、頭痛、感冒様症状、耳鳴、協調運動障害、振戦、発汗、口内乾燥、食欲減退、下痢、悪心、嘔吐等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。
- (8)血清コレステロールの上昇が報告されているので、本剤を長期に投与する場合はコレステロール値の測定を考慮し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2D6及び一部CYP3A4で代謝される。

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤 セレギリン塩酸塩(エフビー)	本剤又は他の抗うつ剤で、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ある。なお、MAO阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合は14日間以上、本剤投与後はMAO阻害剤を投与する場合は7日間以上の間隔をおくこと。	主にMAO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る。

(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（飲酒）	本剤投与中は、飲酒を避けることが望ましい。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。
メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）	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ことが考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用薬 炭酸リチウム、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、トラマドール塩酸塩、トリプタン系薬剤、L-トリプトファン含有製剤、リネゾリド等	相互にセロトニン作用を増強することにより、セロトニン症候群等があらわれるおそれがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、相互にセロトニン作用が増強することがある。〔「重大な副作用」の項参照〕
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	相互にセロトニン作用を増強することにより、セロトニン症候群等があらわれるおそれがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、相互にセロトニン作用が増強することがある。〔「重大な副作用」の項参照〕
アドレナリン、ノルアドレナリン	本剤及びO-脱メチル体の血中濃度が低下するおそれがあるので注意して投与すること。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素(CYP3A4)を誘導すると考えられる。
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）が増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	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ことがある。
出血傾向が増強する薬剤 アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤、ワルファリン等の抗凝固剤	出血傾向が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	SNRIの投与により血小板凝集能が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増強することがある。
ハロペリドール	ハロペリドールの血中濃度が上昇するおそれがあるので、注意して投与すること。	機序不明
イミプラミン	イミプラミンの活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがあるので、注意して投与すること。	機序不明
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、注意して投与すること。	シメチジンの薬物代謝酵素(CYP3A4、CYP2D6)阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール、エリスロマイシン、リトナビル等	本剤及びO-脱メチル体の血中濃度が上昇するおそれがあるので注意して投与すること。	CYP3A4阻害剤であるケトコナゾール（経口剤）の併用による本剤の副代謝経路の阻害が報告されている。
メトプロロール	メトプロロールの血中濃度が上昇するおそれがあるので注意して投与すること。	機序不明
	メトプロロールの降圧作用が減弱するおそれがあるので注意して投与すること。	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。
インジナビル	インジナビルの血中濃度が低下するおそれがあるので注意して投与すること。	機序不明
リスベリドン	リスベリドンの血中濃度が上昇するおそれがあるので注意して投与すること。	本剤の薬物代謝酵素(CYP2D6)の阻害作用により、リスベリドンの代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。

4. 副作用

国内臨床試験において、本剤が投与された総症例1255例中1028例(81.9%)に副作用が発現した。主な副作用は、悪心(33.5%)、腹部不快感(腹痛、膨満、便秘等)(27.2%)、傾眠(26.9%)、浮動性めまい(24.4%)、口内乾燥(24.3%)、頭痛(19.3%)であった(承認時)。

(1)重大な副作用

- 1)セロトニン症候群(0.2%)：不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経失調等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、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。

- 2) 悪性症候群（頻度不明^{注)}）：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場合がある。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び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適切な処置を行うこと。本症発現時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。
- 3) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明^{注)}）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 4) QT延長（0.5%）、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動（頻度不明^{注)}）：QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動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し、適切な処置を行うこと。
- 5) 痙攣（0.2%）：痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) アナフィラキシー（頻度不明^{注)}）：アナフィラキシー（呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（頻度不明^{注)}）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8) 横紋筋融解症（頻度不明^{注)}）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 9) 無顆粒球症、再生不良性貧血、汎血球減少症（頻度不明^{注)}）、好中球数減少、血小板数減少（0.2%）：無顆粒球症、再生不良性貧血、汎血球減少症、好中球数減少、血小板数減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて血液検査を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 間質性肺疾患（頻度不明^{注)}）：間質性肺疾患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し、適切な処置を行うこと。
- 11) 高血圧クリーゼ（頻度不明^{注)}）：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) 尿閉（0.2%）：尿閉があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止し、導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。

注：海外の臨床試験又は自発報告で認められた事象は頻度不明とした

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明 ^{注)}
過敏症		発疹、そう痒症	蕁麻疹	血管浮腫、光線過敏性反応

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明 ^{注)}
精神神経系	傾眠、不眠症、頭痛、浮動性めまい	易刺激性、異常感覚（錯感覚、感覚鈍麻等）、筋緊張亢進（筋骨格硬直、筋痙縮等）、振戦	躁病、激越、落ち着きのなさ、幻覚、せん妄、異常な夢（悪夢等）、無感情、失神、味覚異常、リビドー減退、アカシジア、ジスキネジー、ミオクローヌス	錯乱状態、神経過敏、鎮静、離人症、錐体外路障害（ジストニーを含む）、協調運動障害、平衡障害
消化器	悪心、嘔吐、口内乾燥、腹部不快感（腹痛、膨満、便秘等）、下痢	食欲減退		肺炎、菌ざしり
感覚器	調節障害	耳鳴、視覚障害		散瞳、閉塞隅角緑内障
循環器	動悸	血圧上昇、頻脈	血圧低下、起立性低血圧	
血液			異常出血（斑状出血、粘膜出血、胃腸出血等）	出血時間延長
肝臓	肝機能検査値異常（ALT（GPT）・AST（GOT）・γ-GTP・LDH・ALP・血中ビリルビンの上昇等）			肝炎
泌尿器・生殖器	排尿困難	頻尿	月経障害、射精障害、勃起不全	尿失禁、オルガズム障害、無オルガズム症
代謝・内分泌		血中コレステロール増加	低ナトリウム血症	血中プロラクチン増加
その他	体重減少、発汗（寝汗等）、無力症（疲労、倦怠感等）	ほてり、体重増加	あくび、悪寒、呼吸困難、脱毛症、骨折	

頻度は国内臨床試験に基づく

注：海外の臨床試験又は自発報告で認められた事象は頻度不明とした

5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、肝機能、腎機能の低下を考慮し、用量等に注意して投与すること。また、高齢者において低ナトリウム血症及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の危険性が高くなることがあるので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 1) 妊娠末期に本剤あるいは他のSSRI、SNRIが投与された婦人が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。
- 2) 妊娠ラットにベンラファキシン30 mg/kg/日（AUCに基づく曝露量比較で臨床曝露量の約0.4倍）を経口投与したとき、胎児の生存率低下及び体重抑制が認められた¹⁾。
- 3) 妊娠ラットに活性代謝物であるO-脱メチルベンラファキシン100 mg/kg/日（AUCに基づく曝露量比較で臨床曝露量の約1.7倍）を経口投与したとき、受胎能の低下が認められた¹⁾。
- 4) 妊娠ウサギにベンラファキシンを経口投与した実験で、胎児への移行が認められた²⁾。
- (2) 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔ラット及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている^{3,4)}。〔薬物動態〕の項参照〕

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。

- (2)海外で実施した7～17歳のうつ病性障害（DSM-IV*における分類）患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において本剤の有効性が確認できなかったとの報告がある⁵⁾。
 *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）
- (3)18歳未満の精神疾患を対象としたプラセボ対照試験における、プラセボに対する本剤の自殺行動・自殺念慮のリスク比と95%信頼区間は4.97 [1.09, 22.72] であり、本剤投与時に自殺行動・自殺念慮のリスクが増加したとの報告がある⁶⁾。

8. 過量投与

海外の市販後において、本剤の過量投与、又は他剤やアルコールを併用した本剤の過量投与が報告されている。過量投与による主な症状は、頻脈、意識レベルの変化、散瞳、発作、嘔吐であり、心電図の変化（QT延長、脚ブロック、QRSの延長）、心室性頻脈、徐脈、低血圧、横紋筋融解症、回転性めまい、肝臓壊死、セロトニン症候群及び死亡も報告されている。

処置：特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて気道確保、酸素吸入等を行い、胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。催吐は薦められない。一般的な対症療法とともに心・呼吸機能のモニターを行うことが望ましい。本剤は分布容積が大きいので、強制利尿、透析、血液灌流及び交換輸血はあまり効果的でない。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。]

服用時：本剤は徐放性製剤であるため、カプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりせず、そのまま噛まずに服用するよう指導すること。[砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、血中濃度が上昇するおそれがある。]

10. その他の注意

- (1)海外で実施したうつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。
 なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。
- (2)主に50歳以上を対象に実施し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した患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。
- (3)健康成人及びうつ病性障害患者に、本剤225 mg以上を投与したとき、チラミン昇圧反応の抑制が報告されており、血圧上昇等のノルアドレナリン作用があらわれる可能性がある^{7,8)}。また、国内第3相試験（二重盲検比較試験）では、本剤75 mgより高用量を投与したとき、軽微な不眠傾向が認められた⁹⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)単回投与¹⁰⁾

健康成人男性に本剤を空腹時単回経口投与したとき、ベンラファキシン未変化体の血漿中濃度は投与6時間後に最高値に達した。本剤の主代謝物であり薬理活性を有するO-脱メチルベンラファキシン（ODV）の血漿中濃度は投与8～10時間後に最高値に達した。未変化体の最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）は用量比例性を示さなかった。

投与量 (mg)	測定物質	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
37.5	未変化体	12±7	9.3±3.3	206±178
	ODV*	54±6	11.8±3.2	1316±311
75	未変化体	33±15	7.9±2.3	505±257
	ODV*	98±19	12.3±2.1	2462±391

投与量 (mg)	測定物質	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
150	未変化体	89±65	9.7±2.5	1830±1753
	ODV*	176±42	11.1±2.7	4598±995
225	未変化体	101±20	7.6±1.6	1471±238
	ODV*	322±22	11.7±1.1	8254±547

*ベンラファキシン換算

平均値±標準偏差、例数：各用量6例

(2)反復投与¹¹⁾

健康成人男性に本剤を1日1回7日間反復経口投与したとき、未変化体及びODVのいずれも反復投与開始3日目には定常状態に到達した。

投与量 (mg)	測定物質	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	
		1日目	7日目	1日目	7日目
75	未変化体	38±20	46±24	485±321	630±403
	ODV*	104±20	149±26	1732±272	2697±430
150	未変化体	108±58	143±90	1521±1021	2186±1680
	ODV*	196±64	276±87	3316±1056	5237±1728

*ベンラファキシン換算

平均値±標準偏差、例数：各用量6例

2. 吸収（食事の影響）¹²⁾

健康成人男性6例に本剤75 mgを空腹時及び食後に単回経口投与し、食事の影響を検討した結果、未変化体及びODVのC_{max}及びAUCに空腹時投与時と食後投与時の差は認められなかった。

3. 分布（蛋白結合）¹³⁾

ヒト血漿又は血清を用いて平衡透析法により測定したベンラファキシン及びODVの蛋白結合率は、いずれも約30%であった。

4. 相互作用（外国人データ）

(1)ハロペリドール¹⁴⁾

健康成人25例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75 mgの1日2回反復経口投与下において、ハロペリドール2 mgを併用単回投与し薬物動態を検討した。併用によりハロペリドールのAUCは約70%増加した。

(2)アルプラゾラム¹⁵⁾

健康成人16例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75 mgの1日2回反復経口投与下において、アルプラゾラム2 mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用によりベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、アルプラゾラムのAUCは約30%減少した。

(3)イミプラミン¹⁶⁾

デキストロメトルフアン（主消失経路はCYP2D6による代謝）及びメフェニトイン（主消失経路はCYP2Cによる代謝）の代謝能が高い健康成人男性27例を2投与群に無作為に割り付け、ベンラファキシン（非徐放化製剤）反復経口投与下において、イミプラミンを併用反復経口投与し薬物動態を検討した。併用によりイミプラミンの薬物動態に影響はみられなかったが、イミプラミンの活性代謝物であるデシプラミンのAUCは35%増加した。

(4)ケトコナゾール（経口剤は国内未発売）¹⁷⁾

健康成人（CYP2D6高代謝能群[EM]14例、CYP2D6低代謝能群[PM]7例）にケトコナゾール100 mgを12時間毎に4回経口投与し、その3回目にベンラファキシン（非徐放化製剤）をEMには50 mg、PMには25 mgを併用単回投与し薬物動態を検討した。併用により、EMではベンラファキシン及びODVのAUCが平均でそれぞれ21%、23%増加した。PMでは併用によるベンラファキシンのAUC及びC_{max}の変化率の範囲は単独投与時と比較して、それぞれ-1.9%～+206%、-4.8%～+119%であり影響が一貫していなかった。

(5)シメチジン¹⁸⁾

健康成人18例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mgを1日3回、シメチジン800 mgを1日1回併用反復経口投与し薬物動態を検討した。併用により、ベンラファキシンのAUCは約62%増加したが、ODVには影響を与えず、ベンラファキシンとODVのAUCの合算値としては約13%の増加であった。

(6)メトプロロール¹⁹⁾

健康成人18例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mgを1日3回及びメトプロロール100 mgを1日1回併用反復経口投与し薬物動態を検討した。併用により、ベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、メトプロロールのC_{max}とAUCはそれぞれ39%と33%増加した。

(7)リスペリドン²⁰⁾

健康成人30例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75 mgの1日2回反復経口投与下において、リスペリドン1 mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。ベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。併用によりリスペリドンのC_{max}は29%増加し、AUCは32%増加したが、

リスペリドンの主活性代謝物（9-ヒドロキシリスペリドン）及び総活性体（リスペリドンと9-ヒドロキシリスペリドンの合計）としての影響はわずかであった。

(8)インジナビル^{21, 22)}

健康成人9例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mgの1日3回反復経口投与下において、インジナビル800 mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用によりベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、インジナビルのC_{max}は36%減少し、AUCは28%減少した。しかし、健康成人12例に本剤75 mgを1日1回反復経口投与下において、インジナビル800 mgを併用単回経口投与したときの薬物動態に関する報告では、ベンラファキシン及びインジナビルの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。

(9)リチウム²³⁾

健康成人12例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mgを1日3回7日間経口投与後、リチウム600 mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用により、リチウムの薬物動態には、ほとんど影響はみられなかった。

(10)カルバマゼピン²⁴⁾

健康成人16例にカルバマゼピン200 mgを1日2回単独反復経口投与あるいはベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mgを1日3回併用反復経口投与し薬物動態を検討した。ベンラファキシンとカルバマゼピンの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。

(11)ジアゼパム²⁵⁾

健康成人男性18例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mgを1日3回反復経口投与後、ジアゼパム10 mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用により、ベンラファキシンとジアゼパムの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。

(12)トルブタミド²⁶⁾

健康成人12例にベンラファキシン（非徐放化製剤）37.5 mg又は75 mgを1日2回反復経口投与後、トルブタミド500 mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用により、ベンラファキシン及びトルブタミドの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。

5.代謝、排泄（外国人データ）²⁷⁾

健康成人男性9例に¹⁴C標識ベンラファキシン50 mg（非徐放化製剤）を単回経口投与したとき、投与後48時間で総放射能の87%が尿中に排泄され、その内訳は未変化体（4.7%）、ODV（29.4%）、ODVのグルクロン酸抱合体（26.4%）、その他の代謝物（26.5%）であった。

(1)腎機能障害患者²⁸⁾

腎機能障害患者にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mgを単回経口投与したとき、未変化体及びODVのAUC_{0-∞}は腎機能の低下に伴い増大する傾向がみられた。

対象	例数	測定物質	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	CL/F* (L/h/kg)	CL _r (mL/h/kg)
健康成人	18	未変化体	494 ± 483	2.1 ± 1.4	73 ± 37
		ODV	2044 ± 880	0.36 ± 0.15	96 ± 36
軽度腎障害	6	未変化体	458 ± 244	2.1 ± 1.8	36 ± 12
		ODV	2821 ± 886	0.26 ± 0.07	65 ± 26
中等度腎障害	5	未変化体	844 ± 839	1.3 ± 0.6	37 ± 16
		ODV	2047 ± 1045	0.46 ± 0.25	46 ± 17

* ODVではCL/F/f_m

平均値 ± 標準偏差

(2)肝機能障害患者²⁹⁾

Child-PughA又はBの肝機能障害患者にベンラファキシン（非徐放化製剤）を単回経口投与したとき、肝機能がより低い集団で未変化体のAUC_{0-∞}は高い値を示したが、ODVのAUC_{0-∞}には一定の傾向はみられなかった。

対象	例数	投与量 (mg)	測定物質	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	CL/F* (L/h/kg)
健康成人	20	75	未変化体	769 ± 763	2.25 ± 1.75
			ODV	2861 ± 1039	0.46 ± 0.53
Child-PughA	8	37.5	未変化体	1823 ± 1265**	0.90 ± 0.83
			ODV	4231 ± 2289**	0.28 ± 0.09
Child-PughB	11	37.5	未変化体	2407 ± 1874**	0.62 ± 0.55
			ODV	2651 ± 977**	0.94 ± 2.10

* ODVではCL/F/f_m

** 投与量を75 mgとした場合の換算値として表記

平均値 ± 標準偏差

(3)CYP2D6遺伝子多型別の薬物動態³⁰⁾

CYP2D6の遺伝子型より高代謝型（EM）と低代謝型（PM）に分類された健康成人にそれぞれ本剤75 mgを空腹時単回経口投与したとき、未変化体とODVの血漿中濃度はCYP2D6表現型の影響を受けることが示唆された。

CYP2D6表現型	例数	測定物質	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
EM	7	未変化体	40 ± 14	10.9 ± 2.4	591 ± 246
		ODV	104 ± 27	13.6 ± 3.2	3078 ± 838
PM	6	未変化体	99 ± 11	12.7 ± 1.8	2548 ± 451
		ODV	23 ± 12	14.4 ± 3.6	844 ± 329

平均値 ± 標準偏差

(4)乳汁中移行⁴⁾

ベンラファキシン（非徐放化製剤）を服薬中（平均投与量244 mg/日）の授乳婦6例の定常状態におけるベンラファキシンとODVの乳汁中濃度は血漿中濃度のそれぞれ2.5倍と2.7倍であった。

【臨床成績】

承認時における臨床試験成績の概要は以下のとおりであった。

1.二重盲検比較試験³⁾

うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤（75 mg又は75～225 mg）又はプラセボを8週間投与した結果、主要評価項目であるハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D₁₇）合計点の最終評価時におけるベースラインからの平均変化量は下表のとおりであり、本剤（75 mg）のプラセボに対する優越性が示された。

HAM-D₁₇合計点の要約とプラセボ群との比較結果

投与群	例数	HAM-D ₁₇ 合計点の平均値 (標準偏差)			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベース ライン	最終 評価時	ベース ライン からの 変化量	群間差 [95%信頼 区間]	p値
プラセボ群	184	22.4 (4.10)	13.2 (6.73)	-9.2 (6.78)	—	—
75 mg/日群	174	22.6 (4.05)	11.8 (7.20)	-10.8 (7.26)	1.50 [0.14, 2.87]	0.031
75～225 mg /日群	177	22.3 (4.00)	12.0 (6.69)	-10.3 (6.55)	1.12 [-0.24, 2.48]	0.106

a) 治療群を因子、ベースラインのHAM-D₁₇合計点を共変量とした共分散分析モデル

2.長期投与試験³¹⁾

うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤（75～225 mg）を最大52週間投与した結果、治療を継続できた患者では長期間にわたり抗うつ効果が維持された。

HAM-D₁₇合計点の要約（平均値（標準偏差））

評価時期	例数	HAM-D ₁₇ 合計点	ベースラインからの変化量
ベースライン	297	15.8 (8.30)	—
8週	292	8.5 (5.74)	-7.4 (7.57)
24/26週 ^{a)}	253	6.7 (5.46)	-9.4 (8.36)
44/52週 ^{b)}	198	5.4 (5.41)	-11.0 (8.04)

a) B2411264試験は24週、818-JA試験は26週

b) B2411264試験は44週、818-JA試験は52週

【薬効薬理】

1.抗うつ作用

- (1)マウス尾懸垂試験において無動時間を短縮した³²⁾。
- (2)マウス強制水泳試験において無動時間を短縮した³³⁾。
- (3)ラット学習性無力モデルにおいて回避学習改善効果を示した³⁴⁾。
- (4)ラット居住者・侵入者モデルにおいて抗うつ薬様作用を示した³⁵⁾。

2.作用機序

- (1)本薬及び活性代謝物であるO-脱メチルベンラファキシン（ODV）は*in vitro*においてラット脳シナプトソーム分画におけるセロトニン及びノルアドレナリンの取り込み阻害作用を示し、ドパミンの取り込みに対し弱い阻害作用を示した³⁶⁾。*in vivo*においてもセロトニン及びノルアドレナリンの取り込み阻害作用を示した³⁷⁾。
- (2)ラット前頭葉皮質における細胞外セロトニン及びノルアドレナリンの濃度を共に増加させたが、セロトニンの増加は一過性かつ軽度であった³⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

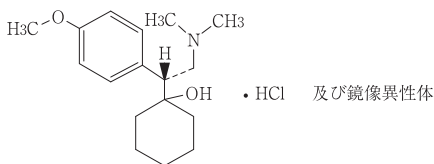
一般名：ベンラファキシン塩酸塩（Venlafaxine Hydrochloride）

化学名：1-[(1RS)-2-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]

cyclohexanol monohydrochloride

分子式：C₁₇H₂₇NO₂・HCl

分子量：313.86
構造式：



性 状：ベンラファキシン塩酸塩は白色の粉末である。水又はメタノールに
溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包 装】

イフェクサーSRカプセル37.5 mg：100、500カプセル（PTP）、
100カプセル（瓶）
イフェクサーSRカプセル75 mg：100、500カプセル（PTP）、
100カプセル（瓶）

【主要文献】

- 1) 社内資料：毒性試験 [L20150713042]
- 2) 社内資料：胎児移行性(ウサギ) (GTR-17290) [L20150713017]
- 3) 社内資料：乳汁中排泄(ラット) (GTR-17952) [L20150713047]
- 4) Ilett KF, et al. : Br J Clin Pharmacol. 53(1) : 17, 2002 [L20150310696]
- 5) Emslie GJ, et al. : J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 46 : 479, 2007 [L20150311369]
- 6) Hammad TA, et al. : Arch Gen Psychiatry. 63(3) : 332, 2006 [L20070425007]
- 7) Harvey AT, et al. : Arch Gen Psychiatry. 57 : 503, 2000 [L20040812562]
- 8) Debonnel G, et al. : Int J Neuropsychopharmacol. 10 : 51, 2007 [L20150311405]
- 9) 社内資料：国内第3相試験(B2411263試験) [L20150713002]
- 10) 社内資料：健康成人における単回投与時の薬物動態(156-JA試験) [L20150713007]
- 11) 社内資料：健康成人における反復投与時の薬物動態(153-JA試験) [L20150713008]
- 12) 社内資料：薬物動態における食事の影響(156-JA試験) [L20150713009]
- 13) 社内資料：タンパク結合率(*in vitro*) [L20150713015]
- 14) 社内資料：ハロペリドールとの薬物相互作用(95-059-MA試験) [L20150713022]

- 15) Amchin J, et al. : Psychopharmacol Bull. 34(2) : 211, 1998 [L20150310251]
- 16) 社内資料：イミプラミンとの薬物相互作用(129-US試験) [L20150713024]
- 17) Lindh JD, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 59(5-6) : 401, 2003 [L20150310743]
- 18) Troy SM, et al. : J Clin Pharmacol. 38(5) : 467, 1998 [L20150310262]
- 19) 社内資料：メトプロロールとの薬物相互作用(132-SW試験) [L20150713026]
- 20) Amchin J, et al. : J Clin Pharmacol. 39(3) : 297, 1999 [L20150310344]
- 21) Levin GM, et al. : Psychopharmacol Bull. 35(2) : 62, 2001 [L20150310479]
- 22) Jann MW, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 68(5) : 715, 2012 [L20150312285]
- 23) Troy SM, et al. : J Clin Pharmacol. 36(2) : 175, 1996 [L20150310107]
- 24) 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用(133-UK試験) [L20150713029]
- 25) Troy SM, et al. : J Clin Pharmacol. 35(4) : 410, 1995 [L20150310053]
- 26) 社内資料：トルプタミドとの薬物相互作用(118-US試験) [L20150713031]
- 27) Howell SR, et al. : Xenobiotica 23(4) : 349, 1993 [L20150310016]
- 28) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態 [L20150713010]
- 29) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態 [L20150713011]
- 30) Preskorn S, et al. : J Clin Psychopharmacol. 29(1) : 39, 2009 [L20150311730]

- 31) 社内資料：長期投与試験(B2411264試験、818-JA試験) [L20150901145]
- 32) 社内資料：尾懸垂試験における無動時間短縮作用(マウス)(RPT-43898) [L20150713035]
- 33) 社内資料：強制水泳試験における無動時間短縮作用(マウス)(GTR-21946) [L20150713036]
- 34) 社内資料：学習性無力モデルにおける回避学習改善効果(ラット)(GTR-21948) [L20150713037]
- 35) 社内資料：居住者・侵入者モデルにおける攻撃行動に対する作用(ラット) [L20150713038]
- 36) 社内資料：ラット脳シナプトソームにおけるモノアミン取り込み阻害作用 [L20150723001]
- 37) 社内資料：ラット大脳前頭皮質における細胞外5-HTおよびNA濃度増加作用(RPT-43824) [L20150713033]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、平成28年11月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7