

1

ミルナシبران塩酸塩, デュロキセチン塩酸塩 及びベンラファキシン塩酸塩製剤の自動車運転等 に係る注意事項について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	①ミルナシبران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	①トレドミン錠12.5mg, 同錠15mg, 同錠25mg, 同錠50mg（旭化成ファーマ）他 ②サインバルタカプセル20mg, 同カプセル30mg（塩野義製薬） ③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）
薬効分類等	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）	
効能・効果	① うつ病・うつ状態 ② ○ 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 ③ うつ病・うつ状態	

1. はじめに

ミルナシبران塩酸塩, デュロキセチン塩酸塩及びベンラファキシン塩酸塩は, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（以下「SNRI」という。）であり, 平成11年9月にミルナシبران塩酸塩, 平成22年1月にデュロキセチン塩酸塩, 平成27年9月にベンラファキシン塩酸塩が, 「うつ病・うつ状態」を効能・効果として承認されています。また, デュロキセチン塩酸塩は, 「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・効果が追加されています。

これらSNRI 3剤（以下「本剤」という。）はいずれも承認時から「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に注意すること」と記載され, 自動車の運転等危険を伴う機械の操作（以下「自動車運転等」という。）を禁止する旨注意喚起されていました。一方, 類薬である選択的セロトニン再取り込み阻害剤（以下「SSRI」という。）では, 一部の剤を除き, 「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, 自動車運転等を禁止する注意喚起とはなっていません（表1参照）。

今般、平成28年10月25日に開催された平成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（以下「安全対策調査会」という。）での検討を踏まえて、平成28年11月25日に「使用上の注意」の改訂を指示しました。本稿では、本剤服用中の患者が自動車運転等を希望する際に注意すべき点等について紹介します。

表1. セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）添付文書における注意喚起

成分名 該当商品名（製造販売業者名）	改訂前
ミルナシبران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) 他	2. 重要な基本的注意 5) 眠気, めまい等が起こることがあるので, 本剤投与中の患者には, 自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
デュロキセチン塩酸塩 サインバルタカプセル 20mg, 同カプセル 30mg (塩野義製薬)	2. 重要な基本的注意 (7) 眠気, めまい等が起こることがあるので, 本剤投与中の患者には, 自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
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)	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に注意すること。

(参考) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）

成分名 該当商品名（製造販売業者名）	現 行
エスシタロプラムシウ酸塩水和物 レクサプロ錠 10mg (持田製薬)	2. 重要な基本的注意 (5) 眠気, めまい等があらわれることがあるので, 本剤投与中の患者には, 自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。
塩酸セルトラリン ジェイゾロフト錠 25mg, 同錠 50mg, 同錠 100mg 他 (ファイザー) 他	2. 重要な基本的注意 (5) 眠気, めまい等があらわれることがあるので, 自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。
パロキセチン塩酸塩水和物 パキシル錠 5mg, 同錠 10mg, 同錠 20mg 他 (グラクソ・スミスクライン) 他	2. 重要な基本的注意 (1) 眠気, めまい等があらわれることがあるので, 自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。これらの症状は治療開始早期に多くみられている。
フルボキサミンマレイン酸塩 ルボックス / デプロメール 25mg, 50mg, 75mg 他 (アッヴィ / Meiji Seika ファルマ) 他	(2) 重要な基本的注意 1) 眠気, 意識レベルの低下・意識消失等の意識障害が起こることがあるので, 本剤投与中の患者には, 自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

2. SNRIの自動車運転等への影響に関する調査結果と添付文書改訂

今回、本剤の国内副作用報告のうち、自動車運転等に影響を及ぼしうるものを含む21事象¹⁾（以下「自動車運転関連事象」という。）の集積状況及び海外における交通事故の発生状況、本剤の自動車運転能力に対する影響を評価した臨床試験成績等を調査した結果は、以下のとおりでした。

- 自動車運転に対する本剤の影響を評価した臨床試験において、プラセボ投与や非投与時と比較し、本剤投与による運転能力の低下は示唆されていないこと
- 国内外の臨床試験において、本剤の安全性プロファイルをSSRIと比較しても、自動車運転等に影響を及ぼしうる副作用の発現は多くないこと
- 薬理的にもめまい、鎮静、眠気に関連する受容体への親和性において、本剤とSSRIとで大きな違いは認められないこと
- 国内では、自動車運転関連事象として、主に傾眠、浮動性めまい、体位性めまいが報告されており、投与初期での発現件数が多いこと
- 患者自身が兆候を自覚できず自動車運転等に影響する可能性のある意識障害関連事象²⁾も報告されているが、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、本剤との関連が明確な症例はないこと
- 国内の交通事故症例で認められた意識障害関連事象と本剤との関連が明確な症例はないこと
- 自動車運転等が禁止されていない海外において、本剤服用中の事故の症例の集積は多くないこと

これらの調査結果を踏まえ、安全対策調査会は、本剤の自動車運転等に係る注意喚起を、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改訂して差し支えないと判断しました。ただし、傾眠、めまい等の自動車運転等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ため、これらの副作用を自覚した場合等には自動車運転等を絶対に行わないよう患者を指導する必要があるとしました。

なお、調査結果では、傾眠、めまい等の副作用発現は、各剤ともに投与開始早期に多い傾向にあることが示されましたが、治療開始時のみならず他剤からの切り替え時である可能性もあるほか、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ため、これらの内容は製造販売業者が作成する資材で情報提供することになりました。

平成28年11月25日付の使用上の注意の改訂箇所は本号の「5. 使用上の注意の改訂について（その280）(P24)」を参照してください。

- 1) 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
- 2) 意識レベルの低下、意識消失、意識変容状態、昏迷、失神

3. 医師及び自動車運転等を希望する患者に対する注意事項

安全対策調査会では、本剤を服用する患者が自動車運転等を希望する際に、医師、患者がそれぞれ何を注意すべきか議論がなされました。例えば、患者の背景（精神疾患の症状、合併症、併用薬等）によっては、本剤服用中の患者の中には自動車運転等を行うべきでない場合もあり、処方医が患者をよく観察し、自動車運転等の適否を判断し、患者を指導する必要があると指摘されました。安全対策調査会での審議結果を踏まえ、表2のように医師及び自動車運転等を希望する患者に対する注意事項を取りまとめました。

厚生労働省は、これらの注意事項を医療現場に情報提供するため、これらの注意事項を記載した医療関係者向け及び患者向け情報提供資材を作成するよう、本剤の製造販売業者に指示しました。

医療関係者は、本剤を処方される患者が自動車運転等を希望する場合には、これらの注意事項に留意してその可否を判断するとともに、患者に対して必要な指導を行っていただきますようお願いいたします。

表2. 医師及び自動車運転等を希望する患者に対する注意事項

-
1. 本剤を処方される患者が自動車運転等を希望する際に医師が注意すべき点
 - ① 患者のうつ病等の精神疾患の状態が安定しているかよく観察する。
 - ② 用法・用量を遵守する。
 - ③ 患者に対する本剤の影響には個人差があるので、個々の患者をよく観察する。
 - ④ 本剤の投与により、めまい、眠気に代表される自動車運転等に影響を与える可能性のある副作用が発生することがあるので、患者の自覚症状の有無を確認する。
 - ⑤ 投与初期、他剤からの切り替え時、用量変更時には、患者にとって適切な用量で精神疾患の状態が安定しているか、特に患者の状態に注意する必要がある。そのため、自動車運転等の可否を判断する前に一定期間、観察することも検討する。
 - ⑥ 多剤併用処方回避、必要最小限のシンプルな処方計画を心がける。また、併用薬がある場合は自動車運転等への影響を予測することが困難なため、場合によっては自動車運転等を避けるよう注意することが適切な場合もある。
 2. 本剤を処方された患者が自動車運転等を行う際に患者が注意すべき点
 - ① 本剤の投与により、めまい、眠気に代表される自動車運転等に影響を与える可能性のある副作用が発生することがある。
 - ② 投与初期、他剤からの切り替え時、用量変更時等は上記副作用が発生しやすいため、可能な限り自動車運転等を控え、めまい、眠気や睡眠不足等の体調不良を自覚した場合は、自動車運転等を絶対に行わない。
-

4. おわりに

今回の「使用上の注意」改訂は、本剤の服用中は一律禁止とされていた自動車運転等を、無条件に行うようにするものではなく、本剤を処方する医師が患者の精神疾患の状態や副作用の発現状況を十分に観察した上で自動車運転等の可否を判断するとともに、患者自身も副作用発現や体調不良に注意し、これらを自覚した場合には自動車運転等を絶対に行わないよう指導する必要があります。医療関係者は、今回の改訂の主旨をご理解いただくとともに、引き続き、本剤の適正使用にご協力をお願いいたします。

<参考>

- ・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（平成28年10月25日開催）資料2
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000140974.html>
- ・「使用上の注意」の改訂について（平成28年11月25日付薬生安発1125第1号）
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000143868.pdf>
- ・ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩及びベンラファキシン塩酸塩の「使用上の注意」改訂の周知について（依頼）（平成28年11月25日付薬生安発1125第2号及び第3号）
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000143869.pdf>