

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*

日本標準商品分類番号

871179

ミルナシبران塩酸塩錠12.5mg「サワイ」

ミルナシبران塩酸塩錠15mg「サワイ」

ミルナシبران塩酸塩錠25mg「サワイ」

ミルナシبران塩酸塩錠50mg「サワイ」

MILNACIPRAN HYDROCHLORIDE

ミルナシبران塩酸塩錠

	錠12.5mg	錠15mg	錠25mg	錠50mg
承認番号	22200AMX00119000	22000AMX00844000	22000AMX00848000	22100AMX01873000
薬価収載	2010年5月	2008年7月	2008年7月	2009年11月
販売開始	2010年5月	2008年7月	2008年7月	2009年11月

貯法：室温保存
開封後は湿気を避けて保存すること
使用期限：外箱に表示

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【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(「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】

組成

ミルナシبران塩酸塩錠12.5mg「サワイ」：1錠中にミルナシبران塩酸塩12.5mgを含有する。

添加物として、カルナウバロウ、カルメロースCa、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、ヒプロメロース、リン酸水素Caを含有する。

ミルナシبران塩酸塩錠15mg「サワイ」：1錠中にミルナシبران塩酸塩15mgを含有する。

添加物として、カルナウバロウ、カルメロースCa、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、ヒプロメロース、リン酸水素Caを含有する。





ミルナシبران塩酸塩錠25mg「サワイ」：1錠中にミルナシبران塩酸塩25mgを含有する。

添加物として、カルナウバロウ、カルメロースCa、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、ヒプロメロース、リン酸水素Caを含有する。

ミルナシبران塩酸塩錠50mg「サワイ」：1錠中にミルナシبران塩酸塩50mgを含有する。

添加物として、カルナウバロウ、カルメロースCa、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、ヒプロメロース、リン酸水素Caを含有する。

製剤の性状

品名	剤形	外形 直径(mm)・重量(mg)・厚さ(mm)	識別 コード	性状
ミルナシبران塩酸塩錠12.5mg「サワイ」	フィルムコーティング錠	 SW 57 5.1 約53 2.3	SW 57	うすい赤橙色
ミルナシبران塩酸塩錠15mg「サワイ」	フィルムコーティング錠	 SW ML15 6.1 約105 2.5	SW ML15	淡黄色
ミルナシبران塩酸塩錠25mg「サワイ」	フィルムコーティング錠	 SW ML25 6.1 約105 2.7	SW ML25	白色～微黄白色
ミルナシبران塩酸塩錠50mg「サワイ」	割線入りフィルムコーティング錠	 SW ML50 7.1 約131 3.1	SW ML50	淡紅色

【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。
- 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。

【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〔「小児等への投与」の項参照〕
- 13)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、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。
- 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 セレギリン塩酸塩 (エフビー)	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1)重大な副作用(頻度不明)

- (1)**悪性症候群(Syndrome malin)**：無動減黙、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**：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**：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**：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**：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、痒痒感、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)**：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**：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**：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、痒痒感
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 ^(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、性功能異常(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(CPK)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

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。

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)

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. 生物学的同等性試験

○ミルナシブラン塩酸塩錠12.5mg「サワイ」

ミルナシブラン塩酸塩錠12.5mg「サワイ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ミルナシブラン塩酸塩錠25mg「サワイ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。¹⁾

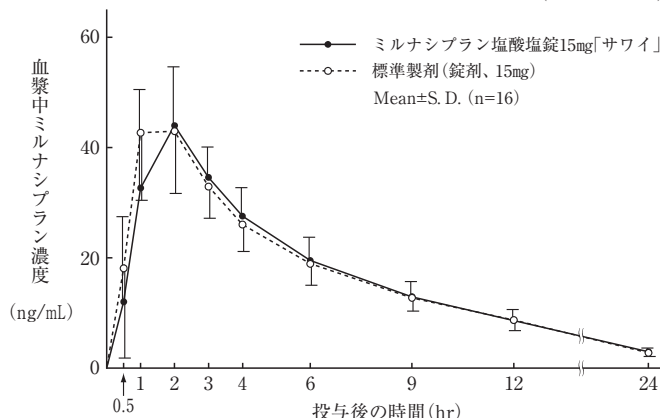
○ミルナシブラン塩酸塩錠15mg「サワイ」

ミルナシブラン塩酸塩錠15mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ミルナシブラン塩酸塩として15mg)食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ミルナシブラン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
ミルナシブラン塩酸塩錠15mg「サワイ」	47.17 ± 9.71	1.8 ± 0.5	7.2 ± 0.5	321.32 ± 49.81
標準製剤(錠剤、15mg)	47.72 ± 11.16	1.5 ± 0.6	7.0 ± 0.8	324.04 ± 55.96

(Mean ± S.D.)



血漿中濃度ならびにAUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

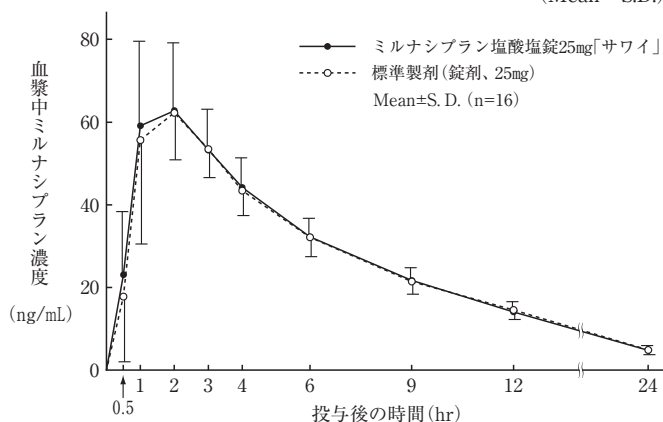
○ミルナシブラン塩酸塩錠25mg「サワイ」

ミルナシブラン塩酸塩錠25mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ミルナシブラン塩酸塩として25mg)食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ミルナシブラン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
ミルナシبران塩酸塩錠25mg「サワイ」	70.33 ± 13.59	1.6 ± 0.7	7.0 ± 0.7	518.84 ± 72.78
標準製剤 (錠剤、25mg)	70.34 ± 13.38	1.8 ± 0.8	7.1 ± 0.8	514.87 ± 59.40

(Mean ± S.D.)



血漿中濃度ならびにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

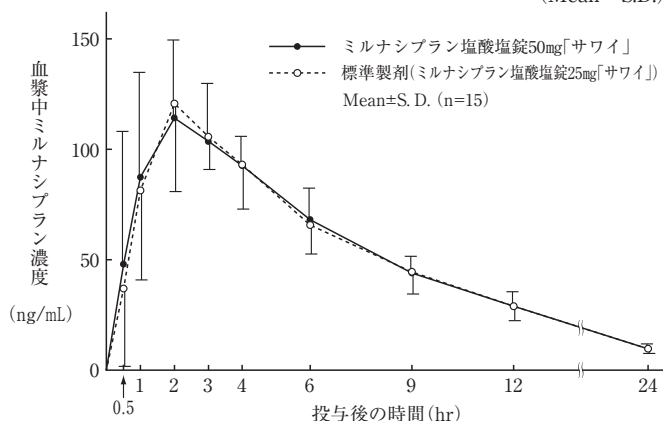
○ミルナシبران塩酸塩錠50mg「サワイ」

ミルナシبران塩酸塩錠50mg「サワイ」1錠と標準製剤としてミルナシبران塩酸塩錠25mg「サワイ」2錠(それぞれミルナシبران塩酸塩として50mg)を健康成人男子に食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ミルナシبران濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。³⁾

各製剤投与時の薬物動態パラメータ

	製剤投与量 (ミルナシبران塩酸塩として)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
ミルナシبران塩酸塩錠50mg「サワイ」	1錠 (50mg)	134.55 ± 20.95	1.9 ± 0.9	7.0 ± 0.7	1024.50 ± 147.84
標準製剤 (ミルナシبران塩酸塩錠25mg「サワイ」)	2錠 (50mg)	131.97 ± 27.74	2.1 ± 0.8	7.0 ± 0.6	1019.75 ± 161.65

(Mean ± S.D.)



血漿中濃度ならびにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 溶出挙動

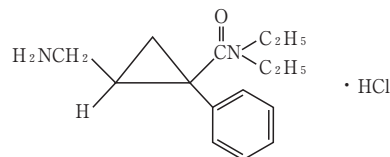
錠15mg及び錠25mgは、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

神経終末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阻害することで、抗うつ作用を示すと考えられる。なお、神経伝達物質受容体に対する親和性はほとんどないとされている。

【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-phenylcyclopropanecarboxamide monohydrochloride
 分子式：C₁₅H₂₂N₂O·HCl
 分子量：282.81
 融点：約170℃(分解)
 構造式：



性状：ミルナシبران塩酸塩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。水、エタノール(99.5)又はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくい。水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

PTP包装(PTPシートをアルミピロー包装)又はバラ包装(ポリエチレン瓶(乾燥剤入り))したものを用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。^{4)、5)、6)、7)}

***【包装】

- ミルナシبران塩酸塩錠12.5mg「サワイ」：
PTP：100錠(10錠×10)
- ミルナシبران塩酸塩錠15mg「サワイ」：
PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
- ミルナシبران塩酸塩錠25mg「サワイ」：
PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
- ミルナシبران塩酸塩錠50mg「サワイ」：
PTP：100錠(10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

・主要文献

- 1) 沢井製薬(株)社内資料 [生物学的同等性試験]
- 2) 坂田之訓他, 診療と新薬, 45(5), 493(2008).
- 3) 沢井製薬(株)社内資料 [生物学的同等性試験]
- 4)~7) 沢井製薬(株)社内資料 [安定性試験]

・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
 〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
 TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元

沢井製薬株式会社
 大阪市淀川区宮原5丁目2-30

K10 A171009