

# 東京クリニック

## 医薬品情報

---

TEL 03-5287-5532

Web <http://www.tokyo-clinic.jp>

Mail [info@tokyo-clinic.jp](mailto:info@tokyo-clinic.jp)

\* \* 2004年 6 月改訂 (第10版)  
\* 2004年 5 月改訂

日本標準商品分類番号
871179

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)

劇薬  
指定医薬品  
要指示医薬品

注意 - 医師等の処方せん・  
指示により使用すること

# トレドミン錠15

# トレドミン錠25

## Toledomin® Tablets

(塩酸ミルナシプラン錠)

	トレドミン錠15	トレドミン錠25
承認番号	21100AMZ00640000	21100AMZ00641000
薬価収載	2000年9月	2000年9月
販売開始	2000年10月	2000年10月

貯法：室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）

使用期限：外箱に表示（3年）

### 【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15	トレドミン錠25
成分・含量 (1錠中)	塩酸ミルナシプラン 15mg	塩酸ミルナシプラン 25mg
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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、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	淡黄色のフィルムコート錠	白色のフィルムコート錠
外形		
大きさ	直径6.1mm、厚み2.5mm	直径6.1mm、厚み2.7mm
識別コード	D111	D113

### 【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】

\* 18歳未満の患者に投与する際は、リスクとベネフィットを考慮すること。〔「7. 小児等への投与」の項参照〕

### 【用法・用量】

通常、成人には、塩酸ミルナシプランとして1日50mgを初期用量とし、1日100mgまで漸増し、食後、分割経口投与する。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30mgを初期用量とし、1日60mgまで漸増し、食後、分割経口投与する。

### 【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) 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。〕
- (5) 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。〕
- (6) 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。〕
- (7) 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕

\* (8) 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。〕

- (9) 小児〔「7. 小児等への投与」の項参照〕
- (10) 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) 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) うつ症状を呈する患者は自殺企図のおそれがあるので、このような患者には、注意深く観察しながら投与すること。

#### 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 塩酸セレギリン (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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 <sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬 コハク酸スマトリプタン等	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。
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。
エピネフリン ノルエピネフリン	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

総症例467例中、150例（32.1%）に副作用が報告された。発現件数は236件で、主な副作用は、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。臨床検査値の異常変動は、AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -GTP、トリグリセライドの上昇等が認められた。（承認時）

##### (1) 重大な副作用

- 1) 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）：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（頻度不明）：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（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、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。

##### (2) その他の副作用

分類	頻度	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
循環器			起立性低血圧、頻脈、動悸、血圧上昇	
※* 精神神経系 <sup>(注1)</sup>			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、被注察感、聴覚過敏、自生思考	せん妄、幻覚
過敏症 <sup>(注2)</sup>			発疹、そう痒感	
消化器	口渇、悪心・嘔吐、便秘		腹痛、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	腹部膨満感
肝臓 <sup>(注3)</sup>			AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -GTPの上昇	
その他			倦怠感、排尿障害、発汗、鼻閉、頻尿、熱感、発熱、悪寒、関節痛、耳鳴、浮腫、息苦しい、性機能異常（勃起力減退等）、トリグリセライドの上昇	脱毛、CK（CPK）上昇、脱力感

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、少量（1日30mg）から投与を開始するとともに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。塩酸パロキセチンにおいて海外で実施された7～18歳における大うつ病性障害 (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ず、また、自殺念慮、自殺企図等の発現頻度がプラセボ群に比較して高かったとの報告がある。

また、18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する場合は、投与開始早期から注意深く患者を観察し、新たな自傷、気分変動等の情動不安定の発現もしくは、これらの症状の増悪が観察された場合には徐々に減量するなど慎重に投与を中止すること。

★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。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1)単回投与<sup>1,2)</sup>

健康成人男子に塩酸ミルナシبران12.5～100mg<sup>(註)</sup> (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 <sub>1/2</sub> β (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)
12.5mg <sup>(註)</sup>	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 <sup>(註)</sup>	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) に塩酸ミルナシبران15mg<sup>(註)</sup> 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 <sub>1/2</sub> β (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (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 <sup>(註)</sup>	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<sup>1)</sup>

健康成人男子 (n=4) に塩酸ミルナシبران25mg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<sub>1/2</sub>βに変化は認められなかった。

#### (3)食事の影響<sup>3)</sup>

健康成人男子 (n=8) に塩酸ミルナシبران15mg<sup>(註)</sup> を空腹時<sup>(註)</sup>及び食後に単回経口投与し、食事の影響を検討した結果、空腹時投与時の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<sub>1/2</sub>β、AUCに有意な差は認められなかった。

#### 2. 蛋白結合率<sup>1)</sup>

健康成人男子 (n=3) に塩酸ミルナシبران100mg<sup>(註)</sup> を食後単回経口投与したときの血漿蛋白結合率 (限外濾過法) は、投与2時間後36.3%、投与9時間後38.5%であった。

#### 3. 代謝、排泄<sup>1)</sup>

健康成人男子 (n=5) に塩酸ミルナシبران50mg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><sup>4,5)</sup>

腎機能障害患者 (n=8) に塩酸ミルナシبران50mgを空腹時<sup>(註)</sup>単回経口投与したときの血漿中濃度は、健康成人 (n=6) に比し高く推移し、AUC及びT<sub>1/2</sub>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 <sub>1/2</sub> β (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (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) に塩酸ミルナシبران50mg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<sub>1/2</sub>βの延長が認められた。

対象	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> β (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (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、塩酸ミルナシبرانとして1日50mgを初期用量とし、1日100mgまで漸増し、食後、分割経口投与する。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30mgを初期用量とし、1日60mgまで漸増し、食後、分割経口投与する。」である。

## 【臨床成績】

精神科領域及び内科・心療内科領域における、うつ病・うつ状態患者を対象とした臨床試験 (二重盲検比較試験を含む) のうち、本剤の用法・用量に合致した症例の改善率 (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<sup>6-13)</sup>。

## 【薬効薬理】

### 1. 抗うつ作用<sup>14)</sup>

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<sup>14,15)</sup>

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。

- (1)ラット脳内セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み部位に親性を示し、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*)。
- (2)ラット脳内の細胞外セロトニン及びノルアドレナリン濃度を有意に増加させた (10、30mg/kg、p.o.)。
- (3)各種神経伝達物質受容体に対してほとんど親性を示さず、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*)。

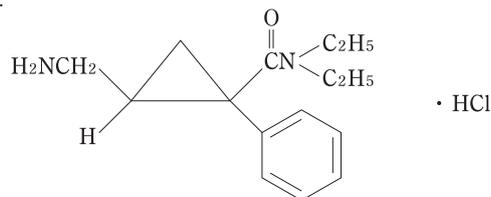


## 【有効成分に関する理化学的知見】

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

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

構造式：



分子式：C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O・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】

本剤は湿気を避けて保存すること。

## 【承認条件】

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

## 【包装】

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

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

## 【主要文献】

- 1) 高橋明比古他：臨床医薬 11(Suppl. 3)：3(1995)
- 2) 中道 昇他：臨床医薬 11(Suppl. 3)：133(1995)
- 3) 高橋明比古他：臨床医薬 11(Suppl. 3)：119(1995)
- 4) Puozzo, C. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 23(2), 280(1998)
- 5) Puozzo, C. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 23(2), 273(1998)
- 6) 村崎 光邦他：臨床医薬 11(Suppl. 3)：71(1995)
- 7) 小野寺勇夫他：臨床医薬 10(11)：2445(1994)
- 8) 村崎 光邦他：臨床医薬 11(Suppl. 3)：85(1995)
- 9) 松原 良次他：臨床医薬 11(4)：819(1995)
- 10) 遠藤 俊吉他：臨床評価 23(1)：39(1995)
- 11) 高橋明比古他：臨床医薬 11(Suppl. 3)：103(1995)
- 12) 川勝 忍他：臨床医薬 10(12)：2715(1994)
- 13) 筒井 末春他：臨床医薬 10(11)：2473(1994)
- 14) 北村 佳久他：神経精神薬理 17(1)：25(1995)
- 15) Daisuke M. et al. : Psychopharmacology 162 : 323(2002)

## 【文献請求先】

旭化成ファーマ株式会社 医薬学術部

〒101-8481 東京都千代田区神田美土代町9番地1

製造発売元

**旭化成ファーマ株式会社**

東京都千代田区神田美土代町9番地1

提携先

**ピエール ファーブル メディカメン**  
フランス