

使用上の注意改訂のお知らせ

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,
処方せん医薬品

ミルナシبران塩酸塩錠 15mg「日医工」

劇薬, 指定医薬品,
処方せん医薬品

ミルナシبران塩酸塩錠 25mg「日医工」

製造販売元 日医工株式会社

ミルナシبران塩酸塩錠

富山市総曲輪 1 丁目 6 番 21

この度上記製品につきまして「使用上の注意」の一部を改訂(下線部分)いたしましたので、お知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数が必要ですので、今後のご使用に際しましては下記内容をご高覧くださいませようお願い申し上げます。

< 改訂内容 > (: 薬食安指示, : 自主改訂)

改 訂 後	現 行
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)~(9): 現行どおり (10) <u>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。〕</u> (11) 小児(「小児等への投与」の項参照) (12) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)~(9): 略 記載なし (10) 小児(「小児等への投与」の項参照) (11) 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) <u>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。</u> (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、 <u>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。</u> (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 (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。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア/精神運動不穏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、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。 (2) 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。 (3) 家族等に自殺念慮や自殺企図の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。 (4) 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。

<改訂理由>

抗うつ剤（SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）、SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤））につきましては、米FDA（連邦食品医薬品局）より、2004年3月にうつ病の悪化、自殺念慮の発現、不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意、衝動性、アカシジアなどの発現について監視を強化するよう医療関係者に対して勧告がなされ、2007年5月には製品の処方情報の『枠囲み警告』を更新し、18～24歳の若年成人において治療開始1～2ヵ月の中で自殺念慮および自殺行動のリスクが上昇することに関する注意を含めるよう製造業者に対して要請がありました。また、2005年5月にはEMA（欧州医薬品庁）より、SSRI及びSNRI投与群では自殺関連行動（自殺企図、自殺念慮）及び敵意（激越、反抗的行動等）がプラセボ投与群に比べて高頻度で認められたとする臨床試験結果が公表されております。

これらの外国における規制状況に合わせ、国内でも使用上の注意の見直しが行われ、ミルナシبران塩酸塩製剤では2004年5月、2006年1月及び2007年11月に自殺念慮、自殺企図に関する記載を改訂し、2006年1月の改訂時には併せて、新たな自傷、気分変動、アカシジア/精神運動不穏等の情動不安定の発現についての注意喚起を追記しています。

その後も国内における抗うつ剤（SSRI、SNRI）との関連が疑われる副作用症例の検討がなされた結果、日本国内においてもこれらの薬剤と因果関係が否定できない症例が認められたことから、本剤投与時の不安、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、躁病等の発現や、基礎疾患の悪化、自殺念慮、自殺企図および他害行為についての記載を強化し、いっそうの注意喚起を行うことになりました。

* 改訂内容につきましては、DSU No.180（2009年6月発行）に掲載の予定です。

<改訂後の使用上の注意全文>

【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。]

<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。

【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) 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。]
- (9) 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。]
- (10) 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。]
- (11) 小児（「小児等への投与」の項参照）
- (12) 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、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。

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 バルピツール酸誘導体等	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 スマトリブタンコハク酸塩等	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。
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
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、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)
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。

(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
精神神経系 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 ²⁾	発疹, そう痒感
消化器	悪心・嘔吐, 口渇, 便秘, 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 ³⁾	AST (GOT), ALT (GPT), - 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

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。

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。

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

先発会社が実施した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) パロキセチン塩酸塩水和物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

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。

_____ : 平成 21 年 5 月 8 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知(薬食安発第 0508001 号)による改訂

----- : 自主改訂