



医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

## 「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\*

**トドミン錠15**  
**トドミン錠25**

(一般名：塩酸ミルナシبران)

2006年1月

発売元：ヤンセンファーマ株式会社

製造販売元：旭化成ファーマ株式会社

\*注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

この度、標記製品の「使用上の注意」を一部改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。  
今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

### 1. 改訂内容

(\_\_\_\_部：事務連絡に基づく改訂)

改訂後	改訂前
<p><b>《効能・効果に関連する使用上の注意》</b> 抗うつ剤の投与により、18歳未満の患者で、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、抗うつ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。[「7.小児等への投与」の項参照]</p> <p>1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 1)~7)略 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)~11)略</p> <p>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し、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に注意すること。</p>	<p><b>《効能・効果に関連する使用上の注意》</b> 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]</p> <p>1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 1)~7)略 該当項目なし 8)~10)略</p> <p>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に注意すること。 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。</p>

(次頁へつづく)

次頁以降に改訂理由、解説及び改訂後の「使用上の注意」(全文)が記載されていますので併せてご参照下さい。

改 訂 後	改 訂 前
<p><b>7.小児等への投与</b></p> <p>1)略</p> <p>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。</p> <p>3)<u>海外で実施された18歳未満の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、他の複数の抗うつ剤における短期(4~16週)プラセボ対照臨床試験の検討結果より、抗うつ剤を投与された患者で自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが高くなることが報告され、そのリスクは抗うつ剤群で約4%であり、プラセボ群で約2%であった。いずれの試験においても自殺既遂例はなかった。</u></p> <p>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なかったとの報告がある。</p> <p>*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)</p>	<p><b>7.小児等への投与</b></p> <p>1)略</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>*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)</p>

## 2. 改訂理由

厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡(平成18年1月13日付)に基づく改訂

### 3 . 解 説

本剤において、18歳未満の患者での有効性・安全性を検討した臨床試験の成績はありませんが、海外で実施された他の抗うつ剤での臨床試験の検討結果および海外規制当局による措置等を参考に「効能・効果に関連する使用上の注意」および「小児等への投与」の項に、18歳未満の患者での自殺企図等のリスク増加について記載することとしました。また、これに関連して、「慎重投与」および「重要な基本的注意」の項に、自殺企図等に関する注意を記載しました。

本剤のご使用に際しましては、自殺企図等のリスクに十分ご留意願います。自殺企図のおそれがある場合には、患者の状態やうつ病の病態の変化について、注意深く観察し、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など、状態の悪化がみられた場合には、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ようお願いいたします。

#### 抗うつ剤での臨床試験の検討結果の要約

米国FDAは、MDD（大うつ病性障害）、OCD（強迫性障害）または他の精神障害の小児または青年を対象としたSSRI、SNRI等9種類の抗うつ剤の短期（4週～16週）プラセボ対照試験から、自殺企図等のリスクに関して総合的に解析を行いました。解析対象は、24件の臨床試験の合計4,400症例以上でした。

解析の結果、抗うつ剤投与群では、治療開始後数ヶ月間は自殺企図等のリスクが高いことが示されました。そのリスクは、平均4%であり、プラセボ群（約2%）の2倍でした。なお、これらの臨床試験では、自殺既遂例はありませんでした。

米国では、この解析結果から抗うつ剤全般に対して、添付文書へ「囲み警告」等の追記を行うなどの措置が実施されています。

なお、EUにおいても、SSRI及びSNRI使用による、18歳未満の患者での自殺念慮および自殺企図や、敵意（著しい攻撃性、敵対行為、怒り）のリスク増加が報告され、最近、塩酸ミルナシプランの海外（フランス他、EU加盟国）における添付文書の改訂措置が実施されました。



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\*

**トドミン錠15**  
**トドミン錠25**

(一般名：塩酸ミルナシبران)

\*注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

## 【使用上の注意】全文

( \_\_\_\_\_部：事務連絡に基づく改訂)

### 【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。]

### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

抗うつ剤の投与により、18歳未満の患者で、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、抗うつ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。 [「7.小児等への投与」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) 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) 小児 [「7.小児等への投与」の項参照]
- 11) 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し、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に注意すること。

#### 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 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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）、-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）、-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）、-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。

3)海外で実施された18歳未満の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、他の複数の抗うつ剤における短期（4～16週）プラセボ対照臨床試験の検討結果より、抗うつ剤を投与された患者で自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが高くなることが報告され、そのリスクは抗うつ剤群で約4%であり、プラセボ群で約2%であった。いずれの試験においても自殺既遂例はなかった。

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。