

◎トレドミン錠 [内]

【重要度】★★ 【一般製剤名】ミルナシプラン塩酸塩 Milnacipran Hydrochloride 【分類】抗うつ薬 [SNRI]

【単位】▼12.5mg・▼15mg・◎25mg・▼50mg錠

【常用量】初期量25mg, 維持量100mgまで漸増 [高齢者の維持量は60mg]

【用法】1日2~3回, 食後 [空腹時投与を避ける]

【透析患者への投与方法】尿中排泄率が高いため減量が必要 (澤田康文: 医薬ジャーナル 36: 735-48, 2000)

【その他の報告】尿中排泄率から約1/2の減量が必要と考えられる (5) 25~50mg/日 (Nagler EV, et al: Nephrol Dial Transplant 27: 3736-45, 2012)

【保存期 CKD 患者への投与方法】Cr 60mL/min 以上: 減量の必要なし, Cr 30~59mL/min: 25mg×2回/日, Cr 10~29mL/min: 25mg×1回/日 (1)

【その他の報告】Cr >50mL/min: 減量の必要なし, Cr 10~50mL/min: 1/2~3/4に減量, Cr <10mL/min: 1/2に減量 (5)

GFR 30~60mL/min: 25mg から開始し, 慎重に増量, GFR 15~30mL/min: 25~50mg/日, GFR 15mL/min 未満: 25~50mg/日 (Nagler EV, et al: Nephrol Dial Transplant 27: 3736-45, 2012)

Cr 30mL/min 以上: 常用量を慎重投与, Cr 5~29mL/min: 50%に減量, Cr 5mL/min 未満: 避ける (FDA)

半減期が3倍程度に延長するので, 減量を要する (Puozzo C, et al: Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1998 PMID: 9725494)

【特徴】セロトニンに加えてノルアドレナリン再取り込み阻害作用も有する薬剤。SSRIと同様に神経伝達物質受容体に対する親和性がほとんどないため、抗コリン作用や心毒性も低い。そのため三環系抗うつ薬に比べ心血管副作用、抗コリン作用、起立性低血圧が少なく、SSRIに比し嘔気の副作用が少なく、主な代謝物がグルクロン酸抱合体であるため相互作用の発現も少ないと考えられる。臨床効果は三環系抗うつ薬とほぼ同等で、SSRIよりも強力と考えられ、さらに再発防止効果があり、効果発現時間が早い (医薬ジャーナル 36: 728-34, 2000) さらにSSRIと異なりSNRIの作用機序は複数でうつ病への効果は高いが適応は狭い。

【主な副作用・毒性】セロトニン症候群, 痙攣, 皮膚障害, 頭痛, 排尿障害 ($\alpha 1$ 受容体刺激作用による), 口渇, 悪心・嘔吐, 便秘, 眠気, 肝機能障害, 悪性症候群など

【安全性に関する情報】セロトニン症候群の1例 [腎移植後患者] (興石 徹, 他: 薬学雑誌 136: 1675-9, 2016) 高TG血症をきたしたHD症例 (Lin HW, et al: BMC Health Serv Res 2017 PMID: 28407764) AKI, 横紋筋融解症に関連したかもしれない症例 (Torner S, et al: J Clin Psychopharmacol 2016 PMID: 27300253) 女性化乳房の一例 (Karakurt F, et al: Clin Neuropharmacol 2009 PMID: 18978497) 過剰投与による横紋筋融解症 (Pascale P, et al: Ther Drug Monit 2005 PMID: 16175126)

【吸収】食後投与の方が空腹時投与に比しCmaxは高い (1)

【F】平均85% (1) AUCは高齢者で1.3倍に増加, 初回通過効果は小さい (1)

【tmax】2~3hr (1)

【代謝】主代謝物はグルクロン酸抱合体, その他脱エチル体, 脱エチル体のグルクロン酸抱合体が生成 (1) 脱エチル体の代謝にはCYP3A4が関与 (1) 脱エチル体の活性はない (1)

【排泄】尿中回収率86% [po] うち未変化体は54%, 脱エチル体は8% (1) 未変化体として尿中に60%排泄される。腎排泄クリアランスは糸球体濾過速度よりも高いため尿細管分泌されていると考えられる (澤田康文: 医薬ジャーナル 36: 735-48, 2000)

尿中回収率93%, 尿中未変化体排泄率55% [po] で, d-体が31% (Li F, et al: Drug Metab Dispos 2012 PMID: 22653299)

【CL】600~647mL/min (1) 腎クリアランスのうち98%が尿細管分泌の寄与 (Lam YW, et al: Clin Pharmacokinet 32: 30-57, 1997)

【t1/2】約8hr, 高齢者では延長 (1) ke=0.19~0.20/hr (1) 7hr (Ruan CJ, et al: Clin Pharmacokinet 2016 PMID: 26663198)

【腎障害患者のt1/2】15hr (1) 高度腎障害患者ではt1/2が腎機能正常者の3倍に延長し非腎クリアランスおよびVdは腎障害の影響を受けない (Puozzo C, et al: Eur J Drug Metab Pharmacokinet 23: 280-6, 1998)

【蛋白結合率】36.3~38.5% (1)

【Vd/F】414~461L/man (1)

【MW】282.81

【透析性】平均25%除去される (1) Vdが大きいため効率的には除去できないと思われる (5)

【TDMのポイント】TDMの対象にならない

線形動態 (Ruan CJ, et al: Clin Pharmacokinet 2016 PMID: 26663198)

【O/W係数】1.2 [クロロホルム系/pH7.1] (1) 【pKa】9.7 (1)

【相互作用】CYP阻害作用を有しない (1) MAO阻害剤と併用禁忌 (1) CYP関連の相互作用ポテンシャルは低い (Puozzo C, et al: Clin Pharmacokinet 2005 PMID: 16122284)

【主な臨床報告】三環系抗うつ薬よりも副作用による離脱が少ない (Nakagawa A, et al: CNS Drugs 2008 PMID: 18547127)

【備考】湿気により変色や原薬の苦みが出ることがある (1)

【更新日】20210330