

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2008 に準拠して作成

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)

ミルナシプラン塩酸塩錠

12.5mg・15mg・25mg・50mg「TYK」

Milnacipran Hydrochloride Tab.

12.5mg・15mg・25mg・50mg「TYK」

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	12.5mg 錠:1 錠中 ミルナシプラン塩酸塩 12.5mg 含有 15mg 錠:1 錠中 ミルナシプラン塩酸塩 15mg 含有 25mg 錠:1 錠中 ミルナシプラン塩酸塩 25mg 含有 50mg 錠:1 錠中 ミルナシプラン塩酸塩 50mg 含有
一般名	和名:ミルナシプラン塩酸塩 洋名:Milnacipran Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日 12.5mg:2010年7月15日 15mg・25mg:2008年3月14日 50mg:2010年1月15日 薬価基準収載年月日 12.5mg:2010年11月19日 15mg・25mg:2008年7月4日 50mg:2010年5月28日 発売年月日 12.5mg:2010年11月19日 15mg・25mg:2008年7月4日 50mg:2010年8月23日
開発・製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	販売:武田薬品工業株式会社 発売元:武田テバファーマ株式会社 製造販売元:武田テバ薬品株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバ薬品株式会社 武田テバ DIセンター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本IFは2019年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	15
II 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	15
1. 販売名	2	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	15
(1)和名	2	14. その他	15
(2)洋名	2	V 治療に関する項目	16
(3)名称の由来	2	1. 効能又は効果	16
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	16
(1)和名(命名法)	2	3. 臨床成績	16
(2)洋名(命名法)	2	(1)臨床データパッケージ	16
(3)ステム	2	(2)臨床効果	16
3. 構造式又は示性式	2	(3)臨床薬理試験：忍容性試験	16
4. 分子式及び分子量	2	(4)探索的試験：用量反応探索試験	16
5. 化学名(命名法)	2	(5)検証的試験	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	16
7. CAS 登録番号	2	2) 比較試験	16
III 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	16
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	16
(1)外観・性状	3	(6)治療的使用	17
(2)溶解性	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)	
(3)吸湿性	3	・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	17
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は	
(5)酸塩基解離定数	3	実施した試験の概要	17
(6)分配係数	3	VI 薬効薬理に関する項目	18
(7)その他の主な示性値	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 薬理作用	18
3. 有効成分の確認試験法	4	(1)作用部位・作用機序	18
4. 有効成分の定量法	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	18
IV 製剤に関する項目	5	(3)作用発現時間・持続時間	18
1. 剤 形	5	VII 薬物動態に関する項目	19
(1)剤形の区別、規格及び性状	5	1. 血中濃度の推移・測定法	19
(2)製剤の物性	5	(1)治療上有効な血中濃度	19
(3)識別コード	5	(2)最高血中濃度到達時間	19
(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨		(3)臨床試験で確認された血中濃度	19
及び安定な pH 域等	5	(4)中毒域	21
2. 製剤の組成	6	(5)食事・併用薬の影響	21
(1)有効成分(活性成分)の含量	6	(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した	
(2)添加物	6	薬物体内動態変動要因	21
(3)その他	6	2. 薬物速度論的パラメータ	21
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(1)コンパートメントモデル	21
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(2)吸収速度定数	21
5. 調製法および溶解後の安定性	11	(3)バイオアベイラビリティ	21
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11	(4)消失速度定数	21
7. 溶出性	11	(5)クリアランス	22
8. 生物学的試験法	15	(6)分布容積	22
		(7)血漿蛋白結合率	22

3. 吸収	22	IX 非臨床試験に関する項目	30		
4. 分布	22		1. 薬理試験	30	
(1)血液-脳関門通過性	22		(1)薬効薬理試験	30	
(2)血液-胎盤関門通過性	22		(2)副次的薬理試験	30	
(3)乳汁への移行性	22		(3)安全性薬理試験	30	
(4)髄液への移行性	22		(4)その他の薬理試験	30	
(5)その他の組織への移行性	22		2. 毒性試験	30	
5. 代謝	22		(1)単回投与毒性試験	30	
(1)代謝部位及び代謝経路	22		(2)反復投与毒性試験	30	
(2)代謝に關与する酵素(CYP450等)の分子種	22		(3)生殖発生毒性試験	30	
(3)初回通過効果の有無及びその割合	22		(4)その他の特殊毒性	30	
(4)代謝物の活性の有無及びその比率	22		X 管理的事項に関する項目	31	
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	23			1. 規制区分	31
6. 排泄	23			2. 有効期間又は使用期限	31
(1)排泄部位及び経路	23			3. 貯法・保存条件	31
(2)排泄率	23			4. 薬剤取扱い上の注意点	31
(3)排泄速度	23			(1)薬局での取り扱いについて	31
7. 透析等による除去率	23	(2)薬剤交付時の注意		31	
VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目	24	(患者等に留意すべき必須事項等)		31	
	1. 警告内容とその理由	24		5. 承認条件等	31
	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	24		6. 包装	31
	3. 効能又は効果に關連する			7. 容器の材質	31
	使用上の注意とその理由	24		8. 同一成分・同効薬	31
	4. 用法及び用量に關連する			9. 国際誕生年月日	31
	使用上の注意とその理由	24		10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
	5. 慎重投与内容とその理由	24		11. 薬価基準収載年月日	32
	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25		12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の	
	7. 相互作用	25		年月日及びその内容	32
	(1)併用禁忌とその理由	25	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日		
	(2)併用注意とその理由	26	及びその内容	32	
	8. 副作用	26	14. 再審査期間	32	
	(1)副作用の概要	26	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	32	
	(2)重大な副作用と初期症状	26	16. 各種コード	32	
	(3)その他の副作用	27	17. 保険給付上の注意	33	
(4)項目別副作用発現頻度及び		XI 文献	34		
臨床検査値異常一覽	28		1. 引用文献	34	
(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等		2. その他の参考文献	34		
背景別の副作用発現頻度	28	XII 参考資料	34		
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	28		1. 主な外国での発売状況	34	
9. 高齢者への投与	28	2. 海外における臨床支援情報	34		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28	XIII 備考	34		
11. 小児等への投与	28		その他の関連資料	34	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28				
13. 過量投与	28				
14. 適用上の注意	29				
15. その他の注意	29				
16. その他	29				

I 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミルナシプリン塩酸塩は、SNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤)の一つで、本邦では、1999年9月に承認、上市された。

ミルナシプリン塩酸塩錠 12.5mg・15mg・25mg「TYK」および 50mg「TYK」は、1錠中にミルナシプリン塩酸塩 12.5mg・15mg・25mg および 50mg を含有するフィルムコート錠である。ジェネリック医薬品として武田テバ薬品株式会社(旧大正薬品工業株式会社)が開発を企画し、ミルナシプリン塩酸塩錠 15mg・25mg は2008年3月に承認され、同年7月発売、ミルナシプリン塩酸塩錠 50mg は2010年1月に承認され、同年8月発売、ミルナシプリン塩酸塩錠 12.5mg は2010年7月に承認され同年11月に発売に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1) うつ病・うつ状態に効能を有している。

(「V 1.効能又は効果」の項参照)

2) 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のでいずれも頻度は不明であるが、重大な副作用として、悪性症候群(Syndrome malin)、セロトニン症候群、痙攣、白血球減少、重篤な皮膚障害、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、肝機能障害、黄疸、高血圧クレーゼがあらわれることがある。

(「VIII 8.副作用」の項参照)

II 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「TYK」、ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「TYK」
ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「TYK」、ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「TYK」

(2) 洋名

Milnacipran Hydrochloride Tab. 12.5mg・15mg・25mg・50mg「TYK」

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋含量＋会社略号

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ミルナシプラン塩酸塩

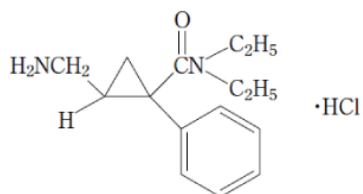
(2) 洋名(命名法)

Milnacipran Hydrochloride

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₅H₂₂N₂O·HCl

分子量: 282.81

5. 化学名(命名法)

(±)-*cis*-2-Aminomethyl-*N,N*-diethyl-1-phenylcyclopropane-carboxamide
monohydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

101152-94-7(ミルナシプラン塩酸塩)

92623-85-3(ミルナシプラン)

Ⅲ 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

各種 pH における溶解度(37°C)¹⁾

溶液	溶解度
pH1.2	681
pH4.0	705
pH6.8	669
水	625

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 171°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

pKa:9.7(滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

水溶液(1→100)の pH は 5.2~6.2 である。

$E_{1cm}^{1\%}$ (260nm):7.5~8.5 (乾燥後、40mg、エタノール(95)、100mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性¹⁾

水	37°C、3 時間は安定である。
液性(pH)	pH1.2、pH4.0 及び pH6.8 において、37°C、3 時間は安定である。

3. 有効成分の確認試験法

- ①呈色反応
- ②沈殿反応
- ③沈殿反応
- ④紫外可視吸光度測定法(吸収スペクトル)
- ⑤赤外吸収スペクトル測定法(塩化カリウム錠剤法)





4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV 製剤に関する項目

1. 剤形


(1) 剤形の区別、規格及び性状


販売名	ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「TYK」	ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「TYK」
性状	淡紅色フィルムコーティング錠	淡黄色フィルムコーティング錠
外形		
大きさ	直径:5.1mm 厚み:2.9mm 質量:約 88mg	直径:6.1mm 厚み:2.6mm 質量:約 105mg
販売名	ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「TYK」	ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「TYK」
性状	白色フィルムコーティング錠	割線を有する白色のフィルムコーティング錠
外形		
大きさ	直径:6.1mm 厚み:2.7mm 質量:約 105mg	直径:7.6mm 厚み:3.5mm 質量:約 208mg

(2) 製剤の物性


該当資料なし

(3) 識別コード

ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「TYK」 :  462 (錠本体)、TYK462 (PTP シート)

ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「TYK」 :  463 (錠本体)、TYK463 (PTP シート)

ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「TYK」 :  464 (錠本体)、TYK464 (PTP シート)

ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「TYK」 :  465 (錠本体)、TYK465 (PTP シート)

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

ミルナシプリン塩酸塩錠 12.5mg「TYK」 :1 錠中 ミルナシプリン塩酸塩 12.5mg 含有
ミルナシプリン塩酸塩錠 15mg「TYK」 :1 錠中 ミルナシプリン塩酸塩 15mg 含有
ミルナシプリン塩酸塩錠 25mg「TYK」 :1 錠中 ミルナシプリン塩酸塩 25mg 含有
ミルナシプリン塩酸塩錠 50mg「TYK」 :1 錠中 ミルナシプリン塩酸塩 50mg 含有

(2) 添加物

ミルナシプリン塩酸塩錠 12.5mg「TYK」

無水リン酸水素 Ca、カルメロース Ca、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸 Mg、エチルセルロース、タルク、クエン酸トリエチル、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ

ミルナシプリン塩酸塩錠 15mg「TYK」

無水リン酸水素 Ca、カルメロース Ca、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸 Mg、エチルセルロース、タルク、クエン酸トリエチル、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

ミルナシプリン塩酸塩錠 25mg・50mg「TYK」

無水リン酸水素 Ca、カルメロース Ca、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸 Mg、エチルセルロース、タルク、クエン酸トリエチル、酸化チタン、カルナウバロウ

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、本剤は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。

試験結果

ミルナシبران塩酸塩錠 12.5mg「TYK」²⁾

試験項目	試験規格		Lot	保存期間			
				製造直後	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状 (外観)	淡紅色のフィルムコーティング錠である		1	淡紅色のフィルムコーティング錠であった	淡紅色のフィルムコーティング錠であった	淡紅色のフィルムコーティング錠であった	淡紅色のフィルムコーティング錠であった
			2	同上	同上	同上	同上
			3	同上	同上	同上	同上
確認試験	(1) 呈色反応	濃い青紫色を呈する	1	濃い青紫色を呈した	/	/	濃い青紫色を呈した
			2	同上			同上
			3	同上			同上
	(2) 沈殿反応	だいたい色の沈殿を生じる	1	だいたい色の沈殿を生じた	/	/	だいたい色の沈殿を生じた
			2	同上			同上
			3	同上			同上
	(3) 紫外可視吸光度測定法	波長 259～263nm, 264～268nm 及び 270～274nm に吸収の極大を示す	1	適合	/	/	適合
			2	適合			適合
			3	適合			適合
製剤均一性試験	判定値:15.0%を超えない(単位:%)		1	2.2 (1.8～2.7)	/	/	3.6 (3.5～3.7)
			2	3.6 (3.5～3.6)			4.1 (3.5～4.9)
			3	2.5 (2.2～3.2)			3.3 (3.1～3.5)
溶出性	15分間の溶出率は80%以上(単位:%)		1	99.3 (95.45～105.23)	98.6 (90.09～104.10)	97.2 (86.08～101.31)	96.8 (95.72～98.96)
			2	99.5 (93.92～103.95)	96.6 (82.16～102.45)	98.3 (94.94～101.01)	97.3 (93.16～99.24)
			3	99.4 (96.96～104.54)	97.9 (93.03～102.81)	97.9 (85.97～101.66)	96.4 (88.27～100.89)
定量	95.0～105.0%(単位:%)		1	99.3 (98.99～99.94)	100.0 (99.06～101.80)	99.1 (98.64～99.55)	98.8 (98.28～99.22)
			2	99.3 (98.16～100.07)	99.1 (98.14～100.35)	98.4 (97.99～98.98)	99.0 (98.55～99.33)
			3	99.2 (98.59～100.31)	100.0 (99.03～101.10)	99.3 (98.47～100.08)	99.0 (98.34～99.69)

ミルナシبران塩酸塩錠 15mg「TYK」³⁾

試験項目	試験規格	Lot	保存期間				
			試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後	
性状	淡黄色のフィルムコーティング錠である	1	淡黄色のフィルムコーティング錠であった	淡黄色のフィルムコーティング錠であった	淡黄色のフィルムコーティング錠であった	淡黄色のフィルムコーティング錠であった	
		2	同上	同上	同上	同上	
		3	同上	同上	同上	同上	
確認試験	(1) 呈色反応	濃い青紫色を呈する	1	濃い青紫色を呈した			濃い青紫色を呈した
			2	同上			同上
			3	同上			同上
	(2) 沈殿反応	だいたい色の沈殿を生じる	1	だいたい色の沈殿を生じた			だいたい色の沈殿を生じた
			2	同上			同上
			3	同上			同上
	(3) 紫外可視吸光度測定法	波長 259～263nm, 264～268nm 及び 270～274nm に吸収の極大を示す	1	適合			適合
			2	適合			適合
			3	適合			適合
溶出性	15 分間の溶出率は 80%以上 (単位:%)	1	99.1	100.4	99.0	98.1	
		2	98.8	99.2	99.5	97.7	
		3	99.2	100.1	99.8	97.6	
定量	95.0～105.0% (単位:%)	1	100.7	100.4	100.1	99.8	
		2	100.2	100.0	100.3	100.4	
		3	100.0	100.2	100.2	100.3	
平均質量 (※)	実測値 平均 (単位:mg)	1	105.4	105.6	105.4	105.3	
		2	105.1	105.2	105.1	105.1	
		3	105.2	105.3	105.3	105.3	
硬度 (※)	実測値 平均 (最小～最大) (単位:gm ²)	1	7.4 (6.98～7.98)			7.2 (6.92～7.42)	
		2	7.4 (6.89～7.86)			7.1 (6.62～7.34)	
		3	7.2 (6.88～7.63)			6.9 (6.57～7.25)	

(※) 参考試験

ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「TYK」⁴⁾

試験項目	試験規格		Lot	保存期間			
				試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状	白色のフィルムコーティング錠である		1	白色のフィルムコーティング錠であった	白色のフィルムコーティング錠であった	白色のフィルムコーティング錠であった	白色のフィルムコーティング錠であった
			2	同上	同上	同上	同上
			3	同上	同上	同上	同上
確認試験	(1) 呈色反応	濃い青紫色を呈する	1	濃い青紫色を呈した			濃い青紫色を呈した
			2	同上			同上
			3	同上			同上
	(2) 沈殿反応	だいたい色の沈殿を生じる	1	だいたい色の沈殿を生じた			だいたい色の沈殿を生じた
			2	同上			同上
			3	同上			同上
	(3) 紫外可視吸光度測定法	波長 259～263nm, 264～268nm 及び 270～274nm に吸収の極大を示す	1	適合			適合
			2	適合			適合
			3	適合			適合
溶出性	15 分間の溶出率は 80% 以上 (単位: %)		1	98.4	99.4	97.6	97.9
			2	98.7	98.9	97.3	97.0
			3	98.9	99.5	99.1	96.7
定量	95.0～105.0% (単位: %)		1	98.9	99.4	99.4	99.5
			2	99.5	100.5	100.0	99.9
			3	99.6	100.0	100.9	100.2
平均質量 (※)	実測値 (単位: mg)		1	104.9	105.2	105.1	105.3
			2	105.1	105.2	105.3	105.4
			3	105.3	105.7	105.6	105.6
硬度 (※)	実測値 平均 (最小～最大) (単位: gm ²)		1	7.6 (7.28～7.95)			7.2 (6.81～7.39)
			2	7.8 (7.28～8.21)			7.3 (6.95～7.75)
			3	7.8 (7.42～8.35)			7.2 (6.83～7.43)

(※) 参考試験

ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「TYK」⁵⁾

試験項目	試験規格		Lot	保存期間			
				製造直後	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状 (外観)	本品は、割線を有する白色のフィルムコーティング錠である。		1	本品は、割線を有する白色のフィルムコーティング錠であった。	本品は、割線を有する白色のフィルムコーティング錠であった。	本品は、割線を有する白色のフィルムコーティング錠であった。	本品は、割線を有する白色のフィルムコーティング錠であった。
			2	同上	同上	同上	同上
			3	同上	同上	同上	同上
確認試験	(1) 呈色反応	濃い青紫色を呈する。	1	濃い青紫色を呈した。	濃い青紫色を呈した。	濃い青紫色を呈した。	濃い青紫色を呈した。
			2	同上	同上	同上	同上
			3	同上	同上	同上	同上
	(2) 沈殿反応	だいたい色の沈殿を生じる。	1	だいたい色の沈殿を生じた。	だいたい色の沈殿を生じた。	だいたい色の沈殿を生じた。	だいたい色の沈殿を生じた。
			2	同上	同上	同上	同上
			3	同上	同上	同上	同上
	(3) 紫外可視吸光度測定法	波長 259～263nm, 264～268nm 及び 270～274nm に吸収の極大を示す	1	適合	適合	適合	適合
			2	適合	適合	適合	適合
			3	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	判定値:15.0%を超えない。(単位:%)		1	1.52 (1.16～1.87)	/	/	1.92 (1.81～2.10)
			2	0.99 (0.78～1.17)			1.14 (0.89～1.33)
			3	1.15 (0.97～1.45)			0.94 (0.75～1.11)
溶出性	15 分間の溶出率は 80%以上 (単位:%)		1	101.5 (99.9～103.3)	99.8 (97.2～101.5)	99.4 (96.4～104.0)	95.0 (82.6～100.4)
			2	99.2 (91.0～102.1)	98.7 (92.3～102.8)	101.0 (88.0～104.6)	99.3 (93.2～102.7)
			3	100.9 (98.2～102.2)	98.5 (94.2～100.8)	99.9 (95.3～103.7)	100.5 (95.5～104.5)
定量	95.0～105.0% (%)		1	97.58 (97.03～98.62)	98.28 (97.89～98.82)	98.41 (98.28～98.68)	97.67 (97.48～97.80)
			2	99.68 (98.70～100.35)	99.33 (98.97～99.77)	100.39 (99.96～100.72)	99.51 (99.29～99.70)
			3	99.36 (98.03～100.18)	99.49 (98.67～100.29)	100.33 (100.05～100.56)	98.94 (98.48～99.19)

5. 調製法および溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

＜標準製剤との溶出比較試験＞

ミルナシبران塩酸塩錠 12.5mg「TYK」⁶⁾

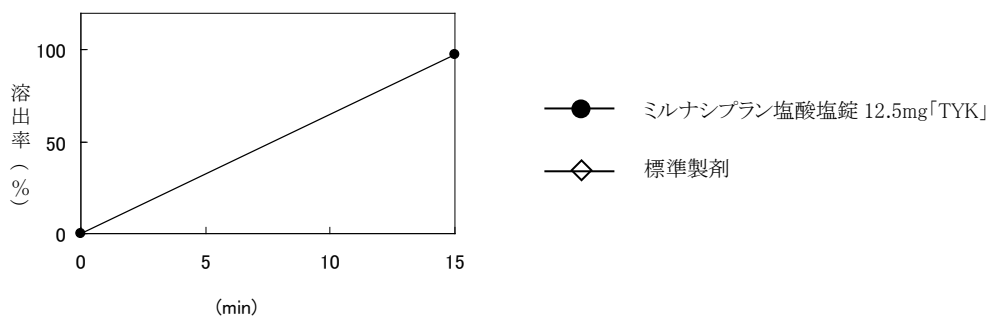
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号)の中の「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 19 年 5 月 30 日事務連絡)に従い、標準製剤とミルナシبران塩酸塩錠 12.5mg「TYK」との溶出性の比較を行った結果、溶出挙動が同等であることが検証された。

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験 パドル法		
試験液量	900mL	温度	37±0.5℃
試験液	水:日本薬局方精製水		
最終比較時点	15 分		
回転数	50 回転		
判定基準	平均溶出率が比較時点において 85%以上溶出する。 試験製剤の最終比較時点の平均溶出率±15%を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。		

試験結果

	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)	判定
ミルナシبران塩酸塩錠 12.5mg	97.9	95.6~99.3	適
標準製剤 (ミルナシبران塩酸塩錠 15mg)	97.5	95.1~103.1	

50 回転(水) 溶出曲線



ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg・25mg「TYK」

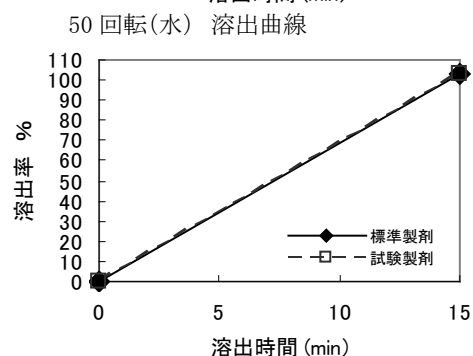
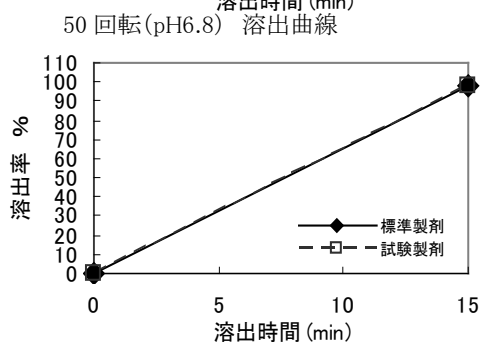
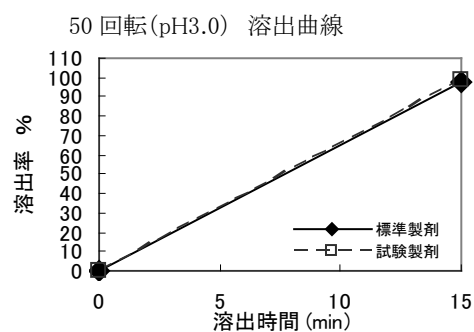
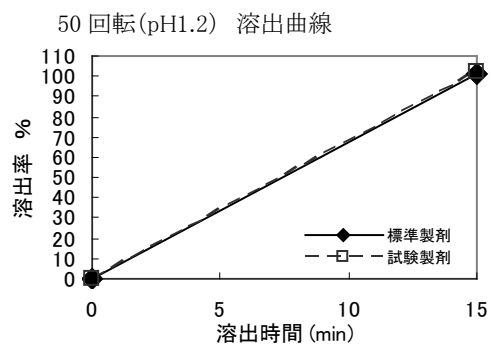
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(一部改正)(平成13年5月31日、医薬審発第786号)に従い、標準製剤と試験製剤との溶出性の比較を行った結果、ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「TYK」及びミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「TYK」は標準製剤と同様の溶出挙動を示した。

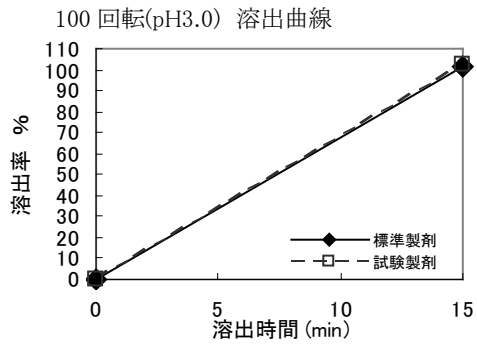
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法 パドル法		
試験液量	900mL	温度	37±0.5℃
試験液	pH1.2: 日本薬局方崩壊試験の第1液		
	pH3.0: 薄めた McIlvaine の緩衝液		
	pH6.8: 日本薬局方崩壊試験の第2液		
	水: 精製水		
界面活性剤	なし ポリソルベート 80 添加		
回転数	50 回転: pH1.2、pH3.0、pH6.8、水 100 回転: pH3.0		
標準製剤の平均溶出率が 85%以上の時点で終了とする。			

試験結果

ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「TYK」⁷⁾

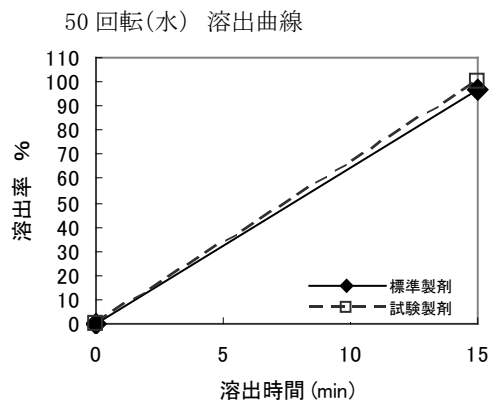
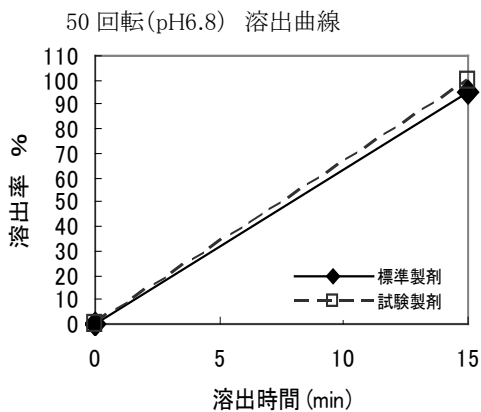
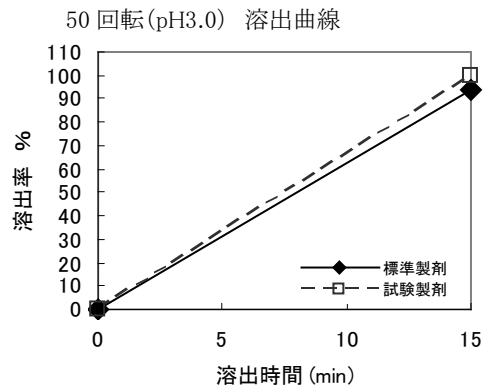
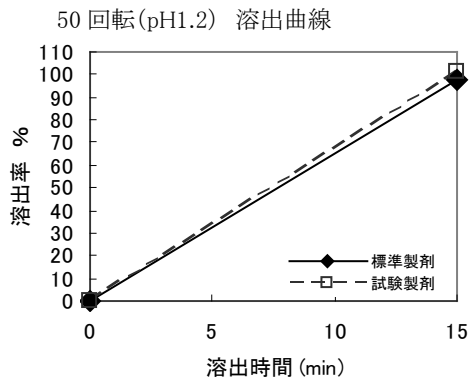
試験条件				標準製剤	試験製剤	判定
方法	回転数	試験液	判定時間	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
パドル法	50 回転	pH1.2	15 分	101.0	101.7	範囲内
		pH3.0	15 分	98.1	98.9	範囲内
		pH6.8	15 分	98.2	97.9	範囲内
		水	15 分	103.0	103.0	範囲内
	100 回転	pH3.0	15 分	101.7	102.1	範囲内

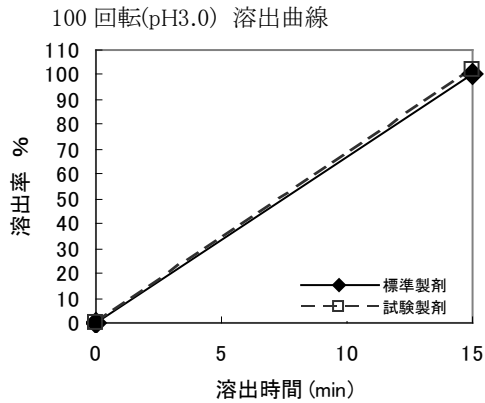




ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「TYK」⁸⁾

試験条件				標準製剤	試験製剤	判定
方法	回転数	試験液	判定時間	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
パドル法	50 回転	pH1.2	15 分	98.1	101.3	範囲内
		pH3.0	15 分	93.6	99.4	範囲内
		pH6.8	15 分	95.4	100.2	範囲内
		水	15 分	96.4	100.4	範囲内
	100 回転	pH3.0	15 分	100.2	102.3	範囲内





<本剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたミルナシプラン塩酸塩 15mg 錠又はミルナシプラン塩酸塩 25mg 錠の溶出規格に適合していることが確認されている。>

ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「TYK」⁹⁾

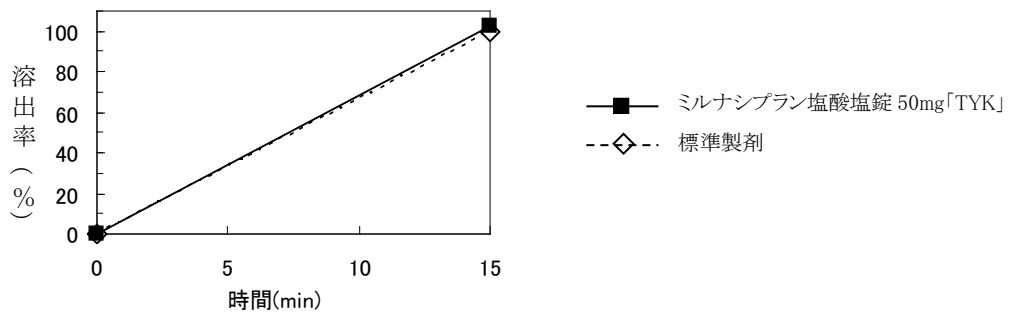
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成18年11月24日、薬食審査発第1124004号)中の「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、標準製剤とミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「TYK」との溶出性の比較を行った結果、同様の溶出挙動を示した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法 パドル法		
試験液量	900mL	温度	37±0.5℃
試験液	水:日本薬局方精製水		
最終比較時点	15分		
回転数	50回転		
判定基準	平均溶出率が比較時点において85%以上溶出する。 試験製剤の最終比較時点の平均溶出率±15%を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。		

試験結果

	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)	判定
ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「TYK」	103.0	99.2~104.5	適合
標準製剤 (ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg)	99.7		

50 回転(水) 溶出曲線



8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- ①呈色反応
- ②沈殿反応
- ③紫外可視吸光度測定法(吸収スペクトル)

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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)

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

該当資料なし

- (1) 臨床データパッケージ(2009 年 4 月以降承認品目)
- (2) 臨床効果
- (3) 臨床薬理試験：忍容性試験
- (4) 探索的試験：用量反応探索試験
- (5) 検証的試験
 - 1) 無作為化並行用量反応試験
 - 2) 比較試験
 - 3) 安全性試験
 - 4) 患者・病態別試験

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

VI 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

イミプラミン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩等

2. 薬理作用

該当資料なし

(1) 作用部位・作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

(3) 作用発現時間・持続時間

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

＜生物学的同等性＞

ミルナシプリン塩酸塩錠 15mg「TYK」又はミルナシプリン塩酸塩錠 25mg「TYK」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれミルナシプリン塩酸塩として 30mg 又は 25mg 健康成人男子に食後単回経口投与して血漿中ミルナシプリン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)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。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(一部改正)」(平成 13 年 5 月 31 日、医薬審発第 786 号)

被験者数	各 11 名
投与方法	2 剤 2 期のクロスオーバー法 食後単回経口投与
投与量	15mg 錠:製剤 2 錠(ミルナシプリン塩酸塩として 30mg) 25mg 錠:製剤 1 錠(ミルナシプリン塩酸塩として 25mg)
休薬期間	6 日間
採血時間	投与前、投与後 1、1.5、2、2.5、4、6、9、12 及び 24 時間後の 10 時点
分析法	液体クロマトグラフ/けい光検出法

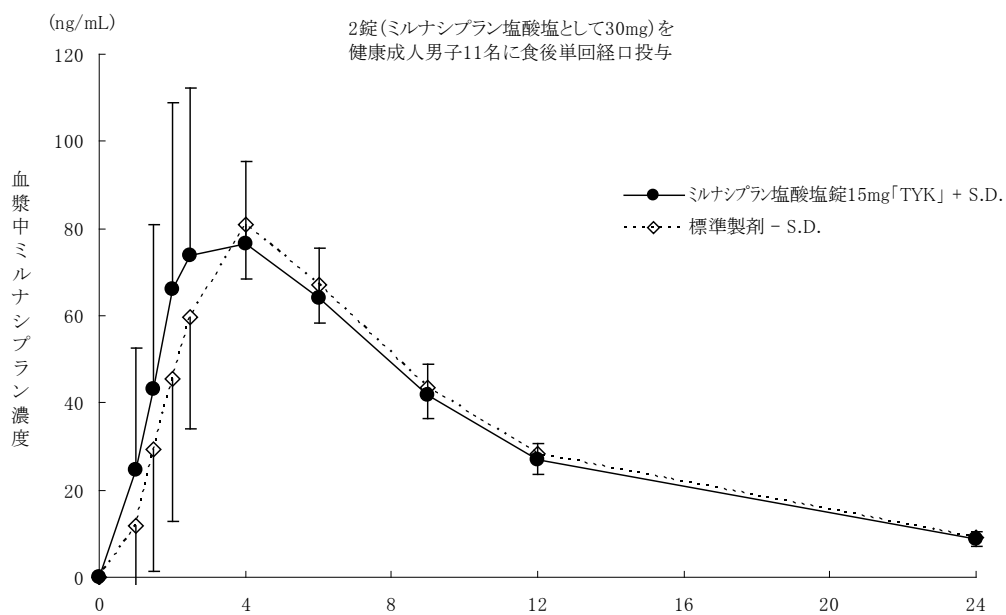
試験結果

ミルナシプリン塩酸塩錠 15mg「TYK」¹⁰⁾

薬物速度論的パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC _{0~24} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	Kel (/hr)	T _{1/2} (hr)
ミルナシプリン塩酸塩錠 15mg「TYK」	819.6±72.4	95.64±20.67	3.73±1.40	0.103±0.013	6.83±0.65
標準製剤 (錠剤, 15mg)	812.1±46.9	87.33±9.66	4.09±1.11	0.102±0.010	6.83±0.66

	AUC _{0~24}	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.0065)	log(1.0670)
90%信頼区間(%)	log(0.9749)~log(1.0391)	log(0.9634)~log(1.1816)

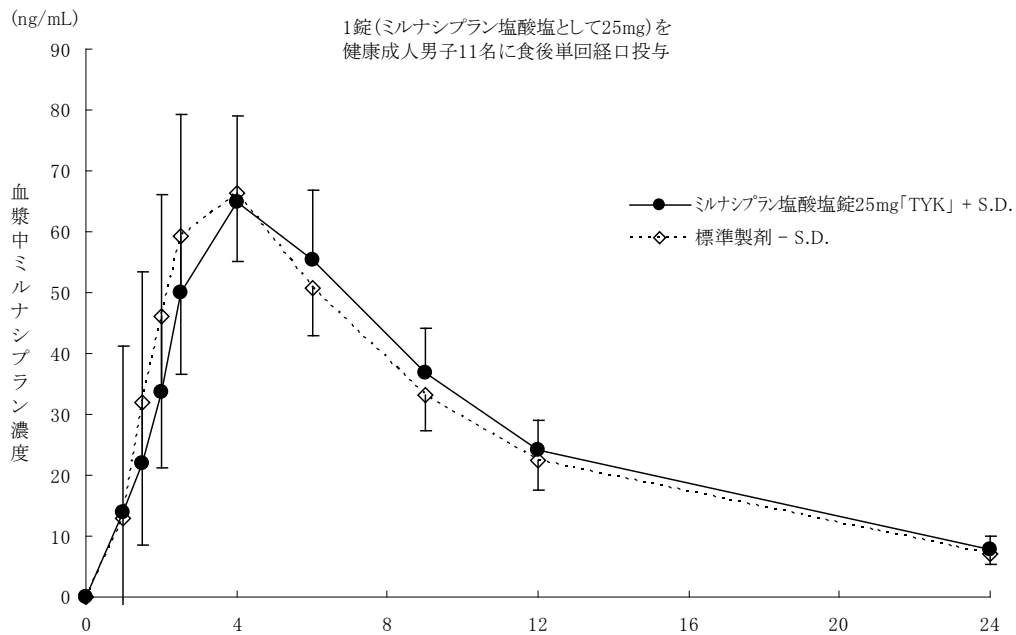


ミルナシプリン塩酸塩錠 25mg「TYK」¹¹⁾

薬物速度論的パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC _{0~24} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	Kel (/hr)	T _{1/2} (hr)
ミルナシプリン塩酸塩錠 15mg「TYK」	679.2±100.8	74.16±12.62	3.86±1.36	0.102±0.012	6.92±0.80
標準製剤 (錠剤, 15mg)	662.5±104.5	70.81±8.97	3.09±1.28	0.102±0.006	6.84±0.40

	AUC _{0~24}	C _{max}
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.0232)	log(1.0364)
90%信頼区間 (%)	log(0.9898)~log(1.0577)	log(0.9904)~log(1.0846)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

「VII1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) クリアランス
該当資料なし

(6) 分布容積
該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸 収
該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性
「Ⅷ 10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性
「Ⅷ 10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(4) 髄液への移行性
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性
該当資料なし

5. 代 謝
該当資料なし

(1) 代謝部位及び代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

(4) 代謝物の活性の有無及びその比率

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

6. 排泄

該当資料なし

(1) 排泄部位及び経路

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

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あるいは投与中止後2週間以内の患者(「7.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。〕

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

<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)

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

- (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〔高血圧クレ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(「11.小児等への投与」の項参照)
- (13)高齢者(「9.高齢者への投与」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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) ラサギリンメシル酸塩(アジレクト) サフィナミドメシル酸塩(エクフィナ)	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) 併用注意とその理由

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ので、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 _{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。
リスデキサンプエタミンメシル酸塩	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

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。
- 8) **高血圧クレーゼ**：高血圧クレ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。

(3) 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、そう痒感
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、性機能異常(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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

9. 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。

10. 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。〕

11. 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)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 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。

14. 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。

15. 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。

16. その他

特になし

Ⅸ 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

該当資料なし

- (1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (2) 副次的薬理試験
- (3) 安全性薬理試験
- (4) その他の薬理試験

2. 毒性試験

該当資料なし

- (1) 単回投与毒性試験
- (2) 反復投与毒性試験
- (3) 生殖発生毒性試験
- (4) その他の特殊毒性

X 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: 劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

有効成分: 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ 14.適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

特になし

6. 包装

ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「TYK」: PTP 100錠(10錠×10)

ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「TYK」: PTP 100錠(10錠×10)

ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「TYK」: PTP 100錠(10錠×10)

ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「TYK」: PTP 100錠(10錠×10)

7. 容器の材質

PTP包装	PTPシート	ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
	ピロー	アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: トレドミン錠

同 効 薬: イミプラミン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩、
パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日

ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「TYK」:2010年7月15日

ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「TYK」:2008年3月14日

ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「TYK」:2008年3月14日

ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「TYK」:2010年1月15日

承認番号

ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「TYK」:22200AMX00410

ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「TYK」:22000AMX01351

ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「TYK」:22000AMX01352

ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「TYK」:22200AMX00171

11. 薬価基準収載年月日

ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「TYK」:2010年11月19日

ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「TYK」:2008年7月4日

ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「TYK」:2008年7月4日

ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「TYK」:2010年5月28日

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード (YJコード)	レセプト 電算コード
ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「TYK」	120292203	1179040F3082	622029201
ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「TYK」	118685704	1179040F1071	620008093
ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「TYK」	118690104	1179040F2078	620008103
ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「TYK」	119935203	1179040F4054	621993501

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI 文 献

1. 引用文献

- 1) 医療用医薬品 品質情報集 No.24 2005 日本公定書協会
- 2) 武田テバ薬品(株) 社内資料：加速試験(12.5mg)
- 3) 武田テバ薬品(株) 社内資料：加速試験(15mg)
- 4) 武田テバ薬品(株) 社内資料：加速試験(25mg)
- 5) 武田テバ薬品(株) 社内資料：加速試験(50mg)
- 6) 武田テバ薬品(株) 社内資料：溶出試験(12.5mg)
- 7) 武田テバ薬品(株) 社内資料：溶出試験(15mg)
- 8) 武田テバ薬品(株) 社内資料：溶出試験(25mg)
- 9) 武田テバ薬品(株) 社内資料：溶出試験(50mg)
- 10) 武田テバ薬品(株) 社内資料：生物学的同等性試験(15mg)
- 11) 武田テバ薬品(株) 社内資料：生物学的同等性試験(25mg)

2. その他の参考文献

特になし

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII 備 考

その他の関連資料

該当資料なし