

## 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 2013 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بران塩酸塩錠 12.5mg/15mg/25mg/50mg「トローワ」

MILNACIPRAN HYDROCHLORIDE TABLETS 12.5 mg "TOWA" /

TABLETS 15 mg "TOWA" / TABLETS 25 mg "TOWA" / TABLETS 50 mg "TOWA"

《ミルナシبران塩酸塩錠》

|                          |   |                                 |                                 |                                 |
|--------------------------|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 製 品 名                    | ミルナシبران<br>塩酸塩錠 12.5mg<br>「トローワ」   | ミルナシبران<br>塩酸塩錠 15mg<br>「トローワ」 | ミルナシبران<br>塩酸塩錠 25mg<br>「トローワ」 | ミルナシبران<br>塩酸塩錠 50mg<br>「トローワ」 |
| 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 <sup>注1)</sup><br>注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること   |                                 |                                 |                                 |
| 規 格 ・ 含 量                | 1 錠中 ミルナシ<br>بران塩酸塩<br>12.5mg 含有   | 1 錠中 ミルナシ<br>بران塩酸塩<br>15mg 含有 | 1 錠中 ミルナシ<br>بران塩酸塩<br>25mg 含有 | 1 錠中 ミルナシ<br>بران塩酸塩<br>50mg 含有 |
| 一 般 名                    | 和 名：ミルナシبران塩酸塩 (JAN)<br>洋 名：Milnacipran Hydrochloride (JAN)  |                                 |                                 |                                 |
| 製造販売承認年月日                | 2011年1月14日  | 2008年3月14日                      | 2008年3月14日                      | 2011年1月14日                      |
| 薬価基準収載年月日                | 2011年6月24日  | 2008年7月4日                       | 2008年7月4日                       | 2011年6月24日                      |
| 発 売 年 月 日                | 2011年6月24日  | 2008年7月4日                       | 2008年7月4日                       | 2011年6月24日                      |
| 開発・製造販売(輸入)・<br>提携・販売会社名 | 製造販売元：東和薬品株式会社  |                                 |                                 |                                 |
| 医薬情報担当者の連絡先              | 電話番号：<br>FAX：   |                                 |                                 |                                 |
| 問 い 合 わ せ 窓 口            | 東和薬品株式会社 学術部 DI センター(24 時間受付対応)<br> 0120-108-932<br>TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797<br><a href="http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff">http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff</a> |                                 |                                 |                                 |

本 IF は 2019 年 12 月改訂(第 9 版、禁忌の項等)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を保管する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 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 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては、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ある。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。

(2013 年 4 月)

# 目 次

|                             |    |                                  |    |
|-----------------------------|----|----------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目                 | 1  | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目         | 30 |
| 1. 開発の経緯                    | 1  | 1. 警告内容とその理由                     | 30 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性           | 1  | 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)            | 30 |
| II. 名称に関する項目                | 2  | 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由         | 30 |
| 1. 販売名                      | 2  | 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由         | 30 |
| 2. 一般名                      | 2  | 5. 慎重投与内容とその理由                   | 30 |
| 3. 構造式又は示性式                 | 2  | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法           | 31 |
| 4. 分子式及び分子量                 | 3  | 7. 相互作用                          | 31 |
| 5. 化学名(命名法)                 | 3  | 8. 副作用                           | 33 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号           | 3  | 9. 高齢者への投与                       | 34 |
| 7. CAS登録番号                  | 3  | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与               | 35 |
| III. 有効成分に関する項目             | 4  | 11. 小児等への投与                      | 35 |
| 1. 物理化学的性質                  | 4  | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響                 | 35 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性        | 4  | 13. 過量投与                         | 35 |
| 3. 有効成分の確認試験法               | 4  | 14. 適用上の注意                       | 35 |
| 4. 有効成分の定量法                 | 5  | 15. その他の注意                       | 36 |
| IV. 製剤に関する項目                | 6  | 16. その他                          | 36 |
| 1. 剤形                       | 6  | IX. 非臨床試験に関する項目                  | 37 |
| 2. 製剤の組成                    | 7  | 1. 薬理試験                          | 37 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意         | 7  | 2. 毒性試験                          | 37 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性          | 8  | X. 管理的事項に関する項目                   | 38 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性             | 11 | 1. 規制区分                          | 38 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)        | 11 | 2. 有効期間又は使用期限                    | 38 |
| 7. 溶出性                      | 12 | 3. 貯法・保存条件                       | 38 |
| 8. 生物学的試験法                  | 21 | 4. 薬剤取扱い上の注意点                    | 38 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法           | 21 | 5. 承認条件等                         | 38 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法            | 21 | 6. 包装                            | 39 |
| 11. 力価                      | 21 | 7. 容器の材質                         | 39 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物           | 21 | 8. 同一成分・同効薬                      | 39 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 21 | 9. 国際誕生年月日                       | 39 |
| 14. その他                     | 21 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号              | 39 |
| V. 治療に関する項目                 | 22 | 11. 薬価基準収載年月日                    | 40 |
| 1. 効能・効果                    | 22 | 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 | 40 |
| 2. 用法・用量                    | 22 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容       | 40 |
| 3. 臨床成績                     | 22 | 14. 再審査期間                        | 40 |
| VI. 薬効薬理に関する項目              | 24 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報              | 40 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群       | 24 | 16. 各種コード                        | 40 |
| 2. 薬理作用                     | 24 | 17. 保険給付上の注意                     | 40 |
| VII. 薬物動態に関する項目             | 25 | XI. 文 献                          | 41 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法              | 25 | 1. 引用文献                          | 41 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ              | 27 | 2. その他の参考文献                      | 41 |
| 3. 吸収                       | 28 | XII. 参考資料                        | 41 |
| 4. 分布                       | 28 | 1. 主な外国での発売状況                    | 41 |
| 5. 代謝                       | 28 | 2. 海外における臨床支援情報                  | 41 |
| 6. 排泄                       | 29 | XIII. 備 考                        | 42 |
| 7. トランスポーターに関する情報           | 29 | その他の関連資料                         | 42 |
| 8. 透析等による除去率                | 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錠はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)であり、本邦では1999年に上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、ミルナシプリン塩酸塩錠 15mg「トーワ」及びミルナシプリン塩酸塩錠 25mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発第0331015号(平成17年3月31日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2008年3月にそれぞれ承認を取得、2008年7月に発売した。

ミルナシプリン塩酸塩錠 12.5mg「トーワ」及びミルナシプリン塩酸塩錠 50mg「トーワ」は、「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」(平成18年3月10日 医政発第0310001号)に基づき、開発を企画し、薬食発第0331015号(平成17年3月31日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2011年1月に承認を取得、2011年6月に発売した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### 臨床的特性

**有用性：**ミルナシプリン塩酸塩錠 12.5mg「トーワ」、ミルナシプリン塩酸塩錠 15mg「トーワ」、ミルナシプリン塩酸塩錠 25mg「トーワ」及びミルナシプリン塩酸塩錠 50mg「トーワ」は、うつ病・うつ状態に対して、通常、成人には、ミルナシプリン塩酸塩として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ことにより、有用性が認められている。

**安全性：**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。

副作用として、悪心・嘔吐等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3)その他の副作用の項を参照〕

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、高血圧クリーゼがあらわれることがある。〔Ⅷ. 8. (2)重大な副作用と初期症状の項を参照〕

## 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 12.5 mg 「トーフ」  
ミルナシプラン塩酸塩錠 15 mg 「トーフ」  
ミルナシプラン塩酸塩錠 25 mg 「トーフ」  
ミルナシプラン塩酸塩錠 50 mg 「トーフ」

#### (2) 洋名

MILNACIPRAN HYDROCHLORIDE TABLETS 12.5 mg “TOWA”  
MILNACIPRAN HYDROCHLORIDE TABLETS 15 mg “TOWA”  
MILNACIPRAN HYDROCHLORIDE TABLETS 25 mg “TOWA”  
MILNACIPRAN HYDROCHLORIDE TABLETS 50 mg “TOWA”

#### (3) 名称の由来

一般名+剤形+規格(含量)+「トーフ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づく〕

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

ミルナシプラン塩酸塩(JAN)

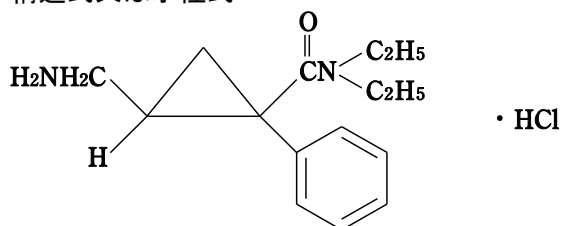
#### (2) 洋名(命名法)

Milnacipran Hydrochloride (JAN)  
Milnacipran (INN)

#### (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 :  $C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$

分子量 : 282.81

5. 化学名(命名法)

(±)-*cis*-2-aminomethyl-*N,N*-diethyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide monohydrochloride  
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名 : 塩酸ミルナシプラン

7. CAS登録番号

92623-85-3

### 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

| 溶 媒                    | 1g を溶かすのに要する溶媒量 |          | 溶 解 性   |
|------------------------|-----------------|----------|---------|
| 水                      | 1mL 以上          | 10mL 未満  | 溶けやすい   |
| エタノール(99.5)            | 1mL 以上          | 10mL 未満  | 溶けやすい   |
| <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド | 1mL 以上          | 10mL 未満  | 溶けやすい   |
| アセトニトリル                | 30mL 以上         | 100mL 未満 | やや溶けにくい |

##### (3) 吸 湿 性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点)・沸点・凝固点

融点：約 170℃(分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度：水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(塩化カリウム錠剤法)

(3) 塩化物の定性反応(2)



---













#### 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、外観及び性状

|           |             |   |   |   |   |
|-----------|-------------|---|---|---|---|
| 製品名       |             | ミルナシプラン<br>塩酸塩錠 12.5mg<br>「トーワ」   | ミルナシプラン<br>塩酸塩錠 15mg<br>「トーワ」   | ミルナシプラン<br>塩酸塩錠 25mg<br>「トーワ」   | ミルナシプラン<br>塩酸塩錠 50mg<br>「トーワ」   |
| 剤形の区別     | フィルムコーティング錠 |   |   |   |   |
| 性状        |             | 淡紅色のフィルム<br>コーティング錠   | 淡黄色のフィルム<br>コーティング錠   | 白色～微黄白色のフィ<br>ルムコーティング錠   | 白色のフィルム<br>コーティング錠  |
| 識別<br>コード | 本体          | Tw030   | Tw031   | Tw032   | Tw037   |
|           | 包装          |   |   |   |   |
| 外形        | 表           |    |    |    |    |
|           | 裏           |    |    |    |    |
|           | 側面          |  |  |  |  |
| 錠径(mm)    |             | 6.1   | 6.1   | 6.1   | 7.1   |
| 厚さ(mm)    |             | 2.6   | 2.7   | 2.9   | 3.9   |
| 質量(mg)    |             | 105   | 105   | 105   | 208   |

#### (2) 製剤の物性

|     |  |                                 |                               |                               |                               |
|-----|--|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 製品名 |  | ミルナシプラン<br>塩酸塩錠 12.5mg<br>「トーワ」 | ミルナシプラン<br>塩酸塩錠 15mg<br>「トーワ」 | ミルナシプラン<br>塩酸塩錠 25mg<br>「トーワ」 | ミルナシプラン<br>塩酸塩錠 50mg<br>「トーワ」 |
| 硬度  |  | 95N(9.7kg 重)                    | 74N(7.5kg 重)                  | 78N(8.0kg 重)                  | 144N(14.7kg 重)                |

#### (3) 識別コード

(1) 剤形の区別、外観及び性状の項を参照

#### (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

ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「トーワ」

1錠中 ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg を含有する。

ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「トーワ」

1錠中 ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg を含有する。

ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「トーワ」

1錠中 ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg を含有する。

ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「トーワ」

1錠中 ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg を含有する。

### (2) 添加物

| 使用目的    | 添加物                                 |
|---------|-------------------------------------|
| 賦形剤     | 無水リン酸水素 Ca                          |
| 崩壊剤     | カルメロース Ca                           |
| 結合剤     | ヒドロキシプロピルセルロース                      |
| 滑沢剤     | ステアリン酸 Mg                           |
| コーティング剤 | ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン       |
| 着色剤     | 三二酸化鉄(12.5mg 錠のみ)、黄色三二酸化鉄(15mg 錠のみ) |

### (3) その他

該当資料なし

## 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

##### (1) 加速試験

ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg 「トーワ」<sup>1)</sup>

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

| 試験項目   | 開始時             | 6 箇月        |
|--------|-----------------|-------------|
| 性状     | 淡紅色のフィルムコーティング錠 | 同左          |
| 確認試験   | 適合              | 同左          |
| 純度試験   | 規格内             | 同左          |
| 製剤均一性  | 適合              | 同左          |
| 溶出率(%) | 87.9~104.0      | 71.1~101.6* |
| 含量(%)  | 98.3~101.3      | 99.5~100.7  |

\*：12錠中 11錠の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(1ロット)

ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg 「トーワ」<sup>2)</sup>

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

| 試験項目   | 開始時             | 6 箇月        |
|--------|-----------------|-------------|
| 性状     | 淡黄色のフィルムコーティング錠 | 同左          |
| 確認試験   | 適合              | 同左          |
| 製剤均一性  | 適合              | 同左          |
| 溶出率(%) | 82.2~106.5      | 54.1~100.5* |
| 含量(%)  | 99.1~101.4      | 98.3~100.0  |

\*：12錠中 11錠の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(2ロット)

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

| 試験項目   | 開始時             | 6 箇月       |
|--------|-----------------|------------|
| 性状     | 淡黄色のフィルムコーティング錠 | 同左         |
| 確認試験   | 適合              | 同左         |
| 製剤均一性  | 適合              | 同左         |
| 溶出率(%) | 82.2~106.5      | 66.2~99.4* |
| 含量(%)  | 99.1~101.4      | 98.3~100.3 |

\*：12錠中 11錠の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(1ロット)

ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg 「トーワ」<sup>3)</sup>

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目   | 開始時            | 6 箇月       |
|--------|----------------|------------|
| 性状     | 白色のフィルムコーティング錠 | 同左         |
| 確認試験   | 適合             | 同左         |
| 製剤均一性  | 適合             | 同左         |
| 溶出率(%) | 61.8～105.2*    | 86.6～100.4 |
| 含量(%)  | 98.6～101.2     | 98.4～99.8  |

\*：12 錠中 11 錠の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(1 ロット)

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目   | 開始時            | 6 箇月       |
|--------|----------------|------------|
| 性状     | 白色のフィルムコーティング錠 | 同左         |
| 確認試験   | 適合             | 同左         |
| 製剤均一性  | 適合             | 同左         |
| 溶出率(%) | 61.8～105.2*    | 82.1～100.1 |
| 含量(%)  | 98.6～101.2     | 97.8～99.7  |

\*：12 錠中 11 錠の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(1 ロット)

ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg 「トーワ」<sup>4)</sup>

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目   | 開始時                      | 6 箇月                     |
|--------|--------------------------|--------------------------|
| 性状     | 白色のフィルムコーティング錠           | 同左                       |
| 確認試験   | 適合                       | 同左                       |
| 純度試験   | 規格内                      | 同左                       |
| 製剤均一性  | 適合                       | 同左                       |
| 溶出率(%) | 73.2～100.4* <sup>1</sup> | 75.3～100.3* <sup>2</sup> |
| 含量(%)  | 99.4～102.0               | 98.9～102.0               |

\*1：12 錠中 11 錠の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(2 ロット)

\*2：12 錠中 11 錠の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(3 ロット)

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg 「トーワ」、ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg 「トーワ」、ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg 「トーワ」及びミルナシプラン塩酸塩錠 50mg 「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

## (2) 無包装状態における安定性

### ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg 「トーワ」<sup>5)</sup>

| 試験項目 | 開始時  | 温度<br>(40℃、3 箇月) | 湿度<br>(25℃、75%RH、3 箇月) | 光<br>(60 万 lx・hr) |
|------|------|------------------|------------------------|-------------------|
| 外観   | 問題なし | 問題なし             | 問題なし                   | 問題なし              |
| 含量   | 問題なし | 問題なし             | 問題なし                   | 問題なし              |
| 硬度   | 問題なし | 問題なし             | 問題なし                   | 問題なし              |
| 溶出性  | 問題なし | 問題なし             | 問題なし                   | 問題なし              |

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

### ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg 「トーワ」<sup>6)</sup>

| 試験項目 | 開始時  | 温度<br>(40℃、3 箇月) | 湿度<br>(25℃、75%RH、3 箇月) | 光<br>(60 万 lx・hr) |
|------|------|------------------|------------------------|-------------------|
| 外観   | 問題なし | 問題なし             | 問題なし                   | 問題なし*             |
| 含量   | 問題なし | 問題なし             | 問題なし                   | 問題なし              |
| 硬度   | 問題なし | 問題なし             | 問題なし                   | 問題なし              |
| 溶出性  | 問題なし | 問題なし             | 問題なし                   | 問題なし              |

\*：淡黄色→わずかに退色(30 万 lx・hr、60 万 lx・hr)に変化

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

### ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg 「トーワ」<sup>7)</sup>

| 試験項目 | 開始時  | 温度<br>(40℃、3 箇月) | 湿度<br>(25℃、75%RH、3 箇月) | 光<br>(60 万 lx・hr) |
|------|------|------------------|------------------------|-------------------|
| 外観   | 問題なし | 問題なし             | 問題なし*                  | 問題なし              |
| 含量   | 問題なし | 問題なし             | 問題なし                   | 問題なし              |
| 硬度   | 問題なし | 問題なし             | 問題なし                   | 問題なし              |
| 溶出性  | 問題なし | 問題なし             | 問題なし                   | 問題なし              |

\*：白色→わずかに黄色(1 箇月、3 箇月)に変化した。

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

---

ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg 「トーワ」<sup>8)</sup>

| 試験項目 | 開始時  | 温度<br>(40℃、3 箇月) | 湿度<br>(25℃、75%RH、3 箇月) | 光<br>(60 万 lx・hr) |
|------|------|------------------|------------------------|-------------------|
| 外観   | 問題なし | 問題なし             | 問題なし                   | 問題なし              |
| 含量   | 問題なし | 問題なし             | 問題なし                   | 問題なし              |
| 硬度   | 問題なし | 問題なし             | 問題なし                   | 問題なし              |
| 溶出性  | 問題なし | 問題なし             | 問題なし                   | 問題なし              |

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

---

## 7. 溶出性

### (1) 規格及び試験方法

ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「トーワ」及びミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「トーワ」<sup>9) 10)</sup>  
ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「トーワ」及びミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「トーワ」は、  
設定された溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「トーワ」及びミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「トーワ」<sup>11) 12)</sup>  
ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「トーワ」及びミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「トーワ」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錠の溶出規格にそれぞれ  
適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

〔出典：日本薬局方外医薬品規格第 3 部〕



## (2) 生物学的同等性試験

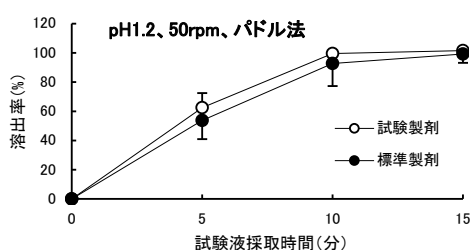
### ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「トーワ」<sup>13)</sup>

「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」(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたミルナシプラン塩酸塩錠15mg「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインによりB水準に該当した。

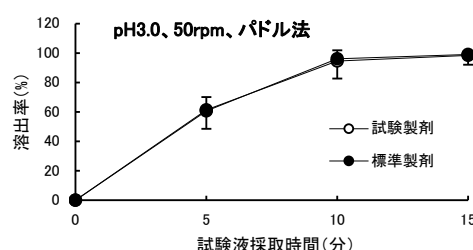
#### <測定条件>

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水  
 回転数 : 50rpm、100rpm  
 試験製剤 : ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「トーワ」

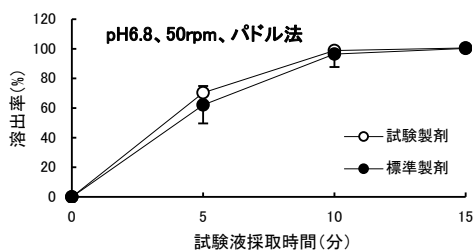
検体数 : n=12  
 試験法 : パドル法  
 標準製剤 : ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「トーワ」



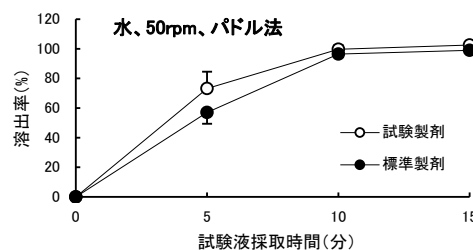
| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15    |
|-------|---|------|------|-------|
| 試験製剤  | 0 | 62.5 | 99.6 | 101.6 |
| 標準偏差  | 0 | 10.0 | 1.2  | 1.4   |
| 標準製剤  | 0 | 53.8 | 92.8 | 99.3  |
| 標準偏差  | 0 | 12.9 | 15.5 | 6.1   |



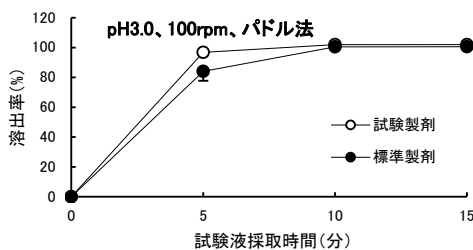
| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15   |
|-------|---|------|------|------|
| 試験製剤  | 0 | 61.4 | 94.7 | 98.5 |
| 標準偏差  | 0 | 12.9 | 12.0 | 6.4  |
| 標準製剤  | 0 | 60.7 | 96.2 | 99.1 |
| 標準偏差  | 0 | 9.4  | 5.7  | 1.9  |



| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15    |
|-------|---|------|------|-------|
| 試験製剤  | 0 | 70.4 | 98.9 | 100.6 |
| 標準偏差  | 0 | 4.5  | 1.8  | 1.3   |
| 標準製剤  | 0 | 62.1 | 96.5 | 100.3 |
| 標準偏差  | 0 | 12.5 | 8.8  | 2.0   |



| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15    |
|-------|---|------|------|-------|
| 試験製剤  | 0 | 73.2 | 99.7 | 102.6 |
| 標準偏差  | 0 | 11.3 | 2.9  | 2.0   |
| 標準製剤  | 0 | 57.1 | 96.5 | 99.0  |
| 標準偏差  | 0 | 7.7  | 2.2  | 0.8   |



| 時間(分) | 0 | 5    | 10    | 15    |
|-------|---|------|-------|-------|
| 試験製剤  | 0 | 96.8 | 102.0 | 102.0 |
| 標準偏差  | 0 | 2.4  | 1.2   | 1.3   |
| 標準製剤  | 0 | 84.1 | 100.5 | 100.6 |
| 標準偏差  | 0 | 6.4  | 0.7   | 0.7   |

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

| 試験条件   |       |      | 平均溶出率 (%)                      |                        | 平均溶出率の差(%) | 判定 |
|--------|-------|------|--------------------------------|------------------------|------------|----|
| 回転数    | 試験液   | 採取時間 | 標準製剤<br>(ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「トーワ」) | ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「トーワ」 |            |    |
| 50rpm  | pH1.2 | 15分  | 99.3                           | 101.6                  | 2.3        | 適  |
|        | pH3.0 | 15分  | 99.1                           | 98.5                   | -0.6       | 適  |
|        | pH6.8 | 15分  | 100.3                          | 100.6                  | 0.3        | 適  |
|        | 水     | 15分  | 99.0                           | 102.6                  | 3.6        | 適  |
| 100rpm | pH3.0 | 15分  | 100.6                          | 102.0                  | 1.4        | 適  |

(n=12)

判定基準

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合：試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

| 試験条件   |       |      | (a)<br>最小値～最大値<br>(%) | (b)<br>平均溶出率<br>の基準値の範囲<br>(%) | 基準値<br>(%) | (a)が(b)を<br>超えた数 | 判定 |
|--------|-------|------|-----------------------|--------------------------------|------------|------------------|----|
| 回転数    | 試験液   | 採取時間 |                       |                                |            |                  |    |
| 50rpm  | pH1.2 | 15分  | 99.3 ~ 104.1          | 86.6 ~ 116.6                   | 15         | 0                | 適  |
|        | pH3.0 | 15分  | 81.8 ~ 102.6          | 83.5 ~ 113.5                   |            | 1                | 適  |
|        | pH6.8 | 15分  | 98.0 ~ 103.6          | 85.6 ~ 115.6                   |            | 0                | 適  |
|        | 水     | 15分  | 99.3 ~ 106.1          | 87.6 ~ 117.6                   |            | 0                | 適  |
| 100rpm | pH3.0 | 15分  | 99.5 ~ 103.8          | 87.0 ~ 117.0                   |            | 0                | 適  |

(n=12)

判定基準

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が85%以上に達する場合：試験製剤の個々の溶出率について、平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

①②の結果、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「トーワ」と標準製剤(ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「トーワ」)は、生物学的に同等であるとみなされた。

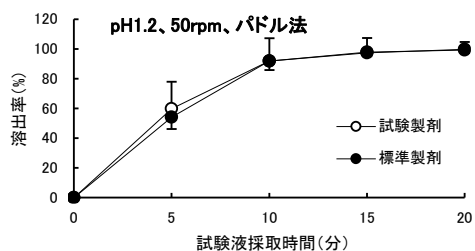
ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg 「トーワ」<sup>14)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成13年5月31日 医薬審発第786号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

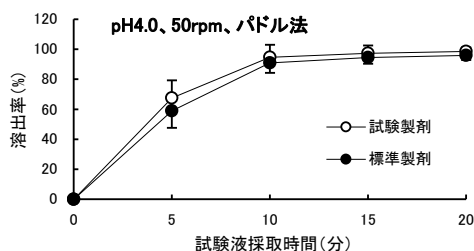
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水  
 回転数 : 50rpm、100rpm  
 試験製剤 : ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「トーワ」

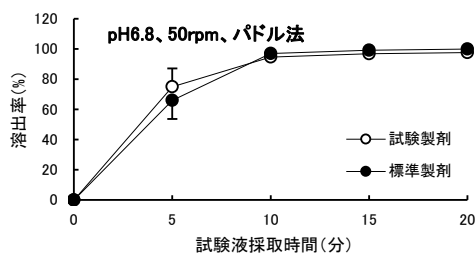
検体数 : n=12  
 試験法 : バドル法  
 標準製剤 : 錠剤、15mg



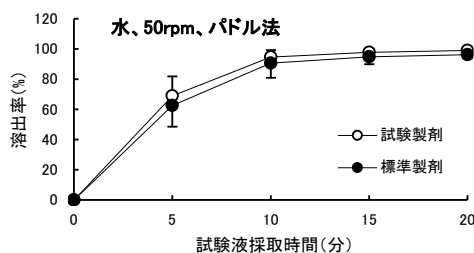
| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15   | 20   |
|-------|---|------|------|------|------|
| 試験製剤  | 0 | 59.8 | 91.9 | 97.5 | 99.9 |
| 標準偏差  | 0 | 18.2 | 15.3 | 9.9  | 4.9  |
| 標準製剤  | 0 | 54.1 | 92.0 | 98.0 | 99.3 |
| 標準偏差  | 0 | 7.9  | 6.1  | 2.9  | 2.0  |



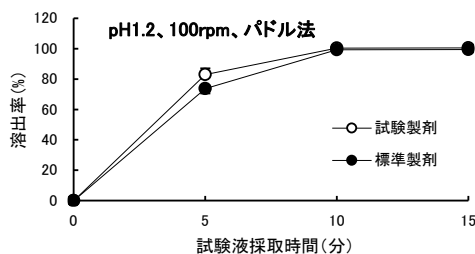
| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15   | 20   |
|-------|---|------|------|------|------|
| 試験製剤  | 0 | 67.5 | 94.7 | 97.4 | 98.6 |
| 標準偏差  | 0 | 11.8 | 8.3  | 5.2  | 2.7  |
| 標準製剤  | 0 | 59.0 | 90.9 | 94.5 | 96.0 |
| 標準偏差  | 0 | 11.4 | 6.6  | 4.2  | 3.2  |



| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15   | 20    |
|-------|---|------|------|------|-------|
| 試験製剤  | 0 | 75.0 | 94.8 | 96.9 | 97.6  |
| 標準偏差  | 0 | 12.2 | 3.2  | 1.9  | 1.6   |
| 標準製剤  | 0 | 66.1 | 97.0 | 99.3 | 100.0 |
| 標準偏差  | 0 | 12.4 | 3.0  | 2.2  | 1.9   |



| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15   | 20   |
|-------|---|------|------|------|------|
| 試験製剤  | 0 | 69.0 | 94.8 | 97.9 | 99.1 |
| 標準偏差  | 0 | 12.8 | 4.5  | 2.2  | 1.5  |
| 標準製剤  | 0 | 62.7 | 90.7 | 94.9 | 96.3 |
| 標準偏差  | 0 | 14.2 | 9.8  | 4.9  | 2.5  |



| 時間(分) | 0 | 5    | 10    | 15    |
|-------|---|------|-------|-------|
| 試験製剤  | 0 | 83.0 | 100.5 | 100.6 |
| 標準偏差  | 0 | 4.0  | 1.4   | 1.5   |
| 標準製剤  | 0 | 73.8 | 99.4  | 99.5  |
| 標準偏差  | 0 | 3.3  | 1.0   | 1.0   |

溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

| 試験条件  |        |      | 平均溶出率(%)          |                               | 平均溶出率の差(%) | 判定 |
|-------|--------|------|-------------------|-------------------------------|------------|----|
| 試験液   | 回転数    | 溶出時間 | 標準製剤<br>(錠剤、15mg) | ミルナシプラン<br>塩酸塩錠 15mg<br>「トーワ」 |            |    |
| pH1.2 | 50rpm  | 15分  | 98.0              | 97.5                          | -0.5       | 適  |
| pH4.0 |        | 15分  | 94.5              | 97.4                          | 2.9        | 適  |
| pH6.8 |        | 15分  | 99.3              | 96.9                          | -2.4       | 適  |
| 水     |        | 15分  | 94.9              | 97.9                          | 3.0        | 適  |
| pH1.2 | 100rpm | 15分  | 99.5              | 100.6                         | 1.1        | 適  |

(n=12)

判定基準

標準製剤の平均溶出率が15分以内に85%に達する場合：試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において、試験製剤の溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

以上の結果より、ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「トーワ」は、全ての試験条件でガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

従って、ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

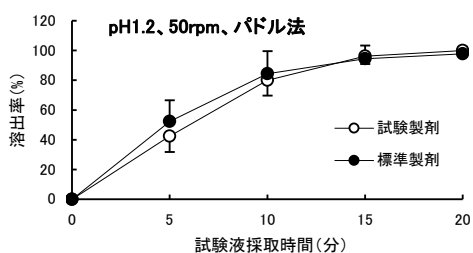
ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg 「トーワ」<sup>15)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成13年5月31日 医薬審発第786号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

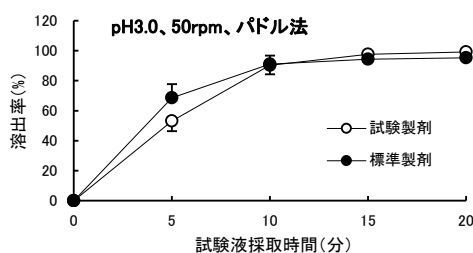
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水  
 回転数 : 50rpm、100rpm  
 試験製剤 : ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「トーワ」

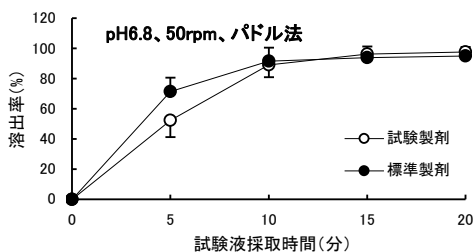
検体数 : n=12  
 試験法 : バドル法  
 標準製剤 : 錠剤、25mg



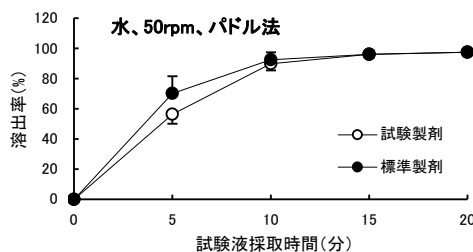
| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15   | 20    |
|-------|---|------|------|------|-------|
| 試験製剤  | 0 | 42.5 | 80.1 | 96.3 | 100.1 |
| 標準製剤  | 0 | 10.7 | 10.4 | 5.4  | 2.0   |
| 標準製剤  | 0 | 52.4 | 84.4 | 94.5 | 97.9  |
| 標準製剤  | 0 | 14.1 | 15.2 | 8.8  | 4.6   |



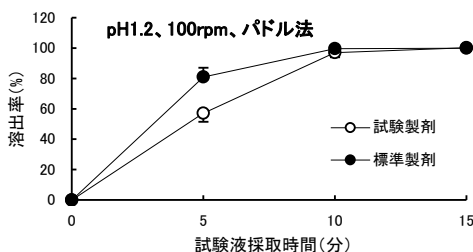
| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15   | 20   |
|-------|---|------|------|------|------|
| 試験製剤  | 0 | 53.2 | 90.3 | 97.7 | 99.2 |
| 標準製剤  | 0 | 6.8  | 6.1  | 2.8  | 2.1  |
| 標準製剤  | 0 | 68.7 | 91.2 | 94.4 | 95.4 |
| 標準製剤  | 0 | 9.0  | 5.5  | 3.9  | 3.5  |



| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15   | 20   |
|-------|---|------|------|------|------|
| 試験製剤  | 0 | 52.4 | 89.1 | 96.3 | 97.6 |
| 標準製剤  | 0 | 11.1 | 8.2  | 3.0  | 2.1  |
| 標準製剤  | 0 | 71.5 | 91.6 | 93.9 | 95.0 |
| 標準製剤  | 0 | 9.1  | 8.9  | 7.3  | 5.9  |



| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15   | 20   |
|-------|---|------|------|------|------|
| 試験製剤  | 0 | 56.5 | 90.0 | 96.1 | 97.5 |
| 標準製剤  | 0 | 6.4  | 4.5  | 2.5  | 2.0  |
| 標準製剤  | 0 | 70.2 | 92.5 | 96.2 | 97.5 |
| 標準製剤  | 0 | 11.4 | 4.8  | 2.6  | 2.1  |



| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15    |
|-------|---|------|------|-------|
| 試験製剤  | 0 | 57.1 | 97.1 | 100.3 |
| 標準製剤  | 0 | 5.6  | 3.2  | 0.9   |
| 標準製剤  | 0 | 81.0 | 99.6 | 99.9  |
| 標準製剤  | 0 | 6.0  | 1.2  | 1.1   |

溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

| 試験条件  |        |      | 平均溶出率(%)          |                               | 平均溶出率の差(%) | 判定 |
|-------|--------|------|-------------------|-------------------------------|------------|----|
| 試験液   | 回転数    | 溶出時間 | 標準製剤<br>(錠剤、25mg) | ミルナシプラン<br>塩酸塩錠 25mg<br>「トーワ」 |            |    |
| pH1.2 | 50rpm  | 15分  | 94.5              | 96.3                          | 1.8        | 適  |
| pH3.0 |        | 15分  | 94.4              | 97.7                          | 3.3        | 適  |
| pH6.8 |        | 15分  | 93.9              | 96.3                          | 2.4        | 適  |
| 水     |        | 15分  | 96.2              | 96.1                          | -0.1       | 適  |
| pH1.2 | 100rpm | 15分  | 99.9              | 100.3                         | 0.4        | 適  |

(n=12)

判定基準

標準製剤の平均溶出率が15分以内に85%に達する場合：試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において、試験製剤の溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

以上の結果より、ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「トーワ」は、全ての試験条件でガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

従って、ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

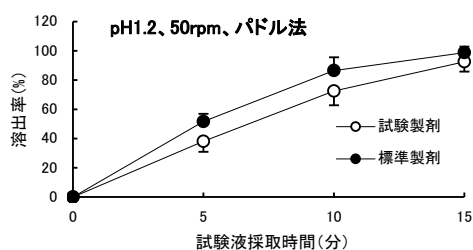
## ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「トーワ」<sup>16)</sup>

「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18年11月24日 薬食審査発第1124004号)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

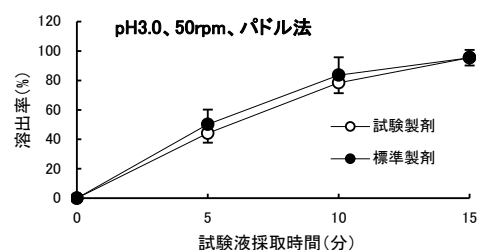
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水  
 回転数 : 50rpm、100rpm  
 試験製剤 : ミルナシプラン塩酸塩錠50mg「トーワ」

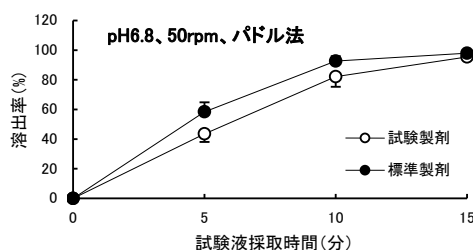
検体数 : n=12  
 試験法 : バドル法  
 標準製剤 : ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「トーワ」



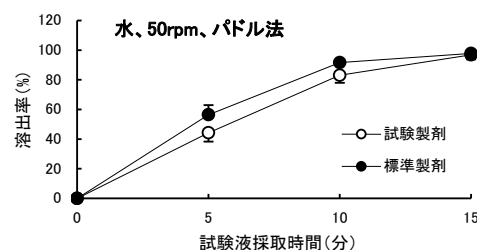
| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15   |
|-------|---|------|------|------|
| 試験製剤  | 0 | 38.1 | 72.6 | 92.6 |
| 標準偏差  | 0 | 7.2  | 9.8  | 6.8  |
| 標準製剤  | 0 | 51.7 | 86.6 | 98.9 |
| 標準偏差  | 0 | 5.2  | 9.0  | 4.0  |



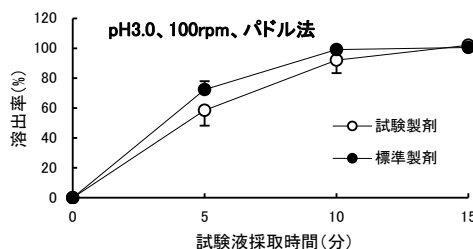
| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15   |
|-------|---|------|------|------|
| 試験製剤  | 0 | 44.2 | 78.5 | 95.6 |
| 標準偏差  | 0 | 6.5  | 7.1  | 5.4  |
| 標準製剤  | 0 | 50.2 | 83.7 | 95.5 |
| 標準偏差  | 0 | 10.0 | 12.1 | 5.3  |



| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15   |
|-------|---|------|------|------|
| 試験製剤  | 0 | 43.6 | 82.2 | 95.5 |
| 標準偏差  | 0 | 5.5  | 6.9  | 2.3  |
| 標準製剤  | 0 | 58.5 | 92.7 | 98.0 |
| 標準偏差  | 0 | 6.3  | 3.2  | 1.5  |



| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15   |
|-------|---|------|------|------|
| 試験製剤  | 0 | 44.3 | 83.1 | 96.9 |
| 標準偏差  | 0 | 6.0  | 5.1  | 3.1  |
| 標準製剤  | 0 | 56.5 | 91.7 | 97.8 |
| 標準偏差  | 0 | 6.4  | 1.9  | 1.2  |



| 時間(分) | 0 | 5    | 10   | 15    |
|-------|---|------|------|-------|
| 試験製剤  | 0 | 58.5 | 92.1 | 102.1 |
| 標準偏差  | 0 | 10.3 | 8.7  | 2.1   |
| 標準製剤  | 0 | 72.4 | 99.2 | 100.6 |
| 標準偏差  | 0 | 5.6  | 1.6  | 0.9   |

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

| 試験条件   |       |      | 平均溶出率 (%)                         |                         | 平均溶出率の差(%) | 判定 |
|--------|-------|------|-----------------------------------|-------------------------|------------|----|
| 回転数    | 試験液   | 採取時間 | 標準製剤<br>(ミルナシプラン酸塩錠<br>25mg「トーワ」) | ミルナシプラン酸塩錠<br>50mg「トーワ」 |            |    |
| 50rpm  | pH1.2 | 15分  | 98.9                              | 92.6                    | -6.3       | 適  |
|        | pH3.0 | 15分  | 95.5                              | 95.6                    | 0.1        | 適  |
|        | pH6.8 | 15分  | 98.0                              | 95.5                    | -2.5       | 適  |
|        | 水     | 15分  | 97.8                              | 96.9                    | -0.9       | 適  |
| 100rpm | pH3.0 | 15分  | 100.6                             | 102.1                   | 1.5        | 適  |

(n=12)

判定基準

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

| 試験条件   |       |     | (a)<br>最小値～最大値<br>(%) | (b)<br>平均溶出率<br>の基準値の範囲<br>(%) | 基準値<br>(%) | (a)が(b)を<br>超えた数 | 判定 |
|--------|-------|-----|-----------------------|--------------------------------|------------|------------------|----|
| 50rpm  | pH1.2 | 15分 | 80.5 ~ 103.8          | 77.6 ~ 107.6                   | 15         | 0                | 適  |
|        | pH3.0 | 15分 | 85.9 ~ 103.0          | 80.6 ~ 110.6                   |            | 0                | 適  |
|        | pH6.8 | 15分 | 89.5 ~ 98.1           | 80.5 ~ 110.5                   |            | 0                | 適  |
|        | 水     | 15分 | 91.5 ~ 101.9          | 81.9 ~ 111.9                   |            | 0                | 適  |
| 100rpm | pH3.0 | 15分 | 96.2 ~ 104.9          | 87.1 ~ 117.1                   |            | 0                | 適  |

(n=12)

判定基準

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達する場合：試験製剤の個々の溶出率について、平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

①②の結果、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「トーワ」と標準製剤(ミルナシプラン酸塩錠 25mg「トーワ」)は、生物学的に同等であるとみなされた。



---

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) ドラーゲンドルフ試液による沈殿反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

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. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

---

## V. 治療に関する項目

### 1. 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】

- 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・用量

通常、成人には、ミルナシプラン塩酸塩として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

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

---

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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)

該当資料なし

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

該当しない

---

## 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等

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

セロトニン及びノルアドレナリンの両トランスポーターに特異的に作用して再取り込みを阻害する。その結果、シナプスでのセロトニンとノルアドレナリン濃度を上昇させ、うつ病・うつ状態に対して効果をあらわすと考えられている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 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

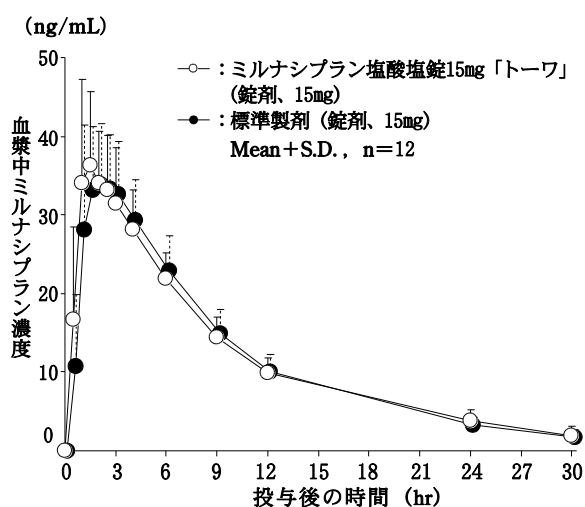
(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

##### ミルナシプラン塩酸塩錠 15 mg 「トーワ」<sup>17)</sup>

ミルナシプラン塩酸塩錠 15 mg 「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ミルナシプラン塩酸塩として 15 mg)健康成人男子(n=12)に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C<sub>max</sub>)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



薬物動態パラメータ

|                                       | 判定パラメータ                         |                             | 参考パラメータ                  |                          |
|---------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                       | AUC <sub>30</sub><br>(ng·hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>15mg「トーワ」<br>(錠剤、15mg) | 355.5±51.3                      | 38.59±9.74                  | 1.75±0.66                | 7.89±1.60                |
| 標準製剤<br>(錠剤、15mg)                     | 351.1±60.9                      | 38.31±6.58                  | 2.13±0.91                | 7.41±0.77                |

(Mean±S.D., n=12)

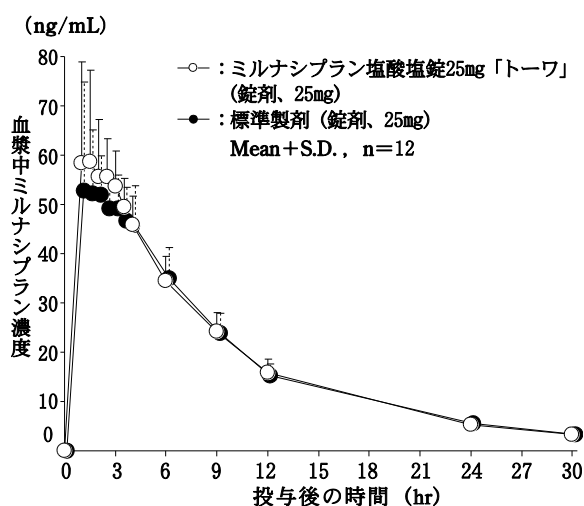
両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

|               |                           |                           |
|---------------|---------------------------|---------------------------|
| パラメータ         | AUC <sub>30</sub>         | Cmax                      |
| 平均値の差         | log(1.01818)              | log(0.99030)              |
| 平均値の差の90%信頼区間 | log(0.97579)~log(1.06243) | log(0.88780)~log(1.10464) |

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。

ミルナシプリン塩酸塩錠 25mg 「トーワ」<sup>17)</sup>

ミルナシプリン塩酸塩錠 25 mg 「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ミルナシプリン塩酸塩として 25 mg)健康成人男子(n=12)に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



薬物動態パラメータ

|                                     | 判定パラメータ                         |                 | 参考パラメータ      |                          |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
|                                     | AUC <sub>30</sub><br>(ng·hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| ミルナシプリン塩酸塩錠 25mg 「トーワ」<br>(錠剤、25mg) | 571.2±77.0                      | 68.14±13.98     | 1.92±0.82    | 7.824±0.799              |
| 標準製剤<br>(錠剤、25mg)                   | 554.4±60.4                      | 63.35±12.89     | 1.83±0.94    | 8.016±0.903              |

(Mean±S.D., n=12)

---

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

| パラメータ          | AUC <sub>30</sub>         | C <sub>max</sub>          |
|----------------|---------------------------|---------------------------|
| 平均値の差          | log(1.02665)              | log(1.07470)              |
| 平均値の差の 90%信頼区間 | log(0.98592)~log(1.06906) | log(1.01728)~log(1.13535) |

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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) 解析方法

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

該当資料なし

(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 1)を参照

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 3)を参照

(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

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし



---

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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(「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・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・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

#### 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) 高血圧のある患者[高血圧クリ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 (「小児等への投与」の項参照)
- 13) 高齢者 (「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

### 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、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<br>セレギリン塩酸塩<br>エフピー<br>ラサギリンメシル酸塩<br>アジレクト<br>サフィナミドメシル酸塩<br>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。                                  |
| 中枢神経抑制剤<br>バルビツール酸誘導体<br>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<br>クロニジン<br>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<br>スマトリプタンコハク酸塩<br>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<br>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

#### 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、全身けん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)、 $\gamma$ -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。
- (8) **高血圧クリーゼ**：高血圧クリ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

| 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 <sup>注2)</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、幻覚、せん妄、被注察感、聴覚過敏、自生思考 |
| 過敏症 <sup>注3)</sup>   | 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 <sup>注4)</sup>   | AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇   |
| 泌尿器   | 排尿障害、頻尿、尿蛋白陽性、尿失禁   |
| その他   | けん怠感、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)、トリグリセライド上昇、鼻閉、関節痛、浮腫、CK (CPK) 上昇、脱力感、胸痛、脱毛 |
| 注2) 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。<br>注3) 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。<br>注4) 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

添付文書より抜粋

**【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

**重大な副作用（頻度不明）**

(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。

**その他の副作用**

|  |         |
|--|---------|
|  | 頻度不明    |
| 過敏症 <sup>注3)</sup>                         | 発疹、そう痒感 |
| 注3) 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。 |         |

9. 高齢者への投与

**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

### 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女性には、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) 授乳中の女性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

### 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

該当しない

## 13. 過量投与

### 過量投与

**徴候・症状**：外国において、本剤 800 mg～1 g 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

### 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

**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

該当しない



---

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

該当資料なし

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

---

## 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<sup>注)</sup>

注) 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(外箱、ラベルに記載)

### 3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

#### (3) 調剤時の留意点について

##### 注意

PTP包装はアルミピロー開封後、バラ包装は開栓後、湿気を避けて保存すること。

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

### 5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

| 製品名                        | 包装形態  | 内容量(重量、容量又は個数等) |
|----------------------------|-------|-----------------|
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>12.5mg「トーワ」 | PTP包装 | 100錠            |
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>15mg「トーワ」   | PTP包装 | 100錠、500錠       |
|                            | バラ包装  | 500錠            |
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>25mg「トーワ」   | PTP包装 | 100錠、500錠       |
|                            | バラ包装  | 500錠            |
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>50mg「トーワ」   | PTP包装 | 100錠            |

7. 容器の材質

| 製品名                        | 包装形態  | 材質                           |
|----------------------------|-------|------------------------------|
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>12.5mg「トーワ」 | PTP包装 | PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔           |
|                            |       | ピロー(乾燥剤入り) : アルミ・ポリエチレンラミネート |
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>15mg「トーワ」   | PTP包装 | PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔           |
|                            |       | ピロー(乾燥剤入り) : アルミ・ポリエチレンラミネート |
|                            | バラ包装  | 瓶、蓋(乾燥剤入り) : ポリエチレン          |
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>25mg「トーワ」   | PTP包装 | PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔           |
|                            |       | ピロー(乾燥剤入り) : アルミ・ポリエチレンラミネート |
|                            | バラ包装  | 瓶、蓋(乾燥剤入り) : ポリエチレン          |
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>50mg「トーワ」   | PTP包装 | PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔           |
|                            |       | ピロー(乾燥剤入り) : アルミ・ポリエチレンラミネート |

8. 同一成分・同効薬

同一成分：トレドミン錠 12.5mg、トレドミン錠 15mg、トレドミン錠 25mg、トレドミン錠 50mg  
 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等

9. 国際誕生年月日

1996年12月6日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| 製品名                        | 製造販売承認年月日  | 承認番号             | 備考 |
|----------------------------|------------|------------------|----|
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>12.5mg「トーワ」 | 2011年1月14日 | 22300AMX00179000 |    |
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>15mg「トーワ」   | 2008年3月14日 | 22000AMX01309000 |    |
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>25mg「トーワ」   | 2008年3月14日 | 22000AMX01310000 |    |
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>50mg「トーワ」   | 2011年1月14日 | 22300AMX00177000 |    |

11. 薬価基準収載年月日

| 製品名                        | 薬価基準収載年月日  | 備考 |
|----------------------------|------------|----|
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>12.5mg「トーワ」 | 2011年6月24日 |    |
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>15mg「トーワ」   | 2008年7月4日  |    |
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>25mg「トーワ」   | 2008年7月4日  |    |
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>50mg「トーワ」   | 2011年6月24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(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 製品名                        | HOT 番号    | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード                         | レセプト電算コード                               |
|----------------------------|-----------|---|---|
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>12.5mg「トーワ」 | 120553401 | 1179040F3015<br>(統一名)<br>1179040F3120<br>(個別) | 622889500<br>(統一名)<br>622055301<br>(個別) |
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>15mg「トーワ」   | 118686401 | 1179040F1012<br>(統一名)<br>1179040F1110<br>(個別) | 622889300<br>(統一名)<br>620008094<br>(個別) |
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>25mg「トーワ」   | 118691801 | 1179040F2116                                  | 620008104                               |
| ミルナシプラン塩酸塩錠<br>50mg「トーワ」   | 120554101 | 1179040F4011<br>(統一名)<br>1179040F4119<br>(個別) | 622889600<br>(統一名)<br>622055401<br>(個別) |

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

---

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 12.5mg)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 15mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 25mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 50mg)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 12.5mg)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 15mg)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 25mg)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 50mg)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 12.5mg)
- 10) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 50mg)
- 11) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 15mg)
- 12) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 25mg)
- 13) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 12.5mg)
- 14) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 15mg)
- 15) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 25mg)
- 16) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 50mg)
- 17) 前田 彰ほか：診療と新薬, 45(6), p.591 (2008)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II . 参 考 資 料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 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

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>



製造販売元

**東和薬品株式会社**

大阪府門真市新橋町2番11号